

# **PROTOCOALE DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT ÎN HEMATOLOGIE**

**Institutul Oncologic “Ion  
Chiricuță” Cluj-Napoca, Secția  
Hematologie**

**2012**

## **Sub redactia Conf. Dr Andrei Cucuianu**

**Au contribuit (in ordine alfabetica):**

**Conf Dr. Anca Bojan**

**Dr Delia Dima**

**Dr Ioana Frînc**

**Asist Univ Dr Andrada Parvu**

**Conf Dr Mariana Pațiu**

**Prof Dr. Ljubomir Petrov**

**Dr Cristina Selicean**

**Asist Univ Dr Tunde Török**

**Sef Lucr Dr Laura Urian**

**Dr Anca Vasilache**

**Corespondenta:**

**acucuianu@yahoo.com**

**hemato@iocn.ro**

## Cuprins

1. Protocol de Functionare Laborator Clinic (Mariana Patiu, Cristina Selicean)
2. Leucemii Acute (Andrei Cucuianu)
3. Leucemia Mieloida Cronica (Ljubomir Petrov)
4. Bolile Mieloproliferative Cronice Bcr-Abl Negative (Laura Urian)
5. Sindroamele Mielodisplazice (Andrei Cucuianu)
6. Anemia Aplastica (Ljubomir Petrov, Delia Dima)
7. Limfomul Hodgkin (Anca Vasilache, Delia Dima)
8. Limfoamele Non-Hodgkin (Tunde Torok)
9. Leucemia Limfatica Cronica (Anca Bojan)
10. Leucemia cu Celule Paroase (Laura Urian)
11. Mielomul Multiplu (Anca Bojan)
12. Macroglobulinemia Waldenstrom (Anca Vasilache)
13. Anemia Feripriva (Andrada Parvu)
14. Anemia Megaloblastica (Andrada Parvu)
15. Anemia Hemolitica Autoimuna (Andrada Parvu)
16. Purpura Trombocitopenica Imuna (Andrei Cucuianu)
17. Purpura Trombotica Trombocitopenica (Andrei Cucuianu)
18. Hemofilii (Andrei Cucuianu)
19. Protocol Transfuzii (Andrei Cucuianu)
20. Neutropenii Febrile (Delia Dima)
21. Tulburari Hidro-Electrolitice (Delia Dima)
22. Protocol Urgente Hematologice (Delia Dima)
23. Protocol Durere (Ioana Frînc)

# 1. PROTOCOALE LABORATOR ANALIZE MEDICALE - HEMATOLOGIE

## 1.1. RECOLTAREA PRODUSELOR PATOLOGICE

### 1.1.1. MATERIALE NECESARE PENTRU RECOLTARE

1. Scaun/pat de recoltare
2. Manusi chirurgicale;
3. Tampoane de vata;
4. Alcool medicinal;
5. Garou;
6. Ace cu holder
7. Lantete cu varf de 1.9 mm
8. Hartie de filtru
9. Cronometru
10. Vacutainere cu EDTA-K<sub>3</sub> (dop rosu)
11. Vacutainere cu citrat 3,2% (dop verde)
12. Vacutainere pentru VSH cu citrat (dop negru)
13. Vacutainere fara aditiv cu dop alb
14. Recipient pentru sumar de urina
15. Coprorecoltor
16. Stativ pentru vacutainere
17. Lame de sticla

### 1.1.2. RECOLTAREA PROBELOR DE SANGE “CAPILAR”

Sangele capilar poate fi recoltat prin punctie din **pulpa degetului** (pentru *frotiul sanguin*) sau **lobul urechii** (*timp de sangerare*). Recoltarea sangelui capilar comporta urmatoarele etape:

1. Pregatirea psihica a pacientului consta in descrierea gestului si a necesitatii efectuarii acestuia.
2. Se dezinfecteaza cu alcool medicinal tegumentul degetului inelar.
3. Se lasa sa se evapore alcoolul;
4. Se punctioneaza tegumentul cu acul sau cu lanteta printr-o miscare rapida si ferma destul de profund pentru obtinerea spontana a sangelui;
5. Se asteapta sa apara prima picatura de sange care se sterge cu un tampon uscat.
6. Pentru **frotiul de sange capilar** se punctioneaza pulpa degetului inelar sau mijlociu; se recolteaza pe marginea unei lame slefuite o picatura proaspata de sange,
  - lama se aplica pe o alta lama orizontala astfel incit picatura de sange sa se intinda prin capilaritate la marginea de contact dintre cele 2 lame, care fac un unghi de aproximativ 30 de grade;
  - se imprima apoi lamei slefuite o miscare de translatie usoara ceea ce permite sangelui sa se intinda intr-un strat subtire;
  - imediat dupa intinderea frotiului lama se agita pentru uscarea rapida la aer;
  - frotiurile de sange capilar (minimum doua) se realizeaza de catre personalul de la camera de recoltare
  - La sfarsitul recoltarii se realizeaza in fata pacientului inscripționarea frotiurilor.
7. Pentru **timpul de sangerare** se punctioneaza lobul urechii cu lanteta

- se declanseaza cronometru si se culeg picaturile de sange din 30 in 30 de secunde, pe o hartie de filtru prin absorbtie, fara apasare pe incizie,
- sfarsitul sangerarii este marcat de momentul in care nu se mai coloreaza hartia de filtru; se opreste cronometrul si se noteaza timpul.
- Dupa incheierea acestor manopere, se aplica peste locul punctiei un tampon de vata uscat.

### 1.1.3. RECOLTAREA PROBELOR DE SANGE VENOS

1. Se alege prin inspectie **locul punctiei venoase** care se poate aborda cel mai usor:
  - a. Venele de la plica cotului (mediana, basilica sau cefalica),
  - b. Vena radiala;
  - c. Venele de pe fata dorsala a mainii;
  - d. Arcul venos de pe fata dorsala a piciorului.
2. Pacientul trebuie informat despre manopere si necesitatea efectuarii acestora.
3. Membrul superior ales pentru punctie va fi asezat intr-o pozitie comoda atat pentru pacient cat si pentru executant, inclinat in jos, cu pumnul strans;
4. Se aplica garoul si se realizeaza o presiune cu 20 – 30 mmHg mai mica decat presiunea sistolica a pacientului, astfel incat fluxul de sange arterial sa nu fie impiedicat;
5. Durata de aplicarea a garoului **nu trebuie sa depaseasca un minut** (apare riscul rezultatelor eronate prin hemoconcentratie);
6. Se dezinfecteaza tegumentul din dreptul locului ales pentru punctie, printr-o miscare circulara spre exterior;
7. Se intinde cu mana stanga tegumentul zonei de punctie pentru a reduce efectul de “rostogolire” al venei;
8. Se punctioneaza vena introducand acul sub un unghi de 10-20 grade fata de piele avansand pe o distanta de 10 -15 mm pana la patrunderea in lumenul venei;
9. Se introduc in holder pe rand vacutainerele necesare;
10. Se asteapta umplerea vacutainerelor pana la marcaj sub actiunea presiunii negative din interiorul lor;
11. Dupa aparitia fluxului de sange in vacutainer, se elibereaza garoul;
12. In cazul in care fluxul de sange se diminueaza considerabil, garoul se poate strange din nou pentru o perioada scurta de timp;
13. **Ordinea de recoltare a sangelui in vacutainere** este urmatoarea:
  - a. Vacutainer(e) fara anticoagulant sau aditivi (dop alb)
  - b. Vacutainer cu aditivi in ordinea urmatoare:
  - c. Vacutainer cu citrat de sodiu (dop verde)
  - d. Vacutainerele cu EDTA (dop rosu)
  - e. Vacutainerul cu citrat pentru VSH (dop negru), dupa ce garoul a fost complet eliberat.
  - f. Vacutainerele cu anticoagulant / aditivi dupa ce sunt extrase din holder, se rotesc usor 180 grade de 4-5 ori pentru omogenizarea blanda a sangelui cu solutia anticoagulant/ aditivul.
14. La sfarsitul recoltarii, dupa eliberarea presiunii garoului, se extrage acul din vena si se acopera locul punctiei cu un tampon de vata;
15. Dupa oprirea sangerarii la locul punctiei, acesta se acopera cu un plasture.

16. La sfarsitul recoltarii se realizeaza, in fata pacientului, **inscripționarea vacutainerele si celorlalte recipiente cu numele si prenumele pacientului**

#### 17. Consideratii speciale

- a. Daca sunt solicitate **doar analize de coagulare** se recolteaza inaintea vacutainerelor de coagulare 1-2 ml sange intr-o eprubeta de biochimie (cu dop alb) care se arunca, apoi se recolteaza sange in vacutainerele de coagulare
- b. **Nu se recomanda folosirea seringilor pentru recoltare si apoi umplerea vacutainerelor** cu seringă deoarece exista riscul de hemolizare si de perturbare a echilibrului sange-anticoagulant/ aditiv.
- c. Daca pacientul in momentul recoltarii are montat un **cateter venos cu perfuzie iv se recomanda punționarea unei alte vene**, de preferat de la bratul contralateral – se evita astfel riscul de dilutie si de contaminare a sangelui recoltat cu solutia perfuzata
- d. Inaintea folosirii vacutainerelor cu aditivi se loveste usor vacutainerul chiar sub capac pentru a detasa de pe peretii eprubetei sau capacului orice rest de aditiv
- e. Pentru a asigura un raport adecvat sange/ aditiv **se umple eprubeta pana la semn**; in cazul in care aceasta conditie nu a fost indeplinita se evita umplerea fortata cu seringă (datorita riscului de hemoliza ) sau scoaterea capacului vacutainerului si transferarea de sange dintr-un alt vacutainer; se recomanda folosirea unui alt vacutainer; daca apar probleme de recoltare se alege un alt loc de abord si se foloseste un nou echipament.
- f. Pentru a amesteca corect sangele cu aditivul si a evita formarea microtrombilor se efectueaza **5- 6 miscari lente de rotatie ale eprubetei imediat dupa recoltare**; miscarile rapide sau viguroase sunt contraindicate deoarece pot contribui la hemoliza
- g. Daca se recolteaza mai multe probe, se omogenizeaza fara intarziere fiecare proba imediat dupa recoltare
- h. **Eprubetele se aseaza vertical in stativ** cit mai curand dupa recoltare
- i. Sangele se va recolta in recipiente pastrate la temperatura camerei.
- j. Daca accesarea venei s-a realizat cu dificultate sau umplerea eprubetei a fost lenta, se va putea recolta o a doua eprubeta dupa restabilirea fluxului sangvin sau se va punționa o alta vena
- k. Nu se va scoate acul din vena atata timp cat tubul este atasat la holder
- l. Nu se va indeparta prematur vacutainerul intrucat aceasta manevra precipita intrarea aerului in vacutainer si lezarea eritrocitelor
- m. Se va evita evacuarea fortata a sangelui din vacutainer
- n. **Se va astepta coagularea completa inaintea centrifugarii**

#### 1.1.4. RECOLTAREA URINII PENTRU EXAMENT COMPLET DE URINA

1. Se efectueaza igiena regiunii genitale de catre personalul medical sau pacient dupa instruire.
2. Se recolteaza prima urina de dimineata.
3. La femei se va evita recoltarea urinii in perioada menstruală sau se foloseste tampon intravaginal.
4. Se foloseste un recipient special pentru recoltarea urinii.
5. Proba va fi **identificata** de catre asistentul care preia proba de la pacient.

### **1.1.5. RECOLTAREA MATERII FECALE PENTRU DEPISTAREA HEMORAGIILOR OCULTE**

1. Proba se recolteaza intr-un recipient uscat, un **container curat de unica utilizare din material plastic;**

## 1.2. LISTA INVESTIGATII CU TIMP DE ELIBERARE REZULTATE

<b>HEMATOLOGIE</b>		<b>Durata de la primirea probei pana la eliberarea rezultatului<sup>6</sup></b>
1.	<b>Hemoleucogramă completă</b> - hemoglobină, hematocrit, număr eritrocite, număr leucocite, număr trombocite, formulă leucocitară, indici eritrocitari , indici trombocitari – analizor	<b>4 ore</b> <b>10 minute- urgente</b>
2.	<b>Examen citologic al frotiului sanguin - microscopie</b>	<b>4 ore</b> <b>30 minute- urgente</b>
3.	<b>Numaratoare Reticulocite</b>	<b>4 ore</b> <b>30 minute- urgente</b>
4.	<b>Concentrat leucocitar</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute - urgente</b>
5	<b>Estimare numar trombocite, leucocite pe frotiu</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute - urgente</b>
6	<b>Demonstrarea falsei trombocitopenii induse de EDTA<sup>4</sup></b>	<b>4 ore</b>
7	<b>Timp Quick, activitate de protrombină</b>	<b>4 ore</b> <b>30 minute- urgente</b>
8	<b>APTT</b>	<b>4 ore</b> <b>30 minute- urgente</b>
9	<b>INR (International Normalised Ratio)</b>	<b>4 ore</b> <b>30 minute- urgente</b>
10	<b>D-dimeri</b>	<b>4 ore</b> <b>30 minute- urgente</b>
11	<b>Timp de singerare</b>	<b>10 minute</b>
12.	<b>VSH</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
13.	<b>Test Ham</b>	<b>4 ore</b>
14.	<b>Rezistenta globulara</b>	<b>24 ore</b>
<b>BIOCHIMIE</b>		
15.	<b>Acid uric seric</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
16.	<b>Creatinină serică</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
17.	<b>Calciu ionic seric</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
18.	<b>Calciu seric total</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
19.	<b>Magneziemie</b>	<b>4 ore</b>



		<b>60 minute- urgente</b>
20.	<b>Sideremie</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
21.	<b>Glicemie</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
22.	<b>Colesterol seric total</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
23.	<b>Trigliceride serice</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
24.	<b>Uree</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
25.	<b>Feritina serica<sup>3</sup></b>	<b>4 zile<sup>3</sup></b>
26.	<b>Proteine totale serice</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
27.	<b>TGO</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
28.	<b>TGP</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
29.	<b>Fosfatază alcalină</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
30.	<b>LDH</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
31.	<b>Bilirubină totală</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
32.	<b>Bilirubină directă</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
33.	<b>IgA, seric</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
34.	<b>IgM seric</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
35.	<b>IgG seric</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
36.	<b>Examen complet de urină (sumar + sediment)</b>	<b>4 ore</b> <b>60 minute- urgente</b>
37.	<b>Hemosiderinurie</b>	<b>4 ore</b>
38.	<b>Reactia Gregersen</b>	<b>4 ore</b>
	<b>CITOLOGIE - CITOCHIMIE</b>	
39.	<b>Citodiagnostic lichid punctie (medulara, ganglionara, lichid ascitic, pleural, LCR etc)<sup>1,2</sup></b>	<b>24 ore<sup>1</sup></b> <b>2 ore – urgente<sup>2</sup></b>
40.	<b>Reactia peroxidaze</b>	<b>24 ore</b>
41.	<b>Reactia Perls</b>	<b>24 ore</b>

- <sup>1</sup> -24 ore din momentul inceperii examinarii citologice, in functie de numarul solicitarilor; **rezultat scris**
- <sup>2</sup> -2 ore pentru urgente; **rezultat verbal**
- <sup>3</sup> -se lucreaza doar **joi/vineri** din motive dependente de numarul redus al solicitarilor
- <sup>4</sup> -necesita minimum 3 hemograme efectuate la interval de 1 ora intre ele si examinarea microscopica a minimum 4 frotiuri sanguine
- <sup>5</sup> - pentru pacientii din ambulator
  - tarifele sunt stabilite anual de serviciul contabilitate al Institutului Oncologic I Chiricuta Cluj Napoca si listele respective sunt afisate la secretariat si la laborator
- <sup>6</sup> -eliberarea rezultatelor pentru probele trimise ca “urgente” depinde de momentul primirii probei, de timpul efectiv de executate a testului si de numarul solicitarilor de acest fel

## 2. LEUCEMII ACUTE

**2.1. DEFINITIE, CLASIFICARE.** Leucemiile acute (LA) sunt un grup heterogen de afectiuni maligne ale celulei stem hematopoietice caracterizate prin proliferarea si acumularea unor clone de celule imature (blastice) asociata cu un sindrom de insuficienta medulara (anemie, neutropenie, trombocitopenie).

In functie de originea clonei maligne, se disting doua categorii mari de LA: leucemii acute limfoblastice (LAL) si leucemii acute mieloide (LAM). Axista si rare cazuri de LA bifenotipice, cu trasaturi atat de LAM cat si de LAL.

Exista mai multe clasificari ale LA, urmatoarele fiind folosite mai des in practica curenta:

**2.1.1. Clasificarea LAL.** LAL se clasifica dupa criteriile imunofenotipice:

1. LAL de linie B (70-80% din cazuri)
  - proB – HLA-DR+, TdT+, CD19+, uneori CD34+
  - comuna – HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD10+
  - preB – HLA-DR+, TdT+, CD19+, CD10+/-, IgM citoplasmatic (cIgM) +
  - B “matur” (Burkitt) – HLA-DR+, CD19+, CD20+/-, CD10+/-, IgM de suprafata (sIgM) +
2. LAL de linie T (20-30% din cazuri)
  - PreT – TdT+, CD3+, CD7+
  - T “matur” – TdT+, CD3+, CD1a/2/3+, CD5+ (11% din copii, 17% din adulti)

**2.1.2 Clasificarea LAM.** In cazul LAM se utilizeaza in mod curent clasificarea OMS (WHO) 2008, care ia in considerare criteriile morfologice, citogenetice si de genetica moleculara. Totusi, inca se mai foloseste si clasificarea morfologica FAB, in special in cazurile in care lipseste posibilitatea efectuarii examenelor citogenetice/moleculare.

### 1. Clasificarea OMS (WHO) a LAM:

- LAM cu anomalii citogenetice recurente
  - LAM cu t(8;21)
  - LAM cu eozinofilie si inv16 sau t(16;16)
  - Leucemia acuta promielocitara cu t(15;17)
  - LAM cu anomalii ale cromozomului 11q23
  - Entitati provizorii definite molecular :
    - LAM cu NPM1 mutant
    - LAM cu CEPBA mutant
    - LAM cu FLT3 mutant
- LAM cu modificari asemanatoare sindromului mielodisplazic (SMD)
  - Dupa sindrom mielodisplazic (SMD)
  - Fara SMD anterior
- LAM legat de chimio/radioterapie anterioara
  - Dupa agenti alkilanti/radioterapie
  - Dupa inhibitori de topoisomeraza-2
- LAM neclasificate altfel
  - LAM cu diferentiere minima (corespunzand tipului FAB M0)
  - LAM fara maturatie (corespunzand M1)
  - LAM cu maturatie (corespunzand M2)
  - LAM mielo-monocitica (corespunzand M4, M5)
  - Eritroleucemia (M6)

- Leucemia acuta megacariocitara (M7)
- Sarcomul granulocitic

## 2. Clasificarea FAB a LAM.

- M0 = citologic neidentificabilă; apartenența de linia mieloidă poate fi stabilită doar la analiza imunofenotipică
- M1 = mieloblastică fără diferențiere
- M2 = mieloblastică cu diferențiere (peste 10% componentă granulocitară maturativă)
- M3 = promielocitară  
M3v = promielocitară, varianta hipogranulară
- M4 = mielomonoblastică: componentă monocitară (monoblaști - monocite) >20% în măduvă.  
M4Eo = varianta cu eozinofilie
- M5 = monoblastică: componenta monocitară >80%  
M5a = monoblastică: monoblaști >80% din componenta monocitară  
M5b = monoblastică cu diferențiere: monoblaști <80% din componenta monocitară
- M6 = eritroleucemia acută (Di Guglielmo): eritroblaștii reprezintă >50% din celulele medulare; mieloblaști >30% din celulele medulare non-eritroide.
- M7 = LA megacarioblastică (sau mielofibroza acută). Megacarioblaștii nu pot fi identificați cu precizie decât prin evidențierea de markeri plachetari imunologici (CD61, CD41) sau ultrastructurali (la microscopie electronică).

## 2.2. PROTOCOL INVESTIGATII IN LEUCEMIILE ACUTE

### 2.2.1. Investigatii la diagnostic

1. Citologie, imunologie - sange periferic
  - hemograma
  - tablou sanguin
  - reticulocite
  - ± citochimie – Perox, PAS
  - imunofenotipizare - citometrie in flux
  - tipaj HLA – la pacient si la posibili donatori de celule stem (frati, surori)
2. Citologie, imunologie – maduva osoasa
  - aspirat medular
  - citochimie
  - ± citometrie de flux
  - biopsie osteo-medulara
    - in caz de punctie alba sau neconcludenta
    - daca se impune imunohistochimie (in lipsa citometriei in flux)
3. Citogenetica - cariotip – preferabil din aspirat medular
4. Biologie moleculara – se indica in general in caz de cariotip normal:
  - de rutina:
    - mutatiile NPM1 si FLT3 in LAM cu cariotip normal
    - BCR-ABL in cazul LAL Philadelphia pozitiva
  - exceptional se pot indica alti markeri moleculari, in cazuri individuale pentru confirmarea sau infirmarea unui examen citogenetic neconcludent
3. Biochimie

- uzuale – ASAT/ALAT, Bilirubina, Azot, Creatinina, Glicemie
  - acid uric
  - LDH
  - ionograma (Na, K, Ca, P)
  - Procalcitonina in caz de febra cu culturi negative
4. Hemostaza
- TQ, APTT, Fibrinogen, PDF
5. Imagistica
- Rx/rgr torace
  - Ecocardiografie (fractie de ejectie)
  - CT, RMN – la indicatie
6. Examen lichid cefalorahidian (in caz de LAL sau LAM4,5)
7. Bacteriologie
- hemoculturi >37,8°C (temperatura periferica corespunzand unei temperature centrale de 38,3°C)
  - exudat faringian, examen sputa, urocultura, coprocultura (in caz de simptomatologie sugestiva ± febra)

### **2.2.2. Investigatii pe parcursul tratamentului – perioada de aplazie**

1. Hematologie – sange periferic
- hemograma la 2-3 zile (sau altfel, la indicatie)
  - tablou sanguin – la sfarsitul perioadei de aplazie (L>1000), sau altfel, la indicatie
2. Hematologie – maduva osoasa
- aspirat medular – la sfarsitul perioadei de aplazie, in caz de hemograma normala, tablou sanguin normal (fara blasti)
3. Biochimie
- uzuale, LDH, acid uric – o data pe saptamana sau mai des, la indicatie
  - ionograma - o data pe saptamana sau mai des, la indicatie
  - procalcitonina in caz de febra cu culturi negative
4. Hemostaza
- la indicatie
5. Imagistica – RX, Eco, CT, RMN - la indicatie
6. Bacteriologie
- hemoculturi – ascensiune febrile >37,8°C (temperatura periferica corespunzand unei temperature centrale de 38,3°C), repetat daca persista febra > 72 ore sub tratament antibiotic
  - exudat faringian, examen sputa, coproculturi, etc la indicatie
  - culture cateter – intotdeauna la suprimarea cateterului
  - test Galactomannan in caz de suspiciune aspergiloza

### **2.2.3. La sfarsitul tratamentului de inductie**

1. Hematologie
- hemograma
  - tablou sanguin
  - medulograma
  - imunofenotipare, in cazuri selectionate, mai ales in LAL in caz de suspiciune a persistentei unui procent <5% de limfoblasti

2. Citogenetica - cariotip - in caz ca criteriile periferice si medulare de remisiune completa sunt indeplinite
3. Biologie moleculara – in caz ca exista un marker initial cuantificabil – de exemplu BCR-ABL

#### **2.2.4. La sfarsitul tratamentului**

1. Citologie, imunologie
  - hemograma
  - tablou sanguin
  - medulograma
  - citometrie in flux – se poate face in LAL pentru aprecierea bolii minime reziduale
4. Citogenetica – cariotip
5. Biologie moleculara – daca exista un marker initial (cuantificabil sau necuantificabil). In cazul anomalilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare si pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

#### **2.2.5. In caz de resuta** – repetarea protocolului de investigatii de la DIAGNOSTIC

### **2.3. PROTOCOL TRATAMENT**

#### **2.3.1. Masuri generale**

1. Izolarea pe cat posibil a pacientului intr-un salon cu cat mai putine paturi, de preferinta 1 pat.
2. Mentinerea igienei personale – instruire pacient si personal mediu.
3. Suprimarea periajului dentar. Inlocuirea cu bai de gura si gargarisme cu solutii antiseptice (de 3-4 ori pe zi).
4. Limitarea pe cat posibil a vizitelor apartinatorilor si personalului non-medical ; Nu recomandam interzicerea totala a vizitelor apartinatorilor, dar acestia trebuie sa urmeze cu strictete masurile igienice (masca, sosoni, halat).
5. Evitarea alimentelor aduse din afara sectiei.
6. Instalarea unui cateter central in caz ca se preconizeaza chimioterapie agresiva ; toaleta regulata a cateterului efectuata de personalul sectiei.
7. In caz de neutropenie sub 1000/ $\mu$ l, utilizarea mastilor de catre toti cei care viziteaza pacientul (inclusiv medici, personal mediu).
8. Evitarea plasarii unor pacienti cu infectii contagioase in acelasi salon cu pacientii cu LA.

#### **2.3.2. Transfuzii (vezi si Capitolul 19 “Protocol Transfuzii”)**

1. Utilizarea exclusiv a concentratelor de elemente sanguine, nu a sangelui integral.
2. Transfuziile de masa eritrocitara : indicate la Hgb<8g/dl, sau intre 8 si 10g daca exista indicatie speciala
3. Transfuziile de masa trombocitara : indicate la Tr<10.000/mmc, sau la valori mai mari daca ezista sindrom hemoragipar. \* Data fiind incertitudinea obtinerii la timp a preparatelor de concentrate trombocitare, se accepta si comanda de masa trombocitara la valori in jurul celei de 20.000/mmc, chiar si in lipsa hemoragiilor, la indicatia medicului.
4. Transfuziile de plasma : indicate in caz de coagulopatie de consum

5. Transfuziile de masa leucocitara: in caz de neutropenie  $<500/\text{mmc}$ , cu febra rezistenta la antibioterapie tintita conform antibiogramei.

### 2.3.3. Antibioterapie (vezi descriere pe larg in Capitolul 20, "Neutropeniile febrile")

1. Tratament preventiv : incepand din ziua 1 a chimioterapiei, in absenta febrei sau infectiilor manifeste
  - a. Ciprofloxacina 500mg la 12h p.o.
  - b. Fluconazol 100 mg la 12 h p.o.
2. Febra  $>38^{\circ}\text{C}$  sau hipotermie ( $T < 35^{\circ}\text{C}$ )
  - a. Hemoculturi, exudat faringian, urocultura, cultura sputa, etc
  - b. Antibioterapie empirica cu spectru larg :
    - Cefalosporina generatie III (ceftazidim, cefoperazona) 2g la 6-8h + aminoglicozid (amikacin 15-20mg/kg, gentamicin 2-5mg/zi)
    - *sau*
    - Tazobactam 4.5g la 6 ore
    - Fluconazol 400mg/zi i.v (de preferinta) sau p.o.
    - Se ia in considerare introducerea unui antibiotic specific pentru anaerobi (metronidazol 1-2g pe zi, i.v., clindamicina 2 x 300mg/zi, i.v.)
3. Daca febra persista la 48h, fara culturi pozitive
  - Carbapenem (meropenem 1g la 8 ore, imipenem 1-2g la 8 h)
  - Daca exista suspiciunea pentru o infectie stafilococica se adauga glicopeptid (vancomicina 500mg-1g/12h sau teicoplanina 400mg/zi)
  - Se ia in considerare schimbarea tratamentului antifungic cu introducerea de voriconazol 2 X 200mg pe zi sau caspofungin 50 mg pe zi)
4. Daca culturi pozitive antibioterapia se va modifica in functie de antibiograma.
5. Situatii speciale – descrise pe larg in Capitolul 20, "Neutropeniile febrile"

### 2.3.4. Factori de crestere

1. G-CSF,  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ , practic o seringa preumpluta de  $300\mu\text{g}$  la cei cu greutate mica/medie si o seringa preumpluta de  $480\mu\text{g}$ , s.c. se va adauga in caz ca protocolul folosit specifica acest lucru (ca de exemplu in protocolul FLAG), sau in celelalte cazuri daca exista neutropenie severa ( $<500/\mu\text{l}$ ) cu febra peste  $38^{\circ}\text{C}$ , pana la cresterea neutrofilelor peste  $1000/\mu\text{l}$ .

## **2.3.5. PROTOCOL CHIMIOTERAPIE LEUCEMII ACUTE LIMFOBLASTICE (LAL)**

### **2.2.5.1 Protocoale de prima linie - sub 65 ani**

#### **2.3.5.1.1 – Protocol Hoelzer adaptat**

##### **1. Inducere I.**

Vincristin (iv) – 2mg, zilele 1, 8, 15, 22  
Doxorubicin (iv, 30 min), 25 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1, 8, 15, 22  
L-Asparaginaza (iv, 30 min), 5 000 IU/m<sup>2</sup>, zilele 15,17,19,21,23,25,27  
Prednison (po) 60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-28, apoi reducerea treptata a dozelor  
Methotrexate (intratecal) - 15 mg, ziua 1

##### **2. Inducere II.**

Cyclophosphamide (iv) - 650 mg/m<sup>2</sup>, zilele 29, 43, 57  
Cytarabine (iv, 1 h) - 75 mg/m<sup>2</sup>, zilele 31-34, 38-41, 45-48, 52-55  
6-Mercaptopurine (po) - 60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 29-57  
Methotrexat (intratecal) – 15 mg, zilele 31, 38, 45, 52

##### **3. Consolidare I. (HDARAC+Doxo) + (HDMTX+Asp+6MP)**

Cytarabine (iv, 3 h, la 12 ore) - 1 000 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-4  
Doxorubicin (iv, 30 min) – 30 mg/m<sup>2</sup>, zilele 3-5  
- apoi, dupa recuperarea hematologica:  
Methotrexat (iv, 24 h) - 1 500 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1, 15 + Leucovorin (iv, la 24 ore de la inceperea MTX) – 6 doze la interval de 6 ore  
L-Asparaginase (iv, 30 min) - 10 000 U/m<sup>2</sup>, zilele 2,16  
6-Mercaptopurine (po) - 25 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5, 15-19

##### **4. Reinducere I.**

Vincristin (iv) – 2mg, zilele 1, 8, 15, 22  
Doxorubicin (iv, 30 min) - 25 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1, 8, 15, 22  
Prednison (po) 60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-28, apoi reducerea treptata a dozelor  
MTX 15 mg + Cytarabina 50 mg + Dexametazona 4 mg (intratecal) – ziua 1

##### **5. Reinducere II.**

Cyclophosphamida (iv) - 650 mg/m<sup>2</sup>, ziua 29  
Cytarabina (iv, 1 h) - 75 mg/m<sup>2</sup>, zilele 31-34, 38-41  
6-Thioguanina (po) - 60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 29-57  
MTX 15 mg + Cytarabina 50 mg + Dexametazona 4 mg (intratecal) – z. 29

##### **6. Consolidare II. (Etopozid + Ara-C) + (Ciclofosfamida + Ara-C)**

Etopozid (iv, 1 h) - 100 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5  
Cytarabine (iv, 1 h) - 150 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5  
- apoi, dupa revenirea hematologica  
Cyclophosphamide (iv) - 1 000 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1  
Cytarabine (iv, 24 h) - 500 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1  
MTX 15 mg + Cytarabina 50 mg + Dexametazona 4 mg (intratecal) – ziua 1

##### **7. Intretinere – pana la 30 luni (2,5 ani) de la obtinerea remisiunii complete.**

- 6-Mercaptopurine (po) - 60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5  
- Metotrexat (po) – 12,5 mg/m<sup>2</sup>, ziua 6



### 2.3.5.1.2. – Protocol HyperCVAD

#### 1. Ciclul A.

Ciclofosfamida (iv, 3h, la 12 ore) – 300mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,2,3 (in total 6 doze)  
Metotrexat (it) – 15 mg, ziua 2  
Doxorubicina (iv, 30min) – 50mg/m<sup>2</sup>, ziua 4  
Vincristin (iv) – 2mg, zilele 4,11  
Dexametazona (iv sau po) – 40mg zilele 1-4 si 11-14  
Cytarabina (it) - 70mg, ziua 7

#### 2. Ciclul B

Metotrexat (iv, 24h) – 1000mg/m<sup>2</sup>, ziua 1  
Leucovorin (iv, la 24 ore de la inceperea MTX) – 6 doze la interval de 6 ore  
Cytarabina (iv, 2 ore, la 12 ore) – 3000mg/m<sup>2</sup>, zilele 2,3 (in total 4 doze)

In total 8 cicluri (4A + 4B)

#### 3. Intretinere – POMP

Vincristin (iv) - 2mg, ziua 1  
Prednison (po) – 60mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5  
6-Mercaptopurina (po) – 60mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5, 8-12, 15-19, 22-26  
Metotrexat (po) – 12,5mg/m<sup>2</sup>, zilele 6,13,20,27

Repetat la 28 zile, pana la 30 luni (2,5 ani) de la obtinerea remisiunii complete

### 2.2.5.2. LAL recidive – sub 65 ani

#### 2.3.5.2.1. Protocoale “de salvare”:

##### 1. Protocol bazat pe asocieri cu Metotrexat “high-dose”

###### Bloc A :

- Vincristin 2 mg i.v. ziua 1
- Metotrexat 3000mg/m<sup>2</sup> perf. continua 24 ore sau perfuzie 3 h, ziua 1 + leucovorin 6 doze (50mg la 6 ore) la 24 ore de la inceperea MTX
  - in cazul tratamentelor cu MTX high-dose (>3000mg/m<sup>2</sup>) este necesara masurarea concentratiei serice de MTX (“metotrexinemia”). Valorile recomandate sunt:
    - <5-10µmol/L la 24 ore de la administrare
    - <0,5-1µmol/L la 48 ore de la administrare
    - <0,2 10µmol/L la 72 h de la administrare
  - in caz de valori mai mari ale metotrexinemiei, se suplimenteaza leucovorin in doza dubla, se continua hidratare, alcalinizare
- Ifosfamida 800mg/m<sup>2</sup> i.v. (1h) + Mesna, zilele 1-5
- Etopozid 100mg/m<sup>2</sup> i.v. (1h), zilele 4,5
- Cytarabina 150/m<sup>2</sup> la 12 ore, i.v. (1h), zilele 4,5
- Dexametazona 10mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5
- MTX 15mg + Ara-C 50mg + Dexametazona 8 mg, i.t., zilele 1,5

**Bloc B :**

- Vincristin 2 mg i.v. ziua 1
- Metotrexat 3000mg/m<sup>2</sup> perf. cont., ziua 1 + leucovorin 6 doze la 24 ore de la inceperea MTX
- Ciclofosfamida 200mg/m<sup>2</sup> i.v. (1h), zilele 1-5
- Doxorubicin 25mg/m<sup>2</sup> i.v. zilele 4-5
- Dexametazona 10mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5
- MTX 15mg + Ara-C 50mg + Dexametazona 8 mg, i.t., zilele 1,5

**Bloc C :**

- Vindezina 3 mg i.v. ziua 1
- Cytarabina 2000mg/m<sup>2</sup> la 12 ore, i.v., (1h)
- Etopozid 150mg/m<sup>2</sup> i.v. (1h) zilele 3-5
- Dexametazona 10mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5

**2. In caz de recidiva LAL cu celule T – Nelarabina**

- Nelarabina 1,5g/m<sup>2</sup> zilele 1,3,5 repetat pana la 6 cure

**3. Alte protocoale de « salvare »****- High dose Ara-C + mitoxantrona**

- Cytarabina 3g/m<sup>2</sup> zilele 1-5
- Mitoxantrona 80mg/m<sup>2</sup> ziua 3

**2.2.5.3. Protocol LAL-Philadelphia (BCR-ABL) pozitive****1. Protocol japonez :****Inducere**

- Vincristin 2mg i.v zilele 1,8,15,28
- Adriblastin 30mg/m<sup>2</sup>, perf i.v., zilele 1-3
- Ciclofosfamida 1200mg/m<sup>2</sup>, perf i.v. 3h, ziua 1
- Dexametazona 8mg/m<sup>2</sup> i.v/i.m, zilele 1-28
- **Imatinib 600mg p.o. zilele 8-63**
- MTX 15mg, ARA-C 50mg, Dexa 8mg i.t. ziua 29

**Consolidare 1**

- MTX 1g/m<sup>2</sup>, perf cont. 24 h, ziua 1
- Citozinarabinozid 2g/m<sup>2</sup>, perf i.v. 3 h la 12h zilele 2-3 (in total 4 doze)
- Dexametazona 8mg/m<sup>2</sup> zilele 1-3
- MTX 15mg, ARA-C 50mg, Dexa 8mg i.t. ziua 1

**Consolidare 2**

- Imatinib 600 mg p.o. zilele 1-28
- MTX 15mg, ARA-C 50mg, Dexa 8mg i.t. ziua 1

**Curele consolidare 1 si consolidare 2 se administreaza alternativ, de 4 ori fiecare (in total 8 cure)**

**Intretinere** - Imatinib 600mg/zi, a la longue

## **2. HyperCVAD + imatinib:**

- **HyperCVAD cum a fost descris mai sus (4A + 4B), dar se adauga Imatinib 400mg/zi in zilele 1-14 ale fiecarui ciclu.**
- **Intretinere**
  - VCR 2mg ziua 1 + Prednison 100mg/m<sup>2</sup> zilele 1-5 ale fiecarei luni + Imatinib 600mg/zi, timp de 2 ani.
  - Continuat apoi cu Imatinib 600mg/zi a la longue, sau transplant allogenetic la cei cu donator familial.

## **3. LAL Ph+, alternativa la persoane in varsta, sau cu comorbiditati**

- **Imatinib 600-800mg pe zi + Prednison 1mg/kg 30 zile**, apoi continuat cu
- **Imatinib 600-800 mg/zi** (doza maxima tolerata) a la longue

## **4. LAL Ph+, recidiva dupa un regim prezentat anterior**

- **Dasatinib 140mg/zi + corticoizi**

### **2.3.5.4. LAL - Protocol tratament LAL la persoane in varsta > 65 ani**

#### **1. Inducere**

- Vincristin 2mg i.v zilele 1,8,15,28
- Adriblastin 25mg/m<sup>2</sup>, perf i.v., zilele 1,8,15,28
- Dexametazona 8mg/m<sup>2</sup> i.v/i.m, zilele 1-28
- MTX 15mg i.t. ziua 1

#### **2. In caz de raspuns complet, aceeasi schema repetata la 35-42 zile, inca 3-5 cicluri**

#### **3. Intretinere cu Purinethol si MTX p.o. pana la 2 ani**

*\*Alternativ, la cererea pacientului sau familiei (dupa explicarea amanuntita a riscurilor implicate) se utilizeaza protocolul standard pentru persoanele <65 ani.*

### **2.3.5.5. LAL – Criterii de remisiune completa**

- Pacient asimptomatic
- Fara adenopatii/organomegalii
- Neutrofile > 1500/mm<sup>3</sup>; Trombocite >100.000/mm<sup>3</sup>, Hgb>10g/dl
- Fara blasti in sangele periferic
- Blasti medulari <5%; daca intre acesti 5% exista blasti cu caractere morfologice sau citochimice de limfoblasti, nu este remisiune completa
- Fara anomalii citogenetice

### **2.3.5.6. Allo-Transplantul de celule stem (allo-TCS) in LAL**

1. In general se indica la pacientii <60 ani, in a doua remisiune completa – dupa tratamentul primei recidive

2. Exceptii in care TCS se indica in prima remisiune:

- LAL Ph+
- LAL non-Ph+ cu factori de prognostic negativ:
  - Leucocitoza >40.000/ul la diagnostic
  - Lipsa de raspuns complet la prima linie de tratament

### 2.3.5.7. Auto-transplantul ce celule stem (auto-CSH)

1. Nu este clar beneficiul fata de chimioterapia conventionala
2. Se poate indica la pacienti <60 ani, in situatii in care se indica Allo-TCS dar nu se gaseste donator compatibil

### 2.3.6. PROTOCOL TRATAMENT LEUCEMII ACUTE MIELOIDE (LAM)

#### 2.3.6.1 Protocol standard – sub 65 ani

##### 1. Inducere: IA(DA)/ICE(ADE)

- Idarubicin (iv sau po), 12mg/m<sup>2</sup> zilele 1,3,5 sau Daunorubicin 60mg/m<sup>2</sup> zilele 1-3
- Cytarabina (iv, 24 ore), 100-200mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-7 sau, in lipsa seringii electrice, 100mg/m<sup>2</sup>, perf 3 h x 2/zi, zilele 1-7 (in total 14 doze)
- In caz de lipsa Idarubicin sau Daunorubicin – Doxorubicin (iv, 30min) 30mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-3
- La pacientii cu LAM4 si M5 se poate adauga Etopozid (iv, 30min), 100/m<sup>2</sup>, zilele 1-5

##### \* Protocol alternativ inducere, in lipsa de Cytarabina: ME

- Mitoxantron 10mg/m<sup>2</sup> perf iv 30 min zilele 1-5
- Etopozid 100mg/m<sup>2</sup> perf iv 30 min zilele 1-5

##### 2. Consolidare: HDAC X 4

- Cytarabina (iv 3h, la 12 ore) – 3g/m<sup>2</sup> zilele 1,3,5 (in total 6 doze)
- Se repeta cat mai rapid dupa recuperarea hematologica – 4 cure

##### \*In caz de lipsa de cytarabina, se repeta cure de tip ME

#### 2.2.6.3. Pacienti LAM refractari sau in resuta – sub 65 ani

##### 1. FLAG x 4

- Fludarabina (iv, 30 min) - 25 mg/m<sup>2</sup>, sau *per os*, 40mg/m<sup>2</sup> zilele 1-5
- Cytarabine (iv timp de 4h, la 4h de la Fludarabina) - 2 g/m<sup>2</sup> zilele 1-5
- G-CSF (sc) - 5 mg/Kg, ziua 1- pana la recuperarea neutrofilelor (neutrofile>500/mmc)
- se repeta cat mai rapid dupa recuperarea neutrofilelor – 4 cure

##### 2. FLAG-Ida(Eto) X 4 (se folosesc in caz de pacienti refractari la FLAG)

- Fludarabina (iv, 30 min) - 25 mg/m<sup>2</sup>, sau *per os*, 40mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5
- Cytarabine (iv timp de 4h, la 4h de la Fludarabina) - 2 g/m<sup>2</sup> zilele 1-5
- Idarubicina (iv 30 min sau po) – 10mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,3,5 sau Etopozid 100mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-3
- G-CSF (sc) - 5 mg/Kg, ziua 1- pana la recuperarea neutrofilelor (neutrofile>500/mmc)

##### 3. S-HAM x 4

- Cytarabina (iv 3h, la 12 ore) – 1g/m<sup>2</sup> zilele 1,2,8,9 (in total 8 doze)
- Mitoxantron 10mg/m<sup>2</sup> zilele 2,4,10,11 (in total 4 doze)

#### 4. MEC x 4

- Mitoxantron 6mg/m<sup>2</sup> (i.v. perfuzie 30 min) zilele 1-6
- Etopozid 80mg/m<sup>2</sup> (i.v. perfuzie 30 min) zilele 1-6
- Cytarabina 1g/m<sup>2</sup> (i.v. perfuzie 6h) zilele 1-6

#### 2.3.6.4. LAM promielocitara (LAM3) – orice varsta

##### 1. Tratament de linia 1 - Protocol PETHEMA (adaptat)

###### Inducere:

- Acid all-trans retinoic (ATRA) – 45mg/m<sup>2</sup>, p.o, ziua 1 – pana la remisiune completa

- Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup>, zilele 2, 4, 6, 8

###### Consolidare (3 cicluri de chimioterapie):

- Idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4, urmat, la 28 zile, de:

- Mitoxantron 10mg/m<sup>2</sup> zilele 1-5, urmat la 28 zile de:

- Idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4,

###### Intretinere (la 28 zile de la ultima consolidare) – pana la 2 ani de la debut

- Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup>/zi, p.o. zilele 1-5 ale fiecarei saptamani

- Methotrexate 15mg/m<sup>2</sup>, p.o., ziua 6 a fiecarei saptamani

- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/zi, p.o., zilele 1-15, la 3 luni

**2. Recidive:** Se repeta protocolul de inducere. Eventual se poate adauga trioxid de arsen\* (ATO) dupa urmatoarea schema:

###### Inducere

- Acid all-trans retinoic (ATRA) – 45mg/m<sup>2</sup>, p.o, zilele 1-28

- Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup>, zilele 2, 4, 6, 8

- ATO 0,15mg/kg, IV, zilele 9-36

###### Consolidare – se incepe la 3-4 saptamani de la terminarea inductiei

- Ciclul 1: ATRA 45mg/m<sup>2</sup> + ATO 0,15mg/kg, IV, zilele 1-28

- Ciclul 2: ATRA 45mg/m<sup>2</sup> zilele 1-7, 15-21, 29-35 + ATO zilele 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33

###### Intretinere – la 3-4 sapt de la terminarea consolidarii 2, timp de 2 ani

- Purinethol 50 mg/m<sup>2</sup>/zi, p.o. zilele 1-5 ale fiecarei saptamani

- Methotrexate 15mg/m<sup>2</sup>, p.o., ziua 6 a fiecarei saptamani

- ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/zi, p.o., zilele 1-15, la 3 luni

*\* In prezent ATO nu este disponibil la noi in tara. ATO se poate folosi si ca tratament de prima linie conform schemei de mai sus*

##### 3. Complicatii specifice LAM3.

**a. CID/hiperfibrinoliza.** LAM3 se caracterizeaza printr-un sindrom hemoragic sever, la care contribuie si un proces de hiperfibrinoliza si/sau un sindrom de coagulare intravasculara diseminata (CID).

- Diagnostic:

- Hemoragii cutaneo-mucoase dar si profunde (hematoame, hemoragii interne) uneori asociate cu tromboze

- Trombocitopenie, prelungirea TQ/APTT, scaderea Fbg, cresterea D-dimeri
- Tratament
  - Transfuzii de trombocite si plasma.
  - Inceperea prompta a tratamentului cu ATRA/ATO

**b. Sindromul de diferentiere (SD)** cunoscut si sub numele de sindrom ATRA poate apare in 10-25% din pacientii tratati cu ATRA si/sau ATO. Consta intr-o detresa respiratorie acuta, cu dispnee, tuse, infiltrate pulmonare micronodulare, pleurezie. SD coincide cu inceputul procesului de maturare (diferentiere) a promielocitelor leucemice si se asociaza uneori cu cresterea exploziva a numarului de leucocite.

- Diagnostic SD
  - Clinic: dispnee, tuse, hemoptizii, retentie hidrica, insuficienta respiratorie aparute la 7-12 zile de la inceperea ATRA/ATO
  - Imagistic: infiltrate pulmonare interstitiale, pleurezie, pericardita
  - Hematologic: uneori cresterea rapida a numarului de leucocite
- Tratament SD
  - Adaosul de Idarubicina la debutul ATRA scade riscul de SD
  - Dexametazona 2 x 10mg/zi la primele simptome respiratorii sugestive pt SD.
  - Suplimentarea chimioterapiei (idarubicin, hidroxiuree) in caz de hiperleucocitoza
  - Diuretice dac nu exista hipotensiune

#### **2.3.6.5. Protocol tratament LAM la persoane in varsta (>65 ani)**

1. **Tratament suportiv (transfuzii, antibiotice) ±** (in functie de indicele de performanta, prezenta bolilor asociate, hemograma)
2. **Cytosar 20mg/m<sup>2</sup>, s.c.**, 14-21 zile (in functie de severitatea citopeniilor), repetat la 28-42 zile (in functie de evolutie)
3. Hydrea 1-3g/zi, in caz de hiperleucocitoza
4. In caz de IP-0,1,2, lipsa bolilor asociate, la cererea pacientului sau familiei (dupa explicarea amanuntita a riscurilor implicate)
  - a. Cura de inducere standard (vezi protocol la persoane <65 ani)
  - b. Cura ETI :
    - Etopozid 80mg/m<sup>2</sup> zilele la 12 ore, zilele 1-5
    - Tioguanina 100mg/m<sup>2</sup> la 12 ore, zilele 1-5
    - Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup> zilele 1,3,5
  - c. in caz de remisiune completa – repetarea inca 3 cure

#### **2.3.6.6. LAM – Criterii de remisiune completa**

- Pacient asimptomatic
- Fara adenopatii/organomegalii
- Neutrofile > 1500/mm<sup>3</sup>; Trombocite >100.000/mm<sup>3</sup>, Hgb>10g/dl
- Fara blasti in sangele periferic
- Blasti medulari <5%
- Fara anomalii citogenetice

### **2.3.6.7. Allo-transplantul de celule stem (Allo-TCS)**

1. Se indica in prima remisiune complete, cat mai rapid dupa obtinerea acesteia, la toti pacientii <60 ani, cu donator compatibil, cu urmatoarele exceptii:

- LAM cu cariotip/genetica moleculara favorabile:
  - t(8;21)(q22;q22) – AML-ETO
  - inv16(p13.1q22) sau t(16;16) (p13.1q22) – CBFβ-MYH11
  - t(15;17)(q22;q12) – PML-RARA
  - CEBPA mutant
  - NPM1 mutant in lipsa asocierii cu FLT3-ITD

2. Allo-TCS se indica dupa recidiva (in a doua remisiune completa) si in cazurile cu cariotip-genetica moleculara enumerate mai sus

### **2.3.6.8. Autotransplantul de celule stem (Auto-TCS)**

Nu exista date care sa arate ca auto-TCS ar aduce vreun beneficiu in LAM fata de chimioterapia high-dose de tip HDAC

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma*, 2006 Sep;47(9):1747-53.
2. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*, 2004;103(12):4396-407
3. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*, 2008 Oct 15;112(8):3130-4.
4. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1570-1580
5. NCCN Guidelines Version 2.2011. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
6. NCCN Guidelines Version 2.2011. Treatment of Acute Myeloid Leukemia [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)
7. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009.
9. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2010;115(3):453-74.

### 3. LEUCEMIA MIELOIDA CRONICA (LMC)

#### 3.1. DEFINITIE

Leucemia mieloida cronică (LMC) sau leucemia granulocitară cronică (LGC) este o boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin prezența translocatiei t(9;22)(q34;q11), cunoscută și sub numele de cromozomul Philadelphia sau Ph1 (Ph1 se referă de fapt la aspectul cromozomului 22 apărut în urma translocatiei 9;22) și/sau a rearanjamentului BCR-ABL.

Clinic, LMC se caracterizează prin simptome de ordin general (astenie, rânspirații, etc) și spleno±hepatomegalie.

Hematologic, LMC se caracterizează prin leucocitoză, trombocitoză, deviere la stanga a formulei leucocitare, bazofilie.

Evoluția naturală a bolii este bi sau trifazică.

- Faza cronică
- Faza accelerată
- Faza blastică

#### Criteria de fază blastică

- ≥ 20% blasti în S.P. sau M.O.
- Prezența blastomelor extramedulare
- Grupuri mari de blasti pe BOM

#### Criteria de fază accelerată

- ≥ 15% blasti în S.P.
- ≥ 30% blasti + promielociti în S.P.
- ≥ 20 bazofile în S.P.
- Trombocitopenie ( $<100.000.\text{mm}^3$ ) independentă de tratament
- Evoluție citogenetică clonală (aparitia anomaliilor citogenetice adiționale, +8, Ph1-Ph1, isoq17, etc)

#### ■ Alte trasaturi ce pot sugera progresia spre fază accelerată:

- necesități crescute de chimioterapie
- splenomegalie refractară la tratament
- prezența fibrozei medulare
- ≥ 10 blasti în S.P. sau M.O.
- ≥ 10 bazofile + eozinofile în S.P. sau M.O.
- triada  $L > 50.000 + Ht < 25\% + Tr < 100.000$
- febră și/sau dureri osoase persistente fără altă explicație

### 3.2. PROTOCOL INVESTIGAȚII

#### 3.2.1 Investigații la diagnostic

##### 3.2.1.1. Faza cronică

1. Examen clinic, măsurarea splenomegaliei (în cm sub rebordul costal)
2. Hemograma
3. Examen frotiu periferic
4. Examen aspirat medular (cuplat cu examenul citogenetic)
5. Examen citogenetic
  - cariotip din maduva
  - FISH
6. Genetică moleculară – rqPCR pt gena de fuziune BCR-ABL
5. Biopsie osteomedulară – la cazuri selecționate



6. Biochimie (transaminaze, azot, creatinina, LDH, acid uric)
7. Determinarea HLA
8. Determinarea scorurilor de risc Sokal, Hasford, EUTOS (calcularea scorurilor se poate face online, recomandam site-ul European Leukemia Net ([http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project\\_info/](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/)))

### **3.2.1.2. Faza avansata**

#### **1. Faza accelerata**

- citogenetica din M.O.
- flow citometrie
- citochimie (peroxidaza, TdT)
- analiza mutatiilor punctiforme BCR-ABL

#### **2. Faza blastica**

- citogenetica din M.O.
- flow citometrie
- citochimie (mieloperoxidaza) sange periferic, maduva osoasa
- analiza mutatiilor punctiforme BCR-ABL

### **3.2.2. Investigatii in cursul tratamentului:**

1. Hemoleucograma cu formula leucocitara tot la 2 saptamani pana la obtinerea remisiunii hematologice complete (RHC), apoi tot la 3 luni
- 2 Examen citogenetic tot la 6 luni pana la obtinerea raspunsului citogenetic complet (RCC) apoi o data pe an sau in caz de progresie
3. Examen molecular (rqPCR) - la 3-6 luni
4. Secventierea genei BCR-ABL pentru evidentierea mutatiilor punctiforme
  - In faza cronica: in caz de esec terapeutic sau orice semn de pierdere a raspunsului (hematologic, citogenetic, molecular) sau cresterea transcriptului BCR-ABL cu  $\geq 1$  log)
  - In faza accelerata si puseul blastic

## **3.3. PROTOCOL TRATAMENT**

### **3.3.1. Definitia raspunsului la tratament**

#### **1. Raspuns hematologic complet**

- Splina nepalpabila
- Hb  $> 11$  g%
- L  $< 10.000/\mu\text{l}$
- Tr  $< 450.000/\mu\text{l}$

#### **2. Raspuns citogenetic:**

- a. Raspuns citogenetic complet (RCC): metafaze Ph<sup>1</sup> pozitive 0%
- b. Raspuns citogenetic partial (RCP): metafaze Ph<sup>1</sup> pozitive 1-35%
- d. Raspuns citogenetic minor (RCm): metafaze Ph<sup>1</sup> pozitive  $> 35\%$
- e. Fara raspuns citogenetic (FRC): metafaze Ph<sup>1</sup> pozitive  $> 95\%$

#### **3. Raspuns molecular**

- a. Raspuns molecular major (RMM) - reducerea cu  $\geq 3$  log ( $> 1000$  ori) a transcriptului (mARN) BCR-ABL (BCR/ABL  $< 0.1\%$ ). In functie de profunzimea raspunsului se disting:
  - RMM<sup>3</sup> – BCR-ABL 0,1-0,01%
  - RMM<sup>4</sup> – BCR-ABL 0.01-0.001%
  - RMM<sup>4,5</sup> – BCR-ABL 0.001-0.00032%

b. Raspuns molecular complet: transcript BCR-ABL nedetectabil la 2 determinari consecutive rqPCR

### 3.3.2. Definitia esecului si a raspunsului suboptimal

#### 1. Esec:

- La 3 luni fara raspuns hematologic (boala stabila sau progresie)
- La 6 luni fara raspuns citogenetic (Ph1 >95%)
- La 12 luni: mai putin decat RCP (Ph1 > 35%)
- La 18 luni: mai putin decat RCC
- Oricand: pierderea RCC, mutatie in domeniul kinazic al BCR-ABL

#### 2. Raspuns suboptim

- La 3 luni mai putin decat RHC
- La 6 luni mai putin decat RCM (Ph1  $\geq$  35%)
- La 12 luni: mai putin decat RCC
- La 18 luni: mai putin decat RMM sau anomalii citogenetice aditionale in celulele Ph1+
- Oricand: pierderea RMM sau mutatie in domniul kinazic al BCR-ABL

#### 3. Atentionare

- La diagnostic:
  - Categorie de risk (Sokal, Hasford) inalt
- La 12 luni:
  - Mai putin decat RMM
- Oricand:
  - Orice crestere a transcriptului BCR-ABL la rqPCR
  - Anomalii citogenetice aditionale in celulele Ph1 negative

### 3.3. Mijloace terapeutice:

#### 3.3.1. Faza cronica.

**1. Hidroxiuree (HyU) – tratament in prima faza, imediat dupa diagnostic.** Doza de HyU este de 1,5-3g/zi. Se adauga **allopurinol** 600 mg ziua 1 apoi 300mg/zi (+ hidratare si bicarbonat in special in caz de hiperleucocitoza, in primele 3-7 zile). Acest tratament se continua pana la obtinerea scaderii leucocitelor <10.000/mm<sup>3</sup> si pana la obtinerea aprobarii de la CNAS pentru tratament cu inhibitori de tirozin-kinaze (ITK). In general se considera ca nu este o problema daca se administreaza tratament cu Hidroxiuree pana la 3-6 luni, inaintea inceperii tratamentului cu ITK.

#### **2. Inhibitorii de tirozin kinaze (ITK)**

**A. Imatinib** 400 mg/zi – este in prezent recomandat pentru linia 1 de tratament in toate ghidurile

- in caz de raspuns suboptimal escaladare de doza la 600-800 mg sau inhibitori de tirozin kinaze (ITK) de generatia 2 (dasatinib, nilotinib)
- in caz de esec, ITK de generatia 2
- intoleranta (efecte adverse nonhematologice gradul IV)

#### **B. Dasatinib**

- Este indicat in prezent in special ca tratament de linia 2, in caz de intoleranta/raspuns suboptim/esec la imatinib
- Doza optima - 100 mg/zi

- Dasatinib este indicat si ca tratament de linia 1, (date fiind studiile care arata superioritatea fata de imatinib) dar nu este rambursat, decat ca si tratament de linia 2

### **C. Nilotinib**

- Este indicat de asemenea ca si tratament de linia 2 dupa esec/intoleranta la imatinib
- Doza optima ca tratament de linia 2 este de 400 mg x 2/zi
- Nilotinib este indicat si ca tratament de linia 1, (date fiind studiile care arata superioritatea fata de imatinib). Doza optima ca tratament de linia 1 este de 300mg x 2/zi. In prezent nilotinib nu este rambursat in Romania.

#### **\* Alegerea intre ITK de generatia II (dasatinib sau nilotinib) depind de:**

##### *Comorbiditatile pacientului*

- *Pancreatita in antecedente, diabet zaharat in antecedente*
  - o *Se prefera dasatinib*
- *HTA, insuficienta cardiaca, risc de complicatii hemoragice, boli autoimune, infectii active*
  - o *Se prefera nilotinib*

##### *Statusul mutational al BCR-ABL*

- *Mutatia T315 I – este rezistenta atat la dasatinib cat si la nilotinib - trial clinic cu agenti noi sau transplant de celule stem hematopoietice (TCSH)*
- *V 299L, T315A, F317L/U/I/C – se prefera nilotinib*
- *Y253H, E255K/U/C/I – se prefera dasatinib*

### **3. Tratamentul in cazul esecului terapeutic sau intolerantei grave la ITK**

- a. Pacient tanar (sub 50 ani sau 60 ani)
  - o Transplant allogenetic de celule stem
- b. Pacient in varsta sau lipsa donor
  - o Trialuri cu terapii inovative
  - o  $\alpha$  Interferon in doza optima de 5mil UI/m<sup>2</sup>/zi

### **4. Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH)**

- Indicatii
  - Pacienti sub 65 ani
  - In faza cronica
    - Raspuns suboptimal sau esec la ITK generatia I, II
    - Pacienti cu mutatie T315 I
    - In a doua faza cronica dupa faza accelerata sau puseu blastic tratati cu ITK
  - Post transplant, se indica ITK cel putin 1 an

#### **3.3.2. Faza accelerata:**

1. Dasatinib 140 mg/zi sau Nilotinib 400 mgx2/zi
2. TCSH in caz de lipsa de raspuns si daca pacientul este eligibil si are donator
3. Trial clinic cu noi agenti

#### **3.3.3. Criza blastica**

##### **1. Limfoida**

- Tratament de inductie tip LAL + ITK (vezi subcapitolul 2.2.5.3. „LAL Ph+”)
- urmata de TCSH, sau
- ITK urmata de TCSH, sau
- Trial clinic cu agenti noi

## **2. Mieloida**

- Inductie tip LAM + ITK urmata de TCSH, sau
  - ITK urmata de TCSH, sau
  - Trial clinic cu agenti noi

*\* In general, la ora actuala, majoritatea pacientilor sunt tratati cu ITK in faza cronica, in special cu imatinib. Astfel, in faza accelerata/acuta, se prefera ITK de generatia 2, in special dasatinib*

### **3.3.4 Alte tratamente**

#### **1. Splenectomia, indicata in:**

- infarct splenic masiv
- ruptura splinei

#### **2. Leucafereza, trombocitaferiza, indicate in:**

- sindrom de leucostaza, trombocitoza extrema in combinatie cu hidroxiuree

**3. Hidroxiureea (Hydrea)** este indicata ca prim tratament citoreductor, imediat dupa diagnostic, inainte de inceperea tratamentului cu ITK, in special in formele cu hiperleucocitoza, sau la pacienti in varsta, refractari/intoleranti la ITK, neeligibili pentru TCSH

- doza de atac 50 mg/kg/zi
- in priapism, infarct splenic 80-100 mg/kg/zi
- intretinere: 15-30 mg/zi sau 30-80 mg/kg x 2/sapt.
- 15-30 mg/kg x 5/sapt. regim propriu

#### **4. Interferon- $\alpha$ , indicat in:**

- Intoleranta la ITK, esec dupa ITK, mutatie T315 I, se ia in discutie la cei fara indicatie de transplant
- Recadere dupa allotransplant de celule stem
- Eventual, in cadrul unor trialuri, in combinatie cu ITK pentru eradicarea BMR (boala minima reziduala)
- Doza optima este de 5 mil U/m<sup>2</sup>/zi

### **3.3.5. Managementul reactiilor adverse**

#### **1. Managementul reactiilor adverse in cursul tratamentului cu ITK**

##### **A. Managementul reactiilor nehematologice:**

- Retentie grava de fluide – intreruperea (aprox 7 zile) apoi reluare + diuretic. Deseori reapare: scaderea dozei, dar nu mai putin de 100 mg/zi
- Edeme – diuretice, terapie suportiva
- Efuziunea pleurala – diuretice, intreruperea terapiei, evacuare. Pentru pacientii cu simptome severe se poate considera pentru scurt timp terapia cu corticosteroizi – prednison 1 mg/kgc/zi 3-7zile + furosemid 40 mg iar dupa remitere se incepe cu doza redusa (daca a fost grava, se reia cu furosemid). Pentru pacienti cu efuziuni recurente, in cantitate mare, se poate lua in discutie pleurodeza
- Cefalee – terapie simptomatica

- Dureri GI – recomandarea medicatiei dupa masa si cu un pahar mare de apa. Utilizarea antiacidelor trebuie avuta in vedere in locul antagonistilor H2 sau inhibitorilor pompei de protoni deoarece pot reduce expunerea la dasatinib
- Eruptie cutanata – administrare de corticosteroizi topici sau sistemici, reducerea dozei, intreruperea sau oprirea terapiei
- Diaree – terapie suportiva
- Grea, varsaturi – terapie suportiva: antiemetice
- Crampe musculare – suplimenti alimentari cu calciu
- Intreruperea, reducerea dozelor de ITK. - In cazul in care se produce o reactie adversa nehematologica moderata, de grad 2, se intrerupe tratamentul pana la rezolvarea evenimentului sau revenirea la momentul initial. Se reia tratamentul cu aceeasi doza in cazul in care aceasta este prima aparitie a evenimentului si in doza redusa in cazul in care este o reactie recurenta. Daca se produc reactii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4, tratamentul trebuie intrerupt pana cand evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doza redusa in functie de severitatea evenimentului initial: la dasatinib de la 100 mg/zi la 80 mg/zi si ulterior la 50 mg/zi, la imatinib la 300 mg/zi, la nilotinib la 400 mg/zi

#### **B. Managementul efectelor adverse hematologice**

- In caz de neutropenie si/sau trombocitopenie de grad 3/4
  - Intreruperea tratamentului pana la  $Gr \geq 1500$ ;  $Tr \geq 75.000$ , apoi tratamentul se reia in doza initiala
- Daca reapar citopeniile de grad 3-4
  - Se reia tratamentul in doze reduse (imatinib 300 mg/zi, dasatinib 80 mg/zi, nilotinib 400 mg x1/zi)

#### **2. Managementul reactiilor adverse in cursul tratamentului cu IFN**

- In caz de depresie: antidepresive
- Functia tiroidiana monitorizata tot la 6 luni in caz de astenie persistenta
- Paracetamol in caz de reactii tip gripal
- Reducerea dozelor in caz de efecte adverse de grad 3
- Se pune problema intreruperii IFN in caz de:
  - Tendinta la suicid
  - Parkinsonism
  - Anemie hemolitica autoimuna, trombocitopenie imuna
  - Toxicitate cardiaca, pulmonara
  - Orice toxicitate gr. 3 care nu raspunde la reducere de doze

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L, Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
2. NCCN Guidelines Version 2.2013. Chronic Myelogenous Leukemia  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)

3. Cortes J, Kantarjian H. How I treat Newly Diagnosed Chronic Phase CML. Blood 2012, 120:1390-1397
4. Hehlmann R. How I treat Blast Crisis CML. Blood 2012, 120:737-747

## **4. BOLILE (NEOPLASME) MIELOPROLIFERATIVE CRONICE CLASICE *BCR-ABL* NEGATIVE (BMC, NMP)**

**4.1. DEFINITIE SI CLASIFICARE.** BMC clasice *BCR-ABL* negative sunt boli clonale ale celulei stem multi sau pluripotente, caracterizate prin proliferare multiliniara, maturare si diferentiere cvasinormala, evolutie cronica si potential de evolutie clonala. Descoperirea mutației somatice *JAK2V617F* prezintă în toate cele trei entități mieloproliferative cronice clasice *BCR/ABL* negative, dar și în alte boli mieloid cronice atipice și în sindroamele mielodisplazice a determinat revizuirea (2008) clasificării World Health Organization (WHO), din 2001. În această clasificare termenul de boală este înlocuit cu “neoplasm mieloproliferativ. Urmatoarele entitati se considera BMC (NMP) *BCR-ABL*-negative:

1. Policitemia vera (PV)
2. Trombocitemia esențială (TE)
3. Metaplazia mieloida cu mielofibroza sau mielofibroza primara (MMM)
4. Leucemia neutrofilică cronică
5. Leucemia eozinofilică cronică
6. Sindromul hipereozinofilic
7. Mastocitoza sistemică
8. Neoplazii mieloproliferative neclasificabile

- Dintre aceste entitati, primele 3, PV, TE si MMM sunt mai frecvente

### **4.2. TROMBOCITEMIA ESENTIALA ( TE)**

**4.2.1. DEFINITIE, CRITERII DE DIAGNOSTIC.** TE este o BMC clasica *BCR-ABL* negativa caracterizata prin trombocitoza persistenta in absenta altei boli mieloid cronice sau a altei cauze de trombocitoza secundara si prezenta mutatiei *JAK2V617F* in 50-60% din cazuri.

- Criterii de diagnostic OMS (WHO) 2008. Pentru diagnostic pozitiv de TE, toate cele 4 criterii trebuie sa fie prezente.

1. Trombocitoza susținută  $>450 \times 10^9/l$
2. Prezența *JAK2* sau *MPL\W515L/K* sau alt marker clonal; in absenta lor, excluderea cauzelor de trombocitoza reactiva si/sau a deficitului de fier
3. Excluderea criteriilor WHO de diagnostic pentru alte boli mieloid: LMC, PV, MMM sau SMD
4. Biopsia osteo-medulară cu hiperplazie megakariocite mari, polilobate, absenta /proliferarea discreta a seriilor granulo si eritrocitara; rețeaua de reticulină sub 2 (pe scala de la 1-4)

### **4.2.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII**

4.2.2.1. Investigatii la diagnostic

1. Hemograma
2. Tablou sanguin , FAL
3. VSH
4. PCR
5. Sideremie, feritina
6. ASAT/ALAT

7. Uree, creatinina
  8. Acid uric
  9. LDH
  10. Colesterol total, HDL, LDL, trigliceride
  11. Glicemie
  12. Coagulare
    - timp singerare
    - TQ
    - APTT
    - fibrinogen
  13. Genetica moleculara
    - JAK2V617F (obligatoriu)
    - MPLW515L/K (in caz de JAK2 negativ)
  14. Medulograma + Perls, biopsie osteo-medulara
  15. Imagistic - ecografie abdominala
- 4.2.2.2. Controale pe parcursul tratamentului
1. In timpul initierii tratamentului citoreductor
    - saptaminal hemograma
  2. In timpul tratamentului de intretinere
    - lunar pentru cei cu anagrelid (Rp se elibereaza lunar) hemograma
    - 3 luni: hemograma , tablou sanguin, feritina, LDH, glicemie, colesterol, trigliceride
    - BOM si medulograma in caz de transformare in MMM sau acutizare

#### 4.2.3. STRATIFICARE PROGNOSTICA

1. Risc scăzut
  - Vârsta  $\leq 60$  ani
  - Fără istoric trombotic
2. Risc crescut
  - Vârsta  $> 60$  ani
  - Istoric de tromboză
  - Trombocite  $\geq 1500 \times 10^9/l$
3. Grupa de risc intermediar este controversată, această categorie fiind definită, în absența factorilor de risc crescut si în prezența factorilor cardiovasculari (diabet, HTA, hipercolesterolemie).

#### 4.2.4. TRATAMENT

1. Management-ul factorilor de risc cardiovascular (hipertensiune, diabet, fumat, hipercolesterolemie, obezitate):
2. Pacienți cu risc crescut:
  - a. TR  $\leq 1.500 \times 10^9/l$  si aspirina nu este contraindicata :
    - Hidroxiuree : 15-20 mg/kg corp + aspirina 50-100mg/zi
  - b. Tr  $> 1.500 \times 10^9/l$  sau aspirina contraindicata:
    - Hidroxiuree 15-20 mg/kg corp
  - c. In caz de intoleranta sau rezistenta la hidroxiuree:
    - Anagrelid : 2-4 x 0,5 mg /zi, Instalarea răspunsului se face după 2,5-4 săptămâni. Întreruperea tratamentului rebound (de 2 ori) în aproximativ 4 zile. Dacă la o doză de 0,5 mg x 4/zi trombocitele nu scad se creste doza cu



0,5 mg la 5-7 zile, până când trombocitele ajung la  $400 \times 10^9/l$ , maxim 10 mg/zi sau 3 mg/priza.

d. Virsta sub 40 ani:

- Interferon alpha 3 milioane u.i./z. Sau IFN alpha 2a pegylat
- Intoleranta la ITF : anagrelid sau hidroxiuree

e. Sarcina

- Interferon alpha
- Heparine LMW pe durata sarcinii si 6 saptamini dupa nastere

3. Pacienti cu risc scazut

a. Tr  $> 1.000 \times 10^9/l$  sau aspirina contraindicata : urmarire hematologica

b. Restul pacientilor : 50-100mg aspirina/zi

c. Sarcina: aspirina 50-100 mg/zi toata perioada sarcinii si heparine LMW 6 saptamini dupa nastere

#### **4.2.5.CRITERII DE RASPUNS CLINICO-HEMATOLOGIC:**

##### 1. Răspuns complet

- Trombocite  $< 400 \times 10^9/l$
- Absența oricărui simptom legat de TE (simptome microvasculare, prurit, cefalee)
- Dimensiunea normală a splinei imagistic
- Leucocite  $< 10 \times 10^9/l$ .

##### 2. Răspuns parțial

- La pacienții care nu îndeplinesc criteriile de răspuns complet, trombocite  $< 600 \times 10^9/l$  sau reducerea cu  $> 50\%$  față de valoarea inițial

3. Fără răspuns

- Orice răspuns care nu corespunde cu răspunsul parțial

### 4.3. POLICITEMIA VERA ( PV)

**4.3.1. DEFINITIE. CRITERII DE DIAGNOSTIC.** PV este o BMC clasica BCR- ABL negativa caracterizata prin proliferare medulara sustinuta eritrocitara, granulocitara si megakariocitara, dominanta fiind proliferarea eritrocitara avind ca si consecinta cresterea masei eritrocitare.

#### - Criterii de diagnostic OMS

##### A. Criterii majore:

1. Hgb >18,5 g/dl (bărbați), Hgb >16,5 g/dl (femei) sau Hgb >17g/dl (bărbați) si Hgb >15 g/dl (femei), dacă creșterea cu >2 g/dl nu poate fi atribuită corecției deficitului de fier.

- Si/sau Creșterea cu >25 % a masei eritrocitare față de valoarea medie normală.

2. *JAK2V617F* pozitiv sau o mutație similară (la nivelul exon 12)

##### B. Criterii minore:

1. Mieloproliferare trilineară;
2. Eritropotina serică scăzută;
3. Formarea coloniilor eritroide endogene;

**Două criterii majore și unul minor sau primul criteriu major și două minore stabilesc diagnosticul de policitemia vera.**

### 4.3.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

#### 4.3.2.1. Investigatii la diagnostic

1. Hemograma
2. Tablou sangvin , FAL
3. Sideremie, feritina
4. ASAT/ALAT
5. Uree, creatinina
6. Acid uric
7. LDH
8. Colesterol total, HDL, LDL, trigliceride
9. Glicemie
10. Epo serica facultativ
11. Hemostaza
  - timp singerare
  - TQ
  - APTT
12. Genetica moleculara
  - JAK2V617F
  - JAK 2 exon 12 (in cazurile JAK2 V617F negative)
13. Medulograma + Perls, BOM. (nu sunt necesare daca este prezent JAK2 mutant si Epo scazuta)
14. Imagistic
  - ecografie abdominala
  - RX torace, ecocardiografie, eventual Doppler artere renale
15. Oximetrie arteriala (excludere ploglobulie secundara)

#### 4.3.2.2 Controale pe parcursul tratamentului

1. In timpul initierii tratamentului citoreductor
  - saptaminal hemograma
2. Dupa obtinerea valorii HT sub 45 %
  - la 3 luni: hemograma , tablou sangvin, feritina,sideremie, lipidograma, acid uric, LDH
3. BOM si medulograma in caz de transformare in MMM (splenomegalie mai mare de 5-10 cm sub rebord costal, reducerea flebotomiilor si a necesarului citoreductor) si in caz de acutizare

#### 4.3.3. STRATIFICARE PROGNOSTICA

1. Risc scazut
  - Vârsta <60 ani
  - Fără istoric trombotic
2. Risc crescut
  - Vârsta  $\geq$  60 ani, si/sau
  - Istoric de tromboză

#### 4.3.4. TRATAMENT

1. Management-ul factorilor de risc cardiovascular (hipertensiune, diabet, fumat, hipercolesterolemie, obezitate):
2. Terapia antiagreganta :
  - Aspirina 100mg pe zi daca nu este contraindicata se adm la toti pacientii
3. Flebotomii (emisii):
  - 250-400 ml la 2 zile, respectiv 250-300 ml la cardiaci, peste 60 ani pana la Ht sub 45 %.
  - In caz de deficit de fier simptomatic se face tratament substitutiv cu fier 5-10 zile
4. Citoreductie se indica la:
  - Risc crescut
  - Splenomegalie simptomatologica
  - Trombocite  $\geq 1.500 \times 10^9/l$
  - Leucocitoza mai mare de  $20-25 \times 10^9/l$
  - Simptome legate de boala
  - Pacienti cu risc scazut cu leuco si trombocitoza progresiva, splenomegalie progresiva, simptomatologie necontrolata, intoleranta sau necesar crescut de flebotomii
  - Citoreductia se face cu:
    - Hidroxiuree: 15-20 mg /kg /pe zi pina la obtinerea raspunsului, ulterior 1000- 1500 mg pe zi
    - IFN alpha:
      - In caz de intoleranta/ rezistenta a hidroxiuree: 3-5 mil U zi/ la tineripina la obtinerea raspunsului, hemograma lunar
      - Femei cu risc crescut la virsta procreerii
      - Tineri cu risc crescut care refuza hidroxiureea datorita efectului potential leucemogenic
      - Contraindicat in afectiuni psihice si tiroidien

- Peg ITF alpha 2a; 45 microg / sapt (nu se administreaza in sarcina) , lipsa raspuns dupa 12 saptamini se creste doza la 90 micrograme / sapt , ulterior la 135.

5. Tratamentul pruritului

- Antihistaminice - eficienta redusa
- Fotochemoterapie cu psoralen si UV
- IFN alpha 3-5 mil U x3/ sapt
- Ruxolitinib
- Perfuzii cu xilina – efect tranzitor

6. Tratamentul in sarcina

- Aspirina + flebotomii cu mentinerea HT sub 45 % + Heparina LMW 6 saptamini dupa nastere
- In caz de istoric trombotic major sau complicatii severe legate de sarcina Heparina LMW pe toata durata sarcinii + 6 saptamini dupa nastere si ITF in caz de trombocite mai mari de  $1500 \times 10^9 / l$  sau hemoragii severe

7. Tratamentul in caz de interventii chirurgicale

- se incearca normalizarea parametrilor hematologici chiar si la cei cu risc scazut tratati doar cu flebotomii
- se administreaza profilactic heparine LMW

#### **4.4. METAPLAZIA MIELOIDA CU MIELOFIBROZA SAU MIELOFIBROZA PRIMARA (MMM SAU MP)**

**4.4.1. DEFINITIE, CRITERII DE DIAGNOSTIC:** MMM este cea mai rară entitate din grupul mieloproliferărilor cronice BCR/ABL negative. Poate fi de novo, metaplazia mieloidă agnogenică sau secundară PV (metaplazia mieloidă postpolicitemică) sau TE (metaplazia mieloidă posttrombocitemică) cu o rată de transformare de 15-20% după 15-20 ani de evoluție. Toate aceste variante au același fenotip clinic, caracterizându-se prin splenomegalie, tablou leuco-eritroblastic, fibroză medulară, tablou leucoeritroblastic și daciocite în sângele periferic.

- **Criteriile WHO 2008 de diagnostic:**

##### **A. Criterii majore:**

1. Proliferare megakariocitară în grămezi, cu megakariocite de dimensiuni variate, mici și mari, raport nucleu/citoplasmatic aberant, nuclei hipercromatici neregulați și fibroză reticulinică sau/și colagenică sau în absența fibrozei reticulinice trebuie să existe creșterea celularității medulare cu proliferare granulocitară, modificările seriei megakariocitare descrise mai sus, frecvent reducerea eritropoezei;
2. Absența criteriilor WHO pentru diagnosticul LGC, PV, SMD sau alte neoplasme mieloide;
3. *JAK2* pozitiv sau alt marker de clonalitate sau absența fibrozei reactive;

##### **B. Criterii minore:**

1. Tablou leuco-eritroblastic;
2. LDH crescut;
3. Anemie
4. Splenomegalie palpabilă;

**Pentru diagnosticul de MMM sunt necesare trei criterii majore și două criterii minore.**

#### **4.4.2. PROTOCOL DE INVESTIGAȚII**

##### **4.4.2.1 Investigații la diagnostic**

1. Hemograma
2. Tablou sangvin, reticulocite, FAL
3. Sideremie, feritina
4. ASAT/ALAT, bilirubina, FAS
5. Uree, creatinina
6. Acid uric
7. LDH
8. Colesterol, trigliceride
9. Glicemie
10. Proteine totale, albumine
11. Hemostaza
  - TS, TQ, APTT, D-dimeri
12. Citogenetica – cariotip (facultativ)
13. Genetica moleculară - *JAK2V617F*
14. BOM + colorația pentru reticulina
15. Medulograma (deseori puncție albă)
16. Imagistic

- Ecografie abdominala
- RX torace
- Radiografii schelet (pentru aprecierea leziunilor osteosclerotice)

#### 17. Imunologice

- Test Coombs
- Anticorpi antinucleari

#### 4.4.2.2 Controale pe parcursul tratamentului

1. Hemograma, tablou, reticulocite, biochimie de rutina la 1-3 luni
2. Medulograma, BOM – in caz de semne de acutizare

#### 4.4.3. STRATIFICARE PROGNOSTICA

1. Se folosesc 2 tipuri de scoruri prognostice internationale, IPSS (International Prognostic Scoring System) si DIPSS (Dynamic IPSS)

2. Atat IPSS cat si DIPSS iau in considerare urmatoorii parametri:

- a. Varsta >65 ani
- b. Simptomele constitutionale
- c. Hb <10 g/dl
- d. L >25 x 10<sup>9</sup>/l
- e. Blasti circulanti ≥1 %

3. IPSS acorda cate un punct pentru fiecare parametru iar DIPSS are ca si modificare faptul ca acorda 2 puncte pentru Hb<10g/dl

4. Se identifica 4 categorii de risc:

- a. risc scazut = 0 factori
- b. risc inteermediar-1 = 1 factor
- c. risc intermediar -2 = 2 factori
- d. risc crescut = 3 factori

#### 4.4.4. TRATAMENT

##### 1. Strategie terapeutica:

- a. Risc scazut si asimptomatic -“watch and wait”
- b. Risc scazut simptomatic si int-1 - terapie conventionala:
- c. Int-2 sau risc crescut : > 65 ani - terapii conventionale
- d. Int-2 sau risc crescut 45-65 ani - transplant allogenic
- e. 5q- prezent + simptomatic - lenalidomida

##### 2. Terapie conventionala:

- a. Agenti stimulatori ai eritropoezei (Epo)
  - Indicatie: anemie fara splenomegalie
- b. Daca nu exista indicatie de epo sau este lipsa de raspuns:
  - Transfuzii de masa eritrocitara
  - Corticosteroizi: prednison 0,5 mg/kg/zi – doze mai mari daca coexista anemie hemolitica autoimuna

- Androgeni
  - fluxymesterone 10 mgx3/zi
  - danazol 600 mg/zi
- Thalidomida (50 mg /zi) +/- PDN
- Lenalidomida (10 mg /zi) +/- PDN in del (5q)
- c. Hidroxiuree: 500 mgx2/zi - in caz de splenomegalie importanta, simptomatice
- d. Cladribina: 5 mg/mp/zi 5 zile infuzie de 2 ore, se repeta lunar functie de raspuns si toxicitate
- e. Tratamentul cu chelatori de fier la pacientii politransfuzati cu feritina >1000-1500mg/L
- f. Splenectomie in caz de splenomegalie > 10 cm, simptomatice, refractara la terapiile conventionale, durere abdominala, HT portala, necesar transf crescut, trombocitopenie severa, casexie profunda
- g. Radioterapia pe splina in caz de splenomegalie giganta, contraindicatii la splenectomie

### 3. Transplantul alogenic

- Conditionare conventionala: tineri <40-50 ani cu risc crescut si Int-2, se incearca reducerea splenomegaliei inainte de transplant

**4. Inhibitorii de JAK2** – Exista o serie de molecule aflate in trialuri clinice in MMM si mielofibroza post-PV si post-TE. Si-au dovedit eficacitatea la o parte din bolnavi, mai ales in sensul reducerii splenomegaliei. Singurul aprobat pana in prezent este Ruxolitinib (Jakavi<sup>R</sup>) in doze de 15 mg x2 /zi.

## BIBLIOGRAFIE

1. Tefferi A, Thiele J. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms. *Cancer*, 2009;115:3842-3847.
2. Spivak J, Silver RI. The Revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*, 2008;112:231-239.
3. James C. The JAK2V617F mutation in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders; one mutation for three diseases. *Hematology, Am Soc of Hemat Educ Book*, 2008:69-73.
4. Harrison C. Rethinking Disease Definitions and Therapeutic Strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Am Soc of Hemat Educ Book*, 2010:29-134.
5. Urian L, Petrov L. Actualități în patogeneza și diagnosticul TE în era JAK2. *Clujul Medical*, 2008;LXXXI:438-442.
6. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders, *Leukemia*, 2008;22:985-914.
7. Verstovseks, Kantaryan HM, Pardanani AD, et al. The JAK2 inhibitor INCB018424, demonstrates durable and marked clinical responses in primary myelofibrosis (PMF) and postpolycythemia essential thrombocythemiemyelofibrosis. (post polycythemia vera/essential thrombocythemia-myelofibrosis). *Blood*, 2008;112:1762.
8. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*, 2011;117:3494-3502

## 5. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

**5.1. DEFINITIE, CLASIFICARE.** Sindroamele mielodisplazice (SMD) reprezinta un grup de afectiuni clonale ale celulei stem hematopoietice caracterizate prin hematopoieza ineficienta (in general cu maduva hipercelulara si citopenii periferice), cu prezenta de elemente figurate cu anomalii morfologice (displazie), frecvente anomalii citogenetice si risc risc de transformare in leucemii acute mioleide. In functie de caracteristicile hematologice si citogenetice, se descriu mai multe entitati:

### 5.1.1. Clasificarea SMD (OMS 2008)

Denumire	Sange periferic	Maduva osoasa
Anemie refractara (AR)	Anemie Blasti SP < 1%	Displazie eritroida Blasti < 5% Ssideroblasti inelari (SI) <15%
Anemie refractara cu sideroblasti inelari (ARSI)	Anemie Blasti < 1%	Displazie eritroida Blasti < 5% SI > 15%
Citopenii rrefractare cu displazie multilineara (CRDM)	Citopenii (bi, pan) Blasti <1% Monocite < 1000 / $\mu$ l	Displazia mai multor linii Blasti <5% SI < 15%
CRDM + sideroblasti inelari	Citopenii (bi, pan) Blasti <1% Monocite < 1000 / $\mu$ ml	Displazia mai multor linii Blast <5% SI > 15%
Anemie Refractara cu Exces de Blasti (AREB) 1	Citopenii Blast < 5% Monocite < 1000 / $\mu$ l	Displazie ( 1-3linii) Blasti 5 -9 %
AREB 2	Citopenii Bl = 5-19 % Monocite < 1000 / $\mu$ ml	Displazie ( 1-3linii) Blasti 10 -19 %
SMD Inclasabil	Citopenii Blasti < 1 %	Displazie bilineara (granulo, megario) Blasti < 5%
SMD cu 5q - izolat	Anemie Blast < 1% Trombocite = N sau $\uparrow$	Megacariocite N sau $\uparrow$ cu nuclei hipolobulati Blasti < 5% Citogenetica = 5q-



## 5.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

### 5.2.1. Investigati la diagnostic:

1. Hemograma
2. Tablou sanguin
3. Reticulocite
4. Medulograma cu coloratia uzuala + coloratia Perls
5. Citogenetica - cariotip din maduva si/sau FISH
6. Biopsia osteo-medulara – in special in caz de aspirat medular hipocelular
7. Biochimie
  - a. Uzuale
  - b. Metabolism fier: fier seric, feritina serica

### 5.2.2. Investigatii pe parcursul evolutiei:

1. Hemograma la fiecare vizita
2. Tablou sanguin, reticulocite – la 3 luni, sau mai des daca exista suspiciunea de transformare (\* lunar la cei cu AREB)
3. Medulograma – in caz de suspiciune de transformare in LAM
4. Citogenetica – in cazuri selectionate (de exemplu sdr 5q- tratat cu lenalidomida, sau la pacientii tratati cu intentie curativa)
5. Biochimie:
  - a. Feritina serica urmarita la politransfuzati si la cei tratati cu chelatori de fier (la 1-3 luni)

**5.3. PROTOCOL DE TRATAMENT.** Fiind un grup heterogen de afectiuni, SMD nu se trateaza in mod unitar. In alegerea tratamentului este necesara incadrarea pacientilor in grupe prognostice, dupa cum urmeaza:

**5.3.1. Scoruri prognostice in SMD.** Se folosesc la ora actuala 2 scoruri prognostice, IPSS si WPSS. Scorul IPSS este considerat standard.

1. **Scorul IPSS (International Prognostic Scoring System)** – este scorul standard, folosit in alegerea strategiei la ora actuala

Factor de prognostic	Categorie scor				
	Puncte	0	0.5	1	1.5
Blasti medulari (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotip	Favorabil	Intermediar	Nefavorabil		
Numar de citopenii	0-1	2-3			

**Cariotip favorabil** = cariotip normal, 5q-, -Y, 20q-

**Cariotip nefavorabil** = cariotip complex ( $\geq 3$  anomalii cromozomiale), anomalii ale cromozomului 7

**Cariotip intermediar** = alte anomalii

**Citopenii – definitie:**

- Granulocite  $<1500/\mu\text{l}$
- Trombocite  $<100.000/\mu\text{l}$
- Hemoglobina  $<10\text{g/dl}$

**Categorii de risc IPSS:**

- Risc IPSS redus = 0 puncte
- Risc IPSS intermediar 1 = 0,5-1 puncte

- Risc IPSS intermediar 2 = 1,5-2 puncte
- Risc IPSS crescut = >2,5 puncte

2. **Scorul WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System)** – scorul WPSS are un rol “adjuvant”, nefiind folosit ca standard in alegerea strategiei terapeutice.

	Puncte			
	0	1	2	3
Subtip OMS	AR, ARSI, 5q-	CRDM, CRDM+SI	AREB-I	AREB-II
Necesar de transfuzii	Fara	Regulat		
Cariotip	Favorabil	Intermediar	Nefavorabil	

**Categoriile de risc WPSS:**

- Risc WPSS foarte redus = 0 puncte
- Risc WPSS redus = 1 punct
- Risc WPSS intermediar = 2 puncte
- Risc WPSS crescut = 3-4 puncte
- Risc WPSS foarte crescut = 5-6 puncte

**5.3.2. Tratamentul in formele “favorabile” (risc IPSS scazut si intermediar I)**

1. Transfuzii de masa eritrocitara
  - a. Pragul de Hgb de la care se impun transfuzii de masa eritrocitara depinde de starea pacientului, prezenta comorbiditatilor, in special cardiovasculare. Exista pacienti care suporta bine Hgb de 7-8g/dl, in special cei <50-60 ani, altii care la aceste valori sunt simptomatici (in special cei >60 ani, de fapt majoritatea pacientilor.
    - Prag absolut – la care se indica transfuzii indiferent de prezenta/absenta comorbiditatilor – Hgb<7g/dl
    - Valoarea tinta a transfuziilor – Hgb 9-10g/dl – la aceste valori nu se mai indica transfuzii de masa eritrocitara
2. Transfuzii de masa trombocitara
  - a. Pragul de la care se indica transfuzii de masa trombocitara depinde si el de prezenta/absenta sindromului hemoragipar, in special pe mucoase
    - Prag absolut – Tr<10.000/mm3
    - 10-20.000 – Indicatie relativa: daca sunt prezente hemoragii, daca prezinta factori de risc hemoragic (de exemplu ulcer, varice esofagiene, etc)
    - >20.000 in absenta hemoragilor – nu se impun transfuzii de MT
3. Eritropoietina (Epo)
  - a. Eritropoietina se indica la valori ale Hgb intre 9-11g/dl
  - b. Se considera ca la valori sub 9g/dl, pacientul beneficiaza de transfuzii in caz ca este simptomatic. Exista exceptii: pacienti politransfuzati, cu Hgb 7-9g/dl, cu raspuns documentat la Epo, pacienti cu grupe sanguine rare, pacienti care refuza transfuzii (martori ai lui Jehova, etc)
  - c. Preparate de Epo, doze uzuale
    - Epo-alfa: 40.000 U.I./sapt
    - Epo-beta 30.000U.I/sapt
    - Darbepoietina 500µg/3 saptamani

- d. In general, daca pacientii nu raspund la Epo, se intrerupe tratamentul dupa 8-12 saptamani
- e. Raspunsul la Epo se defineste:
  - Cresterea Hgb > 1g fata de valoarea initiala
  - Independenta de transfuzii
- f. Administrarea Epo la Hgb > 11-12g/dl este contraindicata
- 4. G-CSF
  - a. Se indica rareori, in caz de neutropenii severe (<500/mm<sup>3</sup>), cu infectii frecvente
  - b. Doza: 5µg/kg/zi
  - c. Daca nu este raspuns dupa 5-7 zile – se intrerupe
- 5. ATG + Ciclosporina (vezi Capitolul 6 “Anemia aplastica”) – in SMD hipoplazice (cu celularitate medulara <30%)
- 6. Chelatori de fier
  - a. Se indica la pacienti politransfuzati (de obicei la peste >20 transfuzii de masa eritrocitara) in caz de supraincarcare cu fier documentata prin:
    - Feritina > 1000µg/l
    - Biopsie hepatica cu evidentierea supraincarcarii cu fier
    - RMN hepatic – aspect sugestiv la T2\*
  - b. Preparate:
    - Deferioxamina (Desferal) : 25/60mg/kg, de preferinta perfuzie lenta s.c. 8-10h/zi
    - Deferasirox (Exjade) : 20-40 mg/kg/zi p.o. intr-o singura priza, dimineata, a jeun
  - c. Dozele de chelatori se pot scadea la Feritina < 1000µg/l si intrerupe la Feritina < 500µg/l
- 7. Tratamentul sindromului 5q-
  - a. Lenalidomida (Revlimid) 10mg/zi p.o., continuu, sau in cicluri de 21 zile/luna
  - b. Transfuzii de masa eritrocitara

### 5.3.3. Tratamentul in formele “defavorabile” (risc IPSS intermediar II si crescut)

- 1. Agenti hipometilanti
  - a. Azacitidina (Vidaza): 75mg/m<sup>2</sup>, i.v., 7 zile, repetat la 28 zile, 4-8 cicluri
- 2. Chimioterapie
  - a. Chimioterapie intensiva: schema 3-7 (vezi Capitolul 2 ”Leucemiile acute”) – la pacienti <65 ani, in stare generala buna, fara comorbiditati semnificative
  - b. Citozinarabinozida (Ara-C) low-dose: 2 x 20mg/zi, s.c., 14 zile pe luna – la pacienti >65 ani, sau la cei <65 cu comorbiditati
- 3. Allo-transplant de celule stem – la pacienti <60 ani, fara comorbiditati
- 4. Transfuzii (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)
- 5. Eritropoietina (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)
- 6. G-CSF (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)
- 7. Chelatori de fier (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)

### BIBLIOGRAFIE

- 1. Stone R. How I treat patients with myelodysplastic syndrome. Blood, 2009, 113:6296-6303
- 2. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
- 3. NCCN Guidelines Version 2.2013.. Myelodysplastic syndrome.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mds.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf)

## 6. ANEMIA APLASTICA

**6.1. DEFINITIE.** Anemia aplastica (AA) este o afectiune hematologica benigna, dar cu evolutie letala in cazurile severe in lipsa tratamentului adecvat. Se caracterizeaza clinic prin simptome legate de anemie, infectii, sindrom hemoragipar. Hematologic, pancitopenie de diverse grade, cu maduva osoasa hipoplazica. In majoritatea cazurilor, patogeneza este imuna, mediate de limfocite T citotoxice.

**6.1.1. Stadializare.** In functie de severitatea citopeniilor si a hipoplaziei medulare se individualizeaza 3 stadii:

- AA severa (AAS) \*
  1. Neutrofile  $<500/\mu\text{l}$
  2. Trombocite  $<20.000/\mu\text{l}$
  3. Reticulocite (valoare corectata)  $<1\%$  sau  $<10.000/\mu\text{l}$
  4. Celularitate medulara  $<30\%$

*\* Pentru diagnosticul de AAS sunt necesare 2 sau 3 criterii periferice (2 sau 3 citopenii) + criteriul medular*
- AA foarte severa
  1. Idem cu AA severa, dar neutrofile  $<200/\mu\text{l}$
- AA moderata
  1. Neutrofile  $<1000/\mu\text{l}$
  2. Hb  $<10\text{ g/dl}$
  3. Trombocite  $<50000/\mu\text{l}$
  4. Reticulocite  $<60000/\mu\text{l}$

## 6.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

### 6.2.1. Bilant la diagnostic:

1. Hemoleucograma
2. Tablou sanguin
3. Reticulocite
4. Medulograma
5. Biopsie osteomedulara
6. Examen citogenetic
  - a. la adulti tineri  $<40$  ani sau copii pt excluderea anemiei Fanconi
  - b. la pacienti in varsta ( $>60$  ani) pentru excluderea unui SMD hipoplazic
7. Determinarea prezentei unei clone HPN prin imunofenotipare sange periferic (CD55, CD59) si test Ham
8. Bilant hepatic
9. Tipaj HLA pacient si frati, daca pacientul  $<50$  ani
10. Grup sangvin si anticorpi iregulari
11. Serologie virala B,C, HIV - recomandat, CMV, EBV, parvovirus B19 - optional
12. Hemoculturi, alte culturi, procalcitonina in caz de neutropenie febrila (vezi Capitolul 20, "Neutropeniile febrile")

### 6.2.2. Investigatii in timpul tratamentului imunosupresiv

1. Hemograma, biochimie, repetata in functie de starea pacientului, pentru aprecierea necesarului de transfuzii, etc
2. Investigatii bacteriologice, procalcitonina in caz de neutropenie febrile (vezi Capitolul 20, "Neutropeniile febrile")
3. Ciclosporinemia – lunar – se urmareste mentinerea unui nivel de 200-400ng/ml

4. Creatinina, azot – lunar. Se scade doza de ciclosporina cu 25% in caz de crestere a creatininei cu >30% de la valoarea de baza.

### 6.2.3. Investigatii dupa tratament

1. Hemograma: lunar in primul an, ulterior la 3, 6 luni (in caz de raspuns favorabil)
2. Alte investigatii – biochimie, serologie, etc – in functie de pacient

## 6.3. Protocol de tratament:

### 6.3.1. Tratament suportiv

1. Transfuzii de sange cu produse iradiate cu scopul de a mentine Tr 10-20000/ul si Hb >7g/dl
2. Profilaxie antibiotica: chinolona + antifungic
3. Tratamentul neutropeniei febrile (vezi Capitolul 20 “Neutropenii febrile”)
4. NU factori de crestere (EPO, G-CSF) ca si tratament pur suportiv. G-CSF se administreaza doar in cadrul schemelor de tratament imunosupresiv cu ATG sau CPM.

### 6.3.2. Tratament patogenetic:

#### 6.3.2.1. Pacienti <40 ani

1. Cu donator familial compatibil → allotransplant medular
2. Fara donator familial → Tratament imunosupresiv cu globulina anti-timocitara (ATG) + ciclosporina A (CSA)

#### 6.3.2.2. Pacienti >40 ani → Tratament imunosupresiv (ATG+CSA)

**1. ATG: Exista 2 preparate: ATG de cal (Lymphoglobuline<sup>R</sup>) si ATG de iepure (Thymoglobuline<sup>R</sup>).** In prezent, in Europa nu se gaseste decat ATG de iepure.

- Lymphoglobuline 15-40 mg/kg/zi, perfuzie ≥6h, pe cateter central, zilele 1-4, sau
- Thymoglobuline 2,5-3,5 mg/kg\*, perfuzie ≥6h, pe cateter central, zilele 1-5

*\* In general, ATG de iepure ((Thymoglobuline) se administreaza cate 1fl/10kg/zi - aceasta ar fi doza minima; avand in vedere costul foarte ridicat, cam aceste doze se dau in practica*

2. **Metilprednisolon** 1 mg/kg/zi, iv, sau Dexametazona 0.15mg/kg/zi, zilele 1-14, apoi cu reducerea dozei pana in ziua 28
3. **G-CSF** 5 microg/kg/zi, subcutanat, zilele 1-5 (sau prelungit in functie de severitatea leucopeniei, la decizia medicului)
4. **Ciclosporina A**, 5 mg/kg/zi, po, 6 luni, apoi se reduce cu 10% din doza/ saptamana. Doza se ajusteaza si in functie de valoarea ciclosporinemiei.

#### 6.3.2.3. Recidiva/lipsa de raspuns la tratament imunosupresiv

1. Pacient <40 ani, cu donator identic neinrudit sau partial identic, inrudit → **alotransplant**
2. Pacient >40 ani, fara donator.

**a. Al doilea tratament imunosupresiv (ATG+CSA).** A doua cura de ATG se face la >3luni de la prima cura. Ideal ar trebui facut al doilea tratament cu ATG cu preparatul alternativ: Lymphoglobuline (ATG de cal) daca tratamentul initial a fost cu Thymoglobuline (ATG de iepure) si invers. In

practica, data fiind absenta la data redactarii in Europa a ATG de cal, al doilea tratament se va face tot cu ATG de iepure.

**b. Doze mari de ciclofosfamida (CPM):**

- CPM 50mg/kg, IV, timp de 1h, zilele 1-4
- Mesna 50mg/kg, IV, (impartita in 4 doze, administrate cu 30min inaintea CPM si dupa 3, 6, 8h) zilele 1-4
- G-CSF 5ug/kg zilele 6+

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anaemia, Blood , 2006, 108 (8): 2509-19
2. Petrov, Cucuianu, Bojan, Urian. Hematologie Clinica, Ed Casa Cartii de Stiinta 2009
3. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Eng J Med. 2011 Aug 4;365(5):430-8.
4. Füreder W, Valent P. Treatment of refractory or relapsed acquired aplastic anemia: review of established and experimental approaches. 2011, 52:1435-45.

.

.

## 7. LIMFOMUL HODGKIN (LH)

**7.1. DEFINITIE SI CLASIFICARE.** Limfomul Hodgkin (LH) este neoplazie a tesutului limfoid caracterizata prin prezenta celulelor Reed-Sternberg si Hodgkin inconjurate de o populatie reactiva, formata din limfocite T si B, neutrofile, eozinofile, histiocite, plasmocite. Celulele maligne provin probabil dintr-un limfocit B din centru germinativ folicular.

LH este clasificat d.p.dv histologic si imunofenotipic in urmatoarele categorii (conform clasificarii OMS 2008)

1. **LH cu predominenta limfocitara forma nodulara:** Imunofenotipul celulelor maligne: CD20+, CD30-, CD15-, IgS+
  - Celule maligne in cantitate redusa, populatie reactiva abundenta
2. **LH clasic:** Imunofeotipul celulelor maligne: CD20-, CD30+, CD15+, IgS-. Se disting 4 tipuri histologice :
  1. LH clasic bogat in limfocite
  2. LH scleroza nodulara
  3. LH celularitate mixta
  4. LH depletie limfocitara

## 7.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

### 7.2.1. Investigatii la diagnostic – bilant pre-terapeutic

1. Biopsia ganglionara (sau de organ in rarele cazuri in care nu exista afectare ganglionara) – investigatia diagnostica standard. Punctia ganglionara sugestiva pentru LH nu este suficienta pentru diagnostic
2. Hemoleucograma
3. VSH
4. LDH
5. Albumina serica
6. Functie hepatica si renala
7. Ionograma
8. Radiografie toracica postero-anterior si profil cu masurarea diametrului mediastinal la T5-T6
9. CT torace+abdomen+pelvis. PET-CT nu este indicat in cadrul bilantului preterapeutic
10. Biopsia osteo-medulara - nu neaparat in LH supradiafragmatic, fara semne generale, adica I A, II A
11. Investigatii optionale, in functie de particularitatile cazului: virusologie hepatica B,C, HIV, hormoni tiroidieni, biopsie hepatica in caz de colestaza fara cauza cunoscuta, RMN pt atingeri osoase
12. Ecografie cardiaca cu aprecierea fraciei de ejectie ventricul stang (FEV) inainte de utilizarea antraciclinelor
13. Congelare sperma si ovule – dupa o discutie prealabila cu pacientul

**7.2.2. Bilant pe parcursul tratamentului** – se face la fiecare vizita, practic inaintea fiecarei cure de chimoterapie:

1. Examen clinic – se noteaza evolutia adenopatiilor – ideal disparitia ganglionilor periferici si a semnelor generale dupa 2 cure de chimioterapie
2. Hemoleucograma
3. VSH

4. LDH
5. Optional, in functie de caz, bilant hepatic

**7.2.3. Bilant intermediar:** se face dupa 4 cure de chimioterapie, in caz de raspuns clinic complet:

1. Hemoleucograma
2. VSH
3. LDH
4. Bilant hepatic, renal
5. PET-CT. Daca nu se poate face PET-CT: CT torace+abdomen+pelvis
6. In caz de afectare initiala osoasa, medulara, etc – se reface RMN, BOM, etc

**7.2.4. Bilant la finalul chimoterapiei,** inaintea radioterapiei (unde este cazul)

1. Hemoleucograma
2. VSH
3. LDH
4. Bilant hepatic, renal
5. CT torace+abdomen+pelvis
6. PET-CT – in caz de PET pozitiv la bilantul intermediar

**7.2.5. Bilant la finalul tratamentului** – dupa radioterapie (unde e cazul)

1. PET-CT – in caz de PET pozitiv dupa chimioterapie

**7.2.6. Controale dupa tratament:**

1. Examen clinic, HLG, VSH, biochimie
  - La fiecare 3 luni, in primii 3 ani
  - La fiecare 6 luni, pana la 5 ani
  - La 1 an, dupa 5 ani
2. Rx thoracic la 6 - 12 luni in caz de afectare mediastinala initiala
3. CT toraco-abdomino-pelvic – in caz de afectare initiala mediastin/abdomen, in fiecare an, in primii 3 ani
4. Dupa 5 ani, atentie la:
  - Toxicitatea cardiaca- ecocord, TA
  - Cancer tiroidian, dupa iradiere cervicala- hormoni tiroidieni
  - Leucemie acuta mieloida secundara – 5-10 ani de la chimio/radioterapie
  - Cancer mamar, 8-10 ani dupa iradiere mediastinala sau axilara- mamografie

**7.3. STADIALIZARE, FACTORI DE PROGNOSTIC:**

**7.3.1. Stadializare LH.** Se foloseste stadializarea Ann-Arbor: Se descriu 4 stadii :

- I.** Afectarea unei singure arii ganglionare sau un singur organ extralimfatic (I E)
- II.** Afectarea a doua sau mai multe arii ganglionare de aceeasi parte a diafragmului. Se poate asocia afectarea prin continguitate de organ extralimfatic (II E)
- III.** Afectarea mai multor arii ganglionare de ambele parti ale diafragmului , putand cuprinde splina ( III S) sau alt organ extralimfatic ( III E) sau ambele (III E S)
- IV.** Afectare difuza de organ (maduva osoasa, ficat, plaman infiltrat difuz, etc), cu sau fara afectare ganglionilor
  - La cifra stadiului se adauga urmatoarele caracteristici:
  - Marimea maselor tumorale: “Bulky”= masa ganglionara >10 cm sau raport mediastin/torace> 0.33



- Prezenta semnelor generale: febra > 38° C pe parcursul ultimelor 3 saptamani, fara alta cauza, scadere ponderala > 10% in ultimele 6 luni, transpiratii nocturne  
A – fara semne generale  
B – cu semne generale

**7.3.2. Factori de prognostic negativ.** (prezenta unui singur factor de prognostic este suficienta pt a considera cazul ca nefavorabil)

1. Varsta  $\geq$  40 ani
2. Afectare extralimfatica prin contiguitate
3. VSH > 50mm/h
4. Prezenta semnelor generale B (cu exceptia stadiului I)
5. >3 arii ganglionare afectate
6. Masa tumorală mare “bulky”
7. Stadiile Ann-Arbor III si IV

**7.4. TRATAMENT** (schemele de chimioterapie sunt detaliate la finalul capitolului):

**7.4.1. Tratament de linia 1**

**7.4.1.1. LH clasic stadiile I-II favorabil** (fara factori de prognostic negativi)

1. ABVD, 4 cure + RT 30-36 Gy

**7.4.1.2. LH clasic stadiile I-II nefavorabil** (cu cel puțin un factor de prognostic negativ)

1. ABVD, 6 cure + RT 30-36 Gy
2. **Stadiul IIB** cu masa “bulky” si/sau afectare extraganglionara se considera “avansat” (conform ESMO) si se poate lua in discutie administrarea a 4 cure BEACOPP escaladat + 4 cure BEACOPP neescaladat + RT 30-36 Gy

**7.4.1.3. LH clasic stadiile III-IV**

1. ABVD, 8 cure, *sau*
2. BEACOPP escaladat, 4 cure urmate de BEACOPP ne-escaladat 4 cure
3. Radioterapie 30-36Gy daca initial au existat mase bulky, sau daca dupa cele 8 cure persista mase reziduale >1,5 cm.
4. Pacientii >60 ani : se opteaza preferential pentru cure ABVD, data fiind toxicitatea mai mare a curelor BEACOPP. La decizia medicului curant, la pacientii peste 60 de ani cu indice de performanta bun, fara comorbiditati, dupa o discutie prealabila cu pacientul, in care sa se expuna riscurile unui tratament mai agresiv, se poate opta pentru BEACOPP.
6. La pacientii <60 ani, urmatoarele trasaturi ar orienta tratamentul mai degraba spre BEACOPP decat spre ABVD:
  - Stadiul IV
  - Albumina <4g/dl
  - Leucocite >15.000/mmc
  - Limfocite <6%
  - Hgb <10g/dl
  - Sexul masculin
  - Varsta > 50 ani

**7.4.1.4. LH nodular cu predominenta limfocitara:**

1. Stadiul IA – se poate opta pentru expectativa, dupa extirparea ganglionului implicat
2. Celelalte stadii

- Atitudine identica cu LH clasic
- Se poate adauga rituximab, 375mg/m<sup>2</sup> in ziua 1 a fiecarei cure de chimioterapie

### 7.4.3. Tratament de linia 2.

#### 7.4.2.1. Indicatii de tratament de linia 2:

1. Lipsa raspunsului clinic dupa 2-3 cure de chimioterapie
2. Lipsa raspuns complet (clinic si PET-CT/CT) la bilantul intermediar (dupa 4 cure)
3. Recidiva <12 luni de la obtinerea raspunsului complet
4. Recidiva >12 luni, dar cu stadiu III-IV, masa bulky si/sau semne generale
5. In caz de recidiva la >12 luni, dar cu stadiul recidivei I-II, fara masa bulky, fara semne generale – se poate folosi schema de chimioterapie initiala

#### 7.4.2.2. Scheme de chimioterapie de linia 2 (detaliate la finalul capitolului):

1. DHAP/ ICE/ IGEV, GVD, 4 cure, urmate, ideal, de chimioterapie high-dose (BEAM) + autotransplant de celule stem

### 7.4.4. Tratament de linia 3: a doua recidiva sau boala refractara la 2 linii de tratament:

1. Se foloseste o schema de linia a doua care nu a fost folosita in prealabil
2. Chimioterapie high-dose + autotransplant (daca nu s-a facut in prealabil)
3. Allogrefa de celule stem
4. Tratament “metronomic” – cazurile la care modalitatile de mai sus sunt ineficiente sau nu se pot aplica – schema PEP-C

### 7.4.5. Scheme de polichimioterapie folosite in LH:

#### 1. ABVD

- Doxorubicin 25 mg/2, IV, ziua 1, 15
- Bleomycin\*\* 10 mg/, IV, ziua 1, 15
- Dacarbazin\* 375 mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 1, 15
- Vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup>, IV, sau Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> (max 2mg) ziua 1, 15
- Repetat la 28 zile

\* In caz ca nu exista Dacarbazin, se poate inlocui cu Ciclofosfamida 650mg/m<sup>2</sup>

\* In caz ca nu exista Bleomycin – se poate omite, dat fiind ca existe date care arata ca bleomicina nu ar aduce un beneficiu deosebit in LH

#### 2. BEACOPP ne-escaladat

- Doxorubicin 25 mg/2, IV, ziua 1
- Ciclofosfamida 650/2, IV, ziua 1
- Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele 1-3
- Vincristin 1,4mg/m<sup>2</sup> (max. 2mg), IV, ziua 8
- Bleomycin 10 mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 8
- Procarbazina 100mg/m<sup>2</sup>, PO, zilele 1-7
- Prednison 40mg/m<sup>2</sup>, PO, zilele 1-14
- Repetat la 21 zile

\* In caz ca nu este Procarbazina, se poate inlocui cu Dacarbazin 375mg/m<sup>2</sup> ziua 1

#### 3. BEACOPP escaladat

- Doxorubicin 35 mg/m<sup>2</sup>, IV ziua 1

Ciclofosfamida 1250mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 1  
Etoposide 200mg/m<sup>2</sup>, IV zilele 1-3  
Bleomycin 10 mg/m<sup>2</sup>, IV ziua 8  
Vincristin 2mg, IV, ziua 8  
Procarbazina 100mg/m<sup>2</sup>, PO, zilele 1-7  
Prednison 40mg/m<sup>2</sup> zilele, PO, 1-14  
G-CSF - 5µg/kg, SC, zilele 8+  
Repetat la 21 zile

#### **4. IGEV**

Ifosfamida 2000 mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele 1-4  
Mesna 900mg/m<sup>2</sup>, IV, dupa Ifosfamida, la orele 0,2,4, zilele 1-4  
Gemcitabina 800mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele 1 si 4  
Vinorelbina 20mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 1  
Prednisolon 100mg, sau Dexametazona 16mg IV, zilele 1-4  
G-CSF, 5µg/kg, SC, zilele 7-12  
Repetat la 21 zile

#### **5. DHAP**

Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 1  
Citozinarabinozida 200mg/m<sup>2</sup>, IV, la 12 ore, ziua 2 (2 doze)  
Dexametazona 40mg, IV/PO zilele 1-4  
Repetat la 21 zile

#### **6. ICE**

Ifosfamida 5000mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 2  
Mesna 5000mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua 2  
Carboplatin AUC 5 (max 800mg), IV, ziua 2  
Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele 1-3  
Repetat la 21 zile

#### **7. GVD**

Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> zilele 1,8  
Vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,8  
Doxorubicina liposomala 15mg/m<sup>2</sup> sau Doxorubicin 25mg/m<sup>2</sup> zilele 1,8  
Repetat la 21 zile

#### **8. VCAEP**

Vincristin 2mg IV, zilele 1,8  
CCNU (lomustine), 100mg/m<sup>2</sup>, ziua 1, seara, precedat de Osetron 1f  
Adriblastin 50mg/m<sup>2</sup>, IV perf, ziua 1  
Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>, IV perf, zilele 1-3  
Prednison 1mg/kg (sau echivalenti) zilele 1-8  
Repetat la 28 zile

#### **9. BEAM (schema de conditionare pre-autotransplant de celule stem)**

Carmustine (BCNU) 300mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua -6  
Etoposide 2 X 100mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele -5,-4,-3,-2

Citozinarabinozid 2 X 200mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele -5,-4,-3,-2  
Melfalan 140mg/m<sup>2</sup>, IV, ziua -1  
Autogrefa de celule stem - ziua 0

**10. Schema PEP-C (tratament metronomic)**

Prednison 20mg/zi, zilnic sau 5 zile/saptamana  
Etopozid 50mg/zi, zilnic sau 5 zile/saptamana  
Procarbazina 50mg/zi zilnic sau 5 zile/saptamana  
Ciclofosfamida 50mg/zi sau 5 zile/sapt

\* Este ideal ca schemele de chimioterapie sa fie facute la timp, indiferent de toxicitatea hematologica. In caz de toxicitate hematologica, este mai bine sa se asigure masuri suportive (transfuzii, G-CSF, antibiotice) decat sa se amane administrarile de citostatice.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Williams Hematology, 8<sup>th</sup> Edition. McGraw Hill, 2010
2. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2009.
3. Societe Francaise d'Hematologie. Referentiel 2009
4. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Blood 2011; 117: 4208-4217
5. Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy B, Colonna P, Andrieu JM. Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma. Cancer 2007;109:256-264.
6. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007;357:1916-27.
7. Behringer K, Diehl V. Twenty-five years clinical trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Eur J Haematol 2005;75:21-25. \
8. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's Lymphoma. ESMO clinical recommendations for diagnosis and follow-up. Annals of Oncology 2009, 20, Suppl 4, 108-109
9. NCCN Guidelines Version 2.2012. Hodgkin's Lymphoma  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)

## **8. LIMFOAMELE NON-HODGKIN (LNH)**

**8.1. DEFINIȚIE, CLASIFICARE:** LNH sunt un grup heterogen de afecțiuni din punct de vedere biologic și histologic, cu origine în sistemul limfoid. În etiopatogeneza LNH sunt implicați factori genetici, infecții, factori de mediu, stări de imunodeficiență congenitale și dobândite, inflamațiile cronice.

### **Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS, WHO) adaptată a limfoproliferărilor**

#### **A. Neoplasme de linie B**

1. Neoplasme cu celule B-precursoră: Leucemia acută limfoblastică/limfomul limfoblastic cu celule B-precursoră
2. Neoplasme cu celule B periferice
  1. Leucemia limfatică cronică cu celule B/limfomul limfocitar B
  2. Leucemia prolimfocitară B
  3. Limfomul limfoplasmocitoid/imunocitomul
  4. Limfomul cu celule de manta
  5. Limfomul folicular
  6. Limfomul B de zonă marginală al țesutului limfatic asociat mucoaselor (limfomul MALT)
  7. Limfomul B de zonă marginală nodal
  8. Limfomul splenic de zonă marginală
  9. Leucemia cu celule parvoase
  10. Plasmocitomul solitar și mielomul multiplu
  11. Limfomul cu celule mari B difuz
  12. Limfomul Burkitt

#### **B. Neoplasme de linie T/NK**

1. Neoplasme cu celule T-precursoră: Leucemia acută limfoblastică/limfomul limfoblastic cu celule T-precursoră
2. Neoplasme cu celule T periferice
  1. Leucemia limfatică cronică cu celule T/leucemia prolimfocitară
  2. Leucemia cu limfocite mari granulare T
  3. Mycosis fungoides/Sindromul Sezary
  4. Limfomul T periferic nedefinit în alt mod (not otherwise characterized)
  5. Limfomul T gamma/delta hepatosplenic
  6. Limfomul T subcutanat asemănător paniculitei (panniculitis-like)
  7. Limfomul angioimunoblastic T
  8. Limfomul extranodal T/NK, de tip nazal
  9. Limfomul T intestinal tip enteropatie
  10. Leucemia/limfomul cu celule T adulte legat de infecția cu HTLV1 (ATLL)
  11. Limfomul anaplastic T primar sistemic
  12. Limfomul anaplastic T primar cutanat
  13. Leucemia cu celule NK

## **8.2. PROTOCOL DE INVESTIGAȚII**

### **8.2.1. Protocol de investigații inițiale, la diagnostic**

1. Biopsie ganglionară sau din organul extranodal afectat

- Coloratie hematoxilina-eozina
  - Imunohistochimie
2. Hematologie sânge periferic
- Hemoleucogramă
  - TS
  - Reticulocite
  - VSH
  - Imunofenotipizare prin flow-citometrie (în cazurile cu revărsare în sângele periferic, când nu se poate efectua biopsie ganglionară)
3. Hematologie maduva osoasa
- Medulograma
  - Biopsie osteo-medulara
4. Biochimie
- Probe hepatice, renale, LDH, acid uric, electroliți la cei cu sdr.de liză tumorală
  - Beta2-microglobulina
5. Imunologie
- Dozare imunoglobuline
  - Imunofixare in caz de suspiciune de gamapatie monoclonala
  - Alte teste imunologice: anticorpi antieritrocitari, anticorpi antinucleari, factor reumatoid, etc., in caz de suspiciune de gamapatie monoclonala
6. Microbiologie:
- Identificarea Helicobacter Pylori (HP) in LNG gastrice
7. Virusologie:
- La toti pacientii: HIV, anticorpi anti-HCV, antigen HBs
  - La cazuri selectate: anticorpi anti-EBV, anticorpi anti-HPV, anti-HTLV-1
8. Cariotip, FISH, analiză moleculară – la cazuri selectate
9. Imagistică:
- Rx toracic
  - CT gât, torace, abdomen, pelvis
  - Eco de cord cu FE
  - Opțional:
    1. scintigrafie osoasă ( la cei cu suspiciune de determinări osoase)
    2. endoscopie digestivă la cei cu suspiciune de determinări digestive (LNH tip MALT, cu celule de manta, simptomatologie digestivă)
    3. PET-CT
    4. RMN (suspiciune de determinări SNC)
10. Puncție lombară cu examen citologic LCR în următoarele situații:
- LNH difuz cu celule mari B cu determinări medulare, epidurale, testiculare, în sinusurile paranazale, nazofaringiene, 2/mai multe determinări extranodale
  - LNH cu celule de manta varianta blastică
  - LNH limfoblastic
  - LNH tip Burkitt
  - LNH asociate cu HIV
  - LNH primar al SNC
  - Simptome sau semne neurologice

### 8.2.2 Monitorizare pe parcursul tratamentului:

1. Hemoleucogramă înainte de fiecare curs de chimioterapie, repetat în funcție de gradul de agresivitate al tratamentului
2. Biochimie: probe hepatice, funcția renală, acid uric, LDH, electroliți la indicație, de la caz la caz, în funcție de profilul inițial, toxicitatea tratamentului, simptomatologie
3. PET-CT de control după 4 cursuri de chimioterapie – adaptat în funcție de răspunsul clinic

### 8.2.3 Monitorizare după terminarea tratamentului:

1. Hemoleucogramă, tablou sanguin, VSH, biochimie la 3 luni
2. CT, PET-CT la terminarea tratamentului sau în caz de suspiciune reșută
3. Gastroscopie în LNH gastrice

## 8.3. STADIALIZARE, PROGNOSTIC

**8.3.1.** În general se folosește **stadializarea Ann-Arbor** – vezi capitolul „Limfomul Hodgkin”. În anumite forme histologice (LNH MALT, Mycosis fungoides), se folosesc stadializări separate.

**1. Stadializarea din LNH MALT:** Există mai multe tipuri de stadializare. Cea mai folosită este stadializarea Ann Arbor adaptată.

Stadiul	
IE	Boală limitată la stomac
IIE	Boală extinsă la ganglionii perigastrici
IIIE	Afectarea stomacului, ganglionilor perigastrici și interesarea altor ganglioni subdiafragmatici
IVE	Limfom diseminat

### 2. Stadializarea din Mycosis fungoides:

Stadiul I	Plăci limitate (IA) sau generalizate (IB) fără adenopatii sau afectare histologică a nodulilor limfatici sau viscerelor ( T1N0M0 sau T2N0M0)
Stadiul II	Plăci limitate sau generalizate cu adenopatii (IIA) sau tumori cutanate cu sau fără adenopatii (IIB), fără afectare histologică a ganglionilor limfatici sau a viscerelor (T1-2N1M0 sau T3N0-1M0)
Stadiul III	Eritrodermie generalizată cu sau fără adenopatii, fără afectare histologică a ganglionilor sau viscerelor (T4N0-1M0)
Stadiul IV	Afectare histologică a ganglionilor limfatici (IVA) sau viscerelor (IVB) în prezența oricărui tip de leziune cutanată, cu sau fără adenopatii (T1-4N2-3M0 pentru IVA, T1-4N0-3M1 pentru IVB)

**8.3.2. Prognosticul** depinde de factori care țin de tumora (histologie, dimensiunea tumorii, stadiu, numărul determinărilor extranodale, interesarea măduvei osoase, LDH, beta2-microglobulina), de răspunsul pacientului la tumora (indice de performanță, simptome B) și de toleranța pacientului la tratamentul intensiv (IP, vârstă, interesarea măduvei osoase). Dintre acestea s-au identificat 5 ca

factori de risc important pentru supraviețuirea globală, formulându-se **indicele de pronostic international (IPI)** pentru limfomul non-Hodgkin difuz cu celule mari și **FLIPI** pentru limfoamele foliculare (se acordă câte 1 punct pt. fiecare factor de prognostic).

#### **IPI**

1. **Vârsta peste 60 ani**
2. **LDH crescut**
3. **Indice de performanta ECOG  $\geq 2$**
4. **Stadiul III si IV Ann Arbor**
5. **Mai mult de 2 interesări extranodale**

<b>Scor IPI</b>	<b>Grupa de risc</b>
<b>0 sau 1</b>	<b>scăzut</b>
<b>2</b>	<b>scăzut/intermediar</b>
<b>3</b>	<b>intermediar/crescut</b>
<b>4 sau 5</b>	<b>crescut</b>

#### **FLIPI**

3. **vârsta peste 60 ani**
4. **stadiul III sau IV**
5. **Hb sub 12 g/dl**
6. **LDH crescut**
7. **peste 5 arii ganglionare interesate**

<b>Scor FLIPI</b>	<b>Grupa de risc</b>
<b>0 sau 1</b>	<b>scăzut</b>
<b>2</b>	<b>intermediar</b>
<b>3 sau peste</b>	<b>crescut</b>

**8.4. TRATAMENT.** Tratamentul LNH este adaptat în funcție de tipul histologic, și profilul pronostic. Atitudinea terapeutică poate varia de la o simplă urmărire clinică până la tratamente agresive, inclusiv transplantul de celule stem

##### **8.4.1. Măsurile generale:**

1. Profilaxia sau tratamentul sdr. de liză tumorală (profilaxie în LNH agresive, leucocitoză mare, interesare medulară, hiperuricemie, boală renală sau interesare renală în cadrul LNH):
  - allopurinol cu 2-3 zile înainte de inițierea CT și încă 10-14 zile
  - hidratare
  - alcalinizare cu bicarbonat de Na
  - monitorizarea frecventă a funcției renale și a electroliților (Na, P, Ca, K)
  - în caz de aplazie post-chimioterapie factori de creștere granulocitari (G-CSF), tratamentul neutropeniei febrile (vezi capitolul „Neutropenii febrile”), substituție cu MER, MT

**8.4.2. LNH difuz cu celule mari B (schemele de tratament sunt detaliate în subcapitolul 8.4.15 „Scheme de tratament”).**

##### **1. Tratament de linia 1:**



- Stadiul I sau II non-bulky: R-CHOP 21 x4 +RT-IF sau R-CHOPx6
- Stadiul I sau II bulky: 6 xR-CHOP+ RT
- Stadiul III sau IV: R-CHOP 21 x 8 + RT-IF pt. pacientii cu masa tumorală mare „bulky” initială
- Pt. cei cu funcție cardiacă alterată: R-CEOP, R-
- Pt. cei cu interesare SNC la prezentare: Metotrexat doza mare (HD-MTX) + administrare IT de MTX/ARA-C la cei cu meningită limfomatoasă

**2. Tratament de linia 2.** Se indica in urmatoarele situatii:

- Reșută tardivă – repetarea tratamentului inițial
- Reșută precoce/boală refractară: chimioterapie de linia a 2-a urmata de autotransplant de celule stem (la pacientii eligibili)
- Scheme de polichimioterapie de linia a 2-a:
  - DHAP
  - ESHAP
  - GDP +/- R ( gemcitabina, dexta, cisplatin)
  - ICE +/- R
  - MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, eto) +/- R.
  - La cei care nu sunt candidați pt. transplant: DA-EPOCH +/- R, CEOP +/- R, GDP +/-R

**8.4.3. LNH cu celule de manta**

**1. Tratament de linia 1:**

- Chimioterapie agresivă urmată de autotransplant:
  - HyperCVAD
  - Protocolul Nordic : maxi-CHOP alternând cu HD-ARA-C + R
  - Protocolul CALGB: R+ MTX+ CHOP intensificat
  - R-CHOP/R-ICE secvențial
  - R-CHOP/R-DHAP secvențial
- CT mai puțin agresivă:
  - R-CHOP
  - R-Cladribina
  - R-COP
- La pacienții neeligibili pt. transplant: întreținere cu R la 8 săptăm.

**2. Tratament de linia a 2-a:**

- R-Cladribina
- R-Velcade
- FC+/-R

**8.4.4. LNH tip Burkitt**

**1. Tratament de linia 1:**

- CALGB 10002
- CODOX-M
- EPOCH intensificat + R
- HyperCVAD

**2. Tratament de linia a 2-a:**

- R-ICE
- R-IVAC
- R-GDP
- HD-ARA-C

\* Toate regimurile includ administrarea intratecala de metotrexat ± Ara-C

#### **8.4.5. LNH cutanate cu celule B**

1. LNH difuz cu celule mari B: boală limitată la piele: R-CHOP +RT, boală generalizată: tratament ca și în cel ganglionar

2. LNH de zonă marginală sau folicular:

- Boală localizată: excizie sau RT locală,
- Boală generalizată dar limitată la piele: tratament topic, RT locală, R sau CT cu COP+/-R, Chlorambucil
- Boală generalizată: tratament ca și în cele ganglionare.

#### **8.4.6. LNH foliculare gr. 1 și 2 (gr. 3 ca și LNH difuz cu cel mari B)**

1. Urmărire clinică („watch and wait”) dacă nu există indicații de inițiere a tratamentului.

2. Tratament de linia 1:

- R-CHOP
- R-COP
- R-FND ( Fludara, Mitoxantrona, Dexa)
- La cei cu comorbidități sau vârstnici: Rituximab singur, Chlorambucil, CFA .
- Intreținere cu Rituximab la 8-12 săptămâni timp de 2 ani.

3. Tratament de linia a 2-a:

- R-FMC ( Fludara, Mitoxantrona, CFA)
- R-Fludara
- Chimioterapie high-dose urmata de autotransplant de celule stem la pacientii eligibili

#### **8.4.7. LNH tip MALT**

1. LNH MALT gastric:

- St. IE1 și IE2, HP+: tratament antibiotic: Omeprazol 2x40mg/zi, Amoxicilină 2x1g/zi, Claritromicină 2x500mg/zi 14 zile
- St. IE sau IIE, HP-: RT sau Rituximab
- St. IIIE sau IV:
  - la cei <65 ani - chimioterapie tip R-CHOP, R-COP, R-FND
  - la vârstnici (>65 ani) - R, Chlorambucil, CFA.

2. LNH MALT non-gastric:

- St.I,II: RT-IF
- St.III, IV: CT ca in LNH foliculare.

#### **8.4.8. Tratamentul LNH de zonă marginală (LNHZM)**

1. LNHZM splenic:

- Asociat cu HCV: tratament antiviral
- Fără HCV:
  - Asimptomatic – observare
  - Simptomatic sau cu citopenii:
    - Splenectomie sau Rituximab
    - Reșută după splenectomie: chimioterapie cu analogi purinici, Chlorambucil.

2. LNHZM non-splenic:

- St. I,II: radioterapie
- St.III, IV: chimioterapie ca și în LNH foliculare.

#### **8.4.9. Tratamentul LNH-B asociate cu HCV:**

1. LNH-B indolente: tratament cu Interferon Pegylat 180 µg / săptămână și Ribavirină 800-1000 mg/zi 6 luni sau un an de zile în funcție de genotipul HCV
2. LNH-B agresive: nu este indicat tratamentul antiviral profilactic, dar se monitorizează regulat probele hepatice (la 2 zile pe parcursul tratamentului, apoi odată pe săptămână)

**8.4.10. Tratamentul LNH-B asociate cu HBV:** la cei cu atg HBs + se determină atg HBe, atc anti-HBe și viremia HBV. La cei cu hepatită activă se inițiază tratamentul antiviral profilactic cu 7 zile înainte de începerea chimioterapiei și se administrează încă 6 luni de la terminarea ei. La pacienții care fac tratament de întreținere cu Rituximab, profilaxia se extinde și pe această perioadă. Pacienții cu atg HBs- dar cu atc anti-HBc + trebuie monitorizați pentru a detecta precoce o reactivare. Profilaxia constă în administrarea de Entecavir 0,5mg/zi (de preferat din cauza riscului mai mic de rezistență) sau Lamivudină 100mg/zi.

**8.4.11 Tratamentul LNH-B asociate cu HIV:** sunt agresive, diseminate la diagnostic, frecvent cu determinări extranodale, cu prognostic rezervat datorită imnodepresiei și infecțiilor frecvente cu germeni oportuniști. Tratamentul este îngreunat și de interacțiunile medicamentoase care pot să apară între antiretrovirale și chimioterapie. La pacienții cu funcție imună bună tratamentul este identic cu cel folosit la pacienții fără infecție HIV, însă la cei cu imunodeficiență severă chimioterapia agresivă trebuie evitată. La chimioterapie se asociază tratament antiretroviral (de preferat triplă asociere), factor de creștere granulocitar și profilaxia infecției cu Pneumocystis cu Clotrimoxazol.

**8.4.12. Tratamentul bolii limfoproliferative post-transplant:** este asociat EBV, apărând la 1-2 ani după transplant, când pacienții sunt sub tratament imunosupresor pentru a preveni rejctul grefei. Unele cazuri regresează după întreruperea tratamentului imunosupresor. Tratamentul constă în administrarea de Rituximab sau infuzie de limfocite T ale donorului.

**8.4.13. Tratamentul LNH primar SNC (vezi ”scheme de tratament” punct 16)**

1. Doze mari de Metotrexat
2. Administrari intratecale de MTX + Ara-C
3. Rituximab - optional
3. Radioterapie IF ca si tratament de consolidare
4. Alte tratament (CCNU) in caz de intoleranta, pacienti refractari, recidive

**8.4.14. Tratamentul LNH-T.** In majoritatea formelor histologice de LNH-T se utilizeaza aceleasi scheme ca si in LNH-B, cu exceptia faptului ca nu se asociaza rituximab la schemele de chimioterapie (celulele maligne din LNH-T nu exprima CD20). Formele histologice Mycosis Fungoides si ATLL beneficiaza de masuri speciale:

**8.4.14.1. Tratamentul Mycosis Fungoides**

Stadiul IA: tratament local :

- Unguent cu corticosteroizi
- Radioterapie 12-36 Gy
- Retinoizi local (bexaroten)
- Fototerapie (UVB, PUVA)

Stadiul IB-IIA:

- Unguent cu corticosteroizi

- Fototerapie
- Iradiere cu fascicul de electroni (30-36 Gy)

Stadiul IIB sau semne histologice de transformare în limfom agresiv:

- Pete/plăci sau tumori cu extindere limitată: radioterapie sau tratament sistemic
- Tumori generalizate: tratament sistemic +/- tratament local

Stadiul III:

- Fără interesarea sângelui periferic: tratament local
- Cu interesarea sângelui periferic: tratament sistemic. +/- tratament local

Stadiul IV: Tratament sistemic: Se folosesc diversi agenti singuri sau in combinatie, in diverse doze si ritmuri de administrare:

- Retinoizi (bexaroten 300-500mg/zi, ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/zi)
- Interferon alfa 3-5 MU/zi
- Metotrexat p.o. 20-30mg/săptămână (maxim 60-70mg/săptămână)
- Gemcitabină
- Chlorambucil
- Pentostatin
- Etoposid
- Ciclofosamidă
- Bortezomib
- Scheme de polichimioterapie CHOP, CEOP
- Alemtuzumab (vezi capitolul 9 „Leucemia limfatica cronică”)

#### 8.4.14.2. Tratamentul ATLL

Tratamentul ATLL depinde de forma clinică la prezentare: acută, limfomatoasă, cronică sau „smoldering”. Pacienții cu formă cronică sau smoldering pot fi doar observați, în timp ce cei cu formă acută sau limfomatoasă necesită chimioterapie agresivă. Schemele de chimioterapie utilizate: CHOP, sau mai agresive de tipul Hyper-CVAD. În formele acute se poate administra tratament antiviral cu Interferon și Zidovudină.

#### 8.4.15. Transplantul medular în LNH

**1. Transplantul medular autolog:** este indicat în limfoamele agresive refractare sau cu reșută precoce la pacienții tineri sau ca tratament de primă linie după chimioterapie intensivă la pacienții tineri cu LNH cu celule de manta. În limfoamele indolente, transplantul autolog este indicat la pacienții tineri, cu LNH cu evoluție clinică agresivă și reșută precoce.

**2. Transplantul medular alogenic:** rolul acestuia în LNH nu este bine definit, mortalitatea peritransplant fiind mare, iar studiile clinice nu au dovedit clar superioritatea transplantului alogenic față de cel autolog. Este indicat la pacienții tineri cu donator HLA-compatibil, cu limfoame agresive refractare sau cu reșută precoce.

**8.4.16. Tratamentul „metronomic” cu doze mici de citostatice a la longue** (de exemplu schema PEP-C) se utilizează la pacienți politratați, în toate formele de LNH, care nu răspund sau nu sunt eligibili pentru alte tratamente

### **8.4.17. Scheme de tratament**

1. R-CHOP 21:
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> z1
  - CFA 750/m<sup>2</sup> z1
  - Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> z1
  - VCR 2mg z1
  - PDN 100mg z1-5
2. R-CEOP 21:
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> z1
  - CFA 750mg/m<sup>2</sup> z1
  - Etoposid 100mg/m<sup>2</sup> z 1-3
  - VCR 2mg z1
  - PDN 100mg z1-5
3. R-COP:
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> z1
  - CFA 750mg/m<sup>2</sup> z1
  - VCR 2mg z1
  - PDN 40mg/m<sup>2</sup> z1-5
4. R-CNOP:
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> z1
  - CFA 750mg/m<sup>2</sup> z1
  - Mitoxantrona 10mg/m<sup>2</sup> z1
  - VCR 2mg z1
  - PDN 100mg z1-5
5. DHAP:
  - Dexametazona 40mg z1-4
  - ARA-C 2g/m<sup>2</sup> la 12 h 2 doze z2
  - Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>
6. ESHAP:
  - Etoposid 60mg/m<sup>2</sup> z2-5
  - Metilprednisolon 500mg z2-4
  - ARA-C 2g/m<sup>2</sup> z1
  - Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup> z2-5
7. GDP
  - Gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> z1, 8
  - Dexametazona 40mg z1-4
  - Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> z1
8. ICE:
  - Ifosfamida 2mg/m<sup>2</sup> z1-3
  - Carboplatin max 350mg/m<sup>2</sup> (450-600) z1-3
  - Etoposid 75mg/m<sup>2</sup> z1-3

9. HyperCVAD – Vezi capitolul 2 „Leucemii acute”, (subcapitolul 2.3.5.1.2)

10. Protocolul Nordic: (Maxi-CHOP alternand cu HD-ARA-C+R):

- Maxi-CHOP:
  - CFA 1200 mg/m<sup>2</sup> z1
  - Doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup> z1
  - VCR 2mg z1
  - PDN 100 mg z1-5

11. FND:

- Fludarabina 25mg/m<sup>2</sup> Z1-3
- Mitoxantrona 10mg/m<sup>2</sup> Z1
- Dexametazona 20mg Z1-5

12. CALGB 9251

Ciclul 1:

- Ciclofosfamida 200mg/m<sup>2</sup>/zi iv zilele 1-5
- Prednison 60mg/m<sup>2</sup>/zi zilele 1-7

Ciclul 2,4,6:

- Ifosfamidă 800mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie de o oră, zilele 1-5
- Mesna 200mg/m<sup>2</sup> iv la 0, 4 și 8 ore după Ifosfamidă, zilele 1-5
- Metotrexat 150mg/m<sup>2</sup> iv perfuzie de 30 minute ziua 1 apoi 1350mg/m<sup>2</sup> perfuzie continuă în următoarele 23,5 ore
- Leucovorin 50mg/m<sup>2</sup> iv 36 ore după începutul MTX, apoi 15mg/m<sup>2</sup> iv la fiecare 6 ore, până la metotrexatemie sub 0,05 uM
- Vincristin 2mg iv ziua 1
- Cytarabină 150mg/m<sup>2</sup> perfuzie continuă zilele 4 și 5
- Etoposid 80mg/m<sup>2</sup>/zi în perfuzie de o oră, zilele 4 și 5
- Dexametazonă 10mg/m<sup>2</sup>/zi p.o. zilele 1-5

Ciclul 3,5,7:

- Ciclofosfamidă 200mg/m<sup>2</sup>/zi iv zilele 1-5
- Metotrexat 150mg/m<sup>2</sup> iv în 30 minute apoi 1350mg/m<sup>2</sup> perfuzie continuă în următoarele 23,5 ore
- Leucovorin 50mg/m<sup>2</sup> iv 36 ore de la începutul MTX apoi 15mg/m<sup>2</sup> iv la fiecare 6 ore până la metotrexatemie sub 0,05 uM
- Vincristin 2mg iv ziua 1
- Doxorubicină 25mg/m<sup>2</sup> bolus iv zilele 4,5
- Dexametazonă 10mg/m<sup>2</sup>/zi p.o. zilele 1-5

Intratecal (la ciclul 2-7):

- MTX 15mg ziua 1
- Ara-C 40mg ziua 1
- Hidrocortison 50mg ziua 1

Radioterapie pe creier 24 Gy postchimioterapie: în caz de interesarea SNC.

Ciclul 2 se începe după ciclul 1, ciclurile 2-7 se administrează la 3 săptăm.

13. CODOX-M

- Ciclofosfamidă 800mg/m<sup>2</sup> iv ziua 1 și 200mg/m<sup>2</sup> iv în zilele 2-5
- Doxorubicină 40mg/m<sup>2</sup> iv ziua 1
- Vincristin 1,5mg/m<sup>2</sup> iv z. 1 și 8 la ciclul 1 și z. 1, 8, și 15 la ciclul 3

- Metotrexat 1200mg/m<sup>2</sup> iv perfuzie de o oră, apoi 240mg/m<sup>2</sup> pentru următoarele 23 ore în ziua 10
- Leucovorin 192mg/m<sup>2</sup> iv la 36 ore de la începutul perfuziei cu MTX și 12mg/m<sup>2</sup> iv la 6 ore, până la metotrexatemie < 50nM.

#### 14. EPOCH

- Etoposid 50mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie continuă zilele 1-4
  - Prednison 60mg/m<sup>2</sup>/zi zilele 1-5
  - Vincristin 0,4mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie continuă zilele 1-4
  - Ciclofosamidă 750mg/m<sup>2</sup>/zi ziua 5
  - Doxorubicină 10mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie continuă zilele 1-4
- Ciclul se repetă la 21 de zile.

#### 15. R-IVAC

- Ifosfamidă 1500mg/m<sup>2</sup> iv în zilele 1-5
- Etoposid 60mg/m<sup>2</sup> iv în zilele 1-5
- Cytarabină 2g/m<sup>2</sup> la 12 ore în zilele 1 și 2, în total 4 doze
- +/- Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> ziua 1.

#### 16. Protocol LNH primar SNC

- Metotrexat 3000mg/m<sup>2</sup> perf. continua 24 ore sau perfuzie 3 h, ziua 1 + leucovorin 6 doze (50mg la 6 ore) la 24 ore de la începerea MTX
  - in cazul tratamentelor cu MTX high-dose (>3000mg/m<sup>2</sup>) este necesara masurarea concentratiei serice de MTX (“metotrexinemia”). Valorile recomandate sunt:
    - <5-10μmol/L la 24 ore de la administrare
    - <0,5-1μmol/L la 48 ore de la administrare
    - <0,2 10μmol/L la 72 h de la administrare
  - in caz de valori mai mari ale metotrexinemiei, se suplimenteaza leucovorin in doza dubla, se continua hidratare, alcalinizare
  - Se repeta la 21-28 zile in functie de toleranta individuala pentru 4 cicluri apoi reevaluare RMN
- Consolidare cu radioterapie (RT) IF
- Administrari intratecale MTX 15mg + Ara-C 50mg – doar daca examenul l.c.r. dupa o prima punctie lombara este pozitiv – in acest caz se vor face administrari i.t. la fiecare ciclu de HD-MTX cu verificarea celularitatii
- Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> asociat curelor de MTX – valoarea nu este dovedita
- In caz de recidiva sau pacient refractar la HD-MTX:
  - Radioterapie
  - CCNU 100mg/m<sup>2</sup> repetat in functie de toleranta hematologica

#### 17. VCAEP

- Vincristin 2mg IV, zilele 1,8
  - CCNU (lomustine), 100mg/m<sup>2</sup>, ziua 1, seara, precedat de Osetron 1f
  - Adriblastin 50mg/m<sup>2</sup>, IV perf, ziua 1
  - Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>, IV perf, zilele 1-3
  - Prednison 1mg/kg (sau echivalenti) zilele 1-8
- Repetat la 28 zile

18. Schema PEP-C (tratament metronomic)
- Prednison 20mg/zi, zilnic sau 5 zile/saptamana
  - Etopozid 50mg/zi, zilnic sau 5 zile/saptamana
  - Procarbazina 50mg/zi zilnic sau 5 zile/saptamana
  - Ciclofosfamida 50mg/zi sau 5 zile/sapt

## **BIBLIOGRAFIE**

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-18.
2. Jaffe ES et al. In Kleihues P, Sobin L (eds). WHO Classification of Tumors. ARC Press, Lyon. 2001
3. Harris NL et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.
4. Greer JP, Foerster J, Lukens JN et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams&Wilkins 2003.
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors. N Engl J Med 1993;329:987-94.
6. J O Armitage. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2007;110:29-36.
7. NCCN Guidelines Version 3.2013. Non-Hodgkin's Lymphoma  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)



## 9. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN LEUCEMIA LIMFATICA CRONICA

### 9.1. DEFINITIE

Leucemia limfatica cronica este o boala clonala caracterizata prin acumularea de limfocite mici, aparent mature in maduva osoasa, ganglionii limfatici, sange, splina, ficat si uneori in alte organe. In majoritatea cazurilor este vorba de o expansiune clonala a liniei B. Imunofenotipul tipic al limfocitelor din leucemia limfatica cronica este: CD5+, CD23+, CD43+/-, CD10-, CD19+, CDE20 slab, Sig slab si ciclina D1 negativa. In unele cazuri poate fi CD 23 negativ, sau slab pozitiv, sIg +intens. In aceste cazuri cu fenotip atipic trebuie studiata ciclina D1 si t(11,14) prin FISH, pentru a exclude un limfom cu celule de manta.

D.p.d.v. clinic, LLC este caracterizata prin adenopatii, hepatosplenomegalie, semne si simptome legate de anemie si trombocitopenie, infectii. Prezentarea si evolutia sunt insa foarte heterogene, unele cazuri fiind fara ceste semne si simptome tipice pentru perioade indelungate, altele cazuri prezentand la debut unul sau mai multe din simptomele prezentate si o evolutie nefavorabila, relativ rapida.

### 9.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

#### 9.2.1. Examinari necesare la diagnostic

1. Hemograma
2. Tabloul sanguin
3. Reticulocite
4. VSH
5. Imunofenotiparea: flow citometrie
  - Markeri necesari pt diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD79, Sig, ciclina D1
  - Markeri utili in prognostic: CD38, ZAP70
6. Biopsie osteo-medulara si imunohistochimie – in general nu este necesara, daca se face flow-citometria.
7. Biopsia ganglionara – in general nu este necesara
8. Examinari biochimice serice: uree, creatinina, LDH, FAS, Calciu seric, Acid uric, TGO, TGP, glicemie, bilirubina
9. Examinari virusologice
  - Ab HBs
  - anti HCV
10. Ecografie cardiaca (in vederea tratamentului cu antracicline)
11. Dozarea imunoglobulinelor serice
12. Imunofixare – optional in caz de crestere a unei clase de imunoglobuline serice sau in caz de suspiciune de progresie sau coexistenta unei gamapatii monoclonale
13. Determinare anticorpi antieritrocitari (test Coombs direct, indirect, aglutinine la rece)
14. Citogenetica\* (de preferinta FISH) – pentru evidentierea 17p-, 11q, +12, 13-  
(\*examinarea citogenetica poate fi amanata la pacientii care nu necesita tratament – vezi mai jos criteriile de incepere a tratamentului citostatic)

**9.2.2. Examinari optionale la diagnostic sau pe parcursul evolutiei** – examinari mai pretentioase, care nu se fac de rutina, fiind folosite mai mult pentru prognostic, pentru reorientarea atitudinii terapeutice, sau pentru investigarea unor complicatii aparute pe parcurs

1. Analiza moleculara – statusul mutational al portiunii variabile a genei pentru lanturile grele ale imunoglobulinelor (IgHV)
2. Imagistica : Rx (torace, osos), CT, RMN, ecografie – in caz de boala bulky neevidentiabila clinic, suspiciune infiltrat SNC, suspiciune infectii, etc
3. Beta-2-microglobulina
4. Biopsia osteo-medulara, medulograma
5. Anticorpi anti-trombocitari – in caz de suspiciune de trombocitopenie autoimuna
6. Biopsie ganglionara – in special in caz de suspiciune sindrom Richter
7. Bacteriologie, virusologie – in functie de evolutia clinica, in caz de suspiciune de infectii – vezi protocol neutropenii febrile
8. Markeri tumorali specifici, biopsie tumora – in caz de suspiciune a unei a doua neoplazii

### 9.3 STADIALIZARE, FACTORI DE PROGNOSTIC.

**9.3.1. Stadializare.** Se folosesc 2 sisteme de stadializare, cele definite de Rai si respectiv Binet.

#### 1. Stadializarea Rai

##### - Stadiul 0

- limfocitoza periferica >5000/ $\mu$ l
- limfocitoza medulara >40%

##### - Stadiul I

- stadiul 0 + hepato si/sau splenomegalie,  $\pm$  adenopatii

##### - Stadiul III

- stadiul 0 + anemie (Hb<10g/dl)  $\pm$  adenopatii  $\pm$  hepato-splenomegalie

##### - Stadiul IV

- stadiul 0 + trombocitopenie (tr<100.000/ $\mu$ l),  $\pm$  adenopatii  $\pm$  hepato-splenomegalie  $\pm$  anemie

#### 2. Stadializarea Binet

##### - Stadiul A

- limfocitoza >5000/ $\mu$ l + mai putin de 3 arii limfatice interesate\*

##### - Stadiul B

- limfocitoza + mai mult de 3 arii limfatice interesate

##### - Stadiul C

- Limfocitoza + anemie (Hb<10g/dl) si/sau trombocitopenie (tr<100.000/ $\mu$ l)

\* *Stadializarea Binet considera 5 situsuri drept arii limfatice : ggl cervicali, ggl inghinali, ggl axilari, splina, ficatul*

### 9.3.2. Factori de prognostic

#### 1. Favorabil:

- Status IgVH mutant (<98% homologie fata de conformatia „germ-line”)
- CD38<30%, ZAP70<20%
- 13q- ca unica anomalie

#### 2. Nefavorabil:

- Status IgVH non-mutant (>98 homologie fata de „germ-line”)
- CD38 $\geq$ 30% ZAP70 $\geq$ 20%
- 11q-, 17p-

## 9.4. TRATAMENT

### 9.4.1. Criteriile de începere a tratamentului citostatic

1. Prezenta semnelor generale (transpiratii nocturne, scădere în greutate >10%)
2. Anemie, trombocitopenie progresive
3. Anemie sau trombopenie autoimună refractară la corticoizi
4. Mase ggl mari (>10 cm), si/sau hepato/splenomegalie importantă (>6 cm sub rebord)
5. Infecții frecvente, cu sau fără hipogamaglobulinemie
6. Timp de dublare al leucocitelor <6 luni

### 9.4.2. Modalitati terapeutice

#### 9.4.2.1. Pacienti fara criterii de incepere a chimioterapiei - Expectativa (*watch and wait*).

1. Se indica in stadiile 0,I Rai, stadiul A Binet sau stadiul II Rai sau B Binet care cu prezinta nici un criteriu de incepere a tratamentului.
2. Pacientii vor fi urmariti clinic si hematologic (hemograma) la 3-6 luni
3. Se va incepe tratamentul in momentul cand apar complicatii sau progresia bolii

#### 9.4.2.2. Pacienti cu criterii de incepere a chimioterapiei <70 ani

##### 9.4.2.2.1. Chimioterapie de linia 1 la pacienti fara 17p- si 11q-

1. Fludarabina\* + Ciclofosfamida + Rituximab (FCR) x 8 cure  
\* testul Coombs pozitiv inainte de inceperea tratamentului este o contraindicatie relativa a inceperii tratamentului cu Fludarabina

2. Fludarabina + Ciclofosfamida (FC) x 8 cure (in caz de lipsa a rituximab-ului, sau pana vine aprobarea pentru rituximab)

##### 9.4.2.2.2. Tratament de linia 1 la pacienti cu 17p- si 11q-

1. Alemtuzumab (MabCampath)

##### 9.4.2.2.3. Tratament de linia 2 – pacienti recidivati sau refractari:

1. Pacienti recidivati la >2-3 ani de la terminarea tratamentului initial – se poate repeta aceeasi schema de tratament
2. Pacienti recidivati la <2-3 ani de la tratamentul initial sau refractari la tratamentul initial
  - a. Alemtuzumab - la pacientii la care au aparut pe parcurs mutatiile 17p-, 11q-
  - b. Ofatumomab – la pacientii recidivati/refractari la alemtuzumab
  - c. Scheme cu Bendamustina
  - d. Scheme tip LNH – R-CHOP
  - e. Cladribina
  - f. Se poate lua in discutie autotransplantul sau allotransplantul de celule stem hematopoietice

##### 9.4.2.2.4. Tratament paleativ – la pacienti recidivati/refractari dupa mai multe linii de tratament

1. Clorambucil a la longue
2. COP
3. Ciclofosfamida low-dose (50-100mg/zi) a la longue

#### 9.4.2.3. Pacienti cu criterii de incepere a chimioterapiei >70 ani, sau cei mai tineri care nu tolereaza analogii de purine sau care au comorbiditati semnificative:

1. Clorambucil
2. COP, R-COP,
3. mini-CHOP, R-mini-CHOP
4. Rituximab singur
5. Bendamustina

**9.4.2.4. Pacienti cu manifestari autoimune** – in special anemie hemolitica autoimuna (AHAI) sau trombocitopenie autoimuna (TAI) – cu sau fara indicatie de tratament citostatic (vezi capitolele 15 "Anemii hemolitice" si 16. "Purpura Trombocitopenica Imuna")

1. Corticoidi – Prednison 1-2mg/kg/zi
2. Splenectomia
3. Rituximab
4. Imunosupresoare – VCR, Ciclofosfamida, Azatioprina

#### **9.4.2.5. Tratament suportiv**

1. Transfuziile de masa eritrocitara – se indica la pacienti cu Hb<7-8g/dl, in functie de starea clinica
2. Transfuziile de masa trombocitara – se indica la pacienti cu Tr<10.000/mmc sau la valori mai mari in caz de hemoragii
3. Tratament antiinfectios
  - a. Tratament antibiotic/antifungic/antiviral profilactic in functie de diversele scheme de chimioterapie folosite (vezi subcapitolul „Scheme de chimioterapie”)
  - b. Tratament antibiotic/antifungic/antiviral interventional in caz de infectii active (vezi capitol 20 „Neutropenii febrile”)
4. Factori de crestere
  - a. Eritropoetina (EPO) – indicata la pacienti cu Hgb 9-11g/dl, simptomatici
    - EPO-alfa 40.000 u.i/sapt
    - EPO-beta 30.000 u.i/sapt
    - Darbopoetina 500µg/3 sapt
  - b. G-CSF – la pacienti cu neutropenie severa (<500/mmc), febrili
    - 300-480µg/zi s.c. pana la neutrofile>1000/mmc

#### **9.4.3. Scheme de tratament in LLC**

##### **1. FC**

- Fludarabina, iv, bolus, 25mg/m<sup>2</sup>, in 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3
- Ciclofosfamida -300mg/m<sup>2</sup>, iv, bolus, in 50ml ser fiziologic, inainte de

Fludarabina, zilele 1-3

*Varianta cu administrare orala :*

- Fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup>, p.o. zilele 1-5
- Ciclofosfamida (Endoxan)-150mg/m<sup>2</sup>, p.o. zilele 1-5

Ciclurile se repeta la 28 zile, in total 6-8 cicluri

##### **2. FluCyD**

- FC + Dexametazona 20mg/zi (i.v. sau p.o.) zilele 1-3

##### **2. FCR**

- Fludarabina, iv, bolus, 25mg/m<sup>2</sup>, in 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3

- Ciclofosfamida -300mg/m<sup>2</sup>, iv, bolus, in 50ml ser fiziologic, inainte de Fludarabina, zilele 1-3
- Rituximab (Mabthera) :-375-500 mg/m<sup>2</sup>, iv ziua 1 (375 mg/m<sup>2</sup> la primul ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> la ciclurile urmatoare). Inaintea inceperii tratamentului cu Rituximab este necesara premedicatie cu corticoizi si antihistaminice.

Ciclurile se repeta la 28 zile, in total 6-8 cicluri

### ***Masuri suportive profilactice asociate cu FC si FCR***

- Allopurinol 300mg/zi. p.o., (sau 100mg/zi in cazul insuficientei renale severe), la primele 2 cicluri (pe parcursul chimioterapiei)
- Profilaxie cu aciclovir daca a avut istoric de zona zoster sau reactivare a virusului Varicelo-Zosterian
- Profilaxia infectiei cu pneumocystis carinii – cotrimoxazol 480mg de doua ori pe zi, pe parcursul tratamentului si inca 8 saptamani dupa terminarea acestuia
- In cazul insuficientei renale (clearance creatininic 30-60 ml/min), dozele de citostatice se reduc la 50%
- Nu se administreaza cura la un clearance creatininic <30ml/min
- Daca la scadenta curei urmatoare neutrofilele sunt <1000/mm<sup>3</sup>, sau trombocitele <75 000/mm<sup>3</sup>, se amana cura cu o saptamana

### **3. Alemtuzumab (MabCampath):**

- 30 mg sc de 3 ori pe saptamana; doza se creste progresiv, in 3-7 zile, se incepe cu 3mg/zi, apoi 10 mg/zi, apoi se ajunge la 30 mg sc de 3 ori pe saptamana. Tratamentul dureaza 6-18 saptamani
- Necesita monitorizare pentru reactivarea infectiei cu CMV
- Tratament cu ganciclovir in cazul reactivarii CMV

### **5. Clorambucil**

- Continuu: 2-8 mg/zi
- Intrerupt : 40 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1, ,repetat la 4 săptămâni, sau 10 mg/m<sup>2</sup>, p.o.zilele 1-7, repetat la 4 saptamani
- Se poate asocia Prednison 20-40 mg/m<sup>2</sup>/zi, 5 zile pe lună, desi nu s-au constat rezultate semnificativ mai bune cu Clorambucil-Prednison fata de Clorambucil monoterapie

**6. Ciclofosfamida continuu**, 50-100mg/zi, zilnic sau 5 zile pe saptamana in functie de toleranta

### **7. COP**

- Vincristin 2 mg/zi,ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m<sup>2</sup> ziua 1
- Prednison 1mg/kg zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 6-8 cicluri

### **8. R-COP (Rituximab -COP)**

- Rituximab-375 mg/m<sup>2</sup>,ziua 1
- Vincristin 2 mg/zi,ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m<sup>2</sup> ziua 1

- Prednison 1mg/kg zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 8 cicluri

#### **8. Cladribina :**

- 0,14 mg/kg zilele 1-5, se repeta la 4 saptamani

#### **9. Bendamustina-Rituximab**

- Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> zilele 1si 2
- Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> in ziua 0 la primul ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> la ciclurile

urmatoare

Ciclurile se repeta la 28 de zile, 6 cicluri

### **BIBLIOGRAFIE**

- 1.Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia, blood 2008 ;112 :975-980
- 2.Eichhorst BF, Busch R, Stillgenbauer s et al.First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia.Blood 2009 ;114 :3382-3391
- 3.Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al.Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia.J.Clin.Oncol 2007 ;25 :5616-5623
- 4.Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al.Phase III randomised study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untrated patients with chronic lymphocytic leukemia.J ClinOncol 2009 ;27 :4378-4384
5. Hillmen P. Chronic lymphocytic leukemia. Standard and novel treatments in first line and in relapse/refractory situation. Hematology Education, 17<sup>th</sup> Congress of EHA, 93-100

## 10. LEUCEMIA CU CELULE PAROASE (LEUCEMIA CU TRICOLEUCOCITE)

### 10.1. DEFINITIE

Leucemia cu celule paroase (hairy cell leukemia, HCL) este o afectiune rara, fiind o limfoproliferare maligna a limfocitelor B mature caracterizata in majoritatea cazurilor prin anemie, infectii recurente, splenomegalie, pancitopenie, prezenta pe frotiul periferic si in maduva a unor limfocite atipice cu prelungiri citoplasmatic (celule paroase, tricoleucocite), fibroza medulara.

D.p.d.v. clinic, citologic, imunologic si citogenetic se disting doua tipuri de HCL.

1. HCL clasic, reprezentand cam 90% din cazuri, caracterizat de obicei prin pancitopenie, cu prezenta de celule paroase tipice, CD20, CD 19, CD22, CD11C; CD25, Annexin 1, BRAF V600E – pozitive, evolutie indolenta, raspuns bun la analogi de purine
2. HCL varianta, aproximativ 10% din cazuri, caracterizate prin leucocitoza cu celule intermediare intre celulele paroase clasice si prolimfocite, CD11c, CD 25, BRAF V600E – negative, evolutie mai agresiva, raspuns mai slab la analogii de purine

### 10.2. PROTOCOL INVESTIGATII

#### 10.2.1. La diagnostic

1. Hematologie: sange periferic
  - hemograma
  - tablou sanguin si /sau concentrat leucocitar
  - +/- citochimie - FA tartrat rezistenta (TRAP)
  - imunofenotipizare (citometrie de flux): CD20, CD 19, CD22, CD11C; CD25; TRAP, DBA44 (CD72) si T-bet, CD103; FMC7
2. Hematologie: maduva osoasa
  - aspirat medular (deseori puntie alba)
  - biopsie osteomedulara + imunohistochimie: Anexina A1, CD20, CD19, CD11C, CD25, TRAP, DBA44 (CD72) si T-bet
3. Biochimie
  - uzuale: GOT, GPT, Bil, LDH, FAS , Acid uric, uree, creatinina, proteine totale, imunoglobuline, (unii au hipergamaglobulinemie poli sau chiar monoclonala, in acest caz imunofixare) glicemie, ionograma
  - +/- AgHBS, atc Anti HCV (fiind vorba de splenomegalie)
3. Imagistica
  - Eco abdominal
  - Rx torace
  - CT +/- (adenopatii 15-20% din cazuri)
4. Genetica moleculara – determinarea mutatiei BRAF V600E
  - nu este inca considerata ca fiind esentiala pentru diagnostic.
  - eventual poate fi utila in caz de aspect cito-imuno- histologic neconcludent

#### 10.2.2. Investigatii pe parcursul perioadei de aplazie dupa tratament cu analogi de purine:

1. Aceleasi principii ca in tratamentul tuturor neutropeniilor febrile (vezi capitolul 20 “Neutropenii febrile”), atentie la infectii cu micobacterii atipice.

#### 10.2.3. Investigatii post-tratament:

1. Hemograma, tablou sanguin lunar in primele 6 luni, apoi la 3luni in primii 2 ani, apoi la 6 luni

2. Medulograma, biopsie osteomedulara la 3-6 luni de la tratament, in caz de remisiune clinica si periferica

### 10.3. PROTOCOL TRATAMENT

#### 10.3.1. Watch and wait - observatie si controale clinice/hematologice la 3-6 luni

(valabil la aprox 10% din pacienti):

- Pacient asimptomatic
- Lipsa infectiilor recurente
- Lipsa manifestari autoimune
- Splenomegalie minima
- Pancitopenii usoare
  - Neutrofile  $> 1,5 \times 10^9/l$
  - Hb  $> 10$  g/dl
  - Trombocite  $> 100 \times 10^9/l$

#### 10.3.2. Chimioterapie de prima linie – analogi de purine: indicatia de prima linie la majoritatea pacientilor:

##### 1. Cladribina (2 chlorodeoxyadenozin)

- 0,12-0,14 mg/kg , s.c. sau in perfuzie de 2 ore zilelele 1-5
- Dat fiind ca fiola de cladribina (Litak 10) are 10mg, la majoritatea pacientilor se poate administra cate o fiola s.c. timp de 5 zile. La persoanele cu greutate mai mare se pot administra cate o fiola s.c. pana la 7 zile.
- Se administreaza o singura cura. Daca nu se obtine remisiunea, se poate repeta inca o cura la 6 luni.

##### 2. Pentostatîn (deoxycifomicina) – nu este inregistrata in Romania

- 4 mg/m<sup>2</sup> i.v. , la 1-3 săptămâni, timp de 6 luni

##### 3. Profilaxia infectiilor cu Pneumocystis jiroveci cu cotrimoxazol (Biseptol), 2-0-2/zi, 3 zile pe saptamana, timp de 6 luni dupa tratament cu analogi de purine .

#### 10.3.3. Tratamente de prima linie alternative la analogii de purine:

1. Interferon-alfa (IFN): rar folosit – eventual in caz de citopenii profunde cu risc crescut de neutropenie febrila, 2-4 luni inainte de analogii de purina,
  - 3 mil U sc 3x /sapt, pina la 6-12 luni
2. Splenectomia: in caz de ruptura splenica

#### 10.3.4. Tratamentul recidivelor si pacientilor refractari:

##### 1. Recidiva precoce sau rezistenta la cladribina:

- Pentostatîn (doze prezentate mai sus)
- Fludarabina + Rituximab (FR)
  - Fludarabina 25mg/m<sup>2</sup> i.v. zilele 1-5
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, perf. 3-6 h, ziua 1
  - repetat la 28 zile, 4 cure
- IFN (doze prezentate mai sus)
- Rituximab: 375 mg /mp /sapt iv x 4-12.
- Vemurafenib – 240-720mg/zi - tratament aflat in faza experimentală

2. **Resuta >5 ani** de la primul tratament cu cladribina - se repeta cladribina cu dozele de mai sus



### **10.3.5 Tratamentele HCL varianta**

1. Analozi de purine – Cladribina, Pentostatina in dozele de mai sus
2. Splenectomia
3. Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/sapt 4 - 12
4. Clorambucil: 3 – 6 mg/m<sup>2</sup>/zi x 1: 3 – 6 saptamani (in medie 4-10 mg/zi)

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Grever MR. How I Treat Hairy Cell Leukemia. Blood, 2010, 115: 21-28
2. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. 2011, 364(24):2305-15
3. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
4. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. Leuk Lymphoma, 2011;52 Suppl 2:53-6.

## 11. PROTOCOL DE INVESTIGATII SI TRATAMENT IN MIELOMUL MULTIPLU

### 11.1. DEFINITIE, STADIALIZARE.

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie caracterizata prin proliferarea clonala a plasmocitelor maligne in maduva osoasa, prezenta unei proteine monoclonale in ser si/sau urina (cu exceptia mieloamelor nesecretante) si afectarea unor organe tinta (os, rinichi,etc) in mielomul simptomatic.

#### 11.1.1. Criterii de diagnostic:

1. Prezenta proteinei monoclonale in ser si/sau urina - nu este necesara o anumita concentratie a acesteia pentru stabilirea diagnosticului; exista un numar mic de cazuri in care nu se deceleaza proteina monoclonala, dar prezinta afectare organica (mieloame nesecretante)

2. Plasmocitoza medulara >10%

3. Afectarea unor organe tinta (criteriile CRAB)

C: Hipercalcemie: Ca >11,5mg/dl (>2,65mmol/L)

R: Insuficienta renala (creatinina >2g/l (177micromoli/L)

A: Anemie (Hb <10g/dl sau o scadere cu mai mult de 2g/l fata de valoarea initiala)

B: Leziuni osoase (osteolitice sau osteopenie)

#### 11.1.2. Prezentare clinica

**1. MM indolent, asimptomatic sau “smoldering”.** Criterii de diagnostic:

- Proteina monoclonala >30g/l si/sau

- Plasmocite monoclonale in maduva >10%

- Asimptomatic, fara afectarea organelor tinta: fara anemie, fara afectare renala, fara leziuni osoase, fara hipercalcemie.

**2. MM simptomatic** – reprezinta MM tipic, cu prezenta tuturor criteriilor de diagnostic

- Pentru diagnostic sunt necesare pe langa prezenta proteinei monoclonale (cu exceptia rarelor cazuri de MM nesecretant) si a plasmocitozei monoclonale medulare unul sau mai multe din criteriile CRAB

**3. Plasmocitom solitar:** reprezinta o tumora solitara cu plasmocite care poate avea prezentare fie osoasa (tipic) fie, mai rar, extraosoasa

- Tumora cu plasmocite evidentiate la examenul histopatologic

- Plasmocite medulare <5%

- Proteina monoclonala in cantitate mica, sau absenta

- Fara afectarea organelor tinta

**11.1.3. Stadializarea mielomului multiplu.** In prezent se recomanda folosirea stadializarii internationale (ISS), dar inca, in unele servicii se mai foloseste stadializarea veche (Salmon si Durie).

#### 1. Stadializarea Salmon si Durie

• Stadiul I

- Hb >10g/dl

- Ca <12mg/dl

- IgG<5g/dl
- IgA<3g/dl
- Proteina Bence-Jones<4g/24h
- Radiografii osoase:structura osoasa normala sau leziune unica
- Stadiul III
  - Hb<8,5g/dl
  - Ca>12mg/dl
  - IgG>7g/dl
  - IgA>5g/dl
  - Proteina bence-Jones > 12g/24h
  - Leziuni osteolitice multiple sau fracturi
- Stadiul II - intermediar stadiilor I si III
- Subclasificare in functie de gradul de afectare renala
  - A: creatinina<2mg%
  - B: creatinina>2mg%

## 2. Stadializarea internationala (ISS)

- Stadiul I
  - $\beta$ 2microglobulina<3,5mg/dl
  - Albumina  $\geq$  3,5g/dl
- Stadiul II
  - Fie  $\beta$ 2microglobulina<3,5mg/dl si albumina<3,5g/dl
  - Fie 3,5mg/dl< $\beta$ 2microglobulina<5,5mg/dl
- Stadiul III
  - $\beta$ 2microglobulina $\geq$ 5,5mg/dl

*\*Rolul acestor stadializari in luarea deciziei terapeutice nu este inca stabilit, ele au doar valoare prognostica*

## 11.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII IN MM

### 11.2.1. Examinari necesare la diagnostic:

#### 1. Hematologice, cito-histologice

- Hemograma
- Tabloul sanguin, reticulocite
- VSH
- Medulograma sau in caz de medulograma neconcludenta biopsia osteo-medulara
- Biopsie formatiune solitara
- In cazuri selectionate biopsie tesut subcutanat abdominal pentru amiloidoza sau biopsie renala

#### 2. Biochimice:

- Uree, creatinina, clearance creatininic (dacă creatinina e <2mg%)
- Proteine totale
- Albumina
- Electroforeza proteinelor serice
- LDH, FAS, ac uric, TGO, TGP, bilirubina, glicemie
- Calciu seric, sodium seric, potasiu seric
- Proteinurie cantitativa
- Dozarea lanturilor usoare in ser si urina

### 3. Imunologice:

- Dozarea imunoglobulinelor serice - IgG, IgA, IgM, in rare cazuri IgD sau IgE
- Imunofixare proteine serice si urinare
- $\beta$ 2 microglobulina

### 4. Imagistice:

- Radiografii osoase calotă, bazin, oase lungi, coaste, coloana vertebrală -
- RMN in caz de compresiune medulară, plasmocitom solitar
- CT (evitarea substantei de contrast) - in cazurile in care durerea nu are corespondent radiologic pe radiografia standard, sau in cazul leziunilor litice echivoce, "schitate", in special in regiunile care se vizualizeaza mai greu pe radiografia standard

### 5. Citogenetice – cariotip, FISH - optional

## 11.2.2 Examinari necesare pentru urmarirea eficientei terapeutice

### 1. In MM indolent, se repeta la 3 luni urmatoarele examinari:

- Hemograma, tablou sanguine, VSH
- Uree, creatinină
- Proteine totale serice si urinare
- Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
- Calciu seric
- $\beta$ 2 microglobulina, LDH daca se considera necesar
- Medulograma sau BOM - in cazul aparitiei unor semne de evolutivitate: dureri osoase, hipercalcemie, afectare renala, amiloidoza, anemie, cresterea nivelului proteinei monoclonale
- Radiografiile osoase: se repeta anual sau in cazul aparitiei simptomelor

### 2. In plasmocitomul solitar, se repeta la 3 luni urmatoarele examinari:

- Hemograma, tablou sanguine, VSH
- Uree, creatinină
- Proteine totale serice si urinare
- Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
- Dozarea lanturilor libere in ser (FLC assay)
- Calciu seric
- $\beta$ 2 microglobulina, LDH daca se considera necesar
- Medulograma sau BOM - in cazul aparitiei unor semne de evolutivitate: dureri osoase, hipercalcemie, afectare renala, amiloidoza, anemie, cresterea nivelului proteinei monoclonale
- Radiografiile osoase: se repeta anual sau in cazul aparitiei simptomelor

### 3. Mielomul multiplu simptomatic:

A. Urmarirea pacientilor eligibili pentru transplant (pacienti <65 de ani, fara comorbiditati)

#### a. Pre-transplant: lunar (sau la 3 saptamani, in functie de tratamentul urmat):

- Hemograma, tablou sanguine, VSH
- Uree, creatinină
- Proteine totale serice si urinare
- Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
- Calciu seric

#### b. Bilant dupa 4 cicluri:

- Hemograma, tablou sanguine, VSH
  - Uree, creatinină
  - Proteine totale serice si urinare
  - Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
  - Imunofixare
  - Calciu seric
  - $\beta$ 2 microglobulina
  - LDH, FAS, acid uric, glicemie, TGO,TGP
  - Medulograma
  - Radiografii osoase
- c. Post-transplant: se urmaresc cel putin la 3 luni
- Hemograma, tablou sanguine, VSH
  - Uree, creatinină
  - Proteine totale serice si urinare
  - Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
  - Calciu seric
  - La 1 an : imunofixare; daca sunt semne de evolutivitate se face medulograma sau BOM si radiografiile osoase

B. Urmarirea pacientilor ne-eligibili pentru transplant (>65 de ani, sau cu comorbiditati)

- a. Lunar, se urmareste:
- Hemograma, tablou sanguine, VSH
  - Uree, creatinină
  - Proteine totale serice si urinare
  - Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
  - Calciu seric
- b. Dupa 8 cicluri de chimioterapie se efectueaza in plus:
- Imunofixare
  - $\beta$ 2 microglobulina
  - LDH, FAS, acid uric, glicemie, TGO,TGP
  - Medulograma sau BOM
  - Radiografii osoase

### 11.3. TRATAMENT

**11.3.1. Mielomul multiplu indolent** (smoldering) nu necesita tratament, doar urmarire periodica si in caz de progresie se trateaza ca si mielomul simptomatic.

#### 11.3.2. Plasmocitomul solitar

- Plasmocitomul solitar osos: radioterapia involved field  $\geq 45$ Gy
- Plasmocitomul extraosos: radioterapia involved field  $\geq 45$ Gy urmata de tratament chirurgical daca e necesar

### 11.3.3 Mielomul simptomatic

#### 11.3.3.1-Chimioterapie

##### A. Pacientii eligibili pentru transplant

##### 1. Terapia de prima linie, pretransplant poate fi:

- a. Vel-Dex, 4 cure
  - Velcade (bortezomib) 1,3mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,4,8,11,
  - Dexametazona 40mg/zi zilele 1-4, 8-11.(doza de Dexa se poate reduce in cazul in care nu e tolerata)
  - *O varianta este administrarea Dexametazonei doar in zilele cu Velcade (1,4,8,11) cate 16 mg*
  - repetat la 21 zile
- b. Vel-Dex-CPM (CVD), 4 cure
  - Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup>, IV, zilele 1,4,8,11
  - Ciclofosfamida 350mg/m<sup>2</sup> IV, zilele 1,8,15
  - Dexametazona 20mg IV sau PO, zilele 1,4,8,11
  - repetat la 21 zile
- c. Bortezomib - Doxorubicina liposomala –Dexametazona:
  - Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,4 , 8, 11,
  - Dexametazona 40 mg zilele 1-4, 8-11
  - Caelyx 30mg/m<sup>2</sup> IV ziua 4
  - Repetat la 21 zile
- d. VAD - pana la obtinerea aprobarii pentru Velcade:
  - Vincristin, 0.4mg/zi zilele 1-4,
  - Doxorubicin -9mg/m<sup>2</sup> z1-4, sau Caelyx 40mg/m<sup>2</sup> z1
  - Dexametazona 40 mg/zi zilele 1-4, 9-12, 17-20 in ciclurile impare si 1-4, 9-12 in ciclurile pare
  - repetat la 28 de zile
- e. VDT
  - Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1, , 8, 11,
  - Dexametazona 40 mg zilele 1-4, 8-11
  - Thalidomida-100mg/zi-continuu
- f. Len-Dex
  - Lenalidomida-25mg po zilele 1-21
  - Dexametazon 40 mg/zi zilele 1-4, 9-12, 17-20

**2. Transplant.** Indiferent de tratamentul pretansplant utilizat, se efectueaza 4 cicluri, apoi bilant si daca se obtine remisiune completa sau remisiune partiala foarte buna (vezi criteriile de raspuns la tratament), se face tratament cu doze mari de melphalan urmat de transplant autolog de celule stem (AutoSCT). Daca transplantul nu se poate efectua la momentul respectiv, se continua pana la 8 cicluri, se repeta bilantul si se efectueaza transplantul. Al doilea transplant autolog este indicat daca nu se obtine cel putin un raspuns patial foarte bun dupa primul transplant. In cazul pacientilor tineri, cu factori de prognostic nefavorabil se pune transplantului alogenic de celule stem (AlloSCT).

##### **3. Tratamentul post transplant** – exista mai multe alternative:

- a. Urmarire la 1-3 luni, fara tratament
- b. Tratament de intretinere:

- Thalidomida, 50 mg/zi , pana la progresa bolii (durata ar putea fi limitata si la un an pentru a reduce toxicitatea) si nu are efect pentru pacientii cu modificari citogenetice cu prognostic nefavorabil
- Lenalidomida-10mg/si (doza se poate creste cu 5-15 mg), continuu sau 3 saptamani cu 1 saptamana pauza, pana la progresa bolii dau aparitia toxicitatii
- Velcade -1,3mg/m<sup>2</sup> la 2 saptamani, 2 ani

## **B. Tratamentul pacientilor neeligibili pentru transplant**

### **1. Tratament de linia 1**

- a. VMP (Velcade, Melphalan, Prednison):
  - Velcade -1,3 mg/m<sup>2</sup> zilele 1, 4, 8, 11
  - Prednison 60 mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4
  - Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup>zilele 1-4
  - Repetat la 21 de zile, 4 cicluri, apoi urmatoarele 4 cicluri se continua doar cu Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> zilele 1, 8, 22 si 29
- b. Vel-Dex, CVD (vezi mai sus)
- c. Melphalan-Prednison
  - Melphalan 9mg/m<sup>2</sup>zilele1-4
  - Prednison 1 mg/kg zilele1-4
  - Repetat la 24 -28 de zile, 8 cicluri
- d. VMCP
  - Vincristin 1mg/m<sup>2</sup> z iua 1
  - Melphalan 2-5mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4
  - Ciclofosfamida-100mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4
  - Prednison 60mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4
  - Repetat la 4-6 saptamani
- e. VAD (vezi mai sus)
- f. MPT
  - Melphalan-0,2mg/kg zilele1-4
  - Prednison 1-2 mg/kg zilele 1-4
  - Thalidomide 100mg/zi , 72 de saptamani(aprox 18 luni)

g. Se efectueaza initial 4 cicluri, apoi bilant si daca se obtine cel putin raspuns partial se continua pana la 8 cicluri dupa care se face un nou bilant, daca nu, se schimba cu alta schema terapeutica dintre cele prezentate. Dupa tratament, atitudinea este aceeaasi ca si in cazul pacientilor posttransplant (vezi mai sus)

### **2. Tratamentul de linia 2** se ia in considerare in urmatoarele situatii:

- Pacientii care au recazut dupa transplant autolog sau alogenic
- Pacientii cu boala progresiva dupa transplant
- Pacientii neeligibili pentru transplant cu boala progresiva sau recadere dupa o prima linie de chimioterapie
- Daca recaderea apare dupa >6 luni de la terminarea primei linii, la care s-a obtinut raspuns complet sau raspuns partial foarte bun, se poate relua acelasi tratament

### **- Scheme terapeutice de linia 2:**

- Bortezomib singur sau asociat (vezi mai sus)

- Lenalidomida singura sau in asociere (vezi mai sus)
- Thalidomida singura sau in asociere (vezi mai sus)
- Bendamustin high-dose: 90-100mg/m<sup>2</sup>
- DCEP (Dexametazon-Ciclofosfamida-Etoposide-Cisplatin)
- VTD-PACE(bortezomib/thalidomide/dexametazon-cisplatin,doxorubicin,ciclofosfamida si etoposide
- Dexametazona doza mare: 40mg/zi zilele 1-4, 9-12, 17-20, repetat la 4-5 saptamani
- AlloSCT – la pacienti tineri, fara comorbiditati

#### 11.3.4. Criteriile de raspuns la tratament (IMWG):

- A. Raspuns complet (CR)
  - Imunofixare negativa in ser si urina
  - Disparitia complete a plasmocitoamelor
  - Plasmocite <5% in maduva
- B. Raspuns partial foarte bun (VGPR)
  - Proteina monoclonala (PM) detectabila prin imunofixare dar nu si prin electroforeza sau o reducere cu >90% a si un nivel al PM urinare<100mg/24 h
- C. Remisiune partiala (PR)-
  - Reducere cu >50% a PM si a proteinuriei pe 24h cu >90% sau <200 mg/24h
  - Daca PM este nemasurabila, reducere cu >50% a plasmocitozei medulare
  - Reducere cu >50% a dimensiunii plasmocitoamelor solitare
- D. Boala stabila
  - Nu indeplineste conditiile de CR, VGPR, PR sau boala progresiva
- E. Boala progresiva (BP):
  - Trebuie sa indeplineasca cel putin unul dintre urmatoarele criterii:
    - cresterea cu >25% a:
      - PM serice (cresterea trebuie sa fie de cel putin 0,5g/dl)
      - PM urinara (cresterea trebuie sa fie de cel putin 200mg/dl)
      - la PM nedetectabila, se ia in considerare raportul lanturilor usoare libere
      - plasmocitoza medulara- cresterea trebuie sa fie cu cel putin 10%
      - aparitia unor leziuni osoase noi sau cresterea in dimensiuni a celor existente sau a plasmocitoamelor
      - hipercalcemie fara alta cauza

#### 11.3.5. Tratamentul adjuvant

##### 1. Tratamentul anemiei

- a. Eritropoetina: daca Hb este intre 8 si 11 g/dl
  - Eritropoetina alfa - 40 000 UI s.c/saptamana
  - Eritropoetina beta -30 000 UI s.c/saptamana
  - Darbepoetina -500 µg s.c./saptamana
- b. Transfuzii de masa eritrocitara – la Hb<8g/dl sau in caz de lipsa de raspuns la Epo, la pacientii simptomatici, la Hb 8-10g/dl.

##### 2. Tratamentul leziunilor osoase:

- a. Bisfosfonatii se recomanda pentru toti pacientii cu mielom multiplu simptomatic.
  - Clodronat: 1600mg/zi p.o.zilnic



- Pamidronat: 90mg/luna perfuzie 30 min
  - Acid zoledronic: 4mg/luna, perfuzie 15-30 min
  - Nu exista consens privind durata tratamentului cu bisfosfonati, in general se opreste dupa obtinerea unui raspuns bun la chimioterapie (RC sau VGPR)
  - Necesita monitorizare:
    - functie renala (in insuficienta renala este necesara ajustarea dozei)
    - consult stomatologic si tratarea focarelor dentare pentru prevenirea necrozei acute de mandibula (in cazul tratamentului cu acid zoledronic)
- b. Tratamentul ortopedic al fracturilor osoase si vertebroplastia

### **3. Tratamentul durerilor osoase**

- a. In functie de intensitatea durerii se incepe cu
- Analgezice nonopioide (Paracetamol, Algocalmin)
  - Daca antialgicele nonopioide nu sunt eficiente, se trece la antialgice din clasa II: Tramadol, eventual combinatii clasa I si II
  - Daca durerea este mai intensa se trece la antiagice opioide

### **4. Radioterapia locala in scop paleativ, antialgic: 10-30Gy**

### **5. Hipercalcemia**

- a. Hidratare
- b. Diuretice(furosemid)
- c. Bifosfonati (in special acid zoledronic)
- d. Corticoizi
- e. Calcitonina

### **6. Sindromul de hipervascozitate**

- a. Plasmafereza

### **7. Profilaxia infectiilor**

- a. In cazul tratamentului cu Bortezomib, infectiile cu virus herpes-zoster sunt foarte frecvente si se recomanda tratament antiviral profilactic cu Aciclovir
- b. In cazul infectiilor severe, recurente se recomanda imunoglobuline intravenos

### **8. Insuficienta renala**

- a. Hidratare cel putin 3l/zi
- b. Corectarea hipercalcemiei
- c. Corectarea hiperuricemiei
- d. Evitarea mantiinflamatoriilor nesteroidiene
- e. Evitarea antibioticelor nefrotoxice
- f. Plasmafereza in caz de hipervascozitate marcata
- g. Dexametazona in doze mari
- h. Inceperea rapida a chimioterapiei
- i. Dializa

## 9. Tratamentul efectelor adverse datorate terapiei:

a. Profilaxia trombozelor arteriale si venoase (dupa tratamentul cu Thalidomida si Lenalidomida) este necesara in primele 6 luni de tratament

- pentru pacientii cu risc standard: Aspirina in doze mici: 75mg/zi
- pentru pacientii cu risc crescut: obezi, imobilizati, cu istoric de tromboembolism, diabet, cu cateter venos central, dupa interventie chirurgicala: heparina in doza mica profilactic

b. Neuropatia periferica (dupa Bortezomib sau Thalidomida, mai putin dupa Lenalidomida)

- paresteziile usoare, necomplicate necesita doar reducerea dozelor
- tratamentul se intrerupe in cazul daca durererile, paresteziile si pierderea sesibilitatii sunt severe si interfera cu activitatea zilnica si se incearca reluarea tratamentului cu doze reduse dupa ameliorarea simptomatologiei
- pentru ameliorarea simptomelor se poate administra Gabapentin

c. Neutropenia febrile (vezi capitolul 20 "Neutropenii febrile")

d. Trombocitopenia

- Transfuzii de masa trombocitara la  $Tr < 20.000/mm^3$  sau la valori mai mari in caz de sangerare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Palumbo A, Anderson K - Multiple myeloma - N Engl J Med 2011; 364: 1046-60
2. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J et al - Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011 - British Journal of Haematology, 154, 32-75
3. Kyle RA, Rajkumar SV - Multiple myeloma - Blood 2008; 111(6): 2962-2972
4. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma - Blood, 2012; 3003-3015
5. Morabito F, Gentil M, Mazzone C, et al. Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment - Blood 2011; 118: 5759-5766
6. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. - International uniform response criteria for multiple myeloma - Leukemia 2006; 20: 1467-1473
7. Barlogie B, Attal M, Crowley J et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myeloma, southwest oncology group and university of Arkansas for medical sciences. J Clin Oncol 2010; 28: 1209-1214

## 12. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

**12.1. DEFINITIE** – Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) este o boala limfoproliferativa de linie B caracterizata de prezenta unui infiltrat in maduva sau alte tesuturi cu limfoplasmocite clonale care secreta IgM monoclonal; in clasificarea OMS (WHO), MW este clasificata in aceeasi categorie ca si LNH limfoplasmocitoid (LPL), celulele proliferante prezentand practice acelasi fenotip. Manifestarile clinice se datoreaza pe de-o parte infiltratului cu celule maligne (adenopatii hepatosplenomegalie, anemie, trombocitopenie, neutropenie) si pe de alta parte caracteristicilor fizico-chimice si imunologice ale IgM monoclonal (hipervascozitate, crioglobulinemie, autoimunitate).

### 12.2. INVESTIGATII

#### 12.2.1. Investigatii la diagnostic:

1. Hemograma, reticulocite, tablou sanguin, VSH
2. Biochimie: TGP, TGO, bilirubina, FAS, azot, creatinina, acid uric, LDH, proteine totale
3. Haptoglobina in caz de suspiciune de anemie hemolitica
4. Dozare imunoglobuline – IgM, IgG, IgA
5. Electroforeza proteinelor serice cu imunofixare
6. Beta-2-microglobulina
7. Proteinurie cantitativa
8. Lanturi usoare libere – nu de rutina
9. Test Coombs direct, indirect, aglutinine la rece
10. Crioglobuline
11. Masurarea vascozitatii – vascozimetru Ostwald > 1,8 cp (simpt. la >4cp) se face in special in caz de suspiciune de sindrom de hipervascozitate:
  - hemoragii cutaneo-mucoase (echimoze, purpura)
  - manifestari neurologice polimorfe
  - retinopatie cu tulburari de vedere
12. Medulograma, eventual biopsie osteo-medulara
13. Imunofenotipizare – fie din sange periferic (in caz de limfocitoza semnificativa), fie din maduva (flow-citometrie sau imunohistochimie
  - imunofenotip tipic pentru MW: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+
  - 20% din cazuri pot fi CD5+, CD23+, CD10+
14. In caz de suspiciune de amiloidoza: biopsie grasime din peretele abdominal colorat cu rosu de Congo
15. Genetica moleculara – mutatia MYD88 L265P pare sa fie specifica pentru majoritatea cazurilor de MW/LPL
16. Ecografie abdominala, Rx. Torace, eventual CT toracoabdominal
17. Examen oftalmologic – fund de ochi – indicat la toti pacientii cu IgM > 3g/dl

#### 12.2.2. Investigatii pe parcursul tratamentului:

1. Hemograma, tablou sanguin, biochimie de rutina (TGO/TGP, azot, creatinina) la 4-6 saptamani
2. IgM la 3-6 luni (sau mai des in caz de sindrom de hipervascozitate)
3. Alte investigatii in functie de evolutia clinica/de laborator individuala

## 12.3. CRITERII DE DIAGNOSTIC

### 12.3.1 MW tipic:

1. Gamapati monoclonala IgM( indiferent de cantitate)
2. Infiltrat limfoplasmocitoid in maduva >10%
3. Imunofenotip caracteristic (sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5+/-, CD23+/-, CD10+/-)
4. Simptomatologie de organ (anemie, sdr. hipervascozitate, retinopatie, organomegalii, insuficienta renala, etc)

### 12.3.2 Gamapatia monoclonala IgM cu semnificatie neprecizata (IgM MGUS)

1. IgM monoclonal <3g/dl
2. Infiltrat medular limfoplasmocitoid <10%
3. Fara simptomatologie de organ

### 12.3.3. MW asimptomatic sau “smoldering”

1. IgM monoclonal >3g/dl
2. Infiltrat medular limfoplasmocitoid > 10%
3. Fara simptomatologie de organ

## 12.4. TRATAMENT

### 12.4.1. Tratamentul IgM MGUS si MW “smoldering” – watch-and-wait

1. Monitorizare la 6 luni in MW smoldering
2. Monitorizare la 1 an in IgM MGUS

### 12.4.2. Tratamentul MW simptomatice

#### 12.4.2.1 Tratamentul se ghideaza dupa scorul prognostic IPSSWM care ia in calcul:

- varsta >65 ani
- Hb <11,5 g/dl
- tb <100.000/mm<sup>3</sup>
- B2 micro >3mg/L
- IgM >7g/dl
- Se individualizeaza 3 grupe de risc:
  - a. risc scazut: 0-1 factori prezenti
  - b. risc intermediar: 2 factori prezenti
  - c. risc crescut: >2 factori prezenti

#### 12.4.2.2. Mijloace de tratament:

##### 1. Risc scazut:

- a. Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/sapt, 4 saptamani, repetat la 12 saptamani – atentie la cresterea brusca a IgM cu sdr hipervascozitate (“rituximab flare”) care poate apare la pana la 20% din pacienti, mai ales la cei cu IgM mare initial
- b. Monochimioterapie:
  - Clorambucil 10-20mg/zi, 7 zile, repetat la 4-8 saptamani
  - Ciclofosfamida 50-100mg/zi continuu sau 5 zile pe saptamana
- c. Corticoizi in caz de fenomene autoimune

##### 2. Risc intermediar si crescut:

- a. Rituximab + chimioterapie (R-COP, R-FC, R-Bendamustina), 6-8 cicluri

- b. Bortezomib + corticoizi (Vel-Dex – vezi capitol 12 “Mielomul multiplu”)
- c. Talidomida, lenalidomida – la pacienti care nu raspund sau au contraindicatii la alte mijloace
- c. La pacienti selectionati – chimioterapie high-dose + autogrefa de celule stem (la acestia nu se indica ca tratament initila fludarabina sau agenti alkilanti)
- d. Sindrom de hipervascozitate, fenomene criopate, polineuropatie severa
  - plasmafereza (in special la IgM>5g/dl si vascozitate> 3,5cp) urmate de rituximab sau bortezomib + chimioterapie + corticoizi

**3. Tratament de linia a 2-a** – in functie de durata raspunsului la tratamentul initial.

- a. Raspuns <2 ani – alta clasa de medicamente
- b. Raspuns >2 ani – acelasi tratament ca cel de
- c. Chimioterapie high-dose + autogrefa – la pacienti selectionati

**4. Tratament suportiv**

- a. Tratament adjuvant al anemiei
  - Eritropoietina
  - Transfuzii de masa eritrocitara
- b. Tratamentul infectiilor – vezi protocol “Neutropenii febrile”
- c. Transfuzii de masa trombocitara in caz de hemoragii datorate trombocitopeniei

**BIBLIOGRAFIE**

1. Gertz MA. Waldenström’s Macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2012, 87(5):503-10.
2. Treon SP, Xu L, Yang G, ET AL. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Eng J Med. 2012, 367(9):826-33
3. NCCN Guidelines 2.2013.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/waldenstroms.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf)

## 13. ANEMIA FERIPRIVA

### 13.1. DEFINITIE

Este o anemie hipocroma microcitara datorata deficitului de fier. Exista mai multe stadii ale deficitului de fier, primele manifestandu-se fara a fi prezenta si anemia:

a. Depletia rezervelor de fier: scade cantitatea de fier din rezerve (feritina scazuta, rezerve medulare de fier reduse ), in timp ce sideremia, saturatia transferinei si hemoglobin plasmatica sunt normale

b. Deficit de fier fara anemie: fier absent in rezerve, sideremia scazuta, saturatia transferinei scazuta, hemoglobina normala

c. Deficit de fier cu anemie: depozite de fier absente, hiposideremie, saturatia transferinei scazuta, hemoglobin scazuta

### 13.2 PROTOCOL DE INVESTIGATII

#### 13.2.1. Bilant la diagnostic:

##### 13.2.1.1 Confirmarea diagnosticului de anemie feripriva

1. Hemograma
2. Indici eritrocitari:- VEM, HEM,CMHE
3. Tablou sanguin
4. Reticulocite
5. Explorarea metabolismului fierului:
6. Sideremie
7. Capacitatea totala de legare a Fe
8. Feritina
9. Medulograma, coloratia Perls pentru aprecierea rezervelor medulare de fier (in cazul in care exista incertitudini de diagnostic dupa efectuarea explorarilor de mai sus, de ex. in caz de asociere anemie feripriva + anemie cronica simpla)

**13.2.1.2 Explorari pentru determinarea cauzei anemiei:** Deseori, mai ales in cazul pacientelor tinere, cu menstruatii abundente, cauza este evidenta si nu necesita investigatii suplimentare; in aceste cazuri se face tratamnt cu fier si se evalueaza raspunsul; doar in caz de raspuns nesatisfacator se apeleaza la investigatii suplimentare:

a. Pentru cauze digestive:

- Pacient suspect de sangerari de tub digestiv, se vor selecta din urmatoarele teste in functie de anamneza si examenul obiectiv: endoscopie digestive superioara, endoscopie digestive inferioara, test hemocult, ecografie abdominala, consult gastroenterologic, tomografie computerizata, marker tumoral digestivi

- Pacient suspect de malabsorbție: teste serologice pentru boala celiaca

- Teste pentru parazitoze: examen cproparazitologic

- Teste pentru evidentierea infectiei cu Helicobacter pylori

b. Cauze ginecologice: consult ginecologic, ecografie abdominala, markeri tumoral aparat genital

c. Pentru cauze pneumoftziologice: Rx thoracic, bronhoscopie, consult pneumologic, marker tumoral

d. Cauze urologice: examen sumar de urina, hemosiderinuria, ecografie abdominala, Rx abdominal pe gol, examen urologic, tomografie computerizata, in functie de situatia clinica

e. Cauze ORL: consult de specialitate, CT

f. Pentru alte cauze- anamneza:

- Consum de medicamente care pot cauza sangerari digestive? (ex. antiinflamatoare nesteroidiene)
- Pusee de urini hipercrome? Teste pentru HPN: test HAM, absenta CD 55 si CD 59 pe membrana eritrocitara- evidentiata cu anticorpi monoclonali.
- Deficit in dieta?
- Necesitati crescute?
- Pacient donator de sange?
- Alte pierderi?
- Interventii chirurgicale digestive- malabsorbție?

### **13.2.2 Bilant pe parcursul tratamentului:**

1. Verificarea crizei reticulocitare la aproximativ o saptamana de la debutul tratamentului
2. Verificarea cresterii Hb si VEM, HEM, CHEM la intervale care depind de gravitatea initiala a anemiei si de timpul scurs e la debutul tratamentului (saptamanal- la 2-4 saptamani, lunar, la 3 luni)
3. Feritina la sfarsitul celor 6 luni de tratament in caz de normalizare a celorlalti parametri

## **13.3. PROTOCOL DE TRATAMENT:**

**13.3.1. Tratamentul cauzei deficitului de fier-** daca este posibil (tratamentul pierderilor, reechilibrarea dietei, etc.)

### **13.3.2. Tratamentul substitutiv cu fier**

#### **13.3.2.1. Tratament substitutiv cu fier peroral:**

1. 150-200 mg Fe elemental/zi a jeun timp de 6 luni, sau 3 luni dupa corectarea anemiei pentru refacerea rezervelor (astfel, tratamentul poate dura si 8 luni sau mai mult). In caz ca persista cauza deficitului de fier (de exemplu pierderi menstruale ce nu pot fi controlate, boala Rendu-Osler), tratamentul cu fier se continua pe termen nelimitat.
2. In caz de efecte adverse digestive, care apar cam la 20% din pacienti (intoleranta digestiva, dureri abdominale, varsaturi, constipatie, diaree ) – se recomanda schimbarea preparatului, luarea dozei in timpul mesei sau postprandial
3. Raspunsul la tratamentul peroral: in aproximativ 7 zile de la debutul tratamentului se verifica criza reticulocitara, in 3 saptamani de tratament se estimeaza o crestere a hemoglobinei cu 2 g/dl, VEM va creste in paralel cu Hb

#### **13.3.2.2. Tratamentul substitutiv cu Fe parenteral.**

##### **A. Indicatii:**

1. Intoleranta digestiva majora la preparatele de Fe (dureri epigastrice, diaree, constipatie)
2. Daca din anumite motive se doreste recuperarea rapida a depozitelor
3. Malabsorbție

4. Contraindicatie de tratament per os (rectocolita hemoragica)
5. Pierderi mari de Fe care nu pot fi suplinite p.o. (de ex. boala Rendu Osler)
6. Bolnav necooperant

**B. Dozarea tratamentului cu fier parenteral:**

- Greutatea [kg] x (Hb tinta-Hb actuala) x 0,24 + depozitul de Fe [mg]
- Pentru pacientii cu greutate peste 35 kg, Hb tinta = 15 g/dl
- Depozitul de fier = 500 mg

**C. Preparate de fier parenteral mai des utilizate:**

**1. Venofer** (fl. 100mg):

- 1-2 fiole perfuzie > 15 min, 2-3 ori pe saptamana
- Daca este necesara o substitutie rapida, se pot administra pana la 5 fiole (500mg) in perfuzie lenta, 3-4 ore

**2. Ferinject** (fl 100mg si fl 500 mg)

- Se pot administra perfuzii de pana la 1000mg/saptamana.

**Atentie** la efectele adverse, poate sa apara reactii alergice pana la soc anafilactic, se recomanda testare prealabila la pacienti cu teren atopic.

**13.3.2.3 Tratament substitutiv cu transfuzii de masa eritrocitara:**

Se indica in cazuri rare, selectionate: anemii severe, patologii cardio-vasculare, simptomatologie zgomotoasa, pierderi mari care nu pot fi stopate, pacienti care necesita interventie chirurgicala de urgenta. In cazul pacientilor stabili, fara comorbiditati, la care se cunoste cauza deficitului de fier, nu sunt necesare transfuziile.

**13.3.3 In caz de lipsa de raspuns la tratament:**

- Eroare de diagnostic? Anemie cronica simpla sau talasemie minora?
- Asocierea a inca unei cauze de anemie? (cronica simpla, megaloblastica)
- Pacient necompliant?
- Malabsorbție?
- Continua pierderea de sange?

**BIBLIOGRAFIE**

1. Oxford Handbook of Clinical Hematology, 3<sup>rd</sup>. Oxford University Press, 2009
2. Williams Hematology, 17 th ed. McGraw-Hill Medical, 2006
3. Petrov L, ed, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, 2009.



## 14. ANEMIA MEGALOBLASTICA

### 14.1. DEFINITIE

Anemie macrocitara caracterizata clinic prin sindrom anemic si simptome neuro-psihiice (polineuropatie senzitivo-motorie, sindrom de cordon posterior, depresie, dementa, etc.), substratul fiziopatologic fiind un deficit de sinteza ADN prin deficit de vitamina B12 sau acid folic.

„Megaloblastoza” este un termen morfologic ce descrie hematopoieza anormala caracterizata prin asincronism de maturatie nucleu-citoplasmatic (nuclei imaturi-citoplasma matura)

### 14.2. PROTOCOL INVESTIGATII

#### 14.2.1. La diagnostic

1. Hemograma
2. Indicii eritrocitari (VEM, HEM, CMHE).
3. Reticulocite
4. Biochimie (Bilirubina indirecta, LDH)
5. Dozarea vitaminei B12 serice si a folatilor serici
6. Medulograma – in cazul in care explorarile de mai sus nu sunt concludente pentru diagnostic sau pentru stabilirea diagnosticului diferential cu alte afectiuni insotite de macrocitoza (ex. SMD).
7. Ex biochimice pentru diagnosticul diferential cu macrocitoza din boli hepatice cronice, boli renale, boli endocrine, intoxicatii, etc.
8. Gastroscoapie pentru confirmarea gastritei atroifice in caz de deficit de vitamina B12 – necesara pentru excluderea unui cc gastric

#### 14.2.2. Pe parcursul tratamentului:

1. Se verifica criza reticulocitara la aproximativ 7 zile de la initierea tratamentului (in cazul deficitului de vitamina B12 criza reticulocitara poate sa apara si la 3-5 zile).
2. Hemograma si indicii eritrocitari la intervale care depind de gravitatea initiala a anemiei si de timpul scurs e la debutul tratamentului (saptamanal, la 2-4 saptamani, lunar, la 3 luni, la 6 luni).

14.2.3. Gastroscoapie la 2-3 ani interval, sau in orice alt moment in caz de suspiciune clinica de aparitie a unui cancer gastric

### 14.3. PROTOCOL TRATAMENT

#### 14.3.1. Tratamentul substitutiv cu vitamina B12:

Se utilizeaza vitamina B 12, fiole a 50 gamma, intramuscular, 100 µg/doza, dupa urmatoarea schema:

- 100 µg /zi timp de 1 saptamana, apoi
- 100 µg la 2 zile timp de 2 saptamani, apoi
- 100 µg la 3 zile timp de 3 saptamani, apoi
- 100 µg / saptamana timp de 4 saptamani, apoi
- 100 µg / luna **toata viata**

Atentie! Sa li se explice pacientilor faptul ca trebuie sa se administreze tratamentul toata viata!

- In cazul prezentei tulburarilor neurologice se impun doze mai mari, de 1000µg/zi, pana la ameliorarea manifestarilor neurologice
- In cazul pacientilor care fac tratament anticoagulant cronic, injectiile intramusculare sunt contraindicate. In acest caz, Vit B12 poate fi administrata in perfuzie i.v., 30-60 min.

**14.3.2. Tratamentul substitutiv cu acid folic:**

- Acid folic 1-5 mg /zi, pana la corectarea anemiei si indepartarea cauzei
- Tratamentul cauzei de deficit de acid folic

**14.3.3. Tratamentul substitutiv cu masa eritrocitara:**

- Doar în cazuri selecționate, bolnavi cu anemie severa, varstnici, cu boli cardiace, bolnavi cu simptomatologie zgomotoasa

**BIBLIOGRAFIE**

1. Oxford Handbook of Clinical Hematology, 3<sup>rd</sup> . Oxford University Press, 2009
2. Williams Hematology, 17 th ed. McGraw-Hill Medical, 2006
3. Petrov L, ed, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, 2009.

## 15. ANEMIA HEMOLITICA AUTOIMUNA

### 15.1. DEFINITIE, CLASIFICARE

Anemia aparuta prin distrugerea accelerată a eritrocitelor ca urmare a unui mecanism autoimun mediat prin autoanticorpi îndreptati împotriva unor antigene de membrana eritrocitara. Este o anemie normocroma normocitara, uneori putand avea un caracter macrocitar prin aparitia reticulocitozei (sumarea VEM la analizorul automat). In functie e temperatura la care apare hemoliza se impart in anemii hemolitice autoimune (AHAI) cu anticorpi „la cald” (hemoliza la 37 grd C) si AHAI „la rece” (hemoliza apare la sub 37 grd C).

#### Clasificarea AHAI

TIPUL AHAI	FIZIOPATOLOGIE	
	Tipul de anticorp	Tipul de hemoliza
<b>AHAI LA CALD</b>  <b>1. Idiopatice</b> <b>2. Secundare:</b> - Boli autoimune (lupus, poliartrita reumatoida, tiroidite autoimune, hepatita autoimuna, purpura trombocitopenica idiopatica) - Boli maligne: limfoproliferari (limfome, leucemie limfatica cronica, leucemie cu celule paroase), mieloproliferari (metaplazia mieloida cu mielofibroza) - Postmedicamentoase	- IgG1, IgG3, rar IgG2, IgG4, IgA, imunglobuline ce nu fixeaza complementul  - Rar IgM fixatori de complement	- Hemoliza extravasculara
<b>AHAI LA RECE</b>  <b>1. Idiopatice</b> <b>2. Secundare:</b> - Limfoproliferari maligne (limfome non- Hodgkin, macroglobulinemia Waldenstrom) - Boli infectioase (pneumonia cu Mycoplasma, mononucleoza infectioasa)	- IgM, rar IgM+IgG  - Fixeaza complementul	- Hemoliza intravasculara
<b>HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA LA FRIG</b>  <b>1. Idiopatica</b> <b>2. Secundara</b> (sifilis tertiar)	- IgG bifazici  - Fixeaza complementul	- Hemoliza intravasculara

## 15.2. PROTOCOL INVESTIGATII

### 15.2.1. La diagnostic

1. Hemograma completa
2. Indici eritrocitari - VEM, HEM, CMHE
3. Tablou sanguin
4. Reticulocite
5. Examinari biochimice: - TGO, TGP, Bilirubina directa si indirecta, LDH, haptoglobina
6. Examinari paraclinice din urina: examen sumar de urina (urobilinogen, hemoglobinuria\*), hemosiderinuria\* (Reactia Perls)
7. Medulograma: - se recomanda in cazuri selectionate, daca diagnosticul este incert sau daca AHAI evolueaza cu reticulocitopenie sau daca se banuieste o AHAI secundara unor limfoproliferari sau mieloproliferari cronice.
8. Probe imunologice:
  - Test Coomb direct – cu reactivi polispecifici sau monospecifici (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA sau anticomplement)
  - Pentru suspiciune de hemoglobinuria paroxistica la rece se efectueaza test Coombs la cald (peste 32 grd C, pozitiv cu ser anti IgG) si la rece, sub 15 grd. C, pozitiv cu ser anticomplement )
  - Test Coombs indirect
  - Test Coombs sensibilizat (enzimatic cu papaina)
  - Titrul Aglutinelor la rece, pozitiv peste 1/32

**Observatii:** - Testul Coombs este pozitiv daca exista peste 200 molecule de Ig pe suprafata hematiei, deci poate sa existe un process hemolitic cu test Coombs negative

- Gradul de pozitivitate al testului Coombs direct sau titrarea Ac serici antieritrocitari nu se coreleaza cu intensitatea hemolizei

#### 9. Teste pentru AHAI secundare:

- Teste pentru boli de colagen (Anticorpi antinucleari, anti AND dublu catenar, Factor reumatoid, Latex, Waaler Rose, etc)
- Teste pentru tiroidite autoimune, hepatite autoimune
- Teste pentru boli limfoproliferative cornice (medulograma, BOM, imunofenotiparea limfocitelor periferice, biopsie ganglionara- in functie de contextul clinic), boli mieloproliferative cornice (medulograma, BOM), teste pentru excluderea unor cancere solide
- Teste pentru excluderea unor boli infectioase (infectia cu Mycoplasma, mononucleoza infectioasa)

**\* Testele marcate cu \* semnifica hemoliza intravasculara**

### 15.2.2. Pe parcursul perioadei de tratament si dupa intrerupere:

- Monitorizare Hb cu o periodicitate data de gravitatea anemiei, la 2-3 zile initial in cazul anemiilor severe, apoi saptamanal, la inceperea scaderii dozei de corticozi si la intreruperea tratamentului.
- Dupa intreruperea tratamentului, initial la saptamana, apoi la 2-3 saptamani, lunar, apoi la 3-6 luni.

## 15.3. TRATAMENT

### 15.3.1 Tratamentul AHAI cu anticorpi la cald

### **15.3.1.1 Tratament de linia 1**

**1. Corticoterapia:** Prednison - 1 mg/kg/zi sau alt preparat in doza echivalenta. In caz de raspuns pozitiv (cresterea Hb) se recomanda mentinerea dozei de atac 3-4 saptamani, apoi scaderea treptata a dozelor pana la intreruperea tratamentului (intervalul de scadere a dozelor pana la stoperea corticoterapiei se recomanda a fi de 2-3 saptamani). Majoritatea pacientilor raspund in 2 saptamani, s-au citat si raspunsuri mai tardive, la 3 saptamani. In caz de lipsa de raspuns initial se poate incerca cresterea dozei de Prednison la 2mg/kg. O alternativa la corticoterapia continua este Dexametazona doza mare in puls (40mg/zi. 4 zile, urmata de 4 zile pauza, apoi repetare)

**15.3.1.2 Tratamentul de linia a 2-a**, in functie de particularitatile pacientului, adaptat la contextul clinic:

1. Imunosupresia:
  - Azatioprina: 100-200 mg/zi- 2- 3 saptamani
  - Ciclofosfamida: 100-200mg/zi 2- 3 sapatamani
2. Doze mari de imunglobuline i.v. 400mg/kg 5 zile, sau 1-2g/kg 1-2 zile
3. Splenectomia prin laparotomie sau laparoscopie. Presplenectomie se recomanda imunglobuline iv, vezi doza mai sus.
4. In cazuri refractare postsplenectomie, sau in caz de contraindicatii la ssplenectomie:
  - Rituximab 375 mg/kg o data pe saptamana, 4 saptamani
  - Perfuzii lente cu Vincristin 1 mg, 3-6 ore la 7 zile
  - Plasmafereza - utila in hemolizele acute severe

**15.3.1.3. Tratamentul substitutiv cu MER** inalt compatibila – se adimistreaza in cazul hemolizelor masive, pacientilor cu simptomatologie grava

**15.3.1.4. Tratamentul bolii de baza** in AHAI secundare

**15.3.1.5 Intreruperea medicatiei** in AHAI postmedicamentoase

### **15.3.2 Tratamentul AHAI cu anticorpi la rece:**

**15.3.2.1 Evitarea expunerilor la frig**, imbracaminte si incaltaminte adecvate (se evita fixarea anticorpilor de antigenii specifici)

**15.3.2.2 Scaderea productiei de anticorpi:**

1. Imunosupresoare (Ciclofosfamida, Clorambucil)
2. Interferon
3. Plasmafereza (in cazuri grave)

**15.3.2.3 Tratamentul bolii de baza** in cele secundare

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Oxford Handbook of Clinical Hematology, 3<sup>rd</sup> . Oxford University Press, 2009
2. Williams Hematology, 17 th ed. McGraw-Hill Medical, 2006
3. Petrov L, ed, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, 2009.
4. Charles H. Packman. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Reviews (2008) 22, 17–31.
5. Rituximab. Traitement de dernière ligne de l’anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie. Available at

[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/eb2b62d7c5e9a78c9754d97505960b8f.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eb2b62d7c5e9a78c9754d97505960b8f.pdf)

## 16. PURPURA TROMBOCITOPENICA IMUNA (PTI) LA ADULTI

### 16.1. DEFINITIE

Trombocitopenia imună primară sau purpura trombocitopenica imuna (PTI) este o tulburare dobândită mediată imun, caracterizată de trombocitopenie izolată, definită ca un număr de trombocite din sângele periferic mai mic de  $100 \times 10^9/l$  în absența unei alte cauze de trombocitopenie. D.p.d.v. clinic manifestările variază în limite largi, de la pacienți asimptomatici, la pacienți care au ca singure manifestări hemoragii cutanate (petesii, echimoze), până la pacienți cu hemoragii severe pe mucoase (epistaxis, gingivoragii, hemoragii gastrointestinale) și rareori, pacienți cu hemoragii viscerale severe, amenințatoare de viață. La adulți, în lipsa unui tratament eficient, evoluția este în general cronică.

### 16.2. PROTOCOL INVESTIGAȚII

#### 16.2.1. La diagnostic

1. Hematologie: sange periferic
  - Hemograma
  - Tablou sanguin
  - Reticulocite
2. Hematologie: maduva osoasa.
  - Medulograma din aspirat medular – nu este esentiala pentru diagnostic. Poate oferi informații mai ales în cazul pacienților cu vârsta peste 60 de ani și al celor cu simptome sistemice, pentru excluderea unor afecțiuni primare medulare asociate cu trombocitopenie. În PTI tipic, aspectul maduvei osoase este în general normal.
  - Biopsie osteomedulară – nu este esentiala pentru diagnostic; poate fi utilă în cazurile descrise mai sus, în care aspiratul medular nu este concludent.
3. Biochimie
  - Uzuale: GOT, GPT, Bil, LDH, FAS, Acid uric, uree, creatinina, proteine totale, glicemie, ionograma
4. Teste imunologice
  - Determinarea grupei sanguine și a statusului Rh (D)
  - Testul antiglobulinic direct (testul Coombs). Este necesar dacă trombocitopenia se asociază cu anemie cu reticulocitoză (suspiciune sindrom Evans)
  - Anticorpii anti-trombocitari. *Testele actuale nu au sensibilitate și specificitate adecvate. Un test pozitiv nu exclude o trombocitopenie autoimună secundară iar un test negativ nu exclude PTI.*
  - Anticorpi antifosfolipidici. Sunt deseori pozitivi atât în PTI tipică cât și în trombocitopeniile autoimune secundare.
  - Anticorpi antinucleari și anticorpii anti-ADN. Pot fi pozitivi în PTI dar sunt tipici pentru trombocitopenia autoimună secundară din lupusul eritematos sistemic (LES).
  - Anticorpi antitiroidieni. Pot fi utili în cazurile în care se suspicionează asocierea unei tiroidite autoimune.
5. Teste virusologice
  - AgHBS
  - Anticorpi anti HCV
  - Anticorpi anti-HIV
  - Parvovirus B19 și citomegalovirusul (CMV). Sunt cauze foarte rare de trombocitopenie autoimună. Determinarea lor nu este o analiză de rutină.

## 6. Teste bacteriologice

- Determinarea *Helicobacter pylori*:

- din fecale
- testul cu ureaza
- determinarea directa dupa gastroscopie
- serologia (anticorpii anti-helicobacter pylori) nu este considerata a fi o metoda cu specificitate adecvata)

7. Imagistica – nu este esentiala pentru diagnostic. Se indica in functie de caz, pentru excluderea unei alte cauze de trombocitopenie (splenomegalie, limfoproliferare maligna, hemangiom gigant, etc), sau pentru evaluarea unei eventuale hemoragii interne

### 16.2.2. Pe parcursul tratamentului

1. Hemograma – la diverse intervale, in functie de severitatea trombocitopeniei si oportunitatea evaluarii rapide a efectului unei anumite interventii terapeutice. De exemplu, hemograma poate fi evaluata zilnic in caz de trombocitopenii severe (<5000/ul), sau dupa tratamente cu intentie de crestere rapida a trombocitelor (imunoglobuline intravenoase, transfuzii de trombocite, pre-splenectomie), sau poate fi evaluata de 1-3 ori pe saptamana, sau o data la 2 saptamani in cazul unor tratamente de durata cum ar fi corticoterapia sau agonistii de receptor de trombopoietina.

2. Alte investigatii – de la caz la caz (de exemplu profil glicemic in caz de diabet corticoindus, etc).

### 16.2.3. Investigatii post-tratament:

1. Hemograma, tablou sanguin, reticulocite, biochimie uzuala, etc. Tipul de analize si ritmul investigarii sunt diferite de la caz, in functie de evolutie.

## 16.3. TRATAMENT

**16.3.1. Observatie si controale periodice (2-12 saptamani).** In general pacientii cu trombocite >30.000/ $\mu$ l nu trebuie tratati, in lipsa manifestarilor hemoragice active, in lipsa unor factori agravanti (de exemplu ulcer gastroduodenal, metropatii, etc). Pacientii in varsta (>60 ani) si cei cu hemoragii in antecedente necesita o atentie sporita si pot constitui exceptii.

**16.3.2. Profilaxie secundara.** Evitarea antiinflamatoarelor non-steroidiene si antiplachetarelor. Anticoagulantele (orale si parenterale) pot fi administrate in caz ca exista antecedente care sa indice asemenea tratament (tromboze, fibrilatie atriala, etc). In general, anticoagulantele se intrerup daca trombocitele scad sub 40.000/ul. In cazuri rare, in PTI pot apare tromboze si la trombocite <40.000/ul – in aceste cazuri \*In caz ca trombocitopenia apare sub un tratament cu heparina trebuie exclusa trombocitopenia post-heparina.

**16.3.3. Terapia de linia 1** – Se incepe daca trombocitele <30.000/ul, sau la valori mai mari daca exista hemoragii manifeste.

#### 1. Corticosteroizii.

a. Prednison, 0,5-2 mg/kg/zi timp de câteva zile până la câteva săptămâni, este terapia inițială de linia întâi standard pentru pacienții cu PTI. Alternativ se poate utiliza Metil-Prednisolon (Medrol) 0,4-1,8 mg/kg/zi

b. Dexametazonă, 40 mg/zi timp de 4 zile, 4 cicluri la fiecare 14 zile.

**2. Imunoglobulinele in doza mare (IgIV),** 1g/kg (1-2 perfuzii timp de 2 zile) sau 400mg/kg timp de 5 zile. Raspunsul este de obicei tranzitor. IgIV sunt indicate mai ales in urgente hemoragice sau preoperator, inaintea splenectomiei



**3. Imunoglobulinele anti-D IV.** Tratamentul este adecvat pentru pacienții Rh (D) pozitivi nesplenectomizați. Raspunsul este de obicei tranzitor. Tratamentul cu anti-D nu este aprobat in Europa, fiind folosit mai ales în Statele Unite

**16.3.4. Terapia de linia a doua – pacienții refractari/recidivanti după tratament de linia 1:**

**1. Splenectomia – pe cale clasică sau laparoscopic.**

- Pacienții propuși pentru splenectomie necesită vaccinare cu vaccin anti-*Streptococcus pneumoniae*, anti-*Neisseria meningitidis* și anti-*Haemophilus influenzae*. Momentul propice pentru vaccinare este cu 4 săptămâni înaintea intervenției.

- Splenectomia se poate face în condiții de siguranță relativă la un nivel de trombocite >50.000/ul. Acest nivel se obține de obicei după reluarea tratamentului cu corticoizi (1-2 săptămâni), sau, în caz de rezistență la corticoizi, după imunoglobuline intravenoase, imunoglobuline anti-D, agonisti ai receptorilor de trombopoietină (1-3 săptămâni). În caz de urgență sau eșec la modalitățile prezentate anterior - transfuzii de trombocite preoperator.

**2. În caz de contraindicații pentru splenectomie, sau refuzul pacientului de a efectua splenectomia:**

- a. Azatioprina - 100-150 mg/zi a la longue
- b. Ciclosporina A, 2,5-3 mg/kg/zi, în monoterapie sau în asocieră cu doze mici (10-30mg) prednison, a la longue. Este contraindicată la pacienții vârstnici și cei cu insuficiență renală.
- c. Ciclofosfamida, oral 1-2 mg/kg zilnic timp de minimum 16 săptămâni, sau intravenos 0,3-1 g/m<sup>2</sup> în 1-3 doze la fiecare 2-4 săptămâni.
- d. Alcaloizii de vinca. Vincristin (1-2mg) sau Vinblastin 5-10mg în perfuzie lungă (3-6 ore), săptămânal, 3-6 perfuzii.
- e. Danazol, 200 mg, de 2-4 ori pe zi (10-15 mg/kg/zi). Contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice. Nu se asociază cu ciclosporina A.
- f. Rituximab, 375mg/m<sup>2</sup> pe săptămână timp de 4 săptămâni. Rituximab este contraindicat la pacienții cu infecție activă cu HBV și HCV.
- g. Agoniștii receptorilor de trombopoietină (ART): romiplostim și eltrombopag. Tratamentul cu ART se face pe termen nelimitat, întreruperea lor fiind asociată practic în toate cazurile cu scăderea numărului de trombocite. O alternativă este tratamentul cu ART pe termen scurt (2-3 săptămâni), urmărindu-se doar creșterea trombocitelor la un nivel care să permită efectuarea în siguranță a splenectomiei.
  - g1. Romiplostim: 1-10 μg/kg/săptămână, injecție s.c..
  - g2. Eltrombopag: se începe cu 50 mg/zi p.o. În funcție de răspuns se poate crește doza la 75mg/zi sau scadea la 25mg/zi

**16.3.5. Tratament de linia a treia - pacienții refractari sau care recidivează după terapia de linia întâi și a doua.**

1. Agoniștii receptorilor de TPO: romiplostim și eltrombopag (dozele de mai sus), a la longue.
2. Chimioterapia combinată – schema COP, repetată la 21-28 zile, 3-6 cicluri

**16.3.6. Tratamentul PTI din sarcină.** Numărul de trombocite este de obicei mai redus la femeile însărcinate. O scădere de aproximativ 10% a numărului de trombocite este tipică spre finalul celui de-al treilea trimestru, însă femeile cu PTI diagnosticat anterior pot prezenta exacerbări sau recăderi. Nivelul de trombocite la care trebuie început nu este clar stabilit. În general se amână

inceperea tratamentului cat mai mult. Daca nu exista manifestari hemoragice si nivelul de trombocite este  $>10.000/\text{ul}$ , se amana inceperea tratamentului pana cu 2-4 saptamani inaintea datei probabile a nasterii.

### **1. Terapia de linia 1 in sarcina:**

a. Corticosteroizii. Terapia pe termen scurt cu doze mici de prednison (10-20 mg/zi) este în general considerată eficientă și sigură pentru mamă, însă corticosteroizii pot exacerba hipertensiunea arterială, hiperglicemia și osteoporoza și pot determina creștere excesivă în greutate și psihoză. După naștere, doza trebuie redusă lent pentru a se evita scăderea rapidă a numărului de trombocite.

b. IgIV – in dozele de mai sus. Trebuie luată în considerare dacă terapia cu corticosteroizi este ineficientă, dacă apar efecte secundare semnificative sau este necesară o creștere mai rapidă a numărului de trombocite. Perfuziile cu IgIV unice sunt bine tolerate și pot fi repetate în funcție de necesități pentru a preveni sângerarea și a asigura un număr de trombocite adecvat pentru naștere.

### **2. Terapia de linia 2 in sarcina**

a. Combinații de terapii de linia întâi (corticoizi + IVIG). Această abordare poate fi adecvată în timpul săptămânilor premergătoare nașterii. In aceasta situatie se pot folosi si doze mai mari de corticoizi, de exemplu puls terapie cu metiprednisolon high-dose (1000 mg). Eventual se poate adauga azatioprina.

b. Splenectomia, in caz de esec al tratamentului medicamentos, este cel mai indicată în timpul celui de-al doilea trimestru și poate fi efectuată laparoscopic. Tehnica poate fi dificilă după 20 de săptămâni de gestație. Este necesară administrarea vaccinurilor corespunzătoare în timpul sarcinii sau după.

c. Agonistii de receptori de trombopoietina (romiplostim, eltrombopag) nu sunt indicati in PTI din sarcina

d. Managementul nașterii. Nasterea se poate face cu risc hemoragic minim pe cale naturala in majoritatea cazurilor. Desi riscul hemoragiilor severe la fat se situeaza sub 1%, multi obstetricieni opteaza inca pentru cezariana.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-2393.
2. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120(4):574-596.
3. Stasi R, Brunetti M, Pagano A, et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis*. 2000;26(6):582-586.

## **17. PROTOCOL DE INVESTIGATII SI TRATAMENT IN PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (PTT) SI SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC (SHU)**

### **17.1. DEFINITIE**

Purpura trombotica trombocitopenica (PTT) si sindromul hemolitic uremic (SHU) sunt afectiuni rare, caracterizate prin debut brusc, tablou clinic caracterizat prin tromboze (datorate unei agregari plachetare diseminate), hemoragii (prin trombocitopenie de consum), anemie hemolitica microangiopatica, tulburari neuropsihice si insuficienta renala.

- **PTT** intereseaza in special adultii tineri si este in majoritatea cazurilor o boala autoimuna, mediata de anticorpi anti-enzima de clivare a multimerilor cu greutate inalta de factor von Willebrand (vWF), enzima cunoscuta sub numele de ADAMTS13. Actiune inhibitory a acestor anticorpi are ca rezultat scaderea importanta a activitatii ADAMTS13 (tipic nivele < 10% din valoare normala), cu acumularea in exces a multimerilor de vWF.
- **SHU** este mai rar, poate apare la orice varsta, este cauzat in principal de infectii digestive cu bacterii secretante de toxina Shiga, in special E. Coli 0157:H7, este caracterizat in majoritatea cazurilor prin insuficienta renala severa alaturi de trombocitopenie si anemie hemolitica microangiopatica. In SHU nivelele ADAMTS13 sunt normale sau putin scazute iar anticorpii anti-ADAMTS13 lipsesc

**17.1.1. Criterii de diagnostic:** In mod clasic se descrie “**pentada**” clinica, adica cele 5 caracteristici tipice. In realitate doar o minoritate din pacienti prezinta toate cele 5 semne ale pentadei la diagnostic:

1. Trombocitopenie
2. Anemie hemolitica microangiopatica
3. Anomalii neurologice
4. Insuficienta renala
5. Febra

Dat fiind faptul ca putini pacienti prezinta la debut aceasta pentada clasica si ca tratamentul trebuie inceput cat mai rapid in caz de suspiciune clinica de PTT/SHU, cele mai importante criterii sunt prezenta concomitenta a **anemiei hemolitice microangiopaticе si a trombocitopeniei, in absenta unor alte cauze** (ca de exemplu CID, tumori metastazate, sepsis, hipertensiune maligna)

### **17.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII IN PTT/SHU**

#### **17.2.1. Investigatii la diagnostic:**

1. Hemograma
2. Tablou sanguin cu aprecierea numarului de schizocite
3. Reticulocite
4. Bilirubina
5. LDH
6. Azot, creatinina
7. TQ, APTT, PDF – testele de coagulare sunt in general normale sau putin modificate
8. Nivelul ADAMTS13 si anticorpii anti-ADAMTS13 (Synevo). Aceasta analiza nu este in prezent gratuita, rezultatul vine la 10-14 zile de la recoltare si nu este absolut

necesara pentru stabilirea tratamentului de urgenta, ci doar pentru orientarea tratamentului dupa controlul episodului acut.

#### **17.2.2. Investigatii pe parcursul tratamentului:**

1. Hemograma zilnic inainte si dupa plasmafereza – in primele zile, pana la obtinerea normalizarii numarului de trombocite, apoi de 2-3 ori pe saptamana timp de 2-3 saptamani
2. Tablou sanguin cu aprecierea schizocitelor si reticulocite – zilnic in primele zile, pana la obtinerea normalizarii numarului de trombocite, apoi, la indicatie
3. LDH, bilirubina – la 2-3 zile initial apoi la indicatie
4. Azot, creatinina – la 2-3 zile, sau mai des daca exista semne de insuficienta renala
5. Ionograma – inainte si dupa fiecare sedinta de plasmafereza

#### **17.2.3. Investigatii de urmarire:**

1. Hemograma, tablou sanguin, reticulocite, LDH, bilirubina, azot, creatinina lunar timp de 3-4 luni, apoi la 3 luni un an, apoi anual

#### **17.2.4. Investigatii la recidiva – se reia protocolul de la diagnostic**

### **17.3. TRATAMENT**

#### **17.3.1. Tratamentul de linia 1:**

1. Tratamentul trebuie inceput cat mai rapid, in prezenta anemiei hemolitice microangiopatie si a trombocitopeniei, in absenta unor alte cauze.
2. **Plasma exchange (PEX)**, constand in plasmafereza asociata cu administrare de cantitati mari de plasma (se inlocuiesc 1-1,5 volume de plasma, ceea ce inseamna aproximativ 30-50ml/kg) este principala modalitate terapeutica in faza acuta si trebuie inceputa cat mai rapid. Deci la un adult in greutate de 70-90 kg se administreaza 3-5 litri de plasma per sedinta de PEX. In aproximativ 80% din cazuri raspunsul apare dupa 2-4 sedinte de PEX si este complet dupa 5-8 sedinte.
  - a. PEX se efectueaza zilnic pana la obtinerea **remisiunii complete** definita ca - **lipsa simptomelor neurologice, normalizarea numarului de trombocite, normalizarea LDH, tendinta de crestere spontana a Hgb.**
  - b. Dupa obtinerea remisiunii complete de mai fac 2-3 sedinte de PEX, fie zilnic, fie la 2-3 zile.
3. Transfuziile de plasma simple, fara plasmafereza, pot fi o solutie temporara, in lipsa posibilitatii de plasmafereza, sau pana cand se organizeaza efectuarea plasmaferezei. Este esential sa se utilizeze cantitati mari de plasma (20-30mg/kg) cu masuri de prevenire a hipervolemiei la pacientii cu risc (cardiaci, in soc, etc).
4. **Corticoterapia** este indicata in PTT, in special in prezenta unui nivel scazut (<10%) al ADAMTS13. Daca exista dovezi clare pentru SHU (dovezi de enteropatie cu toxina Shiga, insuficienta renala acuta la debut) sau daca ADAMTS13 nu este semnificativ scazuta, corticoterapia nu este indicata. In cazurile incerte este mai bine sa se administreze totusi corticoizi.
  - a. Se incepe cu Prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalenti (dexametazona, metilprednisolon). Aceasta doza se continua pana la obtinerea remisiunii complete si inca 2-3 saptamani dupa aceasta, apoi se scade treptat si se intrerupe la 3 luni de la inceperea corticoterapiei

5. Transfuziile de trombocite nu sunt indicate de rutina. Se pot indica la debut, in prezenta unei trombocitopenii severe ( $<10-15.000/mm^3$ ), in prezenta hemoragiilor.

### **17.3.2. Tratamentul cazurilor refractare si al recidivelor :**

1. Se reia PEX zilnic (in cazul recidivelor) sau in cazurile primar refractare se pot face 2 PEX pe zi, pana la obtinerea raspunsului.
2. Vincristina 1-2mg in perfuzie lenta (3 ore), repetat la o saptamana, poate fi indicata in caz de raspuns lent sau lipsa de raspuns la PEX
3. Ciclofosfamida 100-150mg/zi poate fi indicata in cazurile refractare
4. Ciclosporina 3-5mg/kg de asemenea se poate indica in cazuri refractare
5. Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> o data pe saptamana, timp de 4 saptamani, asociat cu PEX si corticoterapie este o modalitate eficienta in recidive. Unii autori recomanda Rituximab si ca tratament de linia 1, deoarece scade riscul de aparitie a recidivelor

### **BIBLIOGRAFIE**

1. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, Blood, 2010, 116:4060-4069.
2. de la Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, Guardia R, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter study. Transfus Apher Sci, 2010, 43:299-303.
3. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2011, 118:1746-1753
4. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, Cluj, 2009

## 18. PROTOCOL DE INVESTIGATII SI TRATAMENT IN HEMOFILII

### 18.1. DEFINITIE.

Hemofiliile sunt boli ereditare X-linkate, caracterizate biologic prin deficitul cantitativ sau calitativ fie al F VIII:C (hemofilia A) fie al F IX (hemofilia B). Hemofilia A reprezintă 80-85% din cazuri, hemofilia B 15-20% . Hemofiliile sunt cele mai frecvente deficite congenitale ale coagulării.

**18.1.1. Forme clinice.** In functie de gradul de severitate al deficitului de factor VIII/IX se descriu 3 forme clinice, atat pentru hemofilia A cat si pentru B:

1. **Forma severă**, cu concentrația VIII/IX < 1% din normal
2. **Forma medie**, între 1 și 5%;
3. **Forma ușoară**, între 5 și 25%

### 18.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

#### 18.2.1. Investigatii la diagnostic sau la preluarea pacientului din alt serviciu:

1. Hemograma + tablou sanguin
2. Explorarea hemostazei:
  - a. Timp de sangerare
  - b. TQ
  - c. APTT
  - d. Fibrinogen
  - e. Dozare activitate factor VIII/IX
  - f. Dozare antigen/activitate factor von Willebrand – optional, in special daca timpul de sangerare este prelungit
  - g. Determinare anticorpi anti FVIII/IX
3. Teste biochimice:
  - a. Uzuale: TGO/TGP, bilirubina, FAS, GGT, glicemie, azot, creatinina
4. Teste virusologice:
  - a. AgHBs
  - b. Anticorpi anti-HCV
  - c. Anticorpi anti-HIV
  - d. Viremie, HBV, HVC, HIV in caz de pozitivitate a serologiei
5. Imagistica:
  - a. Radiografii articulatii afectate, RMN sau CT optional, in functie de simptomatologie
  - b. Ecografie abdominala, de parti moi, in functie de simptomatologie

#### 18.2.2. Investigatii pe parcursul evolutiei

1. Hemograma
2. Explorarea hemostazei
  - a. APTT, dozare FVIII/IX pentru verificarea eficientei tratamentului substitutiv in caz de interventii chirurgicale majore
3. Teste biochimice uzuale
4. Teste virusologice in caz de suspiciune clinica de infectie cu virusuri hepatitice/HIV, etc
5. Explorare imagistica la indicatie

### 18.3. TRATAMENT

#### 18.3.1. Repaus, imobilizare cat mai rapida a articulatiilor implicate

#### 18.3.2. Tratament local:

1. In cazul hemoragiilor deschise, compresiune locală prelungită și, eventual, adaos de trombină.
2. In cazul extracțiilor dentare, se aplică proteză hemostatică care se menține 7-10 zile și care, uneori, poate înlocui tratamentul substitutiv.

#### 18.3.3. Tratamentul substitutiv. Se pot folosi urmatoarele modalitati:

1. Plasma proaspata congelata (PPCT) contine 1 U.I. FVIII/IX/ml
2. Crioprecipitatul de plasma contine aprox. 100 U.I. FVIII/25ml. Nu contine FIX
3. Concentratele din plasma umana liofilizate de FVIII/IX. Uzual se folosesc flacoane de 250 si 500 U.I, care se dizolva in 20-100ml s.f. si se administreaza ca injectii IV lente sau microperfuzii.
4. Preparatele recombinante de factor VIII au aceeasi concentratie ca si concentratele de plasma umana. Preparatele recombinante de factor IX inca nu sunt aprobate pentru practica curenta.
5. Calcularea necesarului pentru tratamentul substitutiv:
  - a. 1 unitate de FVIII/kg corp crește nivelul plasmatic de FVIII cu 2%, iar o unitate FIX/kg creste nivelul plasmatic de FIX cu 1%.
  - b. Necesarul de factor VIII se calculează după formula:

$$Nr. unitati VIII : C = \frac{\% \text{ cu \textit{cit dorim cresterea nivelului de VIII}} : C \times G \text{ (kg)}}{1,5}$$

- c. Necesarul de factor IX se calculeaza dupa aceeași formula la numărător, dar la numitor este cifra 1.
6. Calcularea dozelor de substitutie in functie de evenimentul hemoragic :
    - a. Hemartrozele si hematoamele musculare. In aceste situatii trebuie atins un nivel de FVIII/IX de 20-40%, doza uzuala fiind de 20 U.I./kg. Practic in cazul majoritatii adultilor, se administreaza 1000-2000 U.I cat mai rapid dupa aparitia simptomelor hemartrozei, eventual repetat la 12 ore in cazul hemofiliei A si la 24 ore in cazul hemofiliei B.
    - b. Interventii stomatologice. In forma severa de hemofilie, in caz de extractii, la adulti, se administreaza o doza de 20U.I./kg, eventual repetat daca persista hemoragia. In formele medie/usoara se poate renunta la tratamentul substitutiv, aplicandu-se doar proteza hemostatica.
    - c. Interventii chirurgicale majore, hemoragii viscerale severe. Trebuie asigurat un nivel de FVIII/IX de 50-70% preoperator si cateva zile post-operator, in functie de starea clinica a pacientului.
    - d. Hematurie. In general nu este indicat tratamentul substitutiv. Se administreaza diuretice, antispastice, hidratare, eventual antibiotice.
  7. Momentul în care se indică tratamentul substitutiv:
    - a. "On demand" – tratamentul substitutiv este administrat doar in caz de aparitia unui eveniment hemoragic. Aceasta modalitate este indicata in special in formele medii si usoare

b. Profilactic. Indicat în formele severe de hemofilie. Constă în administrarea continuă, de 3 ori pe săptămână a 20-40 UI/kg FVIII în hemofilia A și a 20-40 UI/kg FIX de 2 ori pe săptămână în hemofilia B. În practică, în România, tratamentul profilactic se practică doar de câțiva ani, la unii pacienți, în special copii, restricțiile fiind explicate de costul ridicat al concentratelor de factori.

#### **18.3.4. Tratamentul durerii.**

1. Se evita pe cât posibil abuzul de antialgice. Sunt indicate antialgicele uzuale (acetaminofen, metamizol).
2. Se evita antiinflamatoarele nesteroidiene de tipul ibuprofenului, indometacinului (inhibitori ai ciclooxigenazei 1). În schimb se pot administra inhibitori de ciclooxigenaza 2 (de exemplu celecoxib).
3. Se evita pe cât posibil opiaceele, datorită riscului de dependență. Totuși, dacă nu se poate evita administrarea acestora, sunt de preferat tramadolul, codeina, pentazocina. Pe cât posibil trebuie evitate pehidina (Mialgin), morfina.

**18.3.5. Corticoterapia**, este indicată pe perioade scurte, în caz de hematoame compresive, hematurii

**18.3.6. Tratamentul de recuperare** (kineto-terapie, balneo-fizioterapie) este esențial pentru păstrarea mobilității articulațiilor afectate și trebuie făcut în servicii specializate, de preferință sub protecție de tratament substitutiv.

**18.3.7. Tratamentul chirurgical** specific hemofilicilor constă în special în aplicarea de proteze (genunchi, sold) în caz de artropatie cronică cu anchiloză.

**18.3.8. Tratamentul hemofiliei în prezența anticorpilor inhibitori anti FVIII/IX.** Apariția inhibitorilor (la 10-20% din cei cu hemofilie A și 3-5% din cei cu hemofilie B) duce la scăderea eficienței tratamentului substitutiv cu FVIII/IX. Intensitatea manifestărilor și alegerea tratamentului depinde de titrul de anticorpi inhibitori, măsurat în unități Bethesda (UB).

1. Pacienți cu titru scăzut de inhibitori, <5UB
  - a. Se administrează doze mari de FVIII/IX (200 U.I./kg)
  - b. Inducerea toleranței imune - administrarea zilnică timp de câteva săptămâni, de doze mari (50-200 U.I./kg) de factor VIII/IX, eventual asociat cu imunosupresie (prednison, ciclofosfamida).
2. Pacienți cu titru ridicat de inhibitori, >5UB
  - a. Factor VIIa recombinant (NovoSeven): 90μg/kg la 2-3 ore, până la oprirea hemoragiei
  - b. FEIBA : 50-200 u/kg/24 ore, până la oprirea hemoragiei
  - c. Tratament imunosupresiv
    - Corticoizi – prednison 1mg/kg sau echivalenți, câteva săptămâni, cu scăderea treptată a dozelor, până la 3 luni
    - Ciclofosfamida 50-150mg/zi câteva săptămâni-luni
    - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/sapt X 4

## BIBLIOGRAFIE

1. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
2. Serban M, Ionita H, Poenaru D, Ritli L. O Viata cu Hemofilie. Ed. Brumar, Timisoara, 2009
3. Kitchens C, Alving B, Kessler C. Consultative Hemostasis and Thrombosis 2<sup>nd</sup> Edition, Saunders Elsevier, 2007



## 19. PROTOCOL TRANSFUZII

**19.1. DEFINITIE.** Transfuziile se definesc ca substitutia de sange, fie integral fie, preferabil, fractiuni de sange de la un donator la un primitor. Transfuzia de sange integral are indicatii limitate (arsuri severe, hemoragii acute severe). In majoritatea cazurilor se indica transfuzii de fractiuni de sange: astfel in anemii severe se indica transfuzia de masa eritrocitara (ME), in trombocitopenii severe, transfuzia de masa trombocitara (MT), in neutropenii severe transfuzia de masa granulocitara (MG), in deficite de factori de coagulare plasma sau concentrate de factori de coagulare, in hipogamaglobulinemii concentrate de imunoglobuline, etc.

### 19.2. TRANSFUZIA DE MASA ERITROCITARA (ME)

#### 19.2.1. Indicatiile transfuziei de ME

1. Indicatie absoluta: Hgb<7g/dl, in caz de anemie simptomatice, in boli in care nu se poate obtine o ameliorare rapida a valorilor Hgb prin alte mijloace (ca de exemplu leucemii, mielodisplazii, alte neoplazii cu invazie medulara, post-hemoragic, anemii din bolile cornice, etc). Pragul de 7g/dl poate fi crescut la 8-9g/dl in cazul pacientilor in varsta si/sau cu afectiuni cardio-vasculare sau respiratorii asociate. In cazul pacientilor cu beta-talasemie majora pragul ideal este de 10g/dl.
2. Transfuzia de ME nu se indica in mod absolut in boli in care anemia se poate ameliora prin alte mijloace, ca de exemplu in anemiile megaloblastice sau feriprive care raspund la tratament substitutiv. In aceste situatii, decizia se ia in functie de starea pacientului: astfel, in cazul pacientilor in stare clinica buna, fara afectiuni asociate, pragul Hgb poate cobori chiar si la 5g/dl.

#### 19.2.2. Compatibilitatea in transfuziile de ME/sange integral

1. Este ideal ca transfuziile de ME sa se fac in conditii de stricta compatibilitate in sistemele ABO si Rh. In cazuri de urgente majore, cand nu este timp pentru determinarea grupei sanguine sau cand nu se gasesc cantitati suficiente de ME sau sange strict compatibil, se pot administra ME sau sange integral grupa OI, Rh negativ la orice primitor.

#### 19.2.3. Protocol de investigatii in transfuziile de ME/sange integral.

1. Investigatii obligatorii la fiecare transfuzie :
  - a. Determinarea grupei sanguine eritrocitare in sistemul ABO
  - b. Determinarea grupei in sistemul Rh
  - c. Determinarea ABO si Rh trebuie sa se faca la fiecare transfuzie atat din sange de la pacientul ce urmeaza sa fie transfuzat cat si din sangele din punga/flaconul de ME venita de la Centrul de Transfuzii. In plus este necesar ca dupa determinarea grupei si Rh sa se faca si un test de compatibilitate directa, pe lama, intre sangele primitorului si cel al donatorului. Probele trebuie mentinute timp de 24 ore dupa transfuzie, din motive medico-legale.
2. Investigatii care se impun doar in caz de reactii post-transfuzionale recurente, sau in caz de rezultate neconcludente sau contradictorii la determinarile de rutina. Asemenea situatii pot sa apara in cazul pacientilor politransfuzati, la multipare, in caz de anemii hemolitice autoimune
  - a. Testul Coombs direct, indirect
  - b. Determinarea anticorpilor iregulari

c. Determinarea grupelor eritrocitare minore

#### **19.2.4. Prepararea si administrarea de ME/sange integral**

1. O unitate de sange integral contine 450-500ml sange la care se adauga 60-70 ml anticoagulant tip ACD, CPD sau CPDA. O unitate de ME se obtine prin centrifugarea unei unitati de sange integral urmata de resuspendarea si concentrarea eritrocitelor la un hematocrit de 60-90%.
2. Ritmul administrarii trebuie sa fie lent - in functie si de gradul de urgenta clinica. In caz de aparitia de reactii post-transfuzionale minore (reactii febrile, reactii alergice minore) transfuzia se poate intrerupe temporar si apoi se reia cu un ritm mai lent.
3. Se prefera administrarea de maxim 2 unitati ME intr-o singura sedinta – depinde si de starea pacientului
4. De preferinta nu se transfuzeaza ME peste valoarea Hgb de 9g/dl. Exceptii se fac in urmatoarele situatii :
  - a. Pacienti cu beta-talasemie majora, la care este ideal sa se mentina un nivel de Hgb peste 10g/dl.
  - b. Pacienti in varsta, cu afectiuni cardio-vasculare care se decompenseaza la valori ale Hgb<10g/dl
5. La pacientii cu hemopatii maligne, anemie aplastica, in special in conditii de allo-transplant este necesara iradierea pungilor de ME.

### **19.3. TRANSFUZIA DE MASA TROMBOCITARA (MT)**

#### **19.3.1. Indicatiile transfuziei de MT.**

1. Indicatie absoluta :  $Tr < 10.000/\mu l$ , in caz de trombocitopenii centrale (din leucemii, aplazii medulare, etc). Transfuzia de MT se indica doar exceptional in caz de trombocitopenii periferice.
2. Indicatiile relative
  - a. Trombocite intre 10.000 – 20.000/ $\mu l$ . Deseori, in cazul unor afectiuni cum sunt leucemiile acute, in care exista posibilitatea aparitiei bruste a unor hemoragii severe cu mecanism intricatat se indica MT si la aceste valori.
  - b.  $Tr > 20.000/\mu l$ , in prezenta unor hemoragii active amenintatoare de viata
  - c. Foarte rar in caz de numar normal de trombocite, in caz de deficite calitative ale trombocitului (de exemplu trombostenia Glanzmann)

**19.3.2. Compatibilitatea in transfuziile de MT.** Desi in mod ideal, trombocitele transfuzate ar trebui sa fie compatibile în sistemele AB0, HLA și HPA, în practică însă, compatibilitatea în transfuzia de trombocite este o noțiune relativă.

- a. Compatibilitatea în sistemul Rh nu este necesară dacă concentratele de trombocite sunt preparate corect (cu minimă contaminare eritrocitară).
- b. Compatibilitatea HLA si HPA nu este absolut necesara. Este de preferat folosirea unor preparate compatibile in aceste sisteme la pacientii cu allo-grefă de celule stem hematopoietice.
- c. Dacă transfuzia de trombocite reprezintă o urgență majoră și nu sunt disponibile concentrate compatibile AB0, se pot administra și trombocite incompatibile AB0; unicul inconvenient al transfuziilor de trombocite incompatibile este o scădere a eficienței acestora (numărul de trombocite crește mai puțin decât dacă s-ar administra trombocite compatibile), neexistând pericolul unor reacții hemolitice severe ca în cazul transfuziilor incompatibile de eritrocite.

#### **19.3.3. Protocol de investigatii in transfuzia de MT**

1. Determinarea grupei ABO

2. Determinarea grupei Rh nu este necesara
3. Determinarea HLA si HPA nu este necesara de rutina
4. Determinarea anticorpilor-anti-trombocitari – la cei politransfuzati, in caz de transfuzii

ineficiente

#### **19.3.4. Prepararea si administrarea de MT**

1. Dintr-o unitate de sânge se obține o unitate de MT. Se folosesc mai multe metode pentru recoltarea trombocitelor:
  - a. Folosirea trombocitelor de la donatori obținându-se mici cantități de la mai mulți donatori, care ulterior sunt amestecate. Această metodă este laborioasă, duce cu timpul la alloimunizare și la scăderea eficienței transfuziilor.
  - b. Utilizarea unui singur donator, căruia i se face o trombocitaferază, prin separarea trombocitelor din 4-5 L de sange. Aceasta metoda creste eficienta transfuziei de MT scazand riscul de aloimunizare.
2. Administrarea MT se poate face rapid. Ritmul trebuie redus, sau transfuzia intrerupta daca apar reactii adverse.
3. Cantitatea de MT necesara se apreciaza in functie de severitatea trombocitopeniei si prezenta sau riscul crescut de hemoragii. Nu exista indicatii universal acceptate in privinta cantitatilor. Teoretic, o unitate de MT amestecata ar creste numarul de trombocite cu 10.000/ $\mu$ l, dar in practic eficienta este mai mica. In general se utilizeaza intr-o singura sedinta o punga de concentrat de la un singur donator sau 2-4-8 unitati de trombocite amestecate.
4. La pacientii cu hemopatii maligne, anemie aplastica, in special in conditii de allo-transplant este necesara iradierea pungilor de ME.

### **19.4. TRANSFUZIA DE MASA GRANULOCITARA (MG)**

#### **19.4.1. Indicatiile transfuziilor de MG.**

1. Granulocite  $<500/\mu$ l + febră cu agent patogen cunoscut, fără ameliorare după 48 h de tratament antibiotic corect.

#### **19.4.2. Compatibilitatea in transfuziile de MG**

1. Compatibilitatea în transfuzia de granulocite nu este absolut esențială. Ideală este administrarea de granulocite compatibile în sistemul HLA.

#### **19.4.3. Prepararea si administrarea MG**

1. Dat fiind timpul scurt, de 4-10h pe care granulocitele il petrec in sange, este necesara prelucrarea unor cantitati mari, de 5-10 L sange, ideal prin citaferaza.
2. Administrarea se face lent, cu premedicatie constand in corticoizi si antihistaminice
3. Efectele adverse ale transfuziei de granulocite sunt importante, constând din reacții febrile frecvente, uneori reacții de tip grefă contra gazdă. Utilizarea de granulocite compatibile HLA reduce aceste riscuri.

### **19.5. TRANSFUZIA DE PLASMĂ PROSPATA CONGELATA (PPC)**

Plasma conține proteine plasmatică (albumină, factori de coagulare, imunoglobuline, enzime, etc.), toate aceste componente putând fi folosite ca atare în scop de substituție. Utilizarea plasmei integrale (PPC) are indicații limitate, mai eficientă fiind utilizarea componentelor plasmatică.

#### **19.5.1. Indicatiile PPC**

1. În deficiențele congenitale de factori ai coagulării (hemofilii, etc.) administrarea de plasmă corectează deficitul și manifestările clinice, însă utilizarea de concentrate de factori ai coagulării este mult mai eficientă.

2. Purpura trombotica trombocitopenica (PTT) – “plasma exchange” – plasmafereza + transfuzii masive de PPC (PEX)
3. Deficitul de vitamina K
4. Coagularea intravasculară diseminată (CID)
5. Coagulopatia din insuficiența hepatică
6. Deficitul de antitrombina III, proteină C și S
7. Supradozarea tratamentelor trombolitice.

#### **19.5.2. Compatibilitatea în transfuziile de PPC.**

1. Este necesară compatibilitatea în sistemul AB0, dată fiind prezența în plasmă a anticorpilor naturali anti-A/B. Compatibilitatea în alte sisteme nu este absolut necesară.

#### **19.5.3. Protocol de investigații în transfuziile de PPC**

1. Determinarea grupei ABO – donator și primitor
2. La primitor sunt necesare investigațiile care stabilesc diagnosticul și severitatea deficitelor – INR, PDF, nivel factori de coagulare, etc

#### **19.5.3. Prepararea și administrarea PPC**

1. Plasma proaspătă congelată (PPC) este porțiunea fluidă separată după centrifugarea unei unități de sânge, înghețată la cel puțin -18°C în primele 6 ore de la colectare.
2. Ritmul administrării este rapid. În caz de reacții adverse, transfuzia se poate opri sau ritmul poate fi încetinit
3. Cantitatea de PPC transfuzată depinde de indicație
  - a. În hemofilii modul de administrare este detaliat la capitolul « Hemofilii ».

Oricum în aceste afecțiuni este preferabilă administrarea de concentrate purificate.

  - b. În PTT, procedura de plasma exchange impune utilizarea unor cantități mari de PPC, 30-50ml/kg
  - c. În CID, insuficiența hepatică severă, cantitatea este deseori limitată de riscul hipervolemiei. Se administrează de obicei maximum 1-1,5 L/zi
  - d. În deficitul de vitamina K, administrarea PPC este necesară doar în prezența sindromului hemoragic. De obicei se administrează o singură transfuzie de PPC până la 1-1,5L concomitent cu vitamina K parenteral.

### **19.6. COMPLICAȚIILE POST-TRANSFUZIONALE**

#### **19.6.1. Reacțiile febrile.**

1. La 2-5% din transfuzii apare febră, precedată de frison. Reacțiile severe apar de obicei la femeile multipare și la politransfuzăți; sunt mediate de anticorpi anti-HLA sau anti-HPA.
2. La apariția primei reacții febrile, încetinirea ritmului, administrarea de antiinflamatorii sau a unui sedativ poate permite continuarea transfuziei.
3. La pacienții cu un istoric de reacții febrile, administrarea profilactică de antiinflamatorii (nesteroidice sau steroidice), previne sau atenuează reacțiile.
4. Dacă frisonul este foarte neplăcut resimțit de pacient, administrarea de morfinice (de exemplu Mialgin 1 fiola s.c.) duce la dispariția rapidă a simptomatologiei.
5. În caz că reacțiile febrile se repetă frecvent la un anumit pacient, trebuie folosite preparate de leucocitate, sau compatibile HLA.

#### **19.6.2. Reacții alergice.**

1. Apar la 1% din transfuzii, constând din erupții cutanate de tip urticarie, apărute la scurt timp de la începutul transfuziei. Uneori apare cefalee, grețuri, vărsături, edem al feței, edem glotic, rareori tabloul de șoc anafilactic.
2. Unele reacții sunt mediate de anticorpii anti IgA, în special la pacienții cu deficit congenital de IgA.
3. Tratamentul reacțiilor cutanate slabe constă în încetinirea ritmului transfuziei și administrarea de antihistaminice, în timp ce reacțiile severe necesită administrarea de adrenalină s.c. sau i.v. și de corticoizi.
4. Pacienții cu antecedente trebuie să primească pe cât posibil masă eritocitară spălată.
5. Pacienții cu titruri mari de anticorpi anti-IgA trebuie să primească sânge de la donatori deficienți în IgA.

### 19.6.3. Hipervolemia

1. Rezultă în edem pulmonar acut, apărând mai ales la pacienții în vârstă și la copii mici, cu anemii cronice sau boli cardiace preexistente.
2. Administrarea de preparate concentrate reduce riscul supraîncărcării.
3. Tratamentul constă în întreruperea imediată a transfuziei și tratamentul edemului pulmonar acut (oxigen, morfină, diuretice, cardiotonice, aplicarea de garouri, etc).

### 19.6.4. Reacțiile hemolitice

1. Sunt printre cele mai grave accidente posttransfuzionale
2. Apar prin liza hematiilor donatorului de către anticorpii primitivului, mai ales în sistemul ABO sau Rh (reacții mai severe în ABO).
3. Tabloul clinic este caracterizat prin 4 faze:
  - a. Faza șocului hemolitic. Simptomele apar uneori după transfuzia a 50-100 ml de sânge, altele abia la câteva ore de la transfuzie.
    - Simptomatologia tipică constă în dureri lombare cu iradiere în coapse, anxietate, eritem al feței, cefalee, dureri precordiale, grețuri, vărsături, tahicardie, febră, hipotensiune.
    - În aprox. 50% din cazuri apare și un sindrom hemoragipar datorat unui proces de CID, declanșat de produși rezultați din degradarea eritrocitelor.
  - b. Faza post-șoc este caracterizată de semnele hemolizei intravasculare: icter.
    - Hemoglobinuria apare de obicei la prima emisie de urină și poate fi tranzitorie.
    - Icterul, cu predominanța bilirubinei indirecte apare de obicei la 12 ore de la transfuzie, atingând maximumul în ziua următoare, persistând câteva zile.
    - Valoarea hemoglobinei scade brusc, în funcție de gradul hemolizei.
  - c. Faza oligurică durează 6-12 zile, până la 3 săptămâni. La majoritatea cazurilor apare insuficiență renală acută (IRA) prin necroză tubulară. IRA este cu atât mai gravă cu cât hemoliza s-a instalat mai brutal la cei cu afectare renală anterioară.
  - d. Faza diuretică constă în reluarea, mai frecvent gradată, a diurezei. În această etapă, este posibilă apariția unei pierderi masive de apă și electroliți care, în lipsa unei reechilibrări corecte, poate duce la deces.
4. Diagnostic. În cazul suspiciunii unei reacții hemolitice, transfuzia se oprește imediat și următoarele probe vor fi examinate:
  - a. Eșantionul de la bolnav prelevat înaintea transfuziei pentru stabilirea grupei și a compatibilității directe.
  - b. Eșantioane din reactivii utilizați pentru tipizare.

- c. Eșantioane din preparatele de sânge transfuzate, care întotdeauna trebuie ținute 24 ore după transfuzie, pentru o eventuală confruntare.
- d. Un eșantion de sânge de la bolnav, prelevat dintr-o venă aflată la distanță de cea în care s-a făcut transfuzia.
- e. Eșantion de urină. Prima urină după transfuzie este foarte importantă dat fiind că uneori hemoglobinuria este tranzitorie.

5. Tratament.

- a. Oprirea transfuziei
- b. Administrarea de 80-120 mg Furosemid i.v.
- c. Transfuzii de masă eritrocitară spălată, compatibilă
- d. Perfuzie de soluții izotonice și corticoizi i.v.
- e. În caz de CID, administrarea PPC
- f. Tratamentul insuficienței renale acute

**19.6.5. Lezarea pulmonară acută indusă de transfuzii (transfusion associated lung injury, TRALI).**

1. Frecvența TRALI este de aproximativ 1/5000 de transfuzii, fiind mai frecventă în cazul transfuziilor de plasmă proaspătă și trombocite și mai rară în cazul concentratelor eritrocitare. TRALI este mai frecventă în cazul în care donatorii sunt femei multipare
2. Tabloul clinic constă în edem pulmonar acut necardiogen, apărut în primele 6 ore după o transfuzie.
3. Tratament.
  - a. Prevenția TRALI constă în evitarea donatorilor de sex feminin cu multiple sarcini în antecedente, mai ales când este vorba de transfuzii de plasmă sau trombocite, precum și a donatorilor la care s-au înregistrat deja asemenea accidente.
  - b. Tratamentul este cel al edemului pulmonar acut necardiogenic – oxigen, corticoizi, reechilibrare hemodinamică, respirație asistată, etc.

**19.6.6. Reacții datorate infectării produselor de sânge.**

1. Infectarea sângelui după recoltare, prin manipulare în condiții nesterile, este de obicei însoțită de șoc endotoxinic grav, mai ales în infecțiile cu Gram negativi.
2. Clinic, administrarea de sânge masiv infectat este urmată la scurt timp de febră, frisoane, stare de prostrație, hipotensiune, vărsături, diaree, melenă.
3. Diagnosticul este stabilit prin hemoculturi și prin examen bacteriologic direct.
4. Tratamentul constă în măsuri de combatere a șocului, tratament antibiotic cu spectru larg în doze mari (vezi Cap 20 “Neutropenii febrile” și Cap 22 “Urgente Hematologice”).

**19.6.7. Transmiterea de boli contagioase**

1. Prin transfuzii se pot transmite infecții, în special virale, prezente la donator. Virusurile implicate mai des sunt HCV, HBV, HIV, CMV.
2. Modalități de reducere a riscului de transmitere de infecții virale:
  - a. Selectarea donatorilor și testarea de rutină pentru hepatită B, C, HIV a redus mult transmiterea acestor infecții virale.
  - b. Generalizarea sistemului de donare voluntară
  - c. La pacienții imunosuprimați și în special în context de transplant de celule stem hematopoietice este esențială și testarea pentru citomegalovirus (CMV) și administrarea de sânge de la donatori CMV-negativi la pacienții CMV-negativi.

### **19.6.8. Hemosideroza post-transfuzională**

1. Hemosideroza posttransfuzională apare după transfuzii repetate, timp îndelungat în boli necaracterizate prin pierderi sanguine (talasemii, AA, SMD, anemii hemolitice cronice).
2. Hemosideroza clinic semnificativă apare de obicei după 20 unități de masă eritrocitară transfuzate.
3. Investigatii :
  - a. Feritina serică >1000μg/L este semn de supraîncărcare importantă
  - b. Biopsia hepatică cu colorația Perls
  - c. RMN hepatic T2\*
4. Administrarea chelatorilor de fier (deferoxamina, deferasirox, deferiprona), ameliorează supraîncărcarea cu fier, trebuind utilizați profilactic la toți bolnavii la care se prevăd transfuzii repetate, pe o perioadă lungă de timp.

### **19.6.9. Complicațiile transfuziilor masive.** Pacienții care primesc transfuzii masive (mai mult de 5 litri/24 h) pot face tulburări de ritm cardiac, până la fibrilație ventriculară.

1. Cauzele sunt fie un exces de citrat care fixează calciul și mai rar transfuzia cu sânge aflat la o temperatură scăzută.
1. Măsuri preventive și terapeutice :
  - a. Încălzire corespunzătoare a sângelui
  - b. Administrarea de gluconat de calciu (10 ml Ca gluconic 10% pe litrul de sânge după administrarea primilor 2 litri).

### **19.6.10. Boala grefa contra gazda posttransfuzională.** Apare la pacienți imunosuprimați. Apare în 3-30 zile de la transfuzie, manifestându-se prin febră, rash cutanat, insuficiență hepatică și meduloară.

1. Patogeneza este legată de un conflict imun între limfocitele donorului și țesuturile primitorului.
2. Această complicație este gravă, deseori letală.
3. Tratamentul constă în susținere hemodinamică, antibiotică, antifungică, corticosteroizi. Cea mai importantă este prevenția, constând în iradierea produselor sangvine și deleucocitare.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Uhl L, Kruskall M.S., Complications of transfusions: transfusion reactions and transfusion-transmitted diseases. în Young NS, Gerson S, High K, Clinical Hematology, Mosby-Elsevier, 2006, 1272-1989
2. Slichter S.J., Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. Hematology 2007: 172-178
3. Triulzi D.J., Transfusion-Related Acute Lung Injury: An Update, Hematology 2006, 497-501
4. Petrov, Cucuianu, Bojan, Urian. Hematologie Clinica, Ed Casa Cartii de Stiinta 2009

## **20. PROTOCOL DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN NEUTROPENIILE FEBRILE**

**20.1. DEFINITIE:** Neutropenia febrila defineste starea febrila, de cele mai multe ori de cauza infectioasa, aparuta la pacientii neutropenici. Neutropenia febrila apare foarte frecvent in cadrul tratamentelor citostatice agresive practicate in multe hemopatii maligne, sau poate fi legata de boala in sine (de exemplu neutropenia intrinseca din anemia aplastica, etc).

- Consideram drept „febra”, cresterea temperaturii periferice  $>38^{\circ}\text{C}$
- Hipotermia ( $T < 35^{\circ}\text{C}$ ) are practic aceeasi semnificatie patologica cu febra, masurile descrise in cele ce urmeaza aplicandu-se si in caz de hipotermie
- Gradul de neutropenie la care se aplica urmatoarele indicatii este in special neutropenia de gradul 3 ( $500-1000/\mu\text{l}$ ) si 4 ( $<500$  neutrofile/ $\mu\text{l}$ ). In functie de situatia clinica, in special in afectiuni severe cum sunt leucemiile acute si cand exista motive clinice de apreciere ca gradul de neutropenie se va adanci in urmatoarele ore/zile (de exemplu dupa chimioterapie agresiva) se pot aplica aceste masuri si la gradele 2 si 1 de neutropenie ( $1000-1500/\mu\text{l}$ , respectiv  $1500-2000/\mu\text{l}$ ).

### **20.1. PROTOCOL INFESTIGATII IN CAZ DE NEUTROPENIE FEBRILA**

#### **20.1.2. Evaluare clinica**

1. TA, AV
2. Auscultatie plamani, cord
3. Evaluare tegument, cateter venos central sau braunula
4. Examen sinusuri, cavitate orala, nas, faringe, perianal, perivaginal
5. Evaluarea scaunelor, emisiilor de urina
6. Luarea in considerare a comorbiditatilor (diabet zaharat, etc), medicatiei asociate, istoricului de infectii, a eventualului tratament profilactic, a alergiilor

#### **20.1.3. Probe de recoltat:**

1. Hemoculturi
2. Exudat faringian
3. Cultura sputa
4. Urocultura
5. Coprocultura + evaluare Clostridium difficile (pentru Clostridium e nevoie de proba de scaun, nu de coprocultura)
6. Culturi din leziuni tegumentare sau de la nivelul cateterului, exudat nasal.
7. Procalcitonina – la indicatie, in caz de febra cu hemoculturi persistent negative
8. Hemoleucograma, functie renala si hepatica, electroliti
9. Punctie lombara cu examen citologic, biochimic, bacteriologic l.c.r. - la indicatie

#### **20.1.2. Evaluare imagistica:**

1. Radiografie toracica  $\pm$  sinusuri, ecografie abdomen
2. Eventual CT toraco-abdominal  $\pm$  sinusuri
3. Eventual RMN/CT craniu

## **20.2. TRATAMENT**



**20.2.1 Tratament profilactic.** In functie de afectiune si de tipul de tratament aplicat se individualizeaza mai multe grupe de risc infectios legat de NF. In functie de aceste grupe se indica sau nu tratament profilactic.

Risc de infectie	Boala	Risc de febra/neutropenia	Profilaxie
Scazut	Neutropenia <7 zile	Scazut	Nu este necesara
Intermediar	Limfoame Mielom multiplu LLC Tratament cu analogi de purina Neutropenia 7-10 zile Autotransplant medular	Crescut (analogii de purina administrati in monoterapie aduc un risc intermediar, dar administrati in polichimioterapie, riscul este crescut)	Antibacteriana Antifungica Antivirala
Crescut	Leucemii acute in inductie sau consolidare Neutropenia >10 zile Tratament cu Alemtuzumab Allotransplant medular Boala grea contra gazda si tratament cu doze mari corticosteroizi	Crescut	Antibacteriana Antifungica Antivirala

#### 20.2.1.1. Profilaxie antibacteriana

1. Ciprofloxacina 2 x 500 mg/zi sau levofloxacina 500 mg/zi, pana la rezolvarea neutropeniei – se indica la toti pacientii cu risc intermediar si crescut
2. Profilaxia pt pneumocystis carinii se indica in:
  - leucemie acuta limfoblastica: pe toata durata tratamentului
  - tratament cu alemtuzumab: pe durata si inca 2 luni dupa terminarea tratamentului
  - tratament cu analogi de purina: pana la CD4>200/μl
  - tratam cronic corticosteroizi: pe durata tratamentului
  - autotransplant medular : pe durata si inca 3-6 luni de la transplant
  - allotransplant medular: cel putin 6 luni, in timpul tratamntului imunosupresiv
  - **Medicatie:**
    - Cotrimoxazole (Biseptol) 2x 2 tb, luni, miercuri si vineri
    - In caz de intoleranta la biseptol: dapsone, pentamidina aerosol

#### 20.2.1.2. Profilaxie antifungica

1. Indicatii, medicatie:
  - LAL: Fluconazol PO 400 mg/zi
  - LAM, SMD + neutropenie
    - posaconazole PO 200 mg x3/zi, sau
    - voriconazole PO 200 mg x 2/zi
  - Autotransplant medular
    - fluconazole PO 400 mg/zi, sau
    - micafungin 50 mg/zi iv
  - Allotransplant, boala grea contra gazda

- fluconazole 400 mg/zi *sau*
- micafungin 50 mg/zi iv
- itraconazole 400 mg/zi
- voriconazole 200 mg x 2/zi
- posaconazole 200 mg x 3/zi

## 2. Durata:

- Se administreaza pana la rezolvarea neutropeniei.
- In caz de allotransplant: pana la 75 zile dupa procedura.
- In caz de boala grea contra gazda: pana la rezolutie.

### 20.2.1.3. Profilaxie antivirala

#### 1. Pentru HSV si VZV: indicatii, medicatie, durata:

- Indicatii: limfoame, mielom, leucemii acute, LLC, autotransplant, tratament cu analogi de purina, alemtuzumab, bortezomib, allotransplant

- Medicatie:

- Acyclovir po 800-1600 mg x 2/zi
- Valaciclovir po 500 mg x2 /zi
- Famciclovir po 250 mg x 2/zi

- Durata:

- pe durata neutropeniei
- 2 luni dupa tratamentul cu alemtuzumab
- 30 zile dupa autotransplant
- 1 an dupa allotransplant

#### 2. Pentru CMV

- Indicatii:

- atentie in cazul tratamentului cu alemtuzumab (in timpul si inca 2 luni dupa tratament)

- allotransplant medular (in timpul si inca 6 luni dupa procedura)

- Medicatie, doze:

- Foscarnet iv 60 mg/kg x 2/zi, 2 saptamani, apoi 90 mg/kg, 5 zile/saptamana inca 2-4 saptamani dupa test negativ
- Ganciclovir iv 5 mg/kg x2/zi, 2 saptamani, apoi 6 mg/kg, 5 zile/saptamana inca 2-4 saptamani dupa test negativ
- Valganciclovir po 900 mg x2/zi, 2 saptamani, apoi 900 mg/zi inca o saptamana dupa test negative

**20.2.2. Tratament curativ in caz de neutropenie febrila.** Recomandarile de mai jos sunt orientative, pot fi alese diversele variante in functie de accesibilitatea la medicamentele respective, de starea pacientului, sau de contextul epidemiologic al sectiei la momentul respectiv. De exemplu, in clinica noastra exista periodic tulpini de *Klebsiella pneumoniae*, unele rezistente, cu sensibilitate doar la Imipenem/ Meropenem, enterococi rezistenti la beta lactamaze si MRSA.

#### 20.2.2.1. Se incepe cu tratament empiric intravenos, cu spectru larg:

1. Ceftazidime 2g x 3/zi + gentamicina 2-5 mg/kg/zi in 1-3 prize, *sau*
2. Cefepime 2g x 3/zi + gentamicina 2-5 mg/kg/zi in 1-3 prize, *sau*
3. Piperacilina/tazobactam 4,5 g x 4/zi + gentamicina 2-5 mg/kg/zi in 1-3 prize, *sau*
4. Piperacilina/tazobactam 4,5 g x 4/zi + ciprofoxacina 400 mg x 2-3/zi

5. In caz de hipotensiune/soc septic, se prefera inceperea terapiei empirice cu antibioticele cele mai puternice: imipenem, 500mg x 4/zi sau meropenem 1g x 3/zi + vancomicina 1g x 2/zi sau teicoplanina (Targocid) 400mg x 2 in prima zi apoi 400mg x 1/zi
6. Se mentine tratamentul antifungic cu Fluconazol 400 mg/zi, de preferinta IV. Ulterior, in caz de persistenta a febrei sau suspiciune/certitudine a unei infectii fungice invazive rezistente la fluconazol se schimba antifungicul.

#### **20.2.2.2. Situatii particulare:**

1. Infectii cavitate orala: se adauga metronidazol IV 500 mg x 3-4/zi, in 30-60 minute sau clindamicina 2 x 300mg
2. Infectii sinusuri: se adauga vancomicina
3. Dureri abdominale, perianale: se adauga metronidazol IV
4. Diaree: in suspiciune de Clostridium difficile se adauga metronidazol PO (3 x 500-750 mg) sau IV (cand pacientul nu tolereaza). Se poate opta si pentru vancomicina PO 1 gram dizolvat in 20 ml ser fiziologic, administrat fie 2 x 10 ml/zi fie 4 x 5 ml/zi. In caz de suspiciune de enterococ rezistent se prefera vancomicina
5. Infectie la locul de insertie a cateterului venos central: se adauga vancomicina
6. Infectii pulmonare:
  - Se adauga ciprofloxacina iv 400 mg x 2-3/zi
  - In caz de suspiciune de aspergiloza: test galactomanann, CT toracic, examen sputa, lavaj bronhoalveolar (in caz de rezultate inconcludente la testele precedente). Chiar daca aceste teste nu sunt pozitive sau pana la obtinerea rezultatelor, in caz de suspiciune clinica/imagistica de aspergiloza se adauga voriconazole IV 6mg/kg x 2 in prima zi, apoi 4 mg/kg x 2/zi
  - In caz de suspiciune de pneumocystis carinii (aspect "sticla mata" la CT) - se adauga cotrimoxazol IV/PO
7. Candidemie/ infectii candidozice invazive: voriconazole 6mg/kg x 2 in prima zi, apoi 4 mg/kg x 2/zi ; caspofungin 70 mg iv in prima zi, apoi 50 mg/zi (35 mg in caz de insuficienta hepatica), anidulafungin 200 mg iv in prima zi, apoi 100 mg iv
8. Celulita: se adauga vancomicina
9. Manifestari SNC, suspiciune de meningita:
  - Punctie lombara citologie, biochimie, cultura la Synevo si Sp Boli Infectioase + RMN/CT craniu
  - Cefepime/ceftazidime/meropenem. Eventual se adauga aciclovir 10 mg/kg/doza x 3/zi in suspiciunea de encefalita virala.
  - Daca culturile sunt pozitive, tratament tintit
10. Infectii oro-faringiene:
  - Suspiciune de infectie cu HSV sau fungica. Se pot adauga Aciclovir 400 mg x 5/zi PO si Fluconazol IV 400 mg x 2/zi sau Posaconazole PO 200 mg x 4/zi in prima zi, apoi 400 mg x2/zi.
  - In conditii de mucozita (dupa Ara-C sau MTX doze mari) se adauga vancomicina

#### **20.2.2.3. Evaluare la 48 ore**

1. Evolutie favorabila cu infectie nedocumentata: se continua aceeasi terapie pana la neutrofile  $\geq 1000/\mu\text{l}$  si disparitia febrei
2. Evolutie favorabila cu infectie documentata: se continua in functie de infectie, cu tratament tintit conform antibiogramei pana la neutrofile  $\geq 1000/\mu\text{l}$  si disparitia febrei/infectiei respective

3. Evolutie nefavorabila cu peristenta febrei, fara etiologie cunoscuta, dar stabil: se asociaza voriconazol/posaconazol cu reevaluare la 48 ore
4. Evolutie nefavorabila, fara etiologie cunoscuta, instabil: se modifica cu meropenem/imipenem + vancomicina/teicoplanina + metronidazol/clindamicina. Reevaluare la 48 ore.

**20.2.2.4. Durata tratamentului anti-infectios in caz de evolutie favorabila** cu infectie documentata (durata este orientativa, in practica durata depinde de evolutia fiecarui caz in parte):

1. Tegument/ tesut subcutanat: 7-14 zile
2. Sinuzita: 10-21 zile
3. Pneumonie: 10-21 zile
4. Infectie de cateter: suprimare in conditii de infectie cu: candida, stafilococ aureu, corinebacterium, pseudomonas, acinetobacter, bacillus, stenotrophomonas maltophilia, enterococci rezistenti la vancomicina, mucegaiuri
5. Infectii cu germeni Gram negativi: 10-14 zile
6. Infectii cu germeni Gram pozitivi: 7-14 zile
7. Infectie cu stafilococ aureu: inca 2 saptamani dupa ultima hemocultura negativa
8. Infectie cu Candida: 2 saptamani dupa prima cultura negativa
9. Aspergillus: cel putin 12 saptamani
10. HSV, VZV: 7-10 zile

**20.2.3. Masuri anti-infecioase adjuvante:**

1. Factori de crestere granulocitari (filgrastim 5µg/kg/zi) in caz de: pneumonii, infectii fungice invazive, infectii progresive de orice etiologie.
2. Imunoglobuline IV 400 mg/kg/zi, 5 zile - in caz de hipogamaglobulinemie sau infectii severe, neresponsive la tratament tintit sau in caz de pneumonie CMV:

**20.2.4. Atentionari:**

1. Vancomicina este nefrotoxica
2. Pacientii alergici la vancomicina pot primi:
  - Teicoplanina 400 mg x 2/in prima zi, apoi 400 mg/zi
  - Linezolid 600 mg x 2/zi, in 30-100 minute
3. Imipenem poate scadea pragul de convulsii la pacientii cu tumori, infectii SNC si insuficienta renala
4. Piperacilina/tazobactam poate pozitiva fals testul galactomanann
5. Aminoglicozidele (gentamicina, amikacina) sunt nefro- si ototoxice
6. Ganciclovir si valganciclovir pot determina supresie medulara
7. Dozele mari de aciclovir pot precipita renal. Necesita hidratare
9. Voriconazole iv poate deteriora functia renala.
10. Fluconazole nu actioneaza pe aspergillus, zygomices, candida krusei. Candida glabrata are rezistenta variata
11. Posaconazole se ia dupa alimentatie. Daca pacientul nu se alimenteaza, se opteaza pentru alt antifungic

## BIBLIOGRAFIE

1. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2009.
2. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston K VI. Infections in the neutropenic patient- new views of an old problem. Hematology 2001: 113-139
3. Colita D, Popp A, Tanase A, Varady Z, Ghita C. Ghid de neutropenia febrila, propus de Centrul de Hematologie si Transplant medular, Institutul Clinic Fundeni. Oct 2007
4. NCCN Guidelines Version 1.2012. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)

## 21. TULBURARI HIDROELECTROLITICE SI ACIDO-BAZICE

### 21.1. HIPOPOTASEMIA

**21.1.1. DEFINITIE:** Potasiul este unul dintre cationii importanti ai lichidului intracelular cu concentratie extracelulara, intraplasmatica de 3,5-5 mEq/l si concentratie intracelulara de 150-160 mEq/l. Rolul lui este de a participa la generarea potentialului membranelor, mentine potentialul membranelor de repaus, initiaza repolarizarea pana la depolarizare diastolica, este cofactor in sinteza acizilor nucleici, sinteza proteica si crestere, mentine volumul celular, influenteaza metabolismul hidratilor de carbon, glicogenogeneza, glicogenoliza, fosforilarea oxidativa si echilibrul acidobazic.

#### 21.1.2 CAUZE:

1. Aport scazut
2. Pierderi gastrointestinale
3. Pierderi urinare: diuretice, exces primar de mineralocorticoizi, derivati de penicilina in doze mari, cetoacidoza diabetica, acidoza tubulara renala, alcaloza metabolica, hipomagneziemia, amphotericina B, nefropatii, poliuria, hipercalcemia
4. Transpiratii abundente
5. Dializa
6. Cresterea ptrunderii potasiului in celula: hipotermia, insulina, cresterea Ph-ului extracelular, nivele crescute de catecolamine, cresterea productiei de celule sangvine

#### 21.1.3 CLINIC:

1. Manifestari cardio-vasculare
  - Tahicardie, aritmii, tulburari de conducere, contractilitate diminuata
  - potentarea efectului digitalicelor
  - EKG: unde U, aplatizarea undelor T, largirea complexului QRS, bloc AV
  - hipotensiune ortostatica
  - diminuarea raspunsului la catecolamine si angiotensina
2. Manifestari musculare
  - atonie, paralizii, mialgii, rabdomioliza
  - insuficienta ventilatorie
3. Manifestari neurologice
  - Confuzie, depresie, hiporeflexie, tulburari de memorie
4. Manifestari gastro-intestinale
  - scaderea motilitatii intestinale pana la ileus, constipatie, greturi, varsaturi, anorexie
5. Manifestari metabolice
  - scaderea sintezei proteice, intoleranta la glucoza, acidoza metabolica, bilant azotat negativ

#### 21.1.4 INVESTIGATII

1. K seric, K urinar
2. Na seric, Na urinar
3. Mg seric
4. Ca seric
5. Bicarbonat seric
6. Cl seric, Cl urinar
7. In cazuri selectionate:
  - renina

- aldosteron
- cortizol

### 21.1.5 TRATAMENT

1. Masuri generale:
  - Tratamentul cauzei
  - Intreruperea medicamentelor ce pot produce hipopotasemie
  - Corectarea alcalozei
  - Corectarea hipomagneziemiei
2. Corectare:
  - de preferat in ser fiziologic si NU glucoza pentru a evita stimularea eliberarii de insulina
  - formula de calcul: **necesar potasiu/ 24 ore= 0,7 x greutatea pacientului x deficit potasiu**
  - ritm de administrare
    - K < 2 mEq/l sau exista modificari EKG, atonie musculara, paralizii: 40 mEq/ora in 100-250 ml ser fiziologic
    - K > 2 mEq/l: 10-20 mEq/ora iv in 100 -250 ml ser fiziologic
    - ATENTIE: in caz de abord venos periferic NU se pot depasi 20 mEq/ora
3. Monitorizare: K, Mg, EKG.
  - monitorizarea se efectueaza imediat dupa terminarea perfuziei si a doua zi dimineata
4. Refacerea deficitelor si corectarea exceselor
  - Potasiu pentru a compensa pierderile
  - In caz de hiperaldosteronism se administreaza spironolactona

### 21.2. HIPERPOTASEMIA

**21.2.1 DEFINITIE.** Se considera hiperpotasemie K > 5 mEq/l

#### 21.2.2 CAUZE:

1. Scaderea excretiei
  - Insuficienta renala, oliguria, boala tubule-renală
  - Diuretice economizoare de K
  - Hipoaldosteronism
  - Ciclosporina
  - Inhibitori de enzima de conversie
2. Exces de aport
  - Penicilina K
  - Sange conservat
  - Suplimente de K
  - Substitute de sare
3. Pseudohiperpotasemia
  - Hemoliza
  - Leucocitoza
  - Trombocitoza
4. Trecerea K intracellular in spatial extracellular
  - Acidoza

- Catabolism exagerat
- Necroze tisulare, rabdomioliza
- Deficit de insulina
- Deficit de mineralocorticoizi
- Intoxicatie digitalica
- Succinilcolina
- Blocante beta-adrenergice
- Deficit de catecolamine
- Antagonisti de aldosteron

### 21.2.3 CLINIC:

1. Manifestari cardio-vasculare
  - Aritmii, Asistola ventriculara, Blocuri de conducere si conducere intarziata
  - EKG: unde T ascutite, unde P de amplitudine scazuta, interval PR prelungit, complexe QRS largi
2. Manifestari neuro-musculare
  - Paretezii, Atonie musculara, insuficienta ventilatorie, Paralizie flasca, Confuzie mentala

### 21.2.4 TRATAMENT:

1. Masuri generale
  - Tratamentul cauzei
  - Restrictionarea aportului
  - Evitarea medicamentelor ce pot determina hiperpotasemie
2. Hiperpotasemie moderata:  $K < 6$  mEq/l
  - Restrictie
  - Hidratare cu NaCl
  - Kayexalate
  - Furosemide
3. Hiperpotasemie severa:  $K > 7$  mEq/l, manifestari cardiace
  - Inversarea efectului de membrane: 1 fiola Ca gluconic iv in 5 minute
  - Introducerea K in celula:
    - o Glucoza 10% 250-500 ml cu 10-20 unit insulina
    - o Bicarbonat Na 50-100 ml in 10 minute
    - o Beta-agonisti
  - Eliminarea K: kayexalate 20-30 g oral in 50 ml sorbitol 7-% a 4 ore
  - Furosemid
  - Dializa: cand celelalte masuri nu au fost eficiente, in caz de insuficienta renala, distructii tisulare severe cu productie mare de K

## 21.3. HIPONATREMIA

**21.3.1 DEFINITIE.** Scaderea Na sub 136 mEq Na, fie prin pierdere de Na, fie prin exces de apa, fie prin aport insuficient. Na este principalul electrolit extracelular.

- 1 g Na= 43 mEq Na
- 1 g NaCl= 17 mEq Na

### 21.3.2 CAUZE:



1. Pierdere Na: diuretice, varsaturi, diaree, transpiratii masive, nefropatii, diureza osmotica (manitol, glucoza), insuficienta mineralocorticoida
2. Exces de apa: ICC, ciroza hepatica, sindrom nefrotic
3. Hiponatremia cu capital de Na normal: secretie inadecvata de ADH, hipotiroidism, polidipsia primara, insuficienta glucocorticoida

**21.3.3 TABLOU CLINIC:** Manifestari in principal neurologice prin edemul cerebral datorat trecerii apei in interstitiul cerebral. Depind de rapiditatea instalarii.

- Na < 125 mEq: greata, cefalee, oboseala
- Na < 120 mEq: letargie, confuzie
- Na < 115-110 mEq: convulsii, coma, moarte

#### **21.3.4 TRATAMENT**

- **NU > 10 mEq/l in primele 24 ore si**
- **NU > 18 mEq/l in primele 48 ore**
- In cazuri severe (convulsii, etc): **1,5-2 mEq/l/ora in primele 3-4 ore.**
- Deficitul Na(mEq/l) = TBW x (Na dorit-Na actual)  
- TBW= total body water= 0,5 x G pentru femei si 0,6 x G pt barbati
- Corectarea: prin restrictie de apa, administrare de sare si administrare de antagonisti ai receptorilor de vasopresina.

#### **21.4. HIPERNATREMIA**

**21.4.1. DEFINITIE.** Hipernatremia apare cand continutul total de Na > continutul total de apa (>145 mEq/l).

##### **21.4.2. CAUZE:**

1. pierdere renala de apa
2. diaree, transpiratii excesive
3. aport excesiv de Na (solutie hipertona sau bicarbonate de Na)
4. hipernatremia cu capital de Na normal: diabet insipid, pierdere celulara de apa
5. hipernatremia cu capital de Na crescut: administrare rapida de sodiu

**21.4.3 TABLOU CLINIC:** Tabloul clinic maifest apare prin deshidratare cerebrala cu ruptura de venule cerebrale si hemoragii focale intracerebrale si subarahnoidiene. Simptomatologia apare la Na > 158 mEq/l.

1. Letargie, astenie, iritabilitate
2. Secuse musculare
3. Convulsii si coma

##### **21.4.4. TRATAMENT**

1. Corectare lenta pentru a nu produce edem cerebral - 0,5 mEq/l/ora in glucoza 5%

## **21.5. HIPERCALCEMIA**

**21.5.1. DEFINITIE:** Hipercalcemia defineste cresterea nivelul plasmatic al Ca peste valori normale (VN). Calciul este essential in conducerea nervoasa, contractia si relaxarea musculara, mineralizarea oaselor, mentinerea membranelor celulare

### **21.5.2. CLASIFICARE:**

- Hipercalcemie usoara= 10,5-11,9 mg/dl
- Hipercalcemie moderata= 12-13,9 mg/dl
- Hipercalcemie severa= 14-16 mg/dl

### **21.5.3. CAUZE:**

- Productie exagerata de PTH: hiperparatiroidism primar
- Activarea osteoclast: MM, cc san sau plaman, metastaze
- Productie crescuta de calcitriol: TBC, sarcoidoza, histoplamoza

### **21.5.4. CLINIC:**

- Poliurie, polidipsie
- Greturi, varsaturi, dureri abdominale, constipatie
- Agitatie, tulburari de comportament, confuzie
- HTA, tahicardie, scurtarea intervalului QT cu risc de tulburari de ritm
- Deshidratare
- Semne de insuficienta renala
- Factori de gravitate asociati: deshidratare, insuficienta renala, HIPOPOTASEMIA

### **21.5.5. TRATAMENT:**

- Hidratare: ser fiziologic 0,9% 100-200 ml/ora sau 3-4 l/24 ore
- Bifosfonati: Pamired 90 mg (3 fiole a 30 mg) in 2 ore sau Zometa 4 mg in 15 minute (reducerea dozei in insuficienta renala).
- Corticoterapie: Dexametazona 40 mg/zi, 4 zile
- Furosemid - doar in cazul in care riscul pierderilor ionice si al hipovolemiei este depasit de riscul imediat al hipercalcemiei- de exemplu tulburari de ritm
- Tratament etiologic

## **21.6. HIPOCALCEMIA**

**21.6.1. DEFINITIE.** Hipocalcemia se defineste ca o valoare a Ca seric  $< 4,5$  mEq/l ( $< 9$ mg/dl)

### **21.6.2 CAUZE:**

- Secretie inadecvata de PTH
- Hipovitaminoza D, tratament anticonvulsivant (ambele determina ineficienta actiunii PTH)
- Scaderea nivel protein plasmatic (calciu ionizat in limite normale!)
- Hiperperfuzie cu ser fiziologic
- Hiperfosfatemia acuta severa (sindrom de liza)
- IRC
- Pancreatita acuta severa
- Hipomagneziemie
- Rabdomioliza
- Transfuzii massive (5 unit/24 ore)

### **21.6.3. CLINIC**

- parestezii, crampe musculare, obnubilare, coma, spasm laringian, hipotensiune, letargie, aritmii
- EKG: aritmii (ESV cel mai frecvent), prelungire QT, blocuri

#### **21.6.4. TRATAMENT**

- Gluconat sau clorura de calciu. Sunt hiperosmolare si iritante. Precipita cu dopamina si furosemid
- De preferat perfuzie de 100 ml ser fiziologic sau glucoza. Administrarea rapida poate determina ischemie tisulara si vasoconstrictie, aritmii
- Doze ajustate in IRC, hipopotasemia severa, hiperfosfatemie, tratam cu digoxin
- Hipocalcemie severa  $Ca < 1 \text{ mmol/l}$  (4 mg/dl): gluconat calciu 4 g/24 ore
- Hipocalcemie moderata:  $Ca 1-1,2 \text{ mmol/l}$  ( 4-5 mg/dl): gluconat calciu 1-2 g/24 ore

#### **21.7. HIPOMAGNEZEMIA**

**21.7.1. DEFINITIE.** Mg este al doilea electrolit intracelular dupa K. Are un rol important de cofactor pt ATP. Valorile normale sunt 1,5-2,55 mg/dl

##### **21.7.2. CAUZE:**

- Pierderi renale, alcoolism, DZ, necroza tubulara acuta,
- Diuretice, aminoglicozide, amphotericina B, ciclosporina, cisplatin, digoxin
- Hiperparatiroidism
- Pierderi intestinale: diaree, malabsorbție, steatoree, pancreatita
- Hipoalbuminemie (magneziu ionizat normal)
- Postchirurgical
- Insulina, alimentare cu glucoza sau aminoacizi, catecolaminele, acidoza metabolica favorizeaza intrarea Mg in celula

##### **21.7.3. CLINIC**

- Frecvent asimptomatica
- Cardiovascular: tulburari de ritm atriale (FiA, flutter, ESSV, tahicardie) si ventriculare (tahicardie, torsade varfurilor). Poate mima semne din hipopotasemie: unde U, aplatizare unde T, prelungirea PR si QT, cresterea duratei QRS
- Neuromuscular: coboara pragul de convulsii, slabiciune musculare, iritabilitate, bronchospasm, tetanie, nistagmus

##### **21.7.4. TRATAMENT**

- Intravenos doar in forme severe: Sulfat Mg (1g = 4 mmol) si clorat Mg (1g = 4,5 mmol):
- Torsada varfuri: Sulfat Mg 1-2 g in 5 minute
- Aritmii, tetanie: 50 mEq lent iv 8-24 ore
- Cazuri severe: 2-3 g sulfat Mg bolus, apoi 10 g sulfat Mg in 5 ore.
- Oral: gluconat de Mg (500 mg= 1,2 mmol), oxid de Mg (cel mai usor de absorbit)

#### **21.8. HIPERMAGNEZIEMIA**

##### **21.8.1. CAUZE:**

- Insuficienta renala
- Incarcare excesiva cu Mg (pre- si eclampsie)
- Sindrom de liza tumorala
- DZ cu cetoacidoza, intoxicatia cu teofilina

##### **21.8.2. CLINIC:**

- 4-6mEq/l (4,8-7,2 mg/dl): greata, cefalee, letargie, diminuarea reflexelor,
- 6-10mEq/l (7,2- 12 mg/dl): somnolenta, hipotensiune, bradicardie, modificari EKG, hipocalcemie
- >10 mEq/l (12 mg/dl): paralizie musculara, respiratorie, BAV, stop cardiac

### **21.8.3. TRATAMENT**

- Gluconat de calciu
- Dializa in caz de insuficienta renala

### **21.9. HIPERFOSFATEMIA**

**21.9.1. DEFINITIE.** Fosforul (P) este principalul anion intracelular, constituind sursa de energie chimica, Valorile normale sunt 2,5-4,7 mg/dl sau 0,8-1,5 mmol/l.

#### **21.9.2 CAUZE:**

- Sindrom de liza tumorală
- Rabdomioliza
- Acidoza lactică și cetoacidoza
- Intoxicatie cu vitamin D
- Intoxicatie cu compusi organofosforici
- Insuficienta renala
- Deficitul PTH

#### **21.9.3 CLINIC:**

- Clinic apar de fapt manifestarile hipocalcemiei (descrise mai sus) ce rezulta din formarea de complexe calciu-fosfor

#### **21.9.4. TRATAMENT:**

- Hidratare cu ser fiziologic (dar atentie, scade in plus calcemia)
- Hidroxid de aluminiu (Maalox/ Almagel)

### **21.10. HIPOFOSFATEMIA**

**21.10.1. DEFINITIE.** Scaderea P sub VN ( 2,5-4,7 mg/dl sau 0,8-1,5 mmol/l). Se disting:

- Hipofosfatemie usoara 2,5- 3 mg/dl
- Hipofosfatemie moderata 1- 2,5 mg/dl
- Hipofosfatemie severa < 1 mg/dl

#### **21.10.2 CAUZE**

- Redistributie interna: cetoacidoza diabetica, hiperperfuzie cu glucoza, alcaloza respiratorie și metabolica, tratament cu bronhodilatatoare beta agoniste, sepsis, sindromul osului flandru din paratiroidectomie la pacientii cu osteopenia preexistentă
- Cresterea excreției renale: acidoza tubulară, rahitism, Fanconi, diureza osmotica, sepsis, **administrare intravenoasa de fier**
- Scaderea absorbției intestinale: antacid cu aluminiu și magneziu, boala Crohn, steatoree, diaree cronică, insuficienta pancreatică, fistule
- Alcoolici
- Alimentație parenterală
- Hiperparatiroidism primar, secundar, deficit vit D

#### **21.10.3 CLINIC:**

- Simptomele apar la P < 2 mg/dl
- SNC: encefalopatie severă metabolică- iritabilitate, parestezii, confuzie, delir, coma, convulsii; polineuropatie; mielinoza pontină centrală
- Cardio-vascular: reducerea debit cardiac până la ICC

- Insuficienta respiratorie prin scaderea tonusului musculaturii
- Rabdomioliza
- Predispozitia hematii pt hemoliza, scade chemotactism leucocite

#### 21.10.4 TRATAMENT

- Suplimentare fosfor, 2,5-3,5 g/zi in 3-4 prize po: K-Phos-/Neutral (1 tb are 250 mg P), Neutra-Phos (1 tb-250 mg F), fosfat de potasiu (93 mg) si fosfat de sodium
- In hipofosfatemia severa simptomatice: 10 mg/kg/zi (Solutia parenterala de P prezinta numeroase reactii adverse)

#### 21.11. TULBURARILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

**21.11.1. DEFINITIE.** Echilibrul acidobazic defineste totalitatea mecanismelor care mentin pH mediului intern la valori de aproximativ 7,4. Excesul de acizi defineste starea de **acidoza**, cu  $pH < 7,35$  iar excesul de baze, starea de **alcaloza**, cu  $pH > 7,45$ . Atat acidoza cat si alcaloza pot fi respiratorii sau metabolice. Pentru a simplifica incadrarea dezechilibrului acido-bazic se porneste de la faptul ca orice modificare primara a  $PaCO_2$  indica un dezechilibru respirator. Modificarea primara odata aparuta atrage dupa sine o modificare secundara compensatorie (cea respiratorie va fi compensata metabolic si invers).

Valori Astrup	Valori normale	Interpretare
Ph	7,35-7,45	$pH < 7,35 =$ acidoza $pH > 7,45 =$ alcaloza (fara a se putea indica o cauza)
$PaCO_2$	35-42 mmHg	$PaCO_2 > 40$ mmHg = acidoza respiratorie $PaCO_2 < 35$ mmHg = compensare a dezechilibrului metabolic
$PaO_2$	90-110 mmHg	Nu indica oxigenul din sange, ci presiunea partiala exercitata de moleculele de oxigen dizolvate asupra electrodului de masurare
$HCO_3$	22-26 mmol/l	$HCO_3 > 26$ mmol/l = alcaloza metabolica $HCO_3 < 22$ mmol/l = acidoza metabolica
BE	$0 \pm 2$ mmol/l	Indica doar componenta metabolica BE $\uparrow$ = alcaloza metabolica BE $\downarrow$ = acidoza metabolica

#### 21.11.2. ACIDOZA

##### 21.11.2.1. Tablou clinic:

##### 1. Manifestari cardio-vasculare

- Scaderea contractilitatii cardiac, dilatatie arteriolar, venoconstrictie, cresterea rezistentei vasculare pulmonare, scaderea debitelor de perfuzii hepatic si renal
- Scaderea pragului fibrilitatii ventriculare, tulburari de ritm
- Scaderea debit cardiac si TA

##### 2. Manifestari respiratorii

- Hiperventilatie (compensator) (respiratie de tip Kusmaul), oboseala muschilor respiratori

### 3. Manifestari metabolice

- Insulinorezistenta, cresterea necesarului energetic
- Hiperpotasemie, hipercalcemie

### 4. Manifestari cerebrale

- Somnolenta, coma, inhibarea metabolismului celulei nervoase
- Acidoza respiratorie produce afectarea SNC in mai mare masura decat cea metabolica, CO<sub>2</sub> trece bariera hemato-encefalica determinand encefalopatia hipercapnica, urmata de edem cerebral si hipertensiune intracraniana si deces in lipsa tratamentului.

#### 21.11.2.2. Tipuri de acidoza:

1. Acidoza respiratorie = eliminarea pulmonara a CO<sub>2</sub> este depasita de productie, prin:

- Depresia sistemului nervos central (sedative, opioide, trauma, ischemie)
- Boli neuromusculare
- Defecte ale cutiei toracice
- Boli pulmonare restrictive (edem pulmonary, pleurezie, embolie, ARDS) si obstructive (astm, BPCO)
- Aport crescut de glucide
- Hipertermie maligna
- Frison
- Status convulsiv
- Arsurii
- Criza tireotoxica
- **Tratament:**
  - O<sub>2</sub> terapie
  - Intubatie, ventilatie mecanica
  - Tratamentul cauzei.
  - Nu sunt necesare substante alcalinizante

2. Acidoza metabolica = prin cresterea productiei de acizi

- Acidoza lactica
- Cetoacidoza diabetica, alcoolica
- Prin pierdere de HCO<sub>3</sub> in diaree
- Acumulare de produsi acizi in insuficienta renala
- **Tratament:**
  - Tratamentul cauzei.
  - Substante alcalinizante la pH <7.15

#### 21.11.3. ALCALOZA

Alcaloza este mai greu de stapanit decat acidoza, de prognostic negativ. Determina cresterea afinitatii Hb pt O<sub>2</sub>, hipopotasemie, hipocalcemie

##### 21.11.3.1. Tablou clinic:

- Vasoconstrictie cerebrala
- Vasodilatatie pulmonara
- Vasoconstrictie sistemica cu cresterea rezistentei vasculare
- Vasoconstrictie coronariana cu risc de spasm coronarian

### 21.11.3.2. Tipuri de alcaloza:

1. Alcaloza respiratorie = eliminare alveolara crescuta a CO<sub>2</sub> prin:

- Stimulare periferica: hipoxemie, altitudine embolie pulmonara, edem pulmonar, astm, anemie severa
- Stimulare centrala: durere, anxietate, AVC, tumori cerebrale, febra, medicamente (salicilati, progesterone, analeptice)
- Iatrogen: ventilatie incorecta
- Mecanism necunoscut: sepsis, encefalopatii metabolice
- **Tratament:**
  - Tratamentul cauzei
  - Ventilatie corecta
  - Acid clorhidric in caz de  $pH > 7,6$

2. Alcaloza metabolica = pH crescut, HCO<sub>3</sub> crescut si scaderea compensatorie a PaCO<sub>2</sub> datorata unui surplus de HCO<sub>3</sub> (administrare de HCO<sub>3</sub> sau precursor cum este lactatul sau citratul din MER) sau pierdere de acizi nevolatili (digestive, renal, tratament cu diuretice). In urma metabolismului rezulta un numar mic de substante alcaline!

- **Tratament:**
  - Corectarea volemiei cu NaCl si a hipopotasemiei cu KCl
  - In hiperaldosteronism exista alcaloza metabolica clor neresponsiva la care nu se indica tratam cu NaCl, ci antialdosteronice si diuretice economizoare de K

### BIBLIOGRAFIE

1. Hagau N. Tulburarile Echilibrului Acido-Bazic si Electrolytic la Pacientul Critic. Edit Med Universitara "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, 2009.
2. Pemberton J. Treatment Of Water, Electrolyte And Acid-Base Disorders In The Surgical Patient. McGraw Hill, 1994

## 22. PROTOCOL URGENTE HEMATOLOGICE

**22.1. DEFINITIE.** In managementul pacientilor hematologici, pot apare o serie de situatii limita, necesitand masuri de urgenta. Aceste situatii pot fi cauzate fie de boala hematologica in sine fie de complicatiile tratamentului. Urmatoarele “urgente hematologice” sunt mai frecvent intalnite:

1. Hiper/hipocalcemia, hiper/hipopotasemia – vezi Cap 21 “Tulburari hidroelectrolitice”
2. Hipervascozitatea
3. Leucostaza
4. Sindrom de liza tumorala
5. Compresiune medulara
6. Coagularea intravasculara diseminata (CID)
7. Socul septic
8. Complicatii legate de cai venoase centrale (CVC)
9. Supradozaj heparina, AVK
10. Reactii post-transfuzionale - vezi Cap 19 “Transfuzii”
11. Hemoliza/trombocitopenia microangiopata - vezi Cap 16 “PTT/SHU”
12. Insuficienta renala- vezi Cap 11 “Mielomul multiplu”

### 22.2. HIPERVASCOZITATEA

22.2.1 DEFINITIE = cresterea vascozitatii sangvine prin cresterea hematocritului sau a concentratiei imunoglobulinelor plasmatiche, mai ales IgM

22.2.2 CAUZE:

1. Poliglobulia
2. Macroglobulinemia Waldenstrom
3. Mielomul multiplu IgG sau IgA

22.2.3. CLINIC:

1. Lentoare psihomotorie pana la coma
2. Cefalee, vertij
3. Hipoacuzie, acufene
4. Scaderea acuitatii vizuale

22.2.4. INVESTIGATII

1. Hematocrit
2. Proteine totale
3. Dozare Imunoglobuline implicate (IgM, IgA, IgG)
4. Masurarea vascozitatii – vascozimetru Ostwald

- Se considera hipervascozitate la valoarea de > 1,8 cp. Hipervascozitatea este de obicei simptomatice doar la valori de >4cp)

5. Examen fund de ochi

22.2.5. TRATAMENT:

1. Poliglobulie: emisii 400-500 ml., repetate la 1-3 zile pana la Ht 45%. Este utila administrarea de solutii izotonice in acelasi volum cu cel al emisiei

2. Gamapati:

- Corticoterapie in doze mari (de exemplu dexametazona 40 mg/zi)
- Plasmafereza in caz de simptomatologie grava sau examen fund de ochi modificat (dilatari venoase, edem papilar, hemoragii retiniene)
- Evitarea transfuziilor de masa eritrocitara daca nivelul proteinelor >11g/dl
- In MW evitarea tratamentului cu Rituximab in prima faza – poate agrava



- Tratament specific rapid administrat

### **22.3. LEUCOSTAZA**

22.3.1 DEFINITIE, CAUZE. Leucostaza definește un sindrom de insuficiență circulatorie, în special la nivelul capilarelor pulmonare și cerebrale, cauzat de formarea de “trombi” leucocitari. Leucostaza apare la valori ale leucocitelor de peste  $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , în special în cazul leucemiilor acute cu blasti cu deformabilitate redusă, aderență crescută, mai ales în cazul LA cu componenta monocitară (M4, M5). Leucostaza poate apărea, mai rar, în cazul leucemiei mieloidă cronice în fază cronică, în general la valori de peste  $300 \times 10^3/\mu\text{l}$  și foarte rar în leucemia limfatică cronică, doar la valori foarte mari, de peste  $400-500 \times 10^3/\mu\text{l}$

#### 22.3.2. CLINIC:

1. Pulmonar: dispnee, tuse, febră, hipoxemie. Radiologic: infiltrare pulmonară interstitală, încărcare bronhoalveolară ca și în edemul pulmonar acut, pleurezie
2. Cerebral: cefalee, confuzie, somnolentă
3. Alte teritorii: priapism

#### 22.3.3. TRATAMENT:

1. Chimioterapie, cu profilaxia sindromului de liza tumorală și CID-ului
2. Leucafereza
3. Evitarea transfuziilor de masă eritocitară

### **22.4. SINDROMUL DE LIZA TUMORALĂ**

22.4.1 DEFINITIE. Sindromul de liza tumorală este o urgență metabolică cu risc vital, determinată de eliberarea masivă a produsilor de degradare celulară în circuitul sangvin, depășind capacitatea rinichilor de a-i elimina.

#### 22.4.2 CAUZE:

1. Spontan, în cadrul diverselor tumori cu ritm rapid de proliferare
2. Secundar chimioterapiei, radioterapiei, corticoterapiei
3. Fatori de risc:
  - Leucemii acute, mai ales limfoblastice
  - Limfoame agresive, mai ales LNH Burkitt
  - Mase tumorale mari
  - LDH crescut
4. Particularități:
  - Analogii de purine poate determina sindrom de liza tardivă (la 5-7 zile)
  - Rituximab poate determina o hiperlimfocitoză  $>50 \times 10^3/\mu\text{l}$

#### 22.4.3. CLINIC

1. Tulburări de ritm cardiac prin hiperpotasemie
2. Semne de insuficiență renală

#### 22.4.4. INVESTIGAȚII

1. Investigații specifice bolii de bază: hematologice, imagistice
2. Acid uric
3. Azot, creatinina
4. Ionograma
5. LDH
6. Diagnosticul este sugerat de asocierea: HIPERURICEMIE + HIPERPOTASEMIE + HIPERFOSFATEMIE + HIPOCALCEMIE

#### 22.4.5 TRATAMENT:

1. Hiperhidratare 3L/m<sup>2</sup>/zi cu ser fiziologic
2. Allopurinol 300-600 mg sau, de preferat, rasburicaza 0,2 mg/kg in 30 minute
3. Nu se administreaza potasiu, nici in caz de hipopotasemie
4. Nu este necesara alcalinizarea
5. In caz de liza spontana - chimioterapie, nu agresiva
6. Monitorizare 2-3x/zi a ionogramei, functiei renale
7. Kayexalate 15 g la 8 ore in caz de hiperpotasemie grava
8. Dializa in caz de : anuria, acidoza, hiperpotasemie grava, hiperfosfatemie >2,5 mmol/l, hipervolemie

#### 22.5. SINDROMUL DE COMPRESIUNE MEDULARA

22.5.1. DEFINITIE: Compresiune extradurala sau epidurala a sacului dural si continutului acestuia printr-o formatiune, care poate invada si corpul vertebral. Este o urgenta neuro-oncologica.

#### 22.5.2. CAUZE:

1. Mielomul multiplu
2. Mai rar limfoame agresive sau indolente

#### 22.5.3. CLINIC:

1. Suspiciune in caz de:
  - durere radiculara, mai ales in decubit dorsal, agravata de tuse
  - contractura localizata
  - scaderea tonusului muscular la nivelul membrilor inferioare
2. Simptomatologia clasica apare tarziu: deficit senzitivo-motor, tulburari sfincteriene (constipatie, retentie de urina, disurie)

#### 22.5.4. INVESTIGATII

1. RMN coloana vertebrala – de electie
2. Se poate efectua si CT cu ferestre osoase

#### 22.5.5. TRATAMENT

1. Corticoterapie in doze mari
2. Interventie chirurgicala in caz de prabusire/ recul al peretelui posterior vertebral sau instabilitate a coloanei vertebrale
3. Radioterapie

#### 22.6. COAGULAREA INTRAVASCULARA DISEMINATA (CID)

22.6.1 DEFINITIE. CID defineste activarea patologica a coagularii cu formare intravasculara de fibrina si consum exagerat de trombocite si factori de coagulare

#### 22.6.2. CAUZE:

1. Leucemii acute: LAM3, alte LAM, rar LAL
2. Carcinoame metastazate – in special cc pancreatic, cc gastric
3. In cadrul unei stari septice
4. Consecutiv sindromului de liza tumorală

#### 22.6.3 CLINIC

1. Sindrom hemoragipar, uneori foarte sever ± tromboze

#### 22.6.4. INVESTIGATII, DIAGNOSTIC

1. Hemograma
2. Tablou sanguin – evidentierea schizocitelor
3. TQ (IP, INR), APTT, Fibrinogen

4. Produsi de degradare ai fibrinei (PDF) tip D-dimeri

5. Se considera CID daca scorul prezentat mai jos > 5

	Valoare	scor
Trombocite	< 50x10 <sup>3</sup> /μl	2
	<100x10 <sup>3</sup> /μl	1
	≥100x10 <sup>3</sup> /μl	0
D-dimeri	Mult crescuti	2
	Moderat crescuti	1
TQ (modificare fata de normal)	>6 sec	2
	3-6 sec	1
	<3 sec	0
Fibrinogen	<1 g/l	1
	>1 g/l	0

#### 22.6.5 TRATAMENT

1. Tratamentul cauzei
2. Transfuzii de masa trombocitara la  $Tr < 50 \times 10^3/\mu l$
3. Transfuzii de plasma proaspata congelata (PPC) 20 ml/kg cand  $IP < 35\%$
4. Heparina 100-200 unitati/kg/24 ore doar in caz de tromboze asociate. Ar fi necesara mentinerea valorii  $Tr > 50 \times 10^3/\mu l$
5. Atentie la hipovolemie/ soc care agraveaza manifestarile
6. Atentie la hipo/hipertermie care modifica bilantul hemostatic

#### 22.7. SOCUL SEPTIC

22.7.1 DEFINITIE. Sepsis sever cu hipotensiune, fara alte cauze de hipotensiune, in conditii de umplere vasculara corecta.

22.7.2 INVESTIGATII, TRATAMENT. Deoarece socul septic reprezinta principala cauza de mortalitate in unele hemopatii maligne cum ar fi leucemiile acute, investigatiile si gesturile terapeutice se fac de urgenta, concertat. Este de preferat urmatoarea ordine:

1. TA, AV
2. Montare (daca nu exista deja) de braunula/CVC si administrarea de Gelofusine 1 flacon in ritm rapid (doza de urmarit 20-30 ml/kg)
3. O2 terapie cu urmarirea SaO2
4. EKG
5. Urmarirea nivelului de constienta si a reflexelor (in special pupilar)
6. Glicemie din capilar (frecvent apare hiperglicemie ce necesita insulina)
7. Auscultatie pulmonara, cardiaca
8. Monitorizarea temperaturii, diurezei
9. Reevaluare dupa primul flacon de Gelofusine:
  - TA, AV
  - Presiune venos centrala, daca exista CVC. Normal 8-12 mmH2O
  - Daca TA nu creste, se mai administreaza 1 flacon Gelofusine. Pregatiti Dopamina
  - Daca presiunea venos centrala este scazuta, se administreaza in paralel ser fiziologic

- In lipsa de raspuns sau agravare: Dopamina se incepe cu 5 µg/kg/min, se poate creste pana la 20-50µg/kg/min (calculati ritmul pentru 4 fiole de dopamine a cate 50 mg, in injectomat, seringa de 50 ml). ATENTIE la injectomat ritmul este in ml/ora. Sau se poate administra alternativ Noradrenalina 0,2-1,5 µg/kg/min

10. Administrati o doza de antibiotic cu spectru larg, in combinatie (evitati aminoglicozide daca nu cunoasteti functia renala)
11. Telefonati la ATI
12. Transport in ambulanta cu medic. Eventual ambulanta privata: Prompturg/ Sanourg
13. Alte evaluari: hemoculturi, hemograma, ionograma, coagulare, Astrup, functie renala si hepatica
14. Tratati deficite ionice daca Mg < 0,75 mmol/l, Ca < 1 mmol/l si K < 3,5 mmol/l

## **22.8. CATETER VENOS CENTRAL (CVC):**

22.8.1. DEFINITIE. Dispozitiv tubular amplasat intr-o vena de calibru mare (jugulara, subclavie, femurala) care ajunge intr-o vena centrala (cava superioara, inferioara sau chiar in atrii). CVC sunt extrem de utile pentru administrarea de perfuzii in cantitate mare, timp indelungat si pentru monitorizarea presiunii venos centrale. Exista 2 categorii mari de CVC:

1. Cateter simplu - poate fi pastrat maximum 1 luna
2. Camera implantabila - poate fi pastrata ani

### 22.8.2. INDICATII:

1. Leucemii acute in inductie/consolidare
2. Orice alta malignitate LNH, LH, MM unde conditii speciale impun montarea CVC (perfuzie continua, abord venos dificil, aplazii postchimioterapie severe)
3. Anemie aplastica in tratament cu globulina anti-timocitara
4. PTT sau sindrom de hipervascozitate necesitand plasmafereza

### 22.8.3 CONTRAINDICATII:

1. Trombocitopenie < 50x 10<sup>3</sup>/µl
2. CID cu IP < 60%, fibrinogen < 1 g/l
3. Masa mediastinala cu sindrom de vena cava superioara

### 22.8.4 COMPLICATII

1. Legate de montare: pneumothorax, hemotorax, hematom, cale falsa in vena azygos sau jugulara interna
2. Nelegate de montare: infectii, tromboze, obstructie, rupere, extravazare, embolizare
  - Infectii: cu stafilococ aureu, stafilococ coagulazo negative, acinetobacter, pseudomonas, candida sp, candida krusei si tropicalis
    - tratament initial cu Vancomicina+ antibiotic active pe germeni gram –
    - necesita suprimare daca: stafilococ aureu, piocianic, levuri
  - Tromboza: suspiciune daca exista durere la locul de insertie, edem al partilor moi adiacente cu sau fara circulatie colaterala, disfunctionalitate
    - de cele mai multe ori necesita suprimare
    - heparina cu greutate moleculara mica 2x/zi sc, apoi AVK
    - eventual, se asociaza antibiotic
  - Obstruare: seringa de cel putin 10 ml cu 1 ml heparina (seringi mai mici pot aduce un plus de presiune si risc de rupturi cateter). Se administreaza 1-2 ml, se lasa sa actioneze 30 minute, apoi se incearca sa se aspire. Apoi se spala cu ser fiziologic. NU fortati! risc de rupere a CVC
  - Extravazare: aspirati 5-10 ml sange pentru a elimina pe cat posibil substanta administrata

- spalati cu ser fiziologic 10 ml
- delimitati zona tegumentara iritata cu carioca
- comprese reci
- supraveghere 24-48 ore, apoi cronic- 6 luni
- eventual dexrazoxona 1000 mg/m<sup>2</sup> in 5 ore de la eveniment, 100 mg/m<sup>2</sup> a doua zi, 500 mg/m<sup>2</sup> a treia zi. in caz de extravazare antraciline

## 22.9. SUPRADOZAJ HEPARINA SI ANTIVAMINE K (AVK)

22.9.1. Supradozajul de heparina se suspecteaza cand APTT>valori tinta (1,5-2,5 x limita superioara a normalului)

- Daca nu exista sangerare: se opreste administrarea de heparina iv (t1/2 = 1-2 ore) sau heparina sc (t1/2 = 4-6 ore) si se reincepte cand APTT revine la valori tinta
- Daca exista sangerare: se opreste perfuzia de heparina iv si se administreaza Protamina sulfat iv lent, 1 mg pt fiecare 100 unitati heparina (maxim 40 mg/ injectie)
- Pt heparina cu greutate moleculara mica, administrata sc, se administreaza la o ora de la injectie Protamina sulfat 50% din doza calculate in functie de unitatile de heparina si la 2 ore, inca 25%

22.9.2 Supradozajul AVK: Se suspecteaza cand TQ si INR cresc peste valorile tinta (1,5-2,5 x limita superioara a normalului).

- Managementul se face in functie de INR si hemoragie

INR	Actiune
>7	1. Fara hemoragie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop AVK</li> <li>• Vitamina K (Fitomenadiona) 10-20 mg PO/IV</li> <li>• Evaluare INR zilnic</li> </ul> 2. Cu hemoragie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPC/ Fact IX (PPC 1 L, FIX 50 unit/kg)</li> <li>• Vitamina K 10-20mg IV, lent (microperfuzie)</li> </ul>
4,5- 7	1. Fara hemoragie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop AVK, evaluare INR la 2 zile</li> </ul> 2. Cu hemoragie grava: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPC sau FIX</li> <li>• Vitamina K 10-20mg IV, lent</li> </ul> 3. Cu hemoragie minima (hematurie, epistaxis): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina K 10-20 mg IV lent</li> </ul>
2,5-4,5	1. Daca exista hemoragie <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPC/fact IX si se investigheaza cauza locala de hemoragie</li> </ul>

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Provan D, Singer C RJ, Baglin T, Dokal I. Oxford Handbook of Clinical Haematology. Oxford University press, 3<sup>rd</sup> edition, 2009
2. Varet B. Le livre de l'interne en Hematologie. Medecine Sciences Flammarion, 2<sup>nd</sup> edition, 2007
3. Moreau Ph et al. Cancero guide Hematologie. Margaux Orange, 2008
4. Tsila Zuckerman, Chezi Ganzel, Martin S. Tallman, Jacob M. Rowe.  
How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood 2012 120:1993-2002

## 23. PROTOCOL DURERE

**23.1. DEFINITIE.** Durerea este o experienta senzoriala si emotionala neplacuta data de leziuni tisulare actuale sau potientiale. In afectiunile hematologice, in special in cele maligne, durerea este intalnita in mod frecvent, fie ca si trasaturii a bolii “per se”, fie ca si consecinta a tratamentului si complicatiilor acestuia.

1. Durerea se gradeaza in mod subiectiv, de la 0 la 10. Conform acestei scale, 0 = nicio durere; 10 = durerea cea mai mare posibila. Conform scarii VAS, gradarea durerii se face in:

- 0: Nicio durere
- 1-3: Durere usoara
- 4-6: Durere moderata
- 7-10: Durere severa

**23.2. CAUZE.** In hematologie, durerea poate este intalnita mai frecvent in:

1. Limfomele maligne

- Adenopatiile in sine sunt dureroase mai ales in stadii avansate in cazul adenopatiilor voluminoase, cu infiltrare regionala
- Compresiune medulara sau de nervi periferici prin mase ganglionare
- Durere de organ infiltrat: practic orice organ poate fi infiltrat in limfoame; in unele cazuri, dar nu in toate, infiltratia este asociata cu durere
- Dureri de tip neuropatic – in special dupa vincristin, vindezin
- Complicatii infectioase – serozite, mucozite, etc

2. Leucemii acute si cronice

- Durerile osoase sunt deseori semne legate de boala “per se” fiind legate de proliferarea leucemica (in special leucemiile acute)
- Dureri legate de complicatii ale tratamentului, in special infectioase – mucozite, serozite, inflamatii tub digestiv, etc
- Durerile splenice – in splenomegaliile gigante – pot semnifica infarctele splenice
- In bolile mieloproliferative cronice (dar nu numai) durerea poate apare dupa tromboze periferice

3. Mielomul multiplu

- In MM durerile osoase fac parte din tabloul tipic al bolii.
- Fracturile, compresiunile nervoase pot accentua aceste dureri
- Durerea de tip neuropatic apare mai ales post-tratament, in special dupa bortezomib

### 23.3. TRATAMENT:

1. Durere usoara (scara VAS 0-3): AINS (400- 800 mg la 6-8 ore) sau Paracetamol (500-1000 mg la 6 ore)

2. Durere moderata (scara VAS 4-6):

- Tramadol po 50 mg la 6-8 ore + Tramadol po 50 mg in puseu (+ Metoclopramid po 10 mg la 6-8 ore + laxativ)
- Tramadol sc 50 mg la 6-8 ore + Tramadol sc 50 mg in puseu (+ Metoclopramid sc 10 mg la 6-8 ore + laxativ)
- DHC (dihidrocodeina) 60 mg la 12 ore+ Codeina 15 mg in puseu (+Metoclopramid po 10 mg la 6-8 ore + laxativ)

3. Durere severa (scara VAS 7-10):

- Pacient care nu a mai luat opioide (opioid naiv) <65 ani: Morfina po 10 mg la 4-6 ore + Morfina 10 mg po in puseu (+ Metoclopramid 10 mg po la 6-8 ore + laxativ)
- Pacient opioid naiv, > 65 ani: Morfina po 5 mg la 4-6 ore + Morfina 5 mg po in puseu (+ Metoclopramid 10 mg po la 6-8 ore + laxativ). Atentie la functia renala. In caz de morfina subcutanat: doza orala/2.
- Pacient opioid tolerant: a avut opioid de treapta a II la doza maxima. Se calculeaza doze echivalente: morfina, fentanyl, oxycontin. La cest tip de pacient se da morfina cu eliberare lenta 30 mg la 12 ore po + Morfina 10 mg po in puseu + laxative

4. Evaluare: la 30 minute dupa administrarea subcutanata si o ora dupa administrarea orala

5. Titrarea:

- Durerea controlata sau ameliorata cu 3 nivele VAS: se mentine aceeasi doza
- Durere necontrolata sau accentuata: se creste cu 30-50-100% pana la doza maxima a preparatului cu care s-a inceput titrarea. Se poate asocial AINS sau Paracetamol. Apoi se trece la opioid.
- Durerea severa necontrolata: se creste cu 30-50-100% pana la ameliorare sau efecte adverse, cand trebuie schimbat opioidul

*\*Se prefera ore fixe pentru administrarea opioizilor. Trecerea la opioid cu formula prelungita se face in functie de doza de opioid oral administrat. Doza opioid la nevoie este 1/6 din doza totala zilnica.*

6. Convertirea opioizilor:

a. Echivalente intre opioide orale si parenterale si potente relative cu morfina

Opioid agonist	Doza parenterala	Doza orala	Factor (iv→po)	Durata actiunii
Codeina	130 mg	200 mg	1,5 ore	3-4 ore
Fentanyl	100 microg	-	-	1-3 ore
Hidromorfon	1,5 mg	7,5 mg	5 ore	2-3 ore
Morfina	10 mg	30 mg	3 ore	3-4 ore
Oxycontin	-	15-20 mg	-	3-5 ore
Tramadol	50-100 mg	50-100 mg	1	3-7 ore

b. Convertirea de un alt opioid la fentanyl

Fentanyl sc	Morfina iv/sc	Morfina po	Oxycodon po	Hidromorfon iv/sc	Hidromorfon po	Codeina iv.sc	Codeina po
25 microg	20 mg/zi	60 mg/zi	30 mg/zi	1,5 mg/zi	7,5 mg/zi	130 mg/zi	200 mg/zi
50 microg	40 mg/zi	120 mg/zi	60 mg/zi	3 mg/zi	15 mg/zi	260 mg/zi	400 mg/zi
75 microg	60 mg/zi	180 mg/zi	90 mg/zi	4,5 mg/zi	22,5 mg/zi	390 mg/zi	600v
100 microg	80 mg/zi	240 mg/zi	120 mg/zi	6 mg/zi	30 mg/zi	520 mg/zi	800 mg/zi



## 7. Complicatii la tratamentul cu opioizi

### a. Constipatia:

- Profilactic: Bisacodil 1-2 tb seara (maxim 6-8 tb/zi)+ Lactuloza 15 ml (maxim 90-120 ml/zi)+ alimentatie cu fibre+ mis
- Terapeutic: cresteti doza de laxative, eliminati obstructia intestinala
- Daca persista: Hidroxid de magneziu 30-60 ml/zi, clisma evacuatorie, Metoclopramid, Bisacodil 1-3 supozitoare, Sorbitol 30 ml la 2 ore x3/zi, schimbati opioidul

### b. Greata:

- E indicat sa administrati antiemetic in prima saptamana de opioid  
Metoclopramid 10-20 mg po la 6-8 ore  
Haloperodil 0,5-1 mg la 6-8 ore  
Proclorperazina 10 mg po la 6 ore  
Daca persista: osetron si schimbarea opioidului

### c. Prurit:

- Antihistaminic si schimbarea opioidului.
- In cazul in care nu se poate: perfuzie continua cu Naloxona 0,25 microg/kg/ora pana la 1 microg/kg/ora

### d. Delir:

- Haperidol 0,5 -2 mg po sau iv la 4-6 ore, Olanzapina 2,5-5 mg po sau sublingual la 6-8 ore.
- Eliminati alte cauze: hipercalcemie, metastaze cerebrale, alte medicamente

### e. Detresa respiratorie:

- Naloxona 1 fiola (0,4 ml/1 ml) in 9 ml ser fiziologic si administrati 1-2 ml/minut pana la ameliorare. Daca pacientul nu reactioneaza in 10 minute si doza totala de Naloxona de 1 mg, luati in considerare alte cauze.

### f. Sedarea:

- Daca sedarea se dezvoltă sau persista mai mult de o saptamana: scadeti doza si administrati medicamentul mai des, schimbati opioidul sau adaugati cafeina 100-200 mg po la 4 ore.
- Atentie la alte cauze: hipercalcemie, deshidratare, sepsis, hipoxie, alte medicamente, afectare SNC.

## 8. Coanalgezice: antidepresive si anticonvulsivante

- Antidepresive: Amitriptilina, Imipramina, Desmipramina 10-25 mg la culcare cu cresterea dozei la 3-5 zile pana la 50-150 mg, Duloxetin 30-60 mg pana la 60-120 mg. efectul antialgic se instaleaza mai repede decat del antidepressiv. Efecte adverse de tip anticolinergic: uscaciunea mucoaselor, sedare, retentie de urina.
- Anticonvulsivante: Gabapentin 100-300 mg la culcare, se creste cu 50% la 3 zile pana la 900-3600 mg/zi. Pregabalin 50 mg x3/zi pana la 100 mg x3 /zi. Ajustare in insuficienta renala. Carbamazepina, acid valproic

## 9. Corticoizi

## 10. Analgezice topice: Lidocaina 5% zilnic sau Diclofenac 1% de 4x/zi

## BIBLIOGRAFIE

1. Ware LJ, Epps CD, Herr K, Packard A. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in older minority adults. *Pain Manag Nurs* 2006; 7:117-125
2. Fledt KS, Checklist of nonverbal pain indicators. *Pain Management Nursing* 2000; 1:13-21. Alzheimer's and other progressive dementias. *Home Healthc Nurse* 2003; 21:32-37.
3. Breitbart W, Chandler S, Egel B, et al. An alternative algorithm for dosing transdermal fentanyl for cancer related pain. *Oncology* 2000; 14:695-702
4. Equianalgesic doses to morphine adapted from Foley K. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.
5. NCCN Guidelines. Version 2.2012. Adult Cancer Pain  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf)