

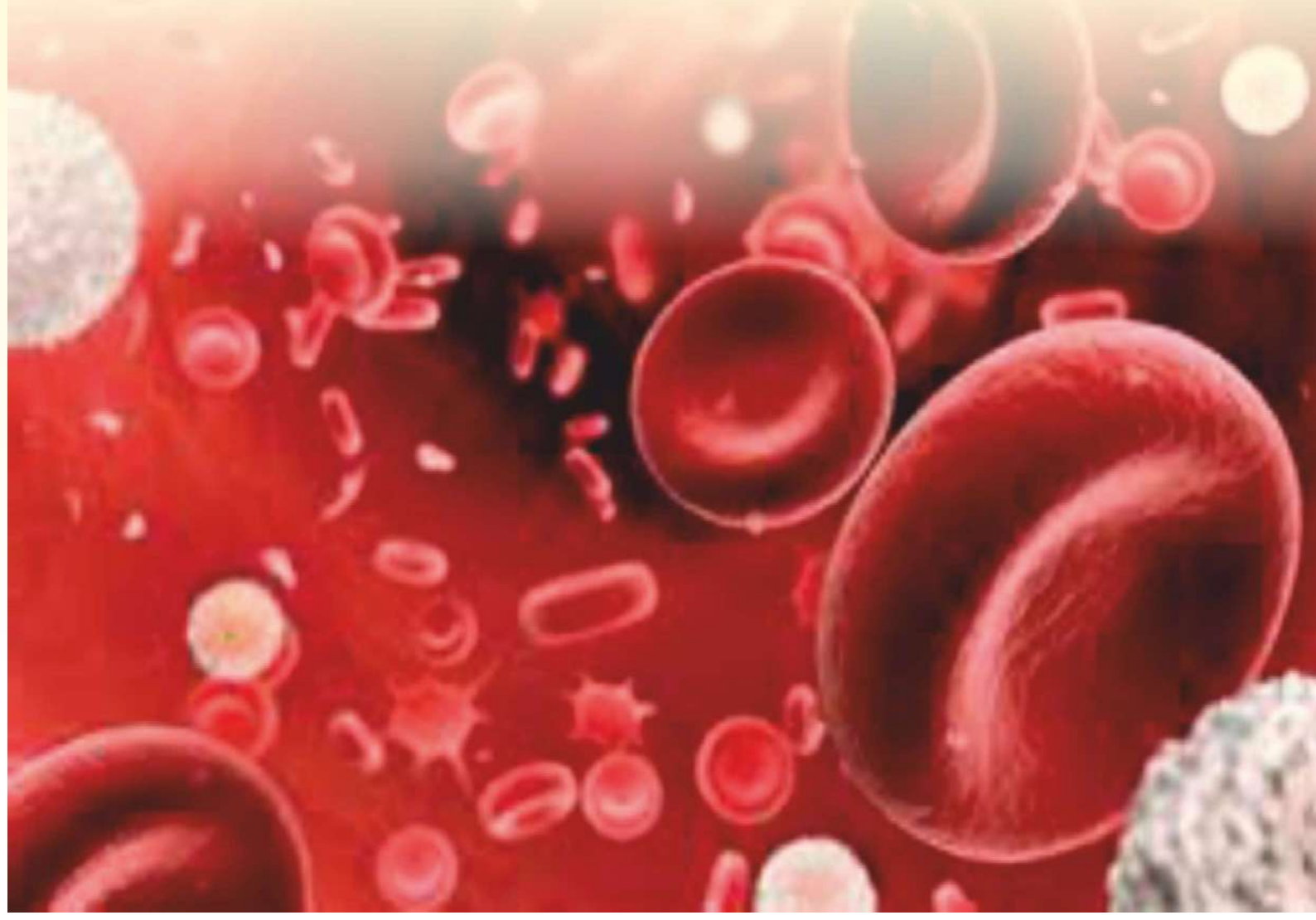
**SOCIETATEA ROMÂNĂ DE
HEMATOLOGIE**

**SOCIETATEA NAȚIONALĂ DE
TRANSFUZIE SANGVINĂ
DIN ROMÂNIA**



**A XXIII - a CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ
DE HEMATOLOGIE CLINICĂ
ȘI MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ**

CAIET DE REZUMATE



CUPRINS

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ

SESIUNE EDUCAȚIONALĂ	E1 – E17	pg. 3
SESIUNE TRANSPLANT MEDULAR	T1 – T11	pg. 21
SESIUNE COMUNICĂRI	C1 – C14	pg. 29
SESIUNE POSTERE	P1 – P32	pg. 39

SECȚIUNEA MEDICINA TRANSFUZIONALA

SESIUNE EDUCAȚIONALĂ	E1 – E5	pg. 61
SESIUNE COMUNICĂRI	C1 – C21	pg. 65

SECȚIUNEA ASISTENTE MEDICALE

A1 – A12	pg. 77
----------------	--------

INDEX AUTORI

pg. 83

SECTIUNEA HEMATOLOGIE CLINICA SESIUNE EDUCATIONALA

E1. LIMFOM NON HODGKIN SPLENIC DE ZONA MARGINALA.

Anca Roxana Lupu

Spitalul Clinic Coltea – Clinica Hematologie

SMZL este o formă de limfom indolent cu origine in splină, caracterizat prin splenomegalie si implicarea variabilă a ganglionilor, măduvei, sângele periferic, alte organe.

Definitia OMS :

Forma rara de Limfom Non Hodgkin –mai puțin de 1% cazuri noi.

Imunofenotipic similar cu NMZL si MALT.

In majoritatea cazurilor kariotipul este anormal si exista aberatii cromozomiale complexe.

Expresia profilului genetic este unica, distincta de alte limfoame indolente.

S-au raportat asocieri cu hepatita virala C .

Citopenia moderata este adesea datorata sechestrării splenice si infiltrării medulare .

Diagnostic diferential cu leucemia cu celule parvoase –diferentiere prin flowcitometrie –CD25, CD103 .

Diagnostic uneori dupa splenectomie .

Prognostic de obicei buna – supravietuire la 5 ani aproximativ 76%.

Factori de prognostic: hemoglobina sub 12 g/dl, albumina sub 3,5g/dl si LDH mare .

3 grupe de risc cu supravietuire la 5 ani de la 88 la 50%

Tratament –splenectomie, observare la pacientii asimptomatici, iradierea splinei, chimioterapie sistemica, Rituximab in monoterapie – cu ORR 100% si CR 71%.

E2. MONITORIZAREA PACIENTILOR CU LEUCEMIA MIELOIDA CRONICA: INTRE PRACTICA SI TEORIE.

Daniel Coriu, Rodica Talmaci, Cerasela Jardan, Manuela Crisan

Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Leucemia mieloida cronica (LMC) este o boala maligna in care au fost realizate progrese uriase – introducerea terapiei cu inhibitori de tirozin kinaza (TKI) au imbunatat dramatic rata de supravietuire la 10 ani. Din pacate, pacientii cu LMC care au evolutie spre faza accelerate (FA) si faza blastica (FB) au prognostic nefavorabil - pentru acesti pacienti terapia moderna nu a adus niciun progres, exceptie allotransplantul medular pentru cei eligibili pentru procedura. Din acest motive, singura strategie posibila, la acest moment, este scaderea riscului de evolutie spre FA/FB.

Clinicianul care trateaza pacienti cu LMC are cateva intrebari la care trebuie sa raspunda:

- Care este medicamentul de prima linie ? La acest moment sunt disponibile pe piata trei preparate de TKI: imatinib, nilotinib, dasatinib. Exista studii care indica un beneficiu marginal pentru TKIs de generatia II-a pe supravietuirea globala si supravietuirea libera de progresie. Dar diferenta de cost este importanta: TKIs de generatia II –a sunt mai scumpe cu 30 % pana la 100% fata de imatinib. Introducerea genericului de imatinib face ca aceasta diferenta sa fie foarte mare.

- Care este momentul optim de schimbare a liniei terapeutice ? Care este cel mai bun instrument de monitorizare ? Cat de profund trebuie sa fie raspunsul ? Se poate vorbi de oprirea terapiei cu TKI, in afara studiilor clinice? Putem vorbi despre remisiune libera de tratament ? Ghidurile ELN si NCCN recomanda evaluare a 3 luni si la 6 luni de inceperea terapiei cu TKI. Se recomanda schimbarea precoce a liniei de TKI daca nu se obtine scaderea transcriptului bcr/abl sub 10%. Exista suficiente date pentru aceasta strategie ? Ce facem cu pacientii care au remisiune citogenetica completa, dar nu au raspuns molecular major ?

Prezentare isi propune sa raspunda la toate aceste intrebari.

This work is supported by the grant PN 41-087 / 2007 from the Romanian Ministry of Research and Technology

E3. GAMAPATIA MONOCLONALA CU SEMNIFICATIE NEDETERMINATA SI ALTE STARI PREMIELOMATOASE : DATE DE PATOGENEZA SI URMARIRE.*Dan Colita, Adriana Colita, Daniel Coriu*

Clinica de Hematologie Fundeni, Bucuresti

Mielomul multiplu (MM) este o proliferare malignă de plasmocite care afectează persoane adulte: vârsta mediană la diagnostic este 69 ani iar < 2% dintre pacienți sunt mai tineri de 40 de ani. MM este precedat de 2 stări precursoroase: gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată (GMSN) și mielomul “mocnit” (smouldering MM) (SMM). GMSN și SMM sunt asimptomatice dar au în comun cu MM aceleași evenimente genetice, secreția de proteină monoclonală și prezența de plasmocite clonale în maduva osoasă. În funcție de proteina monoclonală secretată sunt recunoscute mai multe subtipuri de boală : cele mai frecvente sunt cele cu secreție de IgG (69%), IgA (11%), forma biclonală (3%) și forma cu secreție numai de lanțuri ușoare, iar cele mai rare sunt variantele cu producție de IgM, IgD IgE și varianta non-secretorie. Alt subtip, IgM, îl reprezintă 17% dintre GMSN. Este o subcategorie aparte care generează fie o formă rară de MM (MM-IgM) fie o boală complet diferită – macroglobulinemia Waldenström. Riscul progresiei către MM este de 1% pe an pentru GMSN și 10% pentru primii 10 ani pentru SMM, dar există diferențe între ele în funcție de unii factori de risc. Pentru GMSN aceștia sunt isotipul non-IgG, concentrația proteinei monoclonale și raportul dintre lanțurile ușoare libere. Aceștia permit o stratificare a riscului de transformare în funcție de numărul înregistrat la bolnavi. După o urmărire de 10 ani s-a observat că procentul cazurilor transformate este 5% (0 factori), 21% (1 f.), 37% (2 f.) și 58% (3 f.). În cazul SMM factorii de risc sunt procentul de plasmocite medulare > 10%, concentrația proteinei monoclonale > 3 g/dL și alterarea raportului dintre lanțurile ușoare libere (fiecare cu valoare de 1 punct). Riscul cumulativ de progresie la 10 ani este 50%, 65% și 84%. Diagnosticul MM este definit prin instalarea leziunilor organice la geneza cărora ar sta depunerile tisulare de proteină monoclonală. Atitudinea terapeutică recomandată în GMSN și SMM este expectativa pe fondul unei monitorizări standardizate. Eventuale tentative terapeutice sunt permise doar în cadrul unor studii clinice.

E4. PROGRESE RECENTE IN DIAGNOSTICUL, PATOLOGIA MOLECULARA SI TRATAMENTUL MACROGLOBULINEMIEI WALDENSTROM.*Adriana Colita¹, A.Colita², D.Coriu¹*¹Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti²Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Coltea, Bucuresti

Macroglobulinemia Waldenström (MW) este un neoplasm limfoid rar care rezultă din acumularea, predominant în măduva osoasă, a unei populații clonale de limfocite, limfoplasmocite și plasmocite care secretă o imunoglobulină (Ig)M monoclonală. WHO clasifică MW ca limfom limfoplasmocitic (LLP/MW). Originea clonei maligne este un limfocit B oprit în maturare după ce a suferit o hipermutație somatică în centrul germinal fără a suferi diferențierea la plasmocit. Anomalia citogenetică cea mai frecventă este deleția 6q detectată la 50% din cazurile de MW și asociată cu prognostic nefavorabil. Recent, secvențierea întregului genom a descoperit două mutații somatice: MYD88 L265P (în cromozomul 3p22.2) și WHIM-like CXCR4, asociate cu diferențe semnificative în prezentarea clinică și supraviețuire. MYD88 L265P, evidențiată la 90-95% din pacienții cu MW, a devenit un marker molecular al MW și ajută la diferențierea entității de alte boli limfoproliferative cu aspecte comune (SMZL, LLC, Ig-MM). Factorii de risc în MW: IgM-MGUS, istoric familial, factori imunologici. Criteriile de diagnostic: 1) gamapatie IgM monoclonală, în orice concentrație; 2) infiltrarea măduvei osoase cu limfocite care prezintă diferențiere plasmocitoidă și plasmocitară; 3) patern intertrabecular al infiltrației medulare; 4) imunofenotip: sIgM⁺ CD5⁺ CD10⁻ CD19⁺ CD20⁺ CD22⁺ CD23⁻ CD25⁺ CD27⁺ FMC7⁺ CD103⁻ CD138⁻. Manifestările clinice includ cele legate de infiltrația cu celulele clonei a măduvei osoase, a ganglionilor, ficatului, splinei. Manifestările legate de proteina monoclonală IgM includ hipervâscozitatea, crioglobulinemia, boli mediate prin anticorpi (neuropatia, anemia hemolitică, sindromul Schnitzer), amiloidoza. Factorii asociați cu prognosticul după IPSS-WM: vârsta, nivelul hemoglobinei, numărul de trombocite, B₂ microglobulina, concentrația IgM monoclonale. Decizia de tratament se bazează pe prezența simptomelor, pe factori care țin de pacient (vârsta, status de performanță) și factori care țin de boală (citopenii, organomegalie, sindrom de hipervâscozitate simptomatic, neuropatie, amiloidoză, crioglobulinemie, boala aglutinelor la rece, evidență de transformare a bolii). Opțiunile de tratament includ: agenți alkilanți,

analogi purinici, anticorpi monoclonali (Rituximab), inhibitori ai proteazomilor administrați singuri sau în combinații. Plasmafereza este indicată în managementul sindromului de hipervâscozitate. În studiu: everolimus, carfilzomib. Autotransplantul cu celule stem periferice este recomandat în cazurile refractare la tratament sau în recăderi la pacienții eligibili. Noi strategii terapeutice țintite împotriva mutației MYD88 (ibrutinib) și/sau a mutației CXCR4 (plerixafor) sunt în investigații clinice.

E5. ACTUALITATI IN PURPURA TROMBOCITOPENICA IMUNA.

Ana Maria Vladareanu

Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

Trombocitopenia imuna primara (ITP) este o afectiune imuna dobandita, caracterizata prin trombocitopenie izolata, definita ca scaderea numarului de trombocite in sangele periferic sub 100.000/mm³, in absenta unei cauze declansatoare a trombocitopeniei sau a unei afectiuni preexistente.

Denumita anterior “idiopatica”, trombocitopenia “imuna” este actual cunoscuta ca avand mecanisme patogenice complexe: prezenta autoanticorpilor directionati impotriva antigenelor plachetare ce contribuie la reducerea duratei de viata a plachetelor, cat si afectarea/reducerea productiei acestora la nivel medular.

Incidenta ITP la adult este aproximativ egala pe sexe, exceptie facand predominanta feminina la varsta medie a adultului (30-60 ani). Entitatile clinice ale ITP au fost stabilite mai ales cu scopul de a facilita managementul terapeutic: ITP nou diagnosticat, ITP persistent (cu durata de 3-12 luni), ITP cronic (durata peste 12 luni) si ITP sever.

În timp ce ITP la adult prezinta un debut tipic insidios urmat frecvent de cronicizare, ITP la copil este în mod obișnuit o afecțiune tranzitorie, cu remisie spontană în 6 luni la cel puțin 2/3 din cazuri. Semnele și simptomele ITP variază de la formele asimptomatice sau cu minime sangerări, până la cele care asociază complicații hemoragice severe. Severitatea trombocitopeniei se corelează într-o oarecare măsură, dar nu în totalitate cu riscul hemoragic, acesta fiind influențat și de factorii individuali: vârsta, stilul de viață, afecțiunile cronice preexistente.

Actual, pentru tratamentul ITP sunt disponibile mai multe opțiuni terapeutice cu mecanism de acțiune diferit. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de modul de debut al ITP, evoluția clinică, riscul hemoragic și particularitățile individuale (ITP la copil, adult, în sarcină, pacient diabetic). Prima linie terapeutică constă uzual în utilizarea corticosteroizilor și a imunoglobulinelor; în ceea ce privește a doua linie terapeutică, ghidurile s-au modificat o dată cu prezenta noilor agenți: agonistii de trombopoietin-receptor și rituximabul. Splenectomia induce rate mari de remisiune (60-70% la 5 ani), fără complicații semnificative. Fiecare dintre opțiunile terapeutice disponibile prezintă avantaje și dezavantaje, cât și reacții adverse specifice, de aceea tratamentul ITP trebuie individualizat ținând cont de acestea, cât și de preferințele pacientului.

E6. LIMFOAME NON HODGKIN GASTRO INTESTINALE-PREZENTARE CLINICA, EVOLUTIE,TRATAMENT.

Hortensia Ionita, Ioana Ionita

Universitatea de Medicina si Farmacie “Victor Babes” -Disciplina de Hematologie-Timisoara

Introducere.Limfoamele extranodale pot apare oriunde în afara ariilor ganglionare:de la organe limfoide primare (splina, timus, inelul Waldeyer); de la organe sau tesuturi lipsite de tesut limfoid (creier, tesuturi moi); sau organe cu component tisular limfoid semnificativ (tractul gastro-intestinal). În tractul gastro-intestinal elementele limfoide apar în lamina propria și submucoasă, însă neoplasmale limfoide primare și secundare pot apărea în oricare porțiune a tractului gastro-intestinal(1).

Invadarea gastro-intestinală secundară este obișnuită datorită originii frecvente a limfoamelor în ganglionii retroperitoneali sau mezenterici. Limfoamele primitive ale tractului gastro-intestinal de obicei implică doar un singur situs. Cel mai obișnuit implicat este stomacul, dar poate fi implicată orice parte a tractului gastro-intestinal de la esofag până la rect.

Incidenta si patogeneza.Incidenta limfoamelor Non-Hodgkin (LNH) primitive gastro-intestinale este de aproximativ 1 la 100.000 indivizi/an. Există o predominanță a sexului masculin cu raportul bărbați-femei de 3:2. Numeroși factori de risc, alții decât infecția HIV au fost identificați în patogeneza limfoamelor gastro-intestinale: infecția cu *Helicobacter pylori*, boala celiacă, boala inflamatorie intestinală, imunosupresia după

transplantul de organ(1). Desi nu exista tesut limfoid in mucoasa gastrica, infectia cronica cu H- pylori este asociata cu dezvoltarea tesutului limfoid in lamina propria. Numeroase limfoame gastrice primitive de malignitate joasa pot sa apara din tesutul limfoid asociat mucoasei (MALT) si sunt clasificate ca limfoame MALT. S-a sugerat ca limfoamele cu grad inalt de malignitate rezulta din transformarea limfoamelor cu grad scazut de malignitate(2). Boala imunoproliferativa a intestinului subtire, o forma speciala de limfom MALT este de asemenea suspecta a avea o etiologie infectioasa(3). Boala celiaca a fost notata ca un factor de risc pentru adenocarcinoamele intestinului subtire, cancerul esofagian, melanomul si LNH(4). Boala celiaca este adesea asociata cu limfomul cu celule-T, tip enteropatie. Pacientii cu imunodeficienta indusa de HIV au un risc inalt pentru dezvoltarea limfomului intestinal cu fenotip B celular avand trasaturi morfologice nespecifice, grad inalt de malignitate si prognostic nefavorabil(5).

Esofagul.Limfomul esofagian apare secundar invadarii din ganglionii limfatici mediastinali si cervicali sau prin invadare contigua de la un limfom gastric. Limfoamele esofagiene primitive sunt predominant de tip B celular. Caracteristica predominanta este infiltrarea in submucoasa, dar se poate manifesta de asemenea cu masa polipoida ulcerata sau sub forma nodulara(6). S-a demonstrat de asemenea perforatie si fistulizare. Studiile cu examen baritat demonstreaza anomaliiile subtile din mucoasa si submucoasa iar CT defineste extinderea si stadiul bolii.

Stomacul.Limfoamele gastrice primitive reprezinta 1%-5% din bolile maligne gastrice(7) si este cel mai obisnuit tip de limfom extranodal ajungand la 50%-70% din toate limfoamele gastro-intestinale primitive. Este bine recunoscut faptul ca gastritele cu H-pylori se asociaza cu dezvoltarea unui limfom MALT cu grad de malignitate scazut. Limfomul gastric primitiv cu originea intr-un limfom MALT cu grad scazut de malignitate se poate transforma intr-un limfom cu grad intermediar de malignitate sau cu grad inalt de malignitate cu celule mari daca nu este diagnosticat sau tratat la timp(8).

Cand este diagnosticat intr-un stadiu timpuriu are un prognostic bun, iar eradicarea infectiei cu H-pylori, cu terapie antibiotica, determina regresia tumorilor aflate in stadiu timpuriu. Studiile cu bariu cu dublu contrast releva un patern infiltrativ, polipoid sau ulcerativ care este asemanator cu paternul carcinomatozei gastrice. Alaturi de examenul baritat, gastroscopia in toate limfoamele gastrointestinale ofera aspecte patologice si permite efectuarea unor biopsii necesare diagnosticului. Diagnosticul de limfom poate fi sugerat de prezenta tumorilor polipoide multiple, cu ulceratie centrala leziuni cavitare gigante sau infiltratie extensiva cu pliuri gastrice ingrosate. Modificarea pliurilor trebuie sa fie diferentiata de limita plastica pe baza prezervarii distensibilitatii gastrice. Au mai fost descrise: ulceratii unice sau multiple de marimi variabile; mase infiltrative unice sau multiple, cu sau fara ulcer de-a lungul pliurilor ingrosate, ingrosare rugoasa, de obicei convergand spre un ulcer sau o masa tumorală; nodozitati ale mucoasei de marimi variate, fie focale sau difuze si ingrosarea ariei gastrice(1). Limfoamele MALT de grad scazut au un spectru mai larg de manifestare decat limfoamele MALT de grad inalt, cu leziuni care formeaza mase infiltrative sau pliuri foarte sever ingrosate(2). Prezervarea planurilor de grasime perigastrica la CT sunt vazute mai ales in limfom decat in carcinom in prezenta unei tumori bulky(9). Stomacul ramane pliabil chiar cu infiltratie limfomatoasa extensiva si lumenul gastric este prezervat facand obstructia gastrica o trasatura mai degraba neobisnuita(10). Prezenta adenopatiilor este semnalata atat in adenocarcinom cat si in limfom, dar daca acestea se extind mai jos de hilul renal sau ganglionii limfatici sunt bulky limfomul este mai probabil(11). Pot apare complicatii precum: obstructie, perforatie sau fisulizare, care pot fi detectate prin CT si studiu baritat.

Intestinul subtire.Limfomul este cea mai obisnuita malignitate a intestinului subtire(12), incidenta acestuia in crestere este in legatura cu hiperactivarea celulelor B la pacientii cu HIV pozitiv. Limfoamele intestinului subtire reprezinta 20-30% din toate limfoamele gastro-intestinale primare. Ileonu distal este cea mai obisnuita localizare a limfomului cu celula B, al intestinului subtire, datorita cantitatii crescute de tesut limfoid in aceasta portiune a intestinului. Acest tip de limfom poate apare ca o masa bulky circumferentiala in peretele intestinal cu extindere in mezenterul intestinului subtire si ganglionii limfatici regionali. Tumora poate invada un segment lung al intestinului, poate ulcera si perfora in mezenterul adiacent. Dilatatia anevrismala a lumenului poate fi evidentiata datorita inlocuirii "muscularis propria" si distrugerea plexului nervos autonom de limfom.

S-au mai descris adenopatii sau mase intraluminal, focale polipoide, fara ingrosarea peretelui(13). Studiile cu bariu au aratat leziuni polipoide multiple sau unice, modificari difuze sau segmentare, ulcerative sau infiltrative sau nodozitati difuze sau focale. Limfomatoza peritoneala generate de limfom gastric-intestinal primitiv este rara, comparativ cu carcinomatoza. Prevalenta malabsorbției si a recurenței intestinale este crescuta in limfomul cu celula T asociat cu enteropatie. Limfomul cu celule T periferic este intalnit la nivelul intestinului subtire, in mod particular la nivelul jejunului si are o prevalenta crescuta a invadarii multifocale si perforatiei intestinale(1).

Intestinul gros.Limfomul primitiv al intestinului gros reprezinta 0.4 % din toate tumorile colonului iar

limfoamele colorectale constituie 6 %-12% din limfoamele gastro-intestinale(14). Limfomul primitiv adesea afecteaza cecul si rectul decat alte parti ale intestinului gros(15). Limfomul primitiv colorectal poate cuprinde limfomul cu celula B cu grad scazut decurgand din limfomul MALT, limfomul cu celule de manta, limfomul cu celula T(14). Cele mai multe limfoame colorectale sunt LNH, deobicei cu origine B celulara. Limfomul cu celule de manta este o boala agresiva care se manifesta cu polipi multipli (polipoza limfomatoasa). Limfomul cu celule B de malignitate joasa care decurge din limfomul MALT are un curs indolent si poate deasemenea sa se manifeste cu polipi multipli. Limfomul cu celule T periferice al colonului se manifesta cu leziuni segmentare difuze sau focale cu ulceratie extensiva a mucoasei(1). Perforatia colonului apare frecvent. Exista si alte modificari in acest limfom: mase polipoide, frecvent langa valve ileocecala; infiltratie circumferentiala, mase cavitare care se escaveaza in mezenter; tumori endoexocentrice; nodozitati ale mucoasei si pliuri ingrosate(14). Se mai intalnesc de asemenea stricturi focale, dilatatie anevrismala, determinari ulcerative cu formare de fistule. Trasaturile care diferentiaza limfomul de adenocarcinoma include: extensia la ileonul terminal, margini bine definite cu prezervarea planurilor de grasime, lipsa de invadare in structurile adiacente si perforatie fara reactie desmoplastica(16). Limfomul rectal este un tip rar de limfom gastro-intestinal si este clinic greu de diferentiat de carcinomul rectal. Limfomul primar al apendicelui este foarte rar, este mai obisnuit ca sa vedem un limfom cecal care se extinde la baza apendicelui. Pacientii se prezinta obisnuit cu simptome acute care sunt sugestive pentru apendicita acuta.

Tratamentul.Nu exista un consens pentru tratamentul optim al limfoamelor gastro-intestinale primitive. Actual tratamentul chirurgical este limitat la anumite cazuri, iar radioterapia combinata sau nu cu chimioterapia reprezinta o optiune terapeutica eficienta, asigurand pe termen lung un beneficiu major pentru organism mai ales in subtipul histologic agresiv. In limfoamele MALT, asociate cu infectie cu H-pylori, antibioticele singure pot induce o remisiune de durata. Abordarile terapeutice globale sau schimbat in ultimii 10 ani: optiuni conservative, inovative, de reducere a toxicitatii tratamentului, de prevenire a recaderilor sistemice au determinat dezvoltarea acestora in practica medicala.

Concluzii.Limfomul gastro-intestinal este o boala neobisnuita cu o varietate foarte larga de prezentare.Limfomul gastric primar este un cancer rar al stomacului cu un prognostic dificil de determinat. Trasaturi precum masa bulky sau infiltratie difuza cu prezervarea planurilor de grasime si fara obstructive, invadarea multiplelor arii si limfadenopatia bulky sunt sugestive de limfom.

Bibliografie.

1. Sangeet Ghai, MD, FRCR • John Pattison, FRCR • Sandeep Ghai, MD Martin E. O'Malley, MD • Korosh Khalili, MD • Mark Stephens, MRCPath. Primary Gastrointestinal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings with Pathologic Correlation¹ RadioGraphics 2007; 27,5,1371–1388
2. An SK, Han JK, Kim YH, et al. Gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: spectrum of findings at double-contrast gastrointestinal examination with pathologic correlation. Radio-Graphics 2001;21:1491–1504.
3. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of Tand B-cell types. Mod Pathol 1999;12:151–158.
4. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. Am J Med 2003;115:191–195.
5. Wang CY, Snow JL, Daniel Su WP. Lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. Mayo Clin Proc 1995;70:665–672.
6. Carnovale RL, Goldstein HM, Zornoza J, Dodd GD. Radiologic manifestations of esophageal lymphoma. AJR Am J Roentgenol 1977;128:751–754.
7. Gossios K, Katsimbri P, Tsianos E. CT features of gastric lymphoma. Eur Radiol 2000;10:425–430.
8. Yoo CC, Levine MS, Furth EE, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: radiographic findings in six patients. Radiology 1998;208:239–243.
9. Miller FH, Kochman ML, Talamonti MS, Ghahremani GG, Gore RM. Gastric cancer: radiologic staging. Radiol Clin North Am 1997;35:331–349.
10. Ciftci AO, Tanyel FC, Kotiloglu E, Hicsonmez A. Gastric lymphoma causing gastric outlet obstruction. J Pediatr Surg 1996;31:1424–1426.
11. Buy JN, Moss A. Computed tomography of gastric lymphoma. AJR Am J Roentgenol 1982;138:859–865.
12. Serour F, Dona G, Birkenfield S, Balassiano M, Krispin M. Primary neoplasms of the small bowel. J Surg Oncol 1992;49:29–34.
13. Balthazar EJ, Noordhoorn M, Megibow AJ, Gordon RB. CT of small-bowel lymphoma in immunocompetent patients and patients with AIDS: comparison of findings. AJR Am J Roentgenol 1997;168:675–680.
14. Lee HJ, Han JK, Kim TK, et al. Primary colorectal lymphoma: a spectrum of imaging findings with

pathologic correlation. Eur Radiol 2002;12:2242–2249.

15. Dodd GD. Lymphoma of the hollow abdominal viscera. Radiol Clin North Am 1990;28:771–783.

16. Wyatt SH, Fishman EK, Hruban RH, Siegelman SS. CT of primary colonic lymphoma. Clin Imaging 1994;18:131–141.

E7. DE LA MODELUL DE DISEMINARE LA ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN.

Galafteon Oltean

Clinica Medicală 1 – Hematologie, U.M.F. Tg.-Mureș,
Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg.-Mureș

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă un grup heterogen și cu diseminare frecventă, dar **mecanismele creșterii și diseminării** lor nu sunt întrutotul înțelese. Circulația limfocitară normală este esențială pentru reglarea proceselor imune sistemice, la fel ca și diferențierea și dezvoltarea limfocitelor. Limfocitele mature circulă continuu din sânge în țesuturi, cu reîntoarcere în sânge. Această recirculație este reglată de interacțiunile limfocit-endoteliu și este mediată prin **molecule de adeziune și chemochine** selectate. Astfel de interacțiuni sunt menținute și în modelul de circulație din limfoame. **Homing-ul limfocitar** normal (care este un proces în mai multe etape) și recirculația moleculelor sunt implicate în diseminarea și invazia limfoamelor. LNH reprezintă contrapartea malignă a limfocitelor oprite într-un anumit stadiu de maturare, iar diseminarea limfoamelor este o reflectare a comportamentului fiziologic conservat. Înțelegerea mecanismelor moleculare care stau la baza acestui comportament poate oferi noi ținte pentru tratamentul bolnavilor cu LNH.

Semnătura *homing*-ului unui limfocit este dependentă de stadiul de diferențiere și de experiența antigenică. Programele conservate ale *homing*-ului mediază diseminarea LNH. LNH aparute din limfocite mici recirculante (limfomul limfocitic cu celule mici/leucemia limfocitară cronică și limfomul cu celule de manta) prezintă, de regulă, o diseminare sistemică în momentul prezentării, în timp ce limfoamele provenite din limfocite caracterizate printr-o proliferare și diferențiere active (limfomul difuz cu celule mari B, limfomul Burkitt) sunt adesea inițial localizate. **Modelele de diseminare reflectă regulile de bază ale homing-ului limfocitar și explică diseminarea izbitoare de specifică și dependentă de un anumit țesut** (ex. limfoamele mucoaselor, limfoamele cutanate și mielomul multiplu). Cele mai bine caracterizate căi ale *homing*-ului limfocitar sunt cele care mediază *homing*-ul țesutului limfoid asociat intestinului și pielii, cunoscut fiind că atât intestinul, cât și pielea reprezintă țesuturi barieră expuse unei încărcări antigenice crescute.

Migrarea celulară este esențială în timpul diferențierii. În micromediul tisular, diferite tipuri de celule prezintă strategii de migrație distincte. *1. Migrarea mezenchimală:* Celulele mezenchimale afișează un fenotip adeziv și o formă cu prelungiri. Această morfologie este dependentă de adeziunea mediată de integrină și de prezența unor forțe de tracțiune la ambii poli celulari. Simultan cu concentrarea de integrină și actină la punctele de contact, celulele recrutează proteaze de suprafață la aceste substraturi de contact pentru a digera și modela matricea extracelulară, ceea ce va genera defecte ale matricei și va permite migrarea celulară. Participarea și a altor celule va duce la formarea unui lanț migrator celular. *2. Migrarea în cohortă:* Migrarea colectivă a celulelor canceroase utilizează un mod de migrație dependent de integrină și proteaze similar cu migrarea mezenchimală, dar celulele care migrează în cohortă sunt interconectate de cadherine și comunicare prin orificii joncționale. *3. Migrarea ameboidă:* Celulele limfatice afișează o migrație caracteristică de tip “ameboid” în care este prezentă adeziune mediată de integrină, iar mișcarea celulară este realizată prin interacțiuni ușoare de scurtă durată cu substratul. Lipsa unor contacte focale și deformabilitatea crescută a limfocitelor permit mișcări intense, iar deformabilitatea acestora le permite să depășească barierele matricei, prin mecanisme fizice independente de degradarea proteolitică a matricei.

Interacțiunea limfocitelor cu endoteliul. În venulele postcapilare, interacțiunile selectină-sialomucină (sau interacțiunile mediate de integrina $\alpha 4\beta 1$ sau $\alpha 4\beta 7$) mediază “rularea” limfocitelor pe endoteliu. Chemochinele, prezentate de proteoglicanii heparan sulfat exprimați pe endoteliu, se leagă de receptorii pentru chemochine, care sunt receptori cuplați cu proteina G, ducând la o creștere a afinității/avidității integrinelor de pe suprafața limfocitelor. Interacțiunea acestor integrine cu liganzii lor va duce la o adeziune stabilă a limfocitelor la endoteliu și la diapedeză, implicând angajarea moleculelor joncționale de adeziune (JAMs) și PECAM-1 (CD31).

Există o recrutare specifică a celulelor tumorale de către chemochinele produse local și de către endoteliul activat, cu diseminare tumorală la locul unei traume sau inflamații, la pacienții cu limfoame. Limfoamele

extranodale care apar în țesutul limfoid asociat intestinului sau pielii prezintă o preferință crescută de diseminare la nivelul mucoasei sau pielii, iar în cele din urmă pot disemina în ganglionii limfatici.

Circulația limfocitară și diseminarea tisular-specifică în limfoamele cu celule T. Migrarea limfocitară este strict reglată de moleculele de adeziune și de receptorii pentru chemochine de pe suprafața limfocitelor și de liganzii acestora exprimați pe endoteliu. Limfocitele T naive se pot localiza și pot recircula pe calea tuturor țesuturilor limfatice secundare întrucât ele exprimă atât $\alpha 4\beta 7$ (pentru *homing*-ul mucosal), cât și L-selectina (pentru *homing*-ul în nodulii limfatici periferici). Migrarea limfocitelor T activate la locul inflamației implică câteva perechi receptor-ligand, incluzând interacțiuni selectină-sialomucină, $\alpha 4\beta 1$ -VCAM-1, $\alpha 4\beta 1$ -CS-1, și CD44-hyaluronat. După prelucrarea antigenului de către celulele dendritice, limfocitele T devin celule cu memorie și dobândesc "semnătură de *homing*", care este un element specific pentru receptorii de adeziune și ai chemochinelor, ceea ce le va permite să se localizeze selectiv în anumite micromedii tisulare, crescând astfel eficiența supravegherii imune. LNH cu celule T în relație cu populațiile limfocitare cu *homing* tisular-specific prezintă, de regulă, modele de diseminare specifice tisulare și exprimă receptori de *homing* corespunzători țesutului de origine.

Grupul heterogen al limfoamelor T periferice își are originea în limfocitele T cu memorie și cuprind câteva entități bine definite, cu caracteristici moleculare, morfologice și clinice distinctive. Țesutul afectat inițial de limfom, modelul de diseminare, datele morfologice și moleculare, sunt criteriile importante pentru clasificarea acestor tumori în entități clinico-morfologice distinctive. Există un model de expresie diferențiată a receptorilor chemochinelor pe diferite subtipuri de limfoame. Expresia receptorilor de chemochine Th1 în limfoamele T periferice se corelează cu un prognostic favorabil. *Limfoamele nodale cu celule T* exprimă L-selectina, dar lipsește receptorul CLA de *homing* cutanat, ca și receptorul $\alpha 4\beta 7$ de *homing* pentru mucoase. În *limfoamele cutanate cu celule T*, expresia CLA și a CCR4 permite acestor celule să se localizeze efectiv în piele. Celulele tumorale din mycosis fungoides și din sindromul Sezary prezintă semnaturi de *homing* diferite, ceea ce corespunde unor modele diferite de diseminare. Pierderea de receptori de chemochine specifici pentru piele este constatată în mycosis fungoides în timpul progresiei de boală. *Limfoamele intestinale cu celule T* sunt asociate, cel mai adesea, enteropatiei și exprimă receptorul $\alpha 4\beta 7$ de *homing* la nivelul mucoaselor.

Profilurile de expresie a moleculelor de adeziune și a receptorilor de chemochine pe subseturile de limfocite B și în limfoamele cu celule B. Limfocitele B naive coexprimă L-selectină și $\alpha 4\beta 7$, ceea ce le permite să migreze atât în mucoase, cât și în ganglionii periferici. Reacțiile din centrul germinal ai plăcilor Peyer duc la generarea de limfocite B cu memorie care exprimă $\alpha 4\beta 7$, ulterior putându-se transforma în plasmocite secretoare de IgA. Pe de altă parte, cele mai multe limfocite B cu memorie ce apar în nodulii limfatici se diferențiază în plasmocite secretoare de IgG. Aceste celule exprimă CXCR4 și integrinele $\alpha 4\beta 1$ și LFA-1, care pot media *homing*-ul în măduva osoasă, unde aceste celule se transformă în plasmocite cu durată lungă de viață. Proliferările maligne cu celule B sunt produse de limfocite cu proprietăți de *homing* tisular-dependente.

Limfocitele B își adaptează semnătura lor de *homing* stadiului de diferențiere, acest fapt fiind întrutotul conservat în limfoamele cu celule B, a căror diseminare o controlează. Expresia ectopică de chemochine la locul inflamației cronice, cu neogenează limfoidă, este factorul cheie al *homing*-ului selectiv al limfocitelor B maligne în aceste locuri. Migrarea limfocitelor B în piele și în alte localizări extralimfatice apare exclusiv în contextul inflamației cronice, pe calea persistenței cronice antigenice sau cu autoantigene. Diferențierea limfocitelor B în plasmocite este însoțită de o schimbare coordonată a expresiei receptorului de chemochine. Factori multipli din micromediul măduvei osoase pot modula *homing*ul celulelor din mielomul multiplu. Variate chemochine și factori de creștere produși în măduva osoasă stimulează adeziunea mediata de integrină și pot contribui la dezvoltarea rezistenței la tratament în mielomul multiplu.

Expresia moleculelor de adeziune pe celulele limfomatoase a fost pusă în legătură cu diseminarea tumorală și evoluția nefavorabilă a LNH. Anumite molecule de adeziune facilitează aderarea limfocitelor de endoteliul vascular, cu migrare ulterioară în zone ganglionare. CD44 seric se corelează cu boală diseminată și cu o supraviețuire mai redusă în LNH. Angiogeneza tumorală este deosebit de importantă pentru creșterea locală și pentru diseminarea LNH. **Tratamentul țintit vizând moleculele de adeziune și receptori ai chemochinelor**, care sunt parte a semnăturii de *homing* a limfocitelor maligne, cu anticorpi monoclonali sau medicamente cu moleculă mică, se pot erija în noi modalități terapeutice, de succes, la bolnavii cu LNH.

Bibliografie selectivă:

1. Blonska M., Zhu Y., Chuang HH. et al. Jun-regulated genes promote interaction of diffuse large B-cell lymphoma with the microenvironment. *Blood*. 2015;125(6):981-991.

2. De Boer JP, Hiddink RF, Raderer M et al. Dissemination patterns in non-gastric MALT lymphoma. *Haematologica* 2008;93(2):201-206.
3. Ito K., Smith BR, Parashurama N et al. Unexpected dissemination patterns in lymphoma progression revealed by serial imaging within a murine lymph node. *Cancer Res* 2012;72(23):611-618.
4. Drillenburg P, Pals ST. Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. *Blood*.2000;95(6):1900-1910.
5. Massberg S, KhandogaAG, von Andrian UH. Hematopoietic cell trafficking and chemokines. *In Hematology: basic principles and practice/* ed. by Hoffman R, Benz EJ jr, Silberstein LE et al.- 6th ed.,Saunders Elsevier 2013:105-116.
6. Pals ST, Horst E, Ossekoppele GJ et al. Expression of lymphocyte homing receptor as a mechanism of dissemination in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1989;73(4):885-888.
7. Pals ST, de Gorter DJJ, Spaargaren M. Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. *Blood*.2007;110(9):3102-3111.
8. Salmi M, Jalkanen S. Lymphocyte homing to the gut:attraction, adhesion, and commitment. *Immunol Rev*. 2005;206:100-113.

E8. TRANSFORMAREA – MODALITATE DE EVOLUTIE A NEOPLAZIILOR HEMATOLOGICE.

Catalin Danaila

UMF Gr.T.Popa Iași, IRO-Iași

Abilitatea cancerului de a evolua si a se adapta reprezinta o provocare majora adresata terapiei in general, si o paradigma a terapiei tintite, in particular.

- In ***aplazia medulara (AM)***, terapia imunosupresoare (TIS) induce remisiuni la 50-70% dintre pacienti. In afara de recaderea bolii si rezistenta la TIS, evolutia clonala a bolii, incluzand hematuria paroxistica nocturna (HPN) si sindroamele mielodisplazice (SMD), reprezinta cea mai severa complicatie pe termen lung. Evolutia spre SMD survine precoce sau tardiv in evolutia bolii si constituie un argument solid in favoarea terapiei intensive cu transplant medular atunci cand este posibil.
- ***Sindroamele mielodisplazice (SMD)***, una dintre cele mai prevalente patologii hematologice, constituie un grup heterogen de neoplazii ale celulei stem, caracterizate prin hematopoieza ineficace pe una sau mai multe linii medulare. Aproape 35 dintre pacienti cu SMD evolueaza catre o leucemie acuta mieloblastica (LAM). Prognosticul pacientilor care sufera aceasta transformare este foarte rezervat, majoritatea fiind rezistenti la terapiile standard disponibile iar supravietuirea pe termen lung la cei tratati nu depaseste 10%.
- ***Bolile mieloproliferative cronice (BMPC)*** sunt boli hematologice clonale in care celule ale liniei mielo-eritroide sunt hiperproductive iar pacientii sunt predispusi la transformare in leucemie acuta. Celulele stem hematopoietice (CSH) sunt supicionate ca celule initiatore ale bolii,ele obtinand un avantaj clonal relativ fata de celulele stem non-mutante in scopul perpetuarii bolii.
- ***Leucemia acuta mieloblastica (AML)*** reprezinta o neoplazie agresiva caracterizata prin blocarea diferentierii mieloide si proliferarea necontrolata a progenitorilor mieloizi anormali cu acumulare in maduva si sange. Unele cazuri provin din alte boli hematopoietice sau se datoreaza unei terapii genotoxice ale unor neoplazii neinrudite. LAM reprezinta un model excelent pentru intelegerea principiilor evolutive in cancer.
- ***Sindromul Richter (SR)*** defineste aparitia unui limfom agresiv secundar in evolutia unei leucemii limfatice cronice/limfom limfocitic(LLC/LL). Cel mai adesea, LLC transforma intr-un limfom difuz cu celula mare B (DLBCL) (90%) si doar rar (10%) in boala Hodgkin, denumit Hodgkin variant al sindromului Richter (HvSR). Sunt descrise doua situatii biologice diferite: LLC transforma intr-un DLBCL inrudit clonal, in majoritatea cazurilor; dezvoltareaunui DLBCL neinrudit clonal cu LLC. SR se caracterizeaza, in general, printr-o evolutie clinica agresiva si prognostic rezervat.

Capacitatea de a evolua a cancerului este stimulata, sustinuta de coexistenta a multiple subpopulatii heterogene genetic in populatia generala a cancerului respectiv. Tot mai multe descoperiri au sustinit ideea ca aceste subpopulatii se selecteaza in mod darwinian (Nowell, 1976), prin intermediul caruia peisajul genetic al tumorii este remodelat permanent. Studii recente au evidentiat traiectoriile evolutive complexe ce survin in neoplazii hematologice individuale. Ele sugereaza faptul ca in timp ce evolutia clonala poate contribui la rezistenta

tumorală la tratament, tratamentul însuși poate grăbi procesul evolutiv. Noi perspective în acest proces ne provoacă să înțelegem impactul tratamentului în evoluția clonală, și inspiră dezvoltarea de noi strategii prognostice și terapeutice. Prezentarea înceacă să treacă în revistă noi perspective asupra procesului de transformare ca evoluție tumorală.

E9. TRATAMENTUL LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARE: "THE GOLDEN HOUR".

Gabriel Ghiaur¹, Alexandra Ghiaur²

¹ – Programul de Leucemii Acute, Divizia de Hematologie Malignă, Johns Hopkins, Baltimore, SUA

² – Clinica de Hematologie, Institutul Clinic Fundeni, București, România

Tratamentul leucemiei acute promielocitare (LAP) reprezintă exemplul ideal pentru a ilustra impactul cercetării translaționale asupra rezultatelor clinice în hematologie și oncologie. Acum trei decenii, leucemia acută promielocitară era o dramă pentru medicii hematologi și o sentință nefastă pentru pacienți. În 1977, Rowley JD și colegii identificau pentru prima dată modificarea genetică unică, "t(15;17) (q22;q21)", caracteristică celulelor blastice din leucemia acută promielocitară. Introducerea "all-trans retinoic acid" (ATRA) în managementul LAP devine prima terapie țintită în hematologie-oncologie, două decenii înaintea Imatinibului în tratamentul leucemiei mieloide cronice. Cu timpul s-a observat că ATRA în monoterapie induce remisiunea completă în LAP, dar de scurtă durată. O posibilă explicație pentru această observație este că nișa medulară nu permite nivele de ATRA necesare pentru a diferenția promielocitele atipice. Această ipoteză, publicată de grupul nostru de curând, ar explica de exemplu de ce ATRA în forma lipozomală poate duce la remisiuni complete de lungă durată în LAP. În ultimii douăzeci de ani, odată cu încorporarea trioxidului de arsenic (ATO) în combinație cu ATRA în tratamentul LAP, rata de vindecare, chiar fără citostatice atinge 95% la acești pacienți. Problemele actuale în LAP sunt în principal legate de diagnosticul rapid, tratamentul coagulării intravasculare diseminate și a sindromului de diferențiere. În acest sens, folosind două cazuri clinice, vom exemplifica strategia folosită la Johns Hopkins pentru a trata pacienții cu LAP. Din momentul în care există suspiciunea de leucemie acută, se efectuează în maxim 30 minute examinarea frotiului sanguin, prezența promielocitelor maligne, uneori hipogranulare determinând inițierea terapiei cu ATRA. Ulterior diagnosticul probabil este susținut prin identificarea unei combinații unice de markeri de suprafață (CD33 foarte intens, HLA-DR negativ, CD34 negativ) în urma examenului de imunofenotipare în flux din sângele periferic. Uneori, mai ales când există mutații în Flt3 sau în formele hipogranulare, prezența acestor markeri poate fi afectată (mai ales expresia de HLA-DR sau CD34). În cele din urmă, diagnosticul este confirmat prin FISH pentru t(15;17) în 36-48 ore după admiterea pacientului și ulterior prin cariotip și RT-PCR pentru PML-RAR α . În ceea ce privește tratamentul LAP, inițial se au în vedere complicațiile infecțioase și de coagulare intravasculare diseminate. Primele intervenții sunt: tratamentul substitutiv cu produse de plasmă (de preferat criofibrinogen), masă trombocitară și inițierea terapiei cu ATRA. Actualmente nu există indicații pentru tratamentul cu heparină, trombomodulină umană recombinată sau acid triaxemic, dar astfel de produse vor fi discutate cu potențialele lor beneficii și riscuri. În vederea tratamentului antileucemic, pe baza studiului publicat de Lo Coco și colegii în 2013, pacienții cu leucocite sub 10000/mm³ la prezentare sunt tratați cu o combinație de ATRA și ATO. În cazul în care pacienții au leucocite peste 10000/mm³ sunt tratați cu ATRA și Idarubicin pe baza protocolului institutiei noastre. Deși această delimitare este oarecum arbitrară, lipsa citostaticelor în regimul ATRA+ATO prezintă dificultăți oarecum unice pe care le vom discuta.

În condițiile în care rata de vindecare este de peste 90% în unele cazuri de LAP tratate cu ATRA și ATO se pune întrebarea care este rolul monitorizării MRD în timpul consolidării și apoi în remisiune. În cazurile diagnosticate cu LAP recădere, dacă pacientul nu a fost tratat cu ATO, instituim tratament cu ATO+ATRA. Dacă boala este rezistentă, alte variante de tratament includ citostatice urmate de transplant autolog/alogeneic sau anti-CD33 (Gemtuzumab). Deși nu este aprobat de FDA în SUA, Tamibarotene este aprobat în Japonia și poate fi obținut pentru cazuri individuale sau parte dintr-un studiu clinic. Pe baza datelor de laborator obținute de grupul nostru, un retinoid sintetic pare a fi eficient în a elimina celulele maligne din LAP și un studiu clinic în această direcție este în fază de planificare.

E10. LIMFOAMELE CUTANATE PRIMITIVE.

Badea Mihail, Badea Daniela, Genunche-Dumitrescu Amelia, Badea Aurelian Adrian

Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" Craiova

Aproximativ 25% din limfoamele maligne non-hodgkiniene (LMNH) se prezintă cu afectare extranodală, fără afectare sistemică. Pielea este a doua determinare extranodală, ca frecvență, după cea a tractului gastrointestinal. Incidența globală a limfoamelor cutanate primare în Europa de Vest și America este estimată la 0,5-1% cazuri la 100000 locuitori, anual.

Diagnosticul clinic și histologic al leziunilor limfoproliferative cutanate reprezintă una din cele mai dificile provocări ale dermatologiei și dermatopatologiei, în ciuda unor progrese consistente, înregistrate în ultimii ani, în clasificarea, patogeniza și terapie.

Timpul mediu scurs de la prezentare până la obținerea diagnosticului este de aproximativ 6 ani în cea mai frecventă limfoproliferare primară cutanată – mycosis fungoides. În această perioadă bolnavul efectuează multiple biopsii, care în absența unor criterii histopatologice clar definite pentru MF sunt etichetate de către histopatolog ca infiltrate limfoide atipice sau proliferări limfoide atipice. Acest diagnostic nespecific, dar cu potențial serios, reprezintă frecvent o sursă de anxietate și frustrare, atât pentru bolnav, cât și pentru clinicianul terapeut. Infiltratul limfocitic atipic descrie un aspect histologic în care dermul este infiltrat cu limfocite atipice și limfocite cu aspect reactiv, banal, într-un cadru ce sugerează o leziune limfomatoasă. Este utilizat atunci când nu poate fi tranșată granița între o leziune reactivă și una malignă. Anomaliile relevate de histopatolog obliga la investigații suplimentare, dar nu în rare cazuri studiul imunohistochimic și molecular (cercetarea caracterului clonal al lanțurilor receptorului pt antigen pt Ly B și T) nu clarifică diagnosticul. În acest context, colaborarea histopatolog- clinician poate să fie de mare ajutor, mai ales în cazul în care nu există suspiciunea clinică inițială de leziune limfoproliferativă.

Parcurgerea tuturor acestor etape va conduce, totuși, mai devreme sau mai târziu la diagnostic, ce determină încadrarea leziunii limfoproliferative după linia de proliferare T sau B. În limfoproliferările de tip B cu determinare primară cutanată se regăsesc cele 3 aspecte: limfomul cutanat primar al centrului follicular, limfomul cutanat primitiv cu celule mari al piciorului și limfomul primitiv cutanat de zona marginală, în care stadializarea inițială obliga la absența oricărei altei determinări sistemice. Aceste entități sugerează similitudini cu momente diferite ale ontogenezei limfoide B fapt relevat de aspectele clinice, histologice, imonofenotipice și de biologie moleculară ce caracterizează fiecare leziune. Prognosticul, evoluția și abordarea terapeutică sunt diferite.

Linia de proliferare T înglobează pe lângă mycosis fungoides, sindromul Sezary, L/LTA, limfoproliferările cutanate CD30+, limfomul extranodal NK/T cu determinare nazală, paniculoza subcutanată cu aspect de limfom T și limfomul T periferic nespecificat cu determinare cutanată care include: limfomul T epidermotrop agresiv CD8, limfomul T cutanat $\square\square\square$, și limfomul T cutanat cu celule mici/medii CD4+.

Concluzionând, determinările limfomatoase cutanate primitive, nu sunt chiar o raritate, pun probleme mari de diagnostic, cuprinde atât entități agresive ce necesită diagnostic și terapie rapidă, dar și leziuni la care diagnosticul se poate întinde pe mai mulți ani.

E11. IMPORTANTA CRONOBIOLOGIEI ÎN TRATAMENTUL HEMOPATIILOR MALIGNE.

Ljubomir Petrov

Institutul Oncologic “Ion Chiricuta”, Cluj Napoca

Cronobiologia este studiul cantitativ al relațiilor temporale a fenomenului biologic.

Procesele biofizice și biochimice variază în timp într-o manieră regulată și predictibilă după numeroase frecvențe ritmice.

La toate nivelele biologice de la organisme unicelulare până la om și la toate nivelele de organizare biologică s-au demonstrat ritmuri biologice endogene.

Existența unui mecanism molecular temporal, a unei gene de „ceas” s-a demonstrat pentru prima oară la drosophila melanogaster și care s-a numit „per” (perioada).

Există numeroase date care sugerează că nucleul suprachiasmatic (NSC) din hipotalamus este sediul unor celule „peace maker” circadian la mamifere.

Componenta moleculară a căii luminoase care antrenează la mamifere ciclul lumina/intuneric pare a fi protooncogenul C-fos.

Se pot defini cel puțin 3 ritmuri biologice majore.

- Ritmul circadian (20-28h), ziua solară
- Ritmul circatrigintan (30 ± 7 zile) luna lunară

- Ritmul circanual (12 ± 2 luni), anul.

Trasaturile biologice a ritmurilor biologice sunt similare la plante si animale.

Ritmurile sunt endogene si genetice in origine si persistente in timp si sunt influentate regulat de variatiile unor factori de mediu numiti „sincronizatori”.

In conditii constante perioada circadiana a diferitelor specii nu este fix de 24h (mai mult de 24h, mai putin de 25h).

Daca pace-makerul circadian nu este resetat la zi ritmul endogen va intarzia fata de timpul exact in fiecare zi.

La om cel mai puternic sincronizator a ritmului circadian este alternanta lumina (activitate) si intuneric (repaos) si rutina de viata de 24h.

Exista 2 categorii generale de organizare circadiana cu impact direct in practica oncologica.

- Aspectele circadiene medicamentoase.
- Organizarea circadiana a diviziunii celulare in tesuturile normale si maligne.

1. Farmacocinetica a numeroase citostatice prezinta o variatie temporala circadiana dependenta de timpul de administrare.

Variatiile temporale demonstrate in absorbtia, distributia, metabolismul si excretia medicamentelor pot explica acest fenomen.

Si ritmul circadian hemodinamic este potential relevant in absorbtia si metabolismul medicamentelor.

Fluxul sanguin hepatic prezinta o variatie circadiana importanta cu un maxim la 8 a.m. Aceasta poate afecta metabolismul medicamentelor care prezinta un clearance hepatic dependent de fluxul sanguin.

Fluxul sanguin tumoral si implicit si eliberarea de medicamente este de doua ori mai ridicat in timpul zilei la sobolanii cu activitate nocturna.

2. Majoritatea tesuturilor normale sunt mai mult sau mai putin sensibile la efectul medicamentelor in timpi specifici a zilei.

Sensibilitatea variabila se poate explica si cuantifica in termeni de modificari bioperiodice a receptorilor a sistemului dat pentru medicamentul dat.

In alte cazuri variatiile circadiene a mecanismelor de „aparare” celulara pot juca un rol.

Ritmul de proliferare celulara in tractul gastrointestinal si maduva osoasa este relevant pentru oncolog, deoarece acestea sunt tintele comune a toxicitatii citostatice.

In tractul gastrointestinal activitatea sintetica maxima a ADN este intre 5-9 a.m. in fiecare dimineata.

In maduva osoasa celulele hematopoietice sunt supuse unor variatii temporale circadiene si sezoniere.

Procentul de celule in activitate de sinteza a ADN prezinta variatii largi circadiene de la 29% la 339% cu activitate maxima de sinteza ADN intre 7 a.m. si 4 p.m.

Doua trialuri clinice au demonstrat un asincronism de sinteza ADN intre tesuturile normale si tumorale.

In limfomele ne Hodgkiniene variatiile in timpul zilei a celulelor in faza S merg de la 21% la 353%.

Valorile varf se noteaza in timpul noptii si dimineata.

Acest „varf” este cu 12h decalaj fata de variatiile circadiene in faza S in maduva osoasa normala.

Disponibilitatea unor pompe de perfuzie portabile capabile sa administreze una sau mai multe citostatice, fiecare cu schema optima circadiana fac posibila aplicarea si testarea clinica a acestor principii plauzibile.

Beneficiul acestei strategii depinde de un anumit asincronism citokinetic si metabolic in susceptibilitatea tesuturilor normale si tumora.

Daca exista acest asincronism, in timp ce tesuturile normale sunt mai putin vulnerabile, tumora poate sa fie mai vulnerabila.

Acest fapt ar putea permite administrarea unor doze mai mari de citostatice fara a creste toxicitatea.

Un argument similar poate fi pentru modificatori biologici toxici a raspunsului (IL2, TNF, IFN) pe cand cele netoxice (EPO, G-CSF) pot obtine un efect terapeutic sporit cu mai putin cost daca se administreaza in timpul optim.

E12. MASTOCITOZA SISTEMICA-ASPECTE CLINICE, DIAGNOSTIC SI TERAPEUTICE.

Iulia Ursuleac

Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Mastocitoza sistemica reprezinta un grup de anomalii caracterizate prin acumularea excesiva de mastocite in unul sau mai multe organe si tesuturi, insotite sau nu de manifestari induse de degranularea acestora si eliberarea de mediatorii vasoactivi (histamina, heparina, leukotriene, prostaglandine, triptaza, etc). Manifestarile clinice sunt heterogene, in functie de localizarea si gradul infiltrarii mastocitare, precum si de asocierea sindromului de

eliberare de mediatori.

Conform clasificarii OMS¹ se disting doua mari categorii:

1. Mastocitoza cutanata, in care manifestarile clinice si infiltrarea cu mastocite sunt limitate strict la piele, neexistand afectare sistemica
2. Mastocitoza sistemica, in care mastocitele patologice infiltreaza cel putin un organ extracutanat, cu sau fara afectare cutanata concomitenta . Cel mai frecvent afectate sunt ficatul, splina, ganglionii limfatici, tractul digestiv, mai rar plamanul si glandele endocrine.²

Epidemiologie

Mastocitoza sistemica este o boala rara, incidenta fiind deocamdata incerta, existand posibilitatea subdiagnosticarii. Afecteaza ambele sexe si orice varsta. Forma cutanata este mai frecventa la copii.

Adultii au mai frecvent forma sistemica. Se constata o usoara preponderenta feminina si debutul dupa varsta de 25-30 ani.¹ Exista posibilitatea progresiei bolii, de la forme indolente catre forme mai agresive, de aceea pacientii trebuie atent monitorizati atat clinic cat si prin masurarea periodica a nivelului triptazei serice, marker care se coreleaza bine cu incarcatura tumorală mastocitară.^{2,3,4}

Patogeneza

Anomalia moleculara cea mai frecvent intalnita in mastocitoza este mutatia somatica a protooncogenei c-kit , care codifica un receptor tirozinkinazic pentru factorul de crestere al celulei stem (SCF- stem cell factor). Mutatia are loc in codonul 816, unde valina este inlocuita cu aspartat (Asp816Val). Consecinta este o activare independenta de ligand a receptorului c-kit, caracterizata prin autofosforilare, urmata de activarea cailor de traducere a semnalului : STAT5, P13K, AKT, rezultand activarea proliferarii necontrolate si rezistenta la apoptoza a celulelor mastocitare din piele sau a celor circulante in sange sau prezente in diverse tesuturi si organ.^{3,6,7} Anomaliile descrise se traduc in expresii aberante pe suprafata mastocitului a receptorului pentru interleukina5 (IL5R), interleukina 2 (IL2R, CD25) si pentru c-kit (CD117). Mastocitul patologic are coexpresie aberanta pentru CD117, CD25, CD2 si triptaza citoplasmatica.

Aspecte clinice

Clinica variaza in functie de prezenta si severitatea afectarii cutanate, a infiltrarii organelor si a sindromului de activare mastocitară/eliberare de mediatori.

Afectarea cutanata apare in aproximativ 80% din cazurile de mastocitoza sistemica, fiind extreme de polimorfa : pete café au lait, prurit, eruptii urticariene sau buloase, localizate sau difuze. Semnul Darier este patognomonic. Semnele de afectare extracutanata sunt hepatomegalia, splenomegalia, adenopatii, leziuni scheletale diverse, citopenii atat prin infiltrarea maduvei osoase cat si prin hipersplenism, sindromul de malabsorbtie, tulburari gastrointestinale (ulcer peptic, manifestari tip colon iritabil, cu preponderenta diareei, anorexie), precum si semne constitutionale (scadere in greutate mergand pina la casexie), tulburari de dispozitie, tendinta la depresie, lipsa concentrarii, insomnii).

Eliberarea episodica de mediatori din mastocite ca urmare a actiunii triggerilor (sindromul de degranulare) se manifesta prin flush, rash, cefalee, voma, mialgii, artralгии, dureri abdominale, diaree, febra si pot ajunge pina la manifestari grave, amenintatoare de viata, cum ar fi: hipotensiunea arteriala, angioedemul, socul anafilactic. Cei mai frecventi triggeri ai degranularii mastocitare sunt : caldura sau frigul excesiv, variatiile de temperatura, stress-ul emotional, infectiile, muscaturile de insecte sau serpi, tractionarea tesuturilor, manevre exploratorii sau interventionale, frecarea pielii, alimente si medicamente din cele mai diverse clase (Aspirina si antiinflamatoarele, antipireticele uzuale, anestezice locale sau generale, etc).

Diagnosticul mastocitozei sistemice este dificil si necesita colaborare interdisciplinara. Suspiciunea clinica trebuie confirmata prin diagnostic morfologic, imunohistochimic, biochimic si molecular pentru stabilirea criteriilor OMS, cat si pentru incadrarea in forma clinica de boala si excluderea unei afectiuni clonale hematologice non-mastocitare concomitente.

Criteriile OMS de diagnostic a mastocitozei sistemice presupun asocierea unui criteriu major si a unui criteriu minor sau asocierea obligatorie a 3 criterii minore.^{1,2}

Criteriu major:

1. Infiltrarea multifocala cu mastocite (≥ 15 celule agregate) in maduva osoasa hematogena si/sau intr-un

organ sau tesut extracutanat (agregatele sunt pozitive pentru coloratia imunohistochimica pentru triptaza sau cu albastru de toluidine) Confirmarea afectarii cutanate singurara nu reprezinta criteriu major de mastocitoza!

Criterii minore:

1. >25% mastocite cu aspect morfologic atipic (fusiform) in maduva hematogena sau tesut extracutanat;
2. Coexpresie CD25, CD117, CD2, la coloratia imunohistochimica sau prin flowcitometrie ;
3. Mutatia c-kit D816V detectata extracutanat, in sange sau maduva osoasa;
4. Nivelul triptazei serice > 20 ng/ml, persistent; anomalia nu este detectata daca se asociaza o afectiune hematologica clonala

Incadrarea in formele diferite de mastocitoza sistemica si necesitatea tratamentului se bazeaza pe doua categorii de semne, conform indicatiilor OMS^{1,2,3,8}

Semne B ("burden", corelate cu masa mastocitara)

- >30% mastocite in maduva hematogena si /sau triptaza serica >200ng/ml
- Maduva hematogena hipercelulara, cu semne de mielodisplazie sau mieloproliferare discrete, dar neindeplinind criteriile de diagnostic pentru afectiunile mentionate
- Organomegalie la examenul clinic sau imagistic, dar fara afectare functionala.

Semne C ("citoreductie", se coreleaza cu afectarea functionala organica din cauza infiltrarii cu mastocite patologice). Prezenta lor indica inceperea terapiei citoreductoare.

- Citopenii (neutrofile <1000/mm³ sau hemoglobina <10g/dl, sau trombocite <100000/mm³)
- Hepatomegalie cu afectare functionala, ascita, hipertensiune portal
- Splenomegalie cu hipersplenism'
- Afectare scheletala severa (osteoporoza, fractura patologica, osteolize)
- Malabsorbție, casexie.

Dovada infiltrarii organelor cu mastocite patologice se realizeaza prin biopsii. Se observa aglomerari de mastocite fuziforme, alungite, cu citoplasma hipogranulara. Confirmarea si evaluarea exacta a gradului infiltrarii mastocitare se face cu ajutorul coloratiilor speciale (albastru toluidine) si imunohistochimice pentru triptaza si CD117, iar pentru mastocitul neoplazic coloratia imunohistochimica pentru CD25 si CD2^{1,2}.

Prognosticul mastocitozei sistemice.

Depinde de : forma clinica, varsta la debut, prezenta si severitatea sindromului de activare mastocitara, prezenta semnelor C. De regula, formele indolente au prognostic bun. Exista posibilitatea progresiei catre forma agresiva. Prognosticul cel mai rezervat il au pacientii cu forme agresive, asocierea cu boli hematologice clonale, leucemia cu mastocite, varstnicii si pacientii cu hipoalbuminemie.

Optiuni terapeutice

Obiectivele principale ale tratamentului mastocitozei sistemice sunt imbunatatirea calitatii vietii si reducerea simptomelor . Profilaxia degranularii mastocitare se face prin administrarea continua a inhibitorilor H1 (cetirizine, loratadina, difenhidramina, hidroxizina) si H2 (ranitidina, cimetidina, famotidina). Profilaxia osteoporozei se realizeaza prin administrare de bifosfonati . In cazul in care antagonistii H1 si H2 nu controleaza manifestarile clinice se indica adausul stabilizatorilor de membrana mastocitara (cromoglicat), inhibitorii de pompa de protoni , pentru controlul manifestarilor digestive, sau cure scurte, tip pulsterapie cu corticoizi oral sau intravenos.

Tratamentul formelor agresive si a celor sistemice cu semne C

Nu exista un standard terapeutic sau curativ la ora actuala. Interferonul alfa , reprezinta prima linie terapeutică citoreductiva, ameliorand infiltrarea organelor; sunt preferate formele pegylate, atat pentru comoditatea administrarii cat si pentru riscurile minime de provocare a sindromului de activare mastocitar.^{8,10} Cea de a doua linie terapeutică citoreductiva este reprezentata de Cladribina, administrate pacientilor intoleranti sau rezistenti la interferon. Inhibitorii de tirozinkinaza indicati sunt Dasatinibul si Midostaurinul. Imatinibul nu actioneaza asupra mutatiei D816V, dar poate fi indicat in mastocitozele agresive care nu prezinta aceasta mutatie cat si in mastocitoza asociata cu hipereozinofilie PDGFR/FIP1L1 , dozele minimale de 100 mg/zi fiind eficiente, la fel cum se intampla si in cazul sindromului hipereozinofilic primar.⁸ Exista sperante de la inhibitorii nontirozinkinazici ai c-kit (rapamicina si analogii, Geldanamicina), sau de la anticorpii monoclonali antiCD25, dar doar in cadrul studiilor clinice. Pacientii tineri, cu forme agresive , pot fi chimiotratati agresiv, in scopul scaderii masei tumorale mastocitare totale . In viitor, se incearca gasirea unor metode care sa controleze proliferarea mastocitara, inclusiv posibilitatea includerii alotransplantului in strategia terapeutică.^{8,10}

CONCLUZII

Mastocitoza sistemică este o afecțiune heterogenă, cu manifestări clinice diverse și evoluție imprezvizibilă. Dificultatea diagnosticului este dublată de dificultatea terapiei și de obligativitatea colaborării în echipe multidisciplinare, pacientul cu mastocitoză fiind complex și dificil de manageriat.

Bibliografie:

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, Bain B, Akin C, Escribano L, Valent P- Mastocytosis, 54-61, in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed, 2008, IARC, edited by Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J.
2. Worobec A, Metcalfe D, chapt 88, pag 2054-2067- Systemic Mastocytosis in Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed, 2009, Lippincott Williams & Wilkins.
3. Molderings G, Brettner S, Homann J, Afrin LB- Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options, Journ of Hematology and Oncology, 2011, 4:10.
4. Swartz LB- Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders, Leuk Res. 2001, 25, 553-562.
5. Kuda H, Morinaga S, Shimoshata Y et al- Solitary mast cell tumour of the lung, Cancer, 1988, 61, 2089-2094.
6. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T et al- Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia line causing ligand independent activation of c-kit product.; J. Clin Invest. 1993, 92, 1736-1744.
7. Tefferi A, Lasho TL, Brockman SR, Elliott MA, Dispenzieri A, Pardanani A- A FIP1L1-PDGFRα and c-kit D816V mutation based clonality studies in systemic mast cell disease associated with eosinophilia; Haematologica, 2004, 89, 871-873.
8. Valent P, Sperr WP, Akin C- How I treat patients with advanced systemic mastocytosis- Blood, 2010, 116, 5812-5817.
9. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe D- Smouldering mastocytosis with slow progression; Int Arch. Allergy Immunol. 2002, 127(2), 137-139.
10. Quintas-Cardama A, Aribi A, Cortes J, Giles F, Kantarjian H, Vertovsek S- Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis; Cancer, oct 1, 2006, vol 107, no 7, 1429-1437.

E13. PLASMOCITOMUL SOLITAR - ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT.**Anca Bojan**

UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Institutul Oncologic “Ion Chiricuță” Cluj-Napoca

Plasmocitomul solitar reprezintă sub 10 % din neoplaziile plasmocitare și se caracterizează prin prezența unei tumori cu plasmocite monoclonale, localizate, fără interesare sistemică, ca în mielomul multiplu. Tumora cu plasmocite poate fi localizată la nivelul oaselor (plasmocitom osos), sau în țesuturile moi, în special în tractul digestiv și respirator superior. Plasmocitomul solitar este o afecțiune heterogenă, uneori se prezintă ca o leziune strict localizată, alteori progresează în 2-3 ani spre mielom multiplu.

Criteriile de diagnostic s-au modificat în ultimii ani. Examinările actuale au crescut precizia diagnosticului. Astfel, flow citometria multiparametrică și detectarea moleculară a lanțurilor ușoare și grele ale imunoglobulinelor permite evidențierea plasmocitelor monoclonale la pacienții la care acestea nu se pun în evidență prin microscopie optică. Datorită utilizării RMN, riscul diagnosticului greșit de plasmocitom solitar față de mielom multiplu este mult mai mic. Totuși, în plasmocitoamele solitare riscul progresiei spre mielom persistă în proporție de 40-50%.

Tratamentul de elecție este radioterapia locală cu sau fără excizie chirurgicală care asigură o rată înaltă de control local și o rată înaltă a supraviețuirii fără semne de boală și a supraviețuirii generale.

E14. LIMFOAMELE CEREBRALE: ACTUALITATI IN PATOGENEZA, DIAGNOSTIC SI TRATAMENT.**Anca Vasilache**

Institut Oncologic “Ion Chiricuta” Cluj Napoca

Interesarea SNC in LNH poate fi primara (limitata la parenchimul cerebral, compartimentul intraocular, nervii cranieni, leptomeninge, maduva spinarii) sau secundara (localizare concomitenta sistemica si SNC).

Limfomele cerebrale primare si secundare reprezinta o categorie de afectiuni care in ciuda progreselor din ultimii ani pun in continuare probleme atat in ceea ce priveste diagnosticul cat si strategia terapeutica si prognosticul.

Avand in vedere ca interesarile SNC in LNH sunt rare exista destul de putine date prospective/randomizate in ceea ce priveste strategia terapeutica; din acest motiv de multe ori tratamentul acestor forme particulare de limfoame este necorespunzator, in general asimilat celui al corespondentului sistemic, eventual cu terapie intratecala.

Lucrarea de fata isi propune o trecere in revista a datelor din literatura privind patogeneza, diagnosticul si strategia terapeutica a acestui tip de limfoame.

De asemenea prezentam o tentativa de elaborare a unui protocol de tratament si o expunere succinta a experientei serviciului nostru in ceea ce priveste diagnosticul, tratamentul si prognosticul limfoamelor cerebrale.

E15. LEUCEMIA ACUTA MIELOIDA LA PACIENTII VARSTNICI.

Andrei Coliță

UMF "Carol Davila", Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Colțea, București

Leucemia acuta mieloida (LAM) este o boala care afecteaza mai ales pacientii varstnici; peste o treime din pacientii nou diagnosticati au varsta de 75 de ani, iar varsta mediana la diagnostic este de 67 de ani.

LAM la pacientul varstnic are caracteristici biologice si clinice diferite fata de pacientii mai tineri ce determina o evolutie mai severa, exprimata printr-o rata de supravietuire la 5 ani de pana la 39% la pacientii < 65 de ani, care scade la valori de <2% in cazul pacientilor de peste 75 de ani.

In cazul pacientilor cu varste > 60 de ani, LAM apare frecvent secundar mielodisplaziei sau chimio-/radioterapiei administrate pentru alte boli maligne, iar celulele leucemice au caracteristici diferite fata de cele ale pacientilor tineri: expresie mai frecventa a antigenelor de imaturitate (ex. CD34), incidenta crescuta a anomaliiilor citogenetice cu prognostic sever, chimioresistenta determinata atat de expresia mai frecventa a glicoproteinei-P/MDR1 cat si de anumite profiluri specifice de expresie genica (de ex. inhibarea anumitor gene supresoare tumorale). La evolutia mai severa contribuie si o serie de factori specifici varstei: status de performanta scazut, disfunctii organice subclinice, comorbiditati asociate, rezerva medulara insuficienta cu toleranta scazuta la chimioterapia mielosupresoare.

Primul pas in initierea terapiei il constituie stabilirea capacitatii pacientului de a suporta terapia (pacient "in forma", vulnerabil sau fragil) pe baza statusului de performanta, scorului comorbiditatilor si a evaluarii geriatrice.

Optiunile terapeutice principale includ: chimioterapia intensiva (bazata pe combinatii de Ara-C si antraciline), agenti hipometilanti, doze reduse de Ara-C, terapii experimentale si tratamentul suportiv cu hidroxiuree si transfuzii.

Rezultatele mai multor studii arata ca schemele de chimioterapie intensiva, chiar si la pacienti de pana la 80 de ani, se pot insoti de rate de raspuns si supravietuire superioare comparativ cu tratamentul cu doze scazute sau paliative. Regimul cel mai utilizat este schema clasica "7+3". Rezultatele variaza mult in functie de tipul anomaliiilor citogenetice, varsta si atatus de performanta cu rate ale remisiunilor complete (RC) intre 20 - 60%. De-a lungul timpului au fost studiate variate modalitati de imbunatire a rezultatelor terapiei: unele studii au raportat ameliorarea ratei RC si supravietuirii prin cresterea dozelor de daunorubicina la pacientii cu functie cardiaca normala; alte studii au raportat rezultate superioare prin asocierea chimioterapiei cu acid retinoic (ATRA) sau gentuzumab ozogamicin sau folosirea clofarabinei.

Pacientii "fragili" care nu pot tolera chimioterapia intensiva sunt tratati cu scheme mai putin agresive: doze reduse de citarabina, agenti hipometilanti (azacitidine, decitabine) sau alte tratamente aflate in curs de evaluare: doze scazute de mercaptopurina acid valproic, gentuzumab ozogamicin sau clofarabina + doze reduse de citarabina.

Pentru pacientii varstnici care ating RC nu exista, in prezent, un standard de tratament postremisiune. Studiile publicate pana in prezent indica o supravietuire mai buna in cazul pacientilor care au putut fi supusi unui transplant allogeneic de celule stem hematopoietice cu intensitate redusa. In cazul pacientilor care nu au indicatie de transplant se recomanda tratament de "consolidare" folosind aceleasi medicamente cu care s-a obtinut RC, in doze reduse sau agenti hipometilanti. Pentru pacientii care au obtinut remisiunea cu agenti hipometilanti se indica, in general, continuarea acestui tip de terapie pe perioada nedefinita, pana la progresia

bolii.

In epoca actuala se recomanda ca cei mai multi pacienti varstnici sa primeasca un tratament antileucemic cu scopul de prelungire a supravietuirii si ameliorare a calitatii vietii. Alegerea conduitei terapeutice trebuie sa tina seama atat de stautusul clinic si comorbiditatile pacientului cat si de caracteristicile biologice ale bolii.

E16. DIAGNOSTICUL PRIN IMUNOFENOTIPARE ÎN LIMFOPROLIFERARILE CU DESCARCARE PERIFERICA (LIMFOMUL LEUCEMIZAT) - INDICAȚII, PARTICULARITĂȚI

Horia Bumbea

Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti

Limfoproliferarile cu descarcare leucemica se caracterizeaza prin limfocitoza in sangele periferic, care este semnul prezent in toate aceste cazuri. Diagnosticul limfocitozei implica, pe langa examenul clinic si anamnestic, ca prima abordare a pacientului, aplicarea unor metode care sa identifice natura limfocitelor, sa defineasca daca exista o expansiune limfocitara clonala, si tipul de limfocite.

Imunofenotiparea este astfel singura metoda care poate sa indeplineasca aceste criterii, si de aceea este metoda de electie necesara in diagnosticul acestor limfocitoze asociate descarcarii periferice limfomatoase si permite diferentierea de limfocitozele reactive (infectioase, congenitala, tabagica, etc)

Limfoamele care se insotesc de descarcare periferica sunt:

Limfoproliferari cu celula B:

- Limfomul cu celula mica limfocitic (SLL)
- Limfomul de manta
- Limfomul marginal splenic, MALT
- Limfomul folicular – rar

Limfoproliferarile cu celula T:

- Sindromul Sezary
- Lymphoma/leukemia a adultului cu celula T (ATLL)
- Limfomul cu celula T periferic - rar

Mecanismele de descarcare periferica ale limfocitelor clonale sunt probabil asociate cu prezenta sau nu a unor molecule de adeziune si de interactiunea cu micromediul celulei maligne. In aceste sens avem ca exemplu descarcarea masiva a limfocitului malign dupa terapia cu inhibitori de cai de semnalizare intercelulara care „scot” aceste celule din micromediul care le protejeaza. De asemenea, similitudinea semnalizarii intercelulare, de exemplu prin intermediul integrinei CD40 in limfoamele cu descarcare periferica si leucemia limfocitara cronica, sustine aceste mecanisme.

Identificarea limfoamelor cu celula B permite identificarea limfomului de manta, care coexprima CD5, si utilizarea markerilor patognomonici CD200 si CD23 permite diferentierea clara de LLC sau SLL, utilizand combinatia CD79b si CD43. Limfomul marginal (SMZL si MALT) nu exprima CD5 dar sunt identificabile prin imunofenotipul de limfocit de zona marginala / matur, limfomul splenic necesitand diferentierea de leucemia cu celule paroase, care are ca markeri specifici CD103 si CD25. Limfomul folicular se distinge prin coexpresia CD10 si bcl-2, dar necesita diferentierea de limfomul Burkitt si difuz cu celula mare, care in stadii avansate pot avea descarcare periferica.

Limfoproliferarile cu celula T sunt dificil de identificat, deoarece trebuiesc diferentiate de limfocitozele reactive, dintre care mononucleoza infectioasa poate determina chiar imunofenotip atipic, care insa este tranzitoriu.

Sindromul Sezary este definit prin prezenta a cel putin 1000 celule Sezary/mm³, de regula celule helper, iar ATLL are de regula imunofenotip de celula T helper memory, dar exista variante imunofenotipice diferite. Rar, putem avea descarcare periferica in alte limfoame T, care implica diferentierea de limfocitoze reactive.

Imunofenotiparea limfocitelor este o metoda facila si extrem de utila care este indicata astfel in analiza limfocitozelor si permite diagnosticul rapid si precis al limfoproliferarilor cronice.

E17. IMPLICATII PATOGENETICE SI TERAPEUTICE ALE VIRUSURILOR HEPATITICE IN LIMFOAMELE NON-HODGKIN.*Tőrők-Vistai Tünde*

Institutul Oncologic Ion Chiricuta Cluj-Napoca

Numărul virusurilor cunoscute ca având implicații patogenetice și terapeutice în limfoame a crescut considerabil în ultimii ani. Unele dintre aceste virusuri au efect oncogenic direct, ca de exemplu virusul Epstein-Barr, virusul limfotropic uman-1 sau herpesvirusul-8, în timp ce alte virusuri cauzează limfoame datorită stimulării antigenice cronice (de exemplu virusul hepatitic C) sau datorită imunodeficienței asociate infecției virale, cum este cazul virusului imunodeficienței umane. Pe lângă rolul patogenetic, aceste infecții virale au și implicații terapeutice majore. Tratamentul limfoamelor asociate cu infecții virale este dificil datorită riscului de reactivare în urma tratamentului imunosupresiv, putând conduce la afectare organică severă (de exemplu hepatita fatală în urma reactivării virusului hepatitic B sau C), cauzând de multe ori reducerea dozelor de chimioterapie sau chiar întreruperea tratamentului. Acești pacienți trebuie monitorizați atent și tratamentul antiviral trebuie asociat chimioterapiei. În unele limfoame indolente, cum este cazul limfomului splenic de zonă marginală asociat cu hepatită cronică C, tratamentul antiviral singur poate conduce la regresia limfomului. Recunoașterea acestor categorii de limfoame este importantă deoarece managementul corect al lor poate îmbunătăți supraviețuirea pacienților.

Cuvinte cheie: limfom non-Hodgkin, virusuri, reactivare, chimioterapie

SECTIUNEA HEMATOLOGIE CLINICA SESIUNE TRANSPLANT MEDULAR

T1. ABORDAREA INTEGRATA A PACIENTILOR CU LEUCEMIE ACUTA IN CENTRUL DE HEMATOLOGIE SI TRANSPLANT MEDULAR AL INSTITUTULUI CLINIC FUNDENI – EXPERIENTA DIN ULTIMII 2 ANI.

Bogdan Ionescu, Daniel Coriu, Maria Camelia Stancioaica, Alexandra Ghiaur, Alina Tanase, Zsofia Varady

Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Identificarea pacientilor candidati pentru transplant allogeneic de CSP se realizeaza in functie de rezultatul urmatoarelor investigatii: biologia moleculara, examenul citogenetic, raspunsul la chimioterapia standard. De asemenea, alti factori de risc ce vor influenta decizia terapeutica sunt varsta, comorbiditatile si statusul de performanta al pacientilor. Desi alloTMO reprezinta cea mai importanta parte a consolidarii remisunii complete in leucemia acuta, beneficiul sau poate fi limitat uneori de NRM (non-relapse mortality).

In aceasta lucrare, au fost prelucrate date ale pacientilor cu leucemie acuta admisi in centrul nostru in perioada 2013-2015, realizandu-se o stratificare pe grupe de varsta: (18;59 ani) si respectiv peste 59 ani, dar și in functie de grupa prognostica. Ulterior, s-a discutat situatia pacientilor cu leucemie acuta (n=29, LAM- 16, LAL-13) care au efectuat transplant de CSP in clinica noastra, analizandu-se relatia intre supravietuirea globala (OS)/supravietuirea libera de boala si urmatorii parametri: timpul de la diagnostic pana la efectuarea transplantului, regimul de conditionare folosit, reactia de grefa contra gazda acuta/cronica, tipul de transplant allogeneic inrudit vs neinrudit, ziua de grefare. S-a constatat ca 62% din pacienti (72%-LAM, 28%-LAL) sunt in viata la momentul studiului, majoritatea au avut un regim de conditionare mieloablative, principalele complicatii post-transplant fiind de natura infectioasa.

Lucrarea de fata evidentieaza cateva aspecte esentiale in diagnosticul si mai ales tratamentul leucemiei acute: importanta efectuării in timp real a allo-TMO (durata de timp de la diagnostic pana la transplantul de CSP), monitorizarea bolii minime reziduale (mai ales in cazul leucemiei acute limfoblastice) pre-transplant, diferentele intre regimurile de conditionare utilizate.

Cuvinte cheie: leucemia acuta mieloida, transplant hematopoietic allogeneic, regim de conditionare de intensitate redusa, regim mieloablative.

T2. EXPERIENTA PRIMILOR DOI ANI IN TRANSPLANTUL ALLOGENEIC NEINRUDIT LA INSTITUTUL CLINIC FUNDENI.

Varady Zs*, Tanase A*, Marculescu A*, Constantinescu I*, Dutescu M, Dragomiristeanu A**, Coriu D****

* Clinica pentru Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni Bucuresti

** Registrul National al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice, Bucuresti

Una din cele mai importante etape ale unui allotransplant de celule stem neinrudit este identificarea unui donator compatibil HLA. La pacientii cu indicatie de allotransplant care nu au donator familial compatibil, Registrul National al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice (RNDVCSH) ofera cautarea unui donator neinrudit.

Institutul Clinic Fundeni a inceput activitatea de transplant allogeneic de la donator neinrudit din 2013. Prezentarea cuprinde primii doi ani de activitate in acest sens (iulie 2013 – iulie 2015). In aceasta perioada in institutul nostru s-au efectuat 29 de proceduri de allotransplant neinrudit la pacienti adulti. Distributia diagnosticelor a fost urmatoarea: LAM (9), LGC (7), LAL (B, Ph+, T si bifenotipic) (8), aplazii medulare severe (3) si SMD-AREB (2). Media de varsta a fost de 37,7 ani (20-61). Saptesprezece pacienti au gbeneficiat de regim de conditionare mieloablative de tip BuCyATG. Patrusprezece pacienti au avut donatori compatibili 10/10 HLA, iar 15 au avut donatori cu un mismatch (alelic sau antigenic). Mortalitatea legata de procedura de transplant (TRM) a fost de 4/29 adica 13,79% iar un pacient a murit la 5 luni de la transplant din cauza recaderii bolii de baza. OS=82,7%.

Primele 29 cazuri de allotransplant neinrudit la pacienti adulti din centrul nostru s-au comparat cu primele

29 cazuri de allogrefe inrudite efectuate la noi in perioada iunie 2004 – februarie 2010, cand distributia diagnosticelor a fost: LAM (14), LGC (1), LAL (B si bifenotipic) (7), aplazii severe (2), metaplazie mieloida (2) si boala Hodgkin (3). Supravietuirea medie fiind 30,5 luni (11 zile – 11 ani) iar 27,5% sunt supravietuitorii, TRM fiind de 48,2%.

T3. PROVOCĂRI ÎN IMPLEMENTAREA UNUI IDENTIFICATOR GLOBAL AL DONATORILOR ÎNREGISTRAȚI (GRID).

Aurora Dragomirișteanu, Laurian Arghișan

Registrul Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice (RNDVCSH)

Acest document face o trecere în revistă a provocărilor cu care se confruntă organizațiile profesionale în efortul lor de a dezvolta o standardizare la nivel mondial pentru codificarea și etichetarea produselor de terapie celulară, pentru a asigura trasabilitatea și a reduce riscul de identificării eronate atât pentru donatori cât și pentru donațiile lor, datorate lipsei de unicitate globală a identificatorilor.

- La nivelul Uniunii Europene, conform prevederilor Art. 10 din Directiva 2006/17/UE, din 2014 este obligatorie utilizarea unui Codul Unic European (CUE) pentru asigurarea trasabilității produselor terapeutice utilizate în procedurile de transplant. În septembrie 2015, a fost aprobat proiectul comun UE denumit VISTART - "Vigilență și Inspecție pentru Siguranța Transfuziei, Reproducere Asistată și Transplant", proiect în care Agenția Națională de Transplant și Registrul Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice fac parte din consorțiu. Sarcina acestui consorțiu este de a oferi suport și asistență tehnică Autorităților Competente din domeniul transplantului de celule și țesuturi precum și Centrelor de Țesuturi de la nivelul UE, în punerea în aplicare a CUE împreună cu standardul ISBT128, pentru țesuturi și celule. Fiecare centru de transplant, laborator de testare HLA, centru de prelevare, centru de donatori, ar trebui să utilizeze un cod unic pentru fiecare produs de celule stem hematopoietice prelevat în statele membre UE sau importat în țările UE.

- Toate organismele de acreditare a unităților sanitare din domeniul transplantului de celule și țesuturi (AABB, JACIE, FACT și WMDA), în vederea acreditării solicită acestora (Centrelor de Țesuturi) să utilizeze terminologia standard ISBT 128 și să aibă un plan de punere în aplicare a ISBT 128. Standardizarea la nivel mondial, folosind ISBT 128 este esențială pentru a asigura în condiții de siguranță și fiabilitate trasabilitatea la nivel internațional pentru un număr mare de produse de terapie celulară care sunt distribuite dincolo de frontierele naționale.

- În acest context, Asociația Mondială a Donatorilor de Măduvă (WMDA) are un memorandum de înțelegere cu ICCBBA pentru a stabili și administra lista organizațiilor din domeniul care vor emite Identificatorul Global al Donatorilor Înregistrați (GRID) și să sprijine dezvoltarea de documente standardizate asociate acestei activități. Reprezentanții WMDA și ICCBBA au lucrat împreună pentru a dezvolta structura GRID. Scopul proiectului este de a crea un sistem care să atribuie un identificator unic global pentru potențialii donatori de celule stem hematopoietice înregistrați. Având în vedere caracterul global al activității desfășurate de Registrele donatorilor de celule stem hematopoietice, este nevoie la nivel global de un sistem de identificare unic al potențialilor donatori care să faciliteze comunicarea și să prevină erorile în identificarea donatorilor. În acest sens, pentru GRID a fost dezvoltat un format electronic standard pentru cititoarele de coduri care poate fi utilizat de către sistemele electronice de control ale procesului, precum și un format standard pentru versiunea care poate fi citită direct.

WMDA a constituit un grup de lucru pentru implementarea GRID al cărui scop este de a asista dezvoltarea și punerea în aplicare a acestui concept în cadrul comunității donatorilor neînrușiți. Acesta va oferi sprijin și îndrumare organizațiilor interconectate care vor emite identificatoare globale ale donatorilor înregistrați, cu privire la toate aspectele operaționale ale implementării GRID.

Cuvinte cheie: standardizare globală, codificare, etichetare, donatori neînrușiți, transplant de la donator neînrușit de celule stem hematopoietice

T4. TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE IN SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE ACUTE LA COPIL.

Anca Colita¹, Ana Maria Bica¹, Cristina Zaharia¹, Letitia Radu¹, Mirela Asan¹, Anca Gheorghe¹, Catalin Serban¹, Alexandra Marculescu¹, Carmen Calugaroiu¹, Ileana Constantinescu¹, Ana Moise¹, Monica Dutescu², Aurora Dragomiristeanu³, Ligia Barbarii⁴, Carmen Constantinescu¹, Constantin Arion¹

¹Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

²Institutul National de Hematologie Transfuzionala, Bucuresti

³Registrul National al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice, Bucuresti

⁴Institutul National de Medicina Legala "Mina Minovici", Bucuresti

Introducere. Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) reprezinta o solutie terapeutica standard in leucemiile acute mieloblastice (LAM) cu risc crescut in prima remisiune completa, in toate LAM in a 2a remisiune completa si reprezinta singura optiune terapeutica, potential curativa, pentru leucemiile mielomonocitare cronice juvenile (LMMCJ).

Obiective. Evaluarea indicatiilor si rezultatelor TCSH in LAM si LMMCJ efectuate in Clinica de Pediatrie a I.C. Fundeni

Pacienti si metoda. Am realizat un studiu retrospectiv care a inclus toti pacientii care au fost transplantati sau monitorizati posttransplant in Clinica de Pediatrie Fundeni in perioada 2001-2015. Indicatia de transplant s-a stabilit in conformitate cu recomandarile EBMT (European Group for Bone and Marrow Transplantation). Pacientii cu LAM au primit protocol de conditionare standard BuCY, iar pacientii cu LMMCJ au primit conditionare BuCyMel. Profilaxia reactiei de grefa contra gazda s-a realizat cu Ciclosoprina (CSA) si metotrexat (MTX) in cazul allogrefelor de la donator familial si cu CSA, MTX si globulina antitimocitara (ATG) in cazul grefelor de la donator neinrudit. Toti pacientii au primit profilaxie antibacteriana, antifungica si antivirala conform protocolalelor interne. Evaluarea posttransplant s-a realizat prin teste hematologie, biochimice, monitorizarea infectiilor virale; monitorizarea chimerismului prin teste STR (short tandem repeats) s-a realizat in ziua +30, +60, +90 la INML "Mina Minovici". Evaluarea reactiei de grefa contra gazda acuta s-a realizat cu scorul IBMTR, iar pentru forma cronica s-a utilizat scorul NIH.

Rezultate. Lotul de studiu a cuprins 14 copii cu varste intre 10 luni si 15 ani, raport F/B=7/7, care au avut ca si indicatie de transplant: LAM RC1 – 5 cazuri, LAM RC2 – 4 cazuri, LMMCJ – 4 cazuri, SMD- AREB-t – 1 caz. Donatorii au fost in 12/14 cazuri cu compatibilitate 10/10 si 2/14 cazuri cu compatibilitate 9/10. In 11 cazuri au fost utilizati donatori familiari compatibili si in 3 cazuri s-au utilizat donatori din registru. Sursa de celule stem hematopoietice a fost sangele periferic 10/14, maduva osoasa 3/14 si maduva osoasa + cordon ombilical 1/14. Toti pacientii au grefat dupa 12-20 zile, fara a prezenta complicatii infectioase severe in primele 30 de zile. Testele de chimerism au aratat prezenta 100% celulelor de la donator la 13/14 pacienti, inca din ziua 30 posttransplant. Evolutia ulterioara a fost complicata cu infectii virale severe in 4 cazuri (CMV, BKV, HHV6) si aparitia reactiei de grefa contra gazda in 6 cazuri. Opt pacienti sunt in viata, cu stare clinica foarte buna, cu perioada de urmarire intre 6 luni si 14 ani. Sase pacienti au decedat: 1 caz recadere dupa 2 ani, 3 cazuri – reactie de grefa contra gazda, 1 caz encefalita CMV, 1 caz – pneumonie de aspiratie.

Discutii/concluzii. Transplantul de celule stem hematopoietice reprezinta o solutie terapeutica pentru copii cu LAM/LMMCJ in prima sau a 2a remisiune, asociata cu o rata de supravietuire mai ridicata decat chimoterapia standard. Principalele complicatii care pot determina decesul pacientului sunt infectiile virale severe si dezvoltarea reactiei de grefa contra gazda.

T5. INFECTIILE VIRALE POSTTRANSPLANT ALLOGENEIC DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE - EXPERIENTA CENTRULUI DE TRANSPLANT MEDULAR TIMISOARA.

Ada Balan¹, Anca Isac¹, C. Jinca², Andrada Oprisoni², Andreea Pascalau¹, Smaranda Arghirescu², Margit Serban¹

1- Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii "Louis Turcanu" Timisoara, Romania

2- Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" Timisoara, Romania

Introducere: Infectiile virale continua sa influenteze negativ prognosticul transplantului allogeneic de celule stem hematopoietice (TCSH). In ultimii ani, terapia preemptiva ghidata de rezultatele monitorizarii moleculare,

a reusit sa reduca incidenta si severitatea bolilor virale amenintatoare de viata. In consecinta, ne-am propus sa analizam incidenta si evolutia reactivarilor virale post TCSH allogeneic precum si siguranta si eficacitatea abordarilor terapeutice preemptive.

Material si metode: Intr-un studiu prospectiv, am inclus toate procedurile de TCSH (n=58), efectuate intre Ianuarie 2008 si Decembrie 2014 in Centrul de Transplant Medular Timisoara, Romania. Profilaxia antivirala a constat in administrarea de Aciclovir (n=55; 94.82%), in timp ce 3 pacienti (5.17%) considerati ca avand risc crescut de reactivare a CMV, au beneficiat de profilaxie cu Ganciclovir (GCV). RT-PCR cantitativ, saptamanal sau o data la doua saptamani, a fost efectuat din sangele periferic pentru membrii familiei Herpesviridae (HSV1, HSV2, CMV, EBV, VZV, HHV-6 si HHV-7), si din urina pentru virusul polyoma-BK. Valorile incarcaturilor virale la care s-au instituit masuri terapeutice preemptive au fost urmatoarele: 500 copii/mL pentru CMV, 1000 copii/mL pentru EBV si HHV-6, pozitivarea RT-PCR (100 copii/mL) pentru restul virusurilor familiei Herpesviridae si polyoma-BK.

Rezultate: CMV a fost cel mai frecvent incriminat agent patogen, cu o rata de reactivare de 27.58%. Rezultatele terapiei cu GCV au fost urmatoarele: clearance-ul viremiei CMV dupa o medie de 25 zile, rata scazuta de recurenta a reactivarii CMV (18.75%) si o frecventa relativ crescuta a neutropeniei indusa de tratamentul cu GCV (37.5%). Reactivarea HHV-6 a fost observata la 10.34% din procedurile de TCSH si a raspuns favorabil la terapia preemptiva cu GCV (administrata datorita reactivarii concomitente a CMV), cu exceptia unui pacient care a necesitat administrarea de Foscarnet. EBV a fost detectat prin RT-PCR in 13.79% din procedurile de TCSH, toti pacientii cu reactivare EBV raspunzand la reducerea imunosupresiei, fara a necesita administrare de Rituximab. Polyoma-BK s-a pozitivat in urina a 19 pacienti (32.75%) dupa o perioada medie de 43.69 ± 36.47 zile post administrarea celulelor stem hematopoietice, 10 dintre acesti pacienti (52.63%) dezvoltand cistita hemoragica cu polyoma-BK. Tratamentul suportiv administrat a negativat polyoma-BK in urina la 89.47% din pacientii cu virurie. Concluzii: Niciunul dintre pacientii inclusi in studiul nostru nu a dezvoltat boli virale prin membrii familiei Herpesviridae. Desi rezultatele studiului nostru sunt limitate de numarul mic de pacienti analizati, ele contribuie la stabilirea importantei, eficacitatii si sigurantei terapiei antivirale preemptive post TCSH, in cadrul managementului complex al pacientului transplantat allogeneic.

T6. ANALIZA RETROSPECTIVA A REZULTATELOR AUTOTRANSPLANTULUI MEDULAR IN MIELOMUL MULTIPLU: EXPERIENTA UNUI SINGUR CENTRU PE 137 PACIENTI.

Daniel Coriu, Sofia Varady, Alina Tanase, Oana Craciun, Laura Stefan, Alexandra Marculescu, Carmen Calugaroiu, Monica Popescu, Sorina Badelita

Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Conform ghidurilor terapeutice actuale, autotransplantului medular (ASCT) este o procedura standard in prima linie de tratament pentru pacientii tineri sub 65 ani. In Institutul nostru ASCT este o procedura de rutina inca din 2002. Acest studiu este o analiza retrospectiva a rezultatelor obtinute pe un lot de 137 pacienti care au efectuat ASCT. Studiu a fost realizat pentru pacientii transplantati in perioada 2003 – 2014 si au fost inclusi numai pacientii despre care am avut informatii complete.

Rezultate si discutii: Majoritatea pacientilor au avut varsta ≤ 65 ani si doar 3 pacienti au avut varsta peste 65 de ani (pana in 70 ani). Distributia pe sexe a fost aproximativ egala. In ceea ce priveste terapia efectuata pretransplant, mare parte din pacienti au primit terapie bazata pe Bortezomib (VelDex, CyBorD, PAD, VTD) sau tip VAD (in mare parte pacientii din primii ani). Timpul median de la diagnostic si pana la recoltarea celulelor stem hematopoietice (CSH) a fost de 7 luni. Timpul median de la recoltare CSH pana la procedura de transplant a fost de 5 luni. Raspunsul la tratament inainte de ASCT a fost: remisiune partiala (PR) pentru 68 pacienti (50%), \geq VGPR pentru 34 pacienti (24,81%), CR+nCR pentru 29 pacienti (21,16%). La 100 zile post autotransplant imbunatatirea raspunsului a fost obtinuta la 23 pacienti (16,8%). Astfel, 10 pacienti (7,3%) au trecut de la PR la VGPR, 9 pacienti (6,6%) de la PR la CR iar 4 pacienti (2,9%) de la VGPR la CR. Supravietuirea globala (OS) mediana a fost de 77 luni. In ceea ce priveste supravietuirea libera de progresie (PFS) aceasta a avut o mediana de 32 luni. Rezultatele obtinute pentru OS si PFS sunt comparabile cu cele publicate in literatură, dar supravietuirea libera de evenimente (EFS) post ASCT a fost de numai 12 luni - la jumătate fata de cea raportata in alte studii. O explicatie ar fi intervalul lung de timp intre diagnostic si recoltare CSH, respectiv intre recoltare si transplant. Posttransplant, 23% din pacienti au decedat avand o supravietuire mediana de 44 luni.

Concluzie: ASCT este o procedura standard care se poate efectua în România cu rezultate comparabile cu cele din alte centre internaționale.

This work was supported by the grant CEEEX 74/2006 and CEEEX 48/2005 from the Romanian Ministry of Research and Technology

T7. EXPERIENȚA CLINICII DE TRANSPLANT MEDULAR TÂRGU MUREȘ ÎN TRANSPLANTUL AUTOLOG AL MIELOMULUI MULTIPLU.

Benedek István, Benedek Lázár Erzsébet, Köpeczi Judit Beáta, Kakucs Enikő, Jakab Szende
Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg Mures

Prezentăm în lucrarea de față experiența Clinicii de Hematologie și Transplant Medular Târgu Mureș în transplantul autolog unic și/sau dublu al mielomului multiplu pe o perioadă de 10 ani. În lucrarea de față punem accent deosebit pe metodologia clinicii cu privire la mobilizarea bolnavilor cu multiple linii de tratament citostatic prealabile, planificarea primului respectiv celui de al doilea transplant în funcție de nevoie în caz de recădere și pe metodele de menținere pentru prevenirea recăderii în mielomul multiplu.

T8. ACTIVITATEA DIN PRIMELE 18 LUNI ÎN COMPARTIMENTUL DE TRANSPLANT MEDULAR DIN CADRUL SPITALULUI CLINIC COLTEA.

Andrei Colita, Cecilia Ghimici, Raluca Manolache, Madalina Oprea, Doina Barbu, Florentina Gradinaru, Andrei Turbatu, Anca Roxana Lupu
Clinica Hematologie Coltea, Bucuresti

Compartimentul de Transplant Medular din cadrul Spitalului Clinic Coltea a fost acreditat din aprilie 2013 și funcționează în cadrul Programului național de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană începând cu anul 2014.

Primul transplant a fost efectuat în decembrie 2013 din fonduri proprii, restul după obținerea finanțării din Programul național.

Până la 1 iulie 2015 au fost recoltate celule stem hematopoietice periferice de la 28 de pacienți dintre care la 22 s-a efectuat transplantul autolog de celule stem periferice.

Recoltarea celulelor stem periferice s-a efectuat prin afereza, inițial în cadrul Institutului Clinic Fundeni utilizând mașina Cobe Spectra (primele 2 cazuri) și ulterior în compartimentul nostru cu echipament Optia Spectra.

Pacienții la care s-a efectuat afereza au diagnosticul de mielom multiplu (MM) în 13 cazuri și limfoproliferari în 15 cazuri: limfom Hodgkin (LH) - 9 cazuri, limfom non-Hodgkin (LNH) - 6 cazuri.

Regimurile de mobilizare au constat în ciclofosfamida asociată cu filgrastim pentru cazurile cu MM și din DHAP, IGEV sau Etoposid asociate cu filgrastim pentru pacienții cu limfoame. Într-un caz LNH, tratat cu multiple linii de chimioterapie și radioterapie s-a asociat Plerixafor. Într-un alt caz de LNH, cu alergii la filgrastim, mobilizarea s-a efectuat cu regim IGEV fără adaos de factor de creștere, dar cu asociere de Plerixafor în seara anterioară aferezei. Numărul de celule CD34 recoltate/afereza a variat între 2,014 și 19,3 x 10⁶/kg. Crioprezervarea grefoanelor s-a realizat în Banca de Celule Stem a Institutului Clinic Fundeni.

Pacienții la care s-a efectuat autotransplantul (22) diagnosticul a fost de MM în 10 cazuri, LH - 9 cazuri, LNH - 3 cazuri.

Regimurile de condiționare au fost Melfalan 200 pentru cazurile cu mielom și respectiv BEAM pentru pacienții cu limfom. Grefoanele infuzate au avut celularitate între 2,57 și 19,3 x 10⁶ celule CD34+/kg, iar durata mediană de grefare a fost de 11 zile pentru neutrofile și 14,5 zile pentru trombocite.

Durata de urmărire a cazurilor variaza între 15 și 565 de zile. Dintre pacienții transplantați 21 sunt în viață, câte 2 cazuri cu MM și respectiv cu LH au recăzut, iar într-un caz de LNH a fost depistată a 2-a neoplazie; restul de 16 cazuri sunt în remisiune continuă.

T9. TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE IN LIMFOAMUL CU CELULE T HEPATOSPLENIC: STUDIU RETROSPECTIV AL EBMT LYMPHOMA WORKING PARTY.

Alina Tanase^{1,2}, Norbert Schmitz^{1,3}, Harald Stein⁴, Ariane Boumendil¹, Herve Finel¹, Luca Castagna⁵, Didier Blaise⁵, Noël Milpied⁶, Gulsan Sucak⁷, Anna Sureda^{1,8}, Kirsty Thomson⁹, Elizabeth Vandenberghe¹⁰, Antonin Vitek¹¹, Peter Dreger^{1,12} on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT

¹EBMT Lymphoma Working Party, Paris, France

²Fundeni Hospital, Bucharest, Romania

³Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg,, Germany

⁴Pathodiagnostik Berlin Komturstrasse 58-62 · 12099 Berlin

⁵Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

⁶CHU Bordeaux, Bordeaux, France

⁷Gazi Universitesi Tip Fakultesi, Ankara, Turkey

⁸Servei d' Hematologia, Institut Catala d'Oncologia- Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Spain

⁹University College London Hospital, London, United Kingdom

¹⁰St. James`s Hospital, Dublin, Ireland

¹¹Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic

¹²Department of Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Limfomul hepatosplenic cu celule T (HSTL) este un subtip rar și extrem de agresiv de limfom cu celule T periferice (PTCL). Deși au fost descrise cazuri izolate de transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) pentru HSTL, o analiza structurata a eficacitatii TCSH autolog sau alogen în HSTL nu a fost publicata pana la acest studiu.

Obiectivul acestui studiu a fost de a analiza rezultatele transplantului alogen (alloHSCT) sau autolog HSCT (autoHSCT) la pacienti cu HSTL.

Studiul a fost multicentric, retrospectiv si a inclus pacienți de 18 ani sau peste, cu histologie γδHSTL verificata, care au suferit alloHSCT sau autoHSCT intre ianuarie 2004 si ianuarie 2013 și au fost raportate catre Societatea Europeana de transplant de maduva (EBMT). Datele despre pacient, boala de baza și transplant au fost colectate prin formularul MED-A. 76 de pacienti au fost identificati în baza de date EBMT. Informații suplimentare, obtinute la cerere de la centrele de transplant, au fost furnizate la 36 de ei. Unsprezece dintre acestia au fost exclusi după revizuirea examenului histopatologic; 25 de pacienti au constituit eșantionul final al studiului (alloHSCT 18, autoHSCT 7). Cu o urmarire mediana de 36 de luni, 2 pacienți au recazut după alloHSCT, rezultând o supravietuirea fara progresia bolii la 3 ani de 48%.

Acest studiu arata ca alloHSCT poate oferi controlul bolii pe termen lung la pacientii cu limfom hepatosplenic cu celule T. Dovezile preliminare sugereaza ca reactia de greță versus limfom contribuie la eradicarea bolii în acest subgrup de limfoame, altfel inevitabil fatale.

T10. REZULTATUL TRANSPLANTULUI AUTOLOG LA UN CAZ DE LIMFOM MALIGN NON HODGKIN CU CELULE T STADIUL III ASOCIAT CU UN PSORIASIS EXTINS REFRACTAR LA TRATAMENT.

Benedek Lázár Erzsébet, Benedek István, Köpeczi Judit Beáta, Kakucs Enikő, Jakab Szende
Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg Mures

Lucrarea prezintă rezultatul transplantului autolog la un caz de Limfom malign non Hodgkin cu celule T std III B asociat cu in psoriasis extins refractar la tratament. Psoriasisul ca boală imună nu are indicație de transplant autolog dar dorim să prezentăm cazul la care am obținut rezultate bune cu intrarea în remisie a limfomului și cu redresarea totală a psoriasisului la un bolnav la care a existat concomitent cele două afecțiuni.

T11. HAPLOTRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE – O ALTERNATIVA PENTRU PACIENTII FARA DONATOR VOLUNTAR COMPATIBIL; O PREMIERA IN ROMANIA - PREZENTARE DE CAZ.

Alina Tanase¹, Alexandra Marculescu¹, Alexandru Bardas¹, Ciprian Tomuleasa², Zsofia Varady¹, Oana Craciun¹, Laura Stefan¹, Carmen Calugaroiu¹, Monica Dutescu³, Anca Gheorghe¹, Serban Catalin¹, Ileana Constantinescu¹, Carmen Orban¹

¹Institutul Clinic Fundeni, Centrul pentru Transplant Medular

²Universitatea de Medicina si Farmacie Cluj Napoca

³Institutul National de Hematologie Transfuzionala, Bucuresti

Transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) reprezinta o metoda standard de tratament pentru diferite afectiuni maligne si nonmaligne, efectuandu-se peste 30000 de HSCT in fiecare an in Europa de Vest. Doua treimi din pacientii care necesita un HSCT nu au un donator HLA compatibil disponibil, un donator voluntar, neinrudit, identificandu-se in 50-60% din cazuri. Donatorii haploidentici - parinti, copii si frati 50% compatibili – sunt alternative de donator pentru acesti pacienti la care nu se gaseste un donator. Rezultatele haplotransplantului folosind Ciclofosfamida posttransplant s-au imbunatatit in ultimii ani si sunt comparabile cu cele ale transplantului de la donator neinrudit. Aceste rezultate incurajatoare au determinat ca aceasta procedura sa se extinda in intreaga lume.

In aceasta lucrare, prezentam cazul unei paciente de 33 de ani, care a efectuat haplotransplant dupa ce a recazut dupa mai multe regimuri de chimioterapie, inclusiv dupa autotransplant de celule stem hematopoietice. Acesta procedura de haplotransplant efectuata cu success (pacienta in remisiune completa, PET negative la 8 luni posttransplant), reprezinta o premiera pentru hematologia clinica in Romania.

SECTIUNEA HEMATOLOGIE CLINICA SESIUNE COMUNICARI

C1. BIOCONJUGATE DIN NANOPARTICULE DE AUR CA SI AGENTI DE CONTRAST PENTRU RECUNOASTEREA CELULELOR MALIGNI SI AGENTI DE LIVRARE AI INHIBITORILOR DE TIROZIN KINAZE IN LEUCEMIA ACUTA MIELOIDA.

C. Tomuleasa (1,2), Ioana Berindan-Neagoe (1,2), Sanda Boca-Farcau(1,3), Timea Simon(3), Sorina Suarasan(3), Sonia Selicean (2), G. Gafencu (2), Ioana Finc (2), M. Zdrenghea (1,2), C. Berce (2), B. Petrushev(3), S. Astilean (3), Delia Dima (1), Mariana Patiu(1,2), Anca Bojan (1,2), A.Cucuianu (1,2)

(1) Departamentul de Hematologie, Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, România.

(2) Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, România

(3) Centrul de Bionanofonică și Microscopie Laser, Institutul de Cercetări Interdisciplinare în Bio- Nano-Științe și Facultatea de Fizică, Universitatea Babes-Bolyai, Cluj-Napoca, România.

Introducere

Nanoparticulele de aur sunt intens valorificate în aplicațiile biomedicale datorită modului simplu de obținere și a potențialului biocompatibil. Reducerea dimensiunii nanoparticulelor facilitează încorporarea în sistemele biologice. Cu toate acestea, nanoparticulele gazelor nobile prezintă proprietăți optice unice caracterizate prin starea de excitație a așa numitelor rezonanțe plasmonice de suprafață localizate (LSPR) din zona vizibilă spre zona infraroșu (NIR) a spectrului electromagnetic care facilitează detecția acestora in vivo folosind tehnici inovative și non-invazive ca și spectroscopia Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS). O aplicație recentă a nanoparticulelor este utilizarea lor pentru descoperirea de noi entități moleculare farmacologice, care sunt transportate la locuri țintă din organism, în vederea maximizării raportului terapeutic și minimizarea efectelor secundare.

Metode

Având în vedere proiectarea unui agent terapeutic specific, individualizat care se bazează pe proprietăți nanoparticulă-structură, s-au sintetizat nanoparticule de aur cu diferite răspunsuri plasmonice (de la Vis la NIR), particulele sunt conjugate fie cu fluorofori () pentru imagistică sau cu medicamente anti-leucemice (quizartinib, midostaurin, sorafenib, lestauritinib) pentru efecte terapeutice. Particulele conjugate au fost caracterizate prin microscopia de transmisie electronică, spectroscopia de absorbție UV-Vis-NIR, difuzia luminii dinamice, potențial zeta, fluorescență și/sau spectroscopie Raman amplificată de suprafață (SERS), fiind găsite în interiorul celulelor stabile biochimic și detectabile. Pentru a evidenția efectele nanoparticulelor asupra liniilor celulare s-au folosit teste precum MTT, numărarea celulelor, analiza ciclului celular și apoptoza.

Rezultate

O condiție necesară pentru orice agent terapeutic în vederea aplicării in vivo este compatibilitatea cu țesutul normal din apropierea zonei tumorale, efectele biologice (proliferare și citotoxicitate) a nanoparticulelor conjugate sunt evidențiate pe linia celulară OCI-AML (leucemie acută mieloidă) și THP-1 (leucemie monocitară umană). Testele comparative dintre nanoparticulele non-conjugate și conjugate prezintă o dependență directă a citotoxicității și a caracteristicilor morfologice. S-a observat că quizartinib, lestauritinib și sorafenib prezintă un efect in vitro îmbunătățit a conjugării cu nanoparticulele de aur.

Concluzii

Rezultatele evidențiază potențialul spectroscopiei asupra nano-conjugatelor care sunt folosite ca instrumente de imagistică ultra-sensibile pentru identificarea celulelor canceroase și vehicule transportoare de medicamente pentru nanoterapia cancerului.

C2. EVALUAREA IN VIVO A POTENTIALULUI MEDULATOXIC DAT DE NANOPARTICULELE DE AUR UTILIZAND SOARECI CRL: CD1(ICR).

C Berce (1,2), Valentina Pileczki (1), B Petrushev (2), C Tomuleasa (2), Delia Dima (1), G Gafencu (2), M Zdrenghea (1,2), Ioana Finc (1,2), Mariana Patiu (1,2), Anca Bojan (1,2), A Cucuianu (1,2)

(1) Departamentul de Hematologie, Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, România.

(2) Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu", 8 Victor Babeș, 400012 Cluj-Napoca, România.

Introducere

Nanotehnologia aduce progrese în medicină prin îmbunătățirea sau dezvoltarea noilor metode terapeutice și de diagnosticare. Deși nanoparticulele au fost intens studiate în cercetarea biomedicală, marea majoritate a acestor studii sunt realizate în domeniul oncologic. Nanoparticulele de aur (GNP) influențează viabilitatea celulară in vitro a liniilor celulare LLC, fiind un posibil agent terapeutic pentru acestea și alte tipuri de leucemii. Cu toate acestea, studiile toxicologice realizate in vivo privind efectele acestor nanoparticule asupra sănătății organismului au dus la obținerea unor date insuficiente și neconcludente.

Scop

Scopul studiului este reprezentat de evaluarea proprietăților medulotoxice a GNP-ului pe modelul animal, realizat pe șoricei Crl:CD1(ICR) după 21 de zile de la administrarea intravenoasă.

Materiale și metode

Pentru a determina efectele medulotoxice posibile a GNP-ului pe modelul animal, s-au folosit 20 de șoricei Crl:CD1(ICR) cu greutate cuprinsă între 28-30 de grame. Animalele au fost adăpostite în cuști de policarbonat tip III, având acces la apă filtrată și furaj granulat ad libitum. Animalele au fost ținute în condiții standard, la temperatura de $24 \pm 2^\circ\text{C}$ și umiditate de $55 \pm 10\%$, 12:12 ore lumină:întuneric (lumină de la 07:00 până la 19:00). Toate procedurile experimentale au fost aprobate de comisia de etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj-Napoca. Șoriceii au fost repartizați aleatoriu în două grupe. Grupa A a primit zilnic intravenos retro-orbital injecții cu GNP+TWEEN pentru 21 de zile luând în considerare metoda descoperită de Tal Yardeni et al., folosind o doză de 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sub anestezie generală cu izofluran, în timp ce grupa B este folosită ca și grup control care nu primesc tratament intravenos, dar sunt anesteziați zilnic. După 21 de zile sângele este recoltat folosind metoda puncției retro-orbitală pentru evaluare hematologică, iar sternul și femurul au fost recoltate. Chiar dacă nu a fost un obiectiv al studiului nostru, ficatul a fost de asemenea recoltat datorită aspectului verzui, și inducerea stazei biliare la toți membrii grupului A. Parametrii hematologici au fost evaluați folosind un analizor hematologic Abacus Vet, în timp ce concentrația de aur din organele recoltate a fost determinată utilizând ICP-MS. Analiza histopatologică a organelor recoltate a fost efectuată prin utilizarea unui standard de colorare hematoxilina-eozin.

Rezultate

Rezultatele arată un efect semnificativ a GNP-ului asupra parametrilor hematologici. Numărul total de leucocite în grupul control a arătat leucopenie, cel mai probabil datorită anestezicului folosit-izofluran, în timp ce grupul supus tratamentului a exprimat leucocitoză, indicând mieloproliferare. Enzimele hepatice (ALAT și ASAT) au fost de asemenea determinate și au prezentat valori crescute în grupul supus tratamentului față de control și valorile standard. Pentru toate piesele anatomice recoltate de la șoriceii, ICP-MS a dat rezultate uniforme, astfel în măduva osoasă din femur concentrația de aur este între 500 - 650 μg și 8350 - 8500 μg în ficat. Evaluarea histopatologică a măduvei osoase a confirmat că administrarea sistematică a GNP-urilor induce un efect definitiv privind structura și funcționalitatea acesteia. La nivelul ficatului s-au observat efecte a stazei biliare și steatozei macroveziculare.

Concluzii

În acest studiu sunt evidențiate schimbările morfologice celulare datorate administrării sistematice a GNP-ului pe modelul animal. GNP-ul a determinat modificarea structurii celulare a măduvei osoase, modificări care se reflectă în valorile hematologice obținute pe animalele supuse tratamentului. Doza de 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a fost NOAEL (No-observed-adverse-effect level) atunci când se administrează oral, dar s-a dovedit că prezintă o anumită toxicitate, în special asupra ficatului atunci când este administrat parental.

C3. STUDIU CLINICO-PATOLOGIC AL UNEI CAZUISTICI DE LIMFOAME LENNERT.

GA Gafencu (1), Sonia Selicean (1), Ciprian Tomuleasa (1,2), B Petrushev (1), Delia Dima (2), Ioana Frinc (1,2), C Berce (1), R Buiga (3), Anca Bojan (1,2), A Cucuianu (1,2), Mariana Patiu (1,2)

1- Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania

2- Departamentul de Hematologie, Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta, Cluj Napoca, Romania

3 - Departamentul de Anatomie Patologica, Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta, Cluj Napoca, Romania

Introducere

Limfoamele nodale T/ celulă NK Epstein-Barr virus (EBV) pozitive au un caracter extrem de agresiv, cu o medie a timpului de supraviețuire de 3,5 luni. În prezentul studiu, vom prezenta o serie de 8 cazuri, din cazuistica Institutului Oncologic Ion Chiricuța. Cluj-Napoca, cu un fenotip sensibil asemănător, exceptând pozitivitatea la

EBV.

Material si metode

Am reanalizat 8 cazuri (2 femei și 8 bărbați) aflate în cazuistica Institutului Oncologic Ion Chiricuță, Cluj-Napoca între ani 1987 și 2014 atât prin prisma imunohistochemiei pieselor de biopsie cât și prin prisma evoluției clinice a pacienților.

Din punct de vedere anatomopatologic, piesele au fost testate pentru CD3, CD4, CD8, PD1, TIA1, Granzyme B, CD15, CD20, CD21, CD30 și proteina latentă membranară a virusului Epstein-Barr (EBV LMP-1) urmând protocoalele recomandate de producători, concomitent evaluând și procentajul și prezența de celule mici și mari limfoide, histiocite epitelioidale, celule Reed-Sternbergi-nucleate și plasmocite, dar și vascularitate pieselor.

Toți pacienți au primit cura standard CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon), în prealabil determinându-se International Prognostic Index (IPI) și mai apoi statusul de eficacitate Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Pacienți au fost chemați la controale bianuale în primii 2 ani iar mai apoi anual.

Rezultate

Din punct de vedere anatomopatologic, marea majoritate a cazurilor, au prezentat fenotip limfocitic T citotoxic inactiv (TIA+ Granzyme B -), mare parte din limfocite fiind CD4+ și CD8+ iar toate cazurile fiind EBV LMP-1 negative. Vascularitatea pieselor a fost în concordanță cu descrierea de limfom T angioimunoblastic. În ceea ce privește evoluția și statusul clinic, 7 din 8 pacienți au fost în stagiul III-IV dar în urma curei cu CHOP au intrat în remisie în marea lor majoritate.

Concluzii

Prin prisma acestor rezultate se poate infera că infecția cu EBV reprezintă o variabilă în supraviețuirea în cadrul acestei maladii, studii viitoare în acest sens fiind mandatorii.

C4. NANOPARTICULE DE AUR CONJUGATE CU RITUXIMAB PENTRU TERAPIA LEUCEMIEI LIMFATICE CRONICE.

Ioana Frinc (1,2), Sanda Boca (3), B Petrushev (2), Timea Simon (3), C Berce (2), GA Gafencu (2), Delia Dima (1), Sonia Selicean (2), Valentina Pileczki (2), Anca Buzoianu (2), A Florea (2), A Irimie (2), S Astilean (3), Ioana Berindan-Neagoe (1,2), A Cucuianu (1,2), Anca Bojan (1,2), Mariana Patiu (1,2), C Tomuleasa (1,2)

(1) Departamentul de Hematologie, Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, România.

(2) Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, România

(3) Centrul de Bionanofonică și Microscopie Laser, Institutul de Cercetări Interdisciplinare în Bio- Nano- Științe și Facultatea de Fizică, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, România.

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este o boală monoclonală caracterizată de o acumulare continuă de limfocite maligne. În ciuda progreselor realizate în vederea obținerii unui tratament țintit pentru LLC, acesta poate să determine recidivarea sau progresia unui sindrom Richter. Astfel, este nevoie de o terapie țintă care se realizează prin creșterea concentrației de citostatic în tumoră reducând în același timp toxicitatea sistemică. În acest studiu este evidențiată conjugarea medicamentului rituximab în sfera nanoparticulei de aur, unde transportul transmembranar în interiorul celulelor LLC și validarea lor ca potențial terapeutic conduc la creșterea eficacității.

Eficiența formării nano-transportorilor de medicamente a fost dovedită prin caracterizare spectroscopică a particulelor. Internalizarea rituximab-nano-transportori a fost evidențiată ca urmare a disipării puternice a luminii provenită din nanoparticulele de aur, unde rezultatele obținute au fost comparate cu cele de la TEM și microscopia în câmp întunecat. Efectele terapeutice ale medicamentelor au fost investigate prin câteva metode incluzând testul MTT, numărarea celulelor, biologie celulară (citometrie de flux, apoptoză și testul de autofagie), genomică (RT-PCR pentru MS4A1) și proteomică (confocal și western blotting pentru CD20).

Cuvinte cheie: rituximab, nanoparticule de aur, leucemie cronică limfocitară

C5. SCREENING FARMACOLOGIC IN VITRO PENTRU MIELOFIBROZA PRIMARA.

Sonia Selicean (1), C Tomuleasa (1,2), B Petrushev (1), Delia Dima (2), Ioana Frinc (1,2), GA Gafencu (2), C Berce (1), Mariana Patiu (1,2), Anca Bojan (1,2), A Cucuianu (1,2), Anca Buzoianu (1)

1- Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca, Romania

2- Departamentul de Hematologie, Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta, Cluj Napoca, Romania

Introducere:

Mielofibroza primară este caracterizată printr-o activare și proliferare necontrolată a fibroblaștilor sub influența diferitelor semnale transmise de către megacariocite anormale dar și de către diferitele elemente ale micromediului măduvei osoase. În urma acestei activări, fibroblaștii vor produce o matrice extracelulară abundentă, care într-un final va înlocui măduva osoasă și va interfera cu funcționarea normală a acesteia.

Materiale si Metode.

La momentul actual, tratamentul acestei afecțiuni este limitat și în mare parte nespecific. De aceea, dezvoltarea unor noi strategii de terapie este foarte importantă. Mai multe trialuri clinice, cu rezultate promițătoare până la momentul actual, se axează pe utilizarea ruxolitinibului, inhibitor al tirozin-kinasei JAK2, mutantă în mielofibroză, în combinație cu un agent anti-fibrotic (#NCT01369498; #NCT01981850).

În prezentul studiu, prezentăm screeningul a 1240 substanțe, medicamente utilizate curent în diferite afecțiuni, în vederea identificării acelor care vor inhiba activarea fibroblastică și diferențierea spre un fenotip miofibroblastic, producător de matrice extracelulară. A fost utilizată linia de celule stem mezenchimale SR-497, pe care le-am supus unui proces de inactivare prin procedeul hanging drops, care permite izolarea acestora față de majoritatea stimulilor, atât de tip chimic, biologic cât și fizic. Ulterior inactivării, celulele sunt expuse medicamentelor investigate.

Rezultate.

În urma screeningului am obținut trei substanțe care au inhibat semnificativ proliferarea și diferențierea fibroblastică: ciclosporina, micofenolatul mofetil și bisfosfonatul risedronat.

Concluzii.

În continuare, aceste trei substanțe vor fi investigate individual, atât pe linii celulare stabilizate, cât și pe linii celulare primare, izolate de la pacienți cu mielofibroză primară.

C6. EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI CHELATOR AL FIERULUI PE UN LOT DE PACIENȚI DIN REGIUNEA DE NV A ROMÂNIEI.

Andrada Pârnu¹, Carmen Seleş¹, Anca Bojan¹, Anca Vasilache¹, Tunde Torok¹, Delia Dima¹, Andrea Zsoldos¹, Cristina Truica², Adriana Todinca², Liliana Stanciu³, Sterian Pop¹, Petrov Ljubomir¹

1- Institutul Oncologic "Prof. dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

2- Spitalul Județean Baia-Mare

3- Spitalul Județean Zalău

4- Spitalul Județean Satu-Mare

Introducere: Tratamentul chelator al fierului se recomandă pacienților care posttransfuzional ating o valoare a feritinemiei de peste 1000 microg/l. Deferasiroxul a dovedit un bun profil de siguranță și eficacitate în chelarea fierului acumulat în urma transfuziilor sanguine (fapt demonstrat prin evaluarea concentrației hepatice a fierului și a feritinei serice). De asemenea, complianța pacienților la tratamentul cu Deferasirox este superioară altor chelatori datorită administrării orale. Studiul nostru are ca scop analiza rezultatelor tratamentului cu Deferasirox pe un lot de pacienți adulți care au fost diagnosticați și tratați în secțiile de hematologie din nord-vestul României, în județele Cluj, Maramureș, Satu-Mare, Sălaj).

Material si metodă: Am efectuat un studiu transversal, retrospectiv, incluzând toți pacienții cu sindrom mielodisplazic, betatalasemie și alte anemii care au necesitat transfuzii sanguine și implicit tratament chelator. Obiectivele studiului au fost: analiza scăderii valorilor feritinei în urma tratamentului chelator, evaluarea efectelor adverse ale tratamentului, condițiile întreruperii tratamentului sau opririi acestuia. Datele au fost culese retrospectiv din foile de observație ale pacienților conform unei fișe de culegere a datelor care a inclus: datele demografice ale pacientului, date despre boala de bază și tratamentul acesteia, valoarea feritinei la începutul tratamentului chelator, evaluarea comorbidităților care ar putea crește valorile feritinei, numărul de transfuzii de masă eritocitară efectuate înainte și după începerea tratamentului chelator, doza de Deferasirox și modificări ale

acesteia, cauzele întreruperii tratamentului chelator, efecte adverse ale tratamentului, scăderea în timp a valorilor feritinei în timpul tratamentului. Fișa de culegere a datelor a cuprins și evaluarea cardiacă și hepatică inițială și pe parcursul tratamentului în vederea studierii evoluției hemocromatozei hepatice și cardiace.

Rezultate: Au fost identificați 35 de pacienți (aflați în evidența celor patru centre de hematologie menționate anterior) diagnosticați cu sindrom mielodisplazic, betatalasemie, alte anemii care au necesitat transfuzii sanguine și implicit tratament chelator. Pacienții au avut vârste cuprinse între 55 și 98 de ani și au fost tratați cu tratament substitutiv- masă eritocitară (pentru beta-thalasemie), eritropoietină, chimioterapie în doză mică, tratament epigenetic și tratament substitutiv- masă eritocitară (pentru sindrom mielodisplazic). La inițierea tratamentului chelator cu Deferasirox valoarea feritinei lotului de pacienți a fost între 1075 și 6187 microg/l (mediana de 3631 și media de 2321). Toti pacienții au înregistrat o scădere a feritinei pe parcursul tratamentului. Durata tratamentului în cadrul lotului studiat a fost între 3 și 61 de luni (mediana- 32 de luni, media – 16,5 luni). Au existat șase cazuri de oprire temporară a tratamentului pentru efecte adverse digestive (două cazuri de diaree, un caz de hemoragie digestivă superioară) sau pentru scăderea valorilor feritinei sub 500 microg/l. Doza de tratament chelator a fost de 20 mg/kg sau 30 mg/kg. Numărul de transfuzii de masă eritocitară administrate după inițierea tratamentului chelator a fost între 0 și 3 unități pe lună (mediana-1,5 unități/lună, media- 1,3 unități/lună). Doi pacienți au decedat după 6, respectiv 36 de luni de tratament chelator, cauza decesului fiind boala de bază sau o complicația a acesteia. Nu s-au putut obține rezultate referitoare la hemocromatoza hepatică și cardiacă, respectiv la evoluția acestora sub tratamentul chelator datorită lipsei datelor din foile de observație privind monitorizarea acestora.

Concluzii: Valoarea feritinei a scăzut sub tratamentul chelator (Deferasirox) în situația tuturor celor 35 de pacienți din lotul studiat. Reacțiile adverse care au determinat oprirea temporară a tratamentului au fost digestive (diaree, hemoragie digestivă superioară), tratamentul fiind reluat după rezolvarea acestor complicații.

C7. PET-CT IN EVALUAREA LIMFOMULUI MALIGN NON-HODGKIN CU IMPLICARE EXTRAGANGLIONARA.

C. Mazilu, Mirela Gherghie, Teodora Cristica, B. Oprisescu, T.Ciprut, Mihaela Tulica

Departamentul PET-CT, Affidea Bucuresti.

Introducere: Limfoamele reprezinta cele mai frecvente afectiuni maligne hematologice care afecteaza sistemul ganglionar. Implicarea extraganglionara de natura limfomatoasa este frecvent intalnita, in special in cazul Limfoamelor Maligne Non-Hodgkin (LMNH) depinzand de subtipul histologic si de stadializarea bolii.

Material si Metode: In prezentarea noastra vom incerca sa prezentam utilizarea tehnicii de Imagistica de Fuziune (PET-CT), care ofera combinarea datelor de Imagistica Morfologica si Functional, atat in stadializarea primara a bolii, cat si in cadrul evaluarii intermediare, la sfarsitul terapiei si in cadrul supravegherii la distanta a vindecarii complete/ diagnosticul eventualelor recaderi. Vom prezenta si exemplifica principalele criterii de diagnostic standard incluse in guidelineurile din domeniu (criteriile Chesson, Deauville, Lugano), cu aplicabilitate in subtipurile LMNH evaluate. Achizitia PET-CT s-a realizat la 60 de minute de la injectarea de 3,7-4 MBq/kg de 18F-FDG, cu administrarea de contrast oral in cazurile indicate si in absenta antecedentelor alergice, cu un domeniu de scanare de la nivelul tentoriului pana in treimea proximala a coapselor. Protocolul de scanare a fost adaptat in functie de suspiciunea clinica a localizarii extraganglionare (cerebral, cutanat, cavum). Evaluările comparative cu celelalte metode imagistice de inalta performanta (CT cu substanta de contrast -in special, IRM) au fost efectuate in cazul in care acestea fusesera realizate cu maxim 45 de zile inainte de efectuarea examinarii PET-CT.

Rezultate: Implicarea extraganglionara este frecvent intalnita atat in cazul LMNH de grad inalt cat si in cele de grad redus, fiind localizata in cazul nostru in special splenic, medular osos si pulmonar. Principalele limite ale metodelor imagistice standard, cazuri in care PET-CT s-a dovedit superioara, au fost reprezentate de infiltrarea limfomatoasa difuza (in special la nivel splenic si medular osos). De asemenea sunt relative frecvente cazurile in care aspectul CT osos este complet normal iar aspectul PET indica o boala extranodala extinsa. Limitele metodei PET-CT sunt date de localizarea extraganglionara la nivelul unor arii care prezinta captare fiziologica a 18F-FDG, de prezenta unei patologiii infectioase asociate, precum si de afinitatea redusa pentru radiotrasor a anumitor subtipuri histologice.

Concluzii: Examinarea PET-CT este foarte utila, cu aplicarea criteriilor si protocolelor standard de diagnostic, in cazul implicarii extraganglionare la pacientii cu LMNH, in special in cazul formelor agresive. Anumite manifestari extraganglionare ale unor tipuri de LMNH (inclusiv folicular, de zona marginala, anaplazic primar

cutanat) trebuie evaluate sub rezerva unei afinitati reduse pentru 18F-FDG a acestor subtipuri histologice.

C8. TRATAMENTUL CU 5 AZACITIDINA IN SMD SI LAM – ASPECTE CLINICE DIN EXPERIENTA CLINICII DE HEMATOLOGIE COLENTINA.

Daniela Georgescu, Oana Patrinoiu, Mihaela Popescu, Mihaela Tevet, Viola Popov, Marius Balea, Meilin Murat, Cornel Dragan

Departamentul de Hematologie, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti

Agentii hipometilanti: azacitidina și decitabina au fost aprobati de FDA pentru utilizarea la pacientii cu SMD. Deși terapia intensiva e preferata pentru pacienții cu scoruri mai mari IPSS, agenții hipometilanti sunt frecvent utilizati pentru tratamentul pacienților cu scoruri mai mari de risc, care nu sunt eligibili pentru terapie intensivă.

O meta-analiză din 2010 a agenților hipometilanti pentru tratamentul SMD a inclus date de la 952 pacienți înrolați pe studiile clinice. Tratamentul cu agent hipometilant a imbunatatit semnificativ supravietuirea globala (hazard ratio 0,72, 95% CI 0.60 la 0.85) și endpoint-ul combinat de timp pana la transformarea la LAM sau deces (hazard ratio 0,69, 95% CI 0.58 la 0.82). Într-o analiză pe subgrupe de medicament, aceste beneficii au fost observate pentru azacitidine, dar nu și pentru decitabine.

Azacitidina - azacitidina (5-azacitidină, 5-aza, Vidaza™) este un analog nucleozidic pirimidinic al citidinei, care se crede ca exercita efectele sale benefice / antineoplastice prin provocarea hypomethylarii (demetilare) ADN. Acest agent are, de asemenea citotoxicitate directa asupra celulelor hematopoietice anormale din măduva osoasa. Azacitidine a fost aprobat de catre FDA pentru utilizarea la pacientii cu următoarele forme de SMD: AR sau ARSI (daca este insotita de neutropenie sau trombocitopenie sau care necesita transfuzii), AREB, AREB-T, și LMMC.

Materiale si metode: Prezentăm evoluția sub tratamentul cu 5 Azacitidina in cazul a 15 pacienți, diagnosticați cu SMD risc intermediar / crescut si LAM în Departamentul nostru, între 2009-2015. Examenul citogenetic a fost efectuat în toate cazurile și un cariotip anormal a fost obținut în 5 cazuri: o femeie cu LAM post SMD cu del (5) (q32;qter), doi pacienti cu SMD, cariotip complex, ce a inclus si del (5)(q32;qter); un cariotip 45,XY,rob(13;15)(q10;q10); un cariotip 46,XX,t(2;6)(p16;q22.1), t(5,11)(p14;q23.1),del(13)(q10;14.1) și un pacient cu SMD și 12 monosomia. Schemele selectate au fost: 5-aza 75 mg / m² / zi, timp de 7 zile, repetate la fiecare 28 de zile.

Rezultate: Răspunsul global la 5-aza a fost heterogen, fără diferențe semnificative în ceea ce privește procentul de blasti, cu un raspuns complet, în cazul pacientului cu 12 monosomia.

Concluzii: Datele prezentate indică rezultate similare cu cele din literatura de specialitate. Agenții hipometilanti sunt o alternativă mai puțin toxica.

Mulțumiri: Această prezentare a fost elaborata de Daniela Georgescu, MD si doctorand din 2011 la UMF Carol Davila sub coordonarea Prof. Dr. Anca Lupu, MD, PhD.

Aceasta lucrare este susținută de Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și de Guvernul român cu numărul de contract POSDRU / 159 / 1.5 / S / 137390 /

C9. REZULTATELE CLINICE IN CORELATIE CU POVARA TERAPEUTICA GLOBALA A ASPERGILOZEI INVAZIVE PULMONARE - SERIE DE CAZURI.

Sabina Schiopu[1], Mihaela Popescu[2], Mihaela Tevet[2], Oana Patrinoiu[2], Viola Popov[2], Daniela Georgescu[2], Marius Balea[2], Meilin Murat[2], Cornel Dragan[2]

1. Institutul National de Boli Infectioase “Prof. Dr. Matei Bals”- Bucuresti, Romania.
2. Spitalul Clinic Colentina – Bucuresti, Romania.

Aspergiloza pulmonara invaziva (API) este definita ca diseminarea la nivelul parenchimului pulmonar de catre hife vii din Specia Aspergillus, cu prezenta dovedita a invaziei vasculare de catre fung. API este in principal intalnita in randul pacientilor oncologici si a celor care au fost supusi transplantului de celule stem. In cadrul Departamentului de Hematologie al Spitalului Colentina-Bucuresti am realizat un studiu observational, prospectiv al cazurilor de API inregistrate pe o perioada de 18 luni. In perioada de monitorizare echipa clinicii a diagnosticat si ingrijit 5 cazuri de API, toate inregistrate la pacienti profund imunodeprimati secundar chimioterapiei, cu istoric recent de netropenie profunda si prelungita. Invazia pulmonara a fost dovedita

imagistic si confirmata serologic in toate cazurile, 40% dintre pacienti au prezentat si diseminare sistemica a afectiunii fungice. Ratele de succes ale terapiei antifungice au fost mici, doar un singur pacient a prezentat raspuns complet la tratament, cu vindecare completa. Rezultatele obtinute confirma faptul ca mortalitatea asociata API la pacientul imunodeprimat ramane extreme de mare in ciuda instituirii prompte a noilor terapii antifungice. Rezultatele pozitive obtinute sunt asociate cu un grad moderat / scazut al imunodepresiei, la pacienti care nu au impus reluarea chimioterapiei dupa tratamentul API. Datele obtinute, in concordanta cu cele prezentate recent de publicatiile internationale, subliniaza necesitatea ajustarii schemelor de tratament si a metodelor de diagnostic al infectiilor fungice invazive in cazul pacientilor cu risc inalt.

C10. EXPERIENTA SECTIEI DE HEMATOLOGIE COLENTINA IN MANAGEMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE.

Mihaela Popescu, Mihaela Tevet, Oana Patrinoiu, Viola Popov, Daniela Georgescu, Marius Balea, Meilin Murat, Cornel Dragan

Spitalul Clinic Colentina, Sectia de Hematologie, Bucuresti

Introducere: Pacientii cu leucemie acuta constituie o proportie importanta a cazuisticii Sectiei de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina. Acesti pacienti sunt preluati in regim de urgenta fie din sectiile de medicina interna ale Spitalului Colentina, din unitatile de primire urgente ale spitalelor din Bucuresti sau din sectiile de hematologie teritoriale.

Materiale si metode: Va fi analizat lotul de pacienti cu leucemie acuta internati in Sectia de Hematologie Colentina in ultimii 2 ani. Vom prezenta datele demografice, distributia pe tipuri de leucemie acuta tinand cont de clasificarea WHO 2008 a neoplaziilor mieloidoide si leucemiilor acute, tipurile de terapie si raspunsul la terapie, factori prognostici, evolutie, mortalitate, date care vor fi comparate cu cele din literatura de specialitate.

De asemenea vor fi prezentate cazuri particulare ca prezentare, complicatii, raspuns la tratament, ca de exemplu un caz de leucemie acuta limfoblastica cu insuficienta hepatica acuta la debut, un caz de leucemie acuta mieloida post-sindrom mielodisplazic cu raspuns partial durabil dupa 3 cicluri de 5-azacitidina, un caz de leucemie acuta mielo-monocitara complicata cu hipopotasemie severa in faza de aplazie post-chimioterapie.

In ceea ce priveste cauzele de mortalitate, se constata rolul aproape exclusiv al sepsisului, a carui incidenta si severitate creste odata cu durata neutropeniei, numarul episoadelor infectioase anterioare si antibioterapia cu spectru larg prelungita. Se constata cazuri de sepsis cu evolutie fulminanta si deces in cateva ore in ciuda masurilor profilactice, incluzand izolare, masuri igieno-dietetice si utilizarea antibioticelor, antifungicelor si antiviralelor in schema de profilaxie, instituirii rapide a antibioterapiei empirice cu spectru larg si masurilor de terapie intensiva.

Concluzii: Se impune o imbunatatire a managementului complicatiilor infectioase, care constituie principala cauza de deces la pacientii cu leucemie acuta internati in Sectia de Hematologie Colentina. Principalele masuri identificate sunt cresterea nivelului de instruire a personalului medical implicat in ingrijirea pacientului neutropenic, utilizarea judicioasa a antibioticelor cu spectru larg, elaborarea de protocoale nationale de tratament al neutropeniei febrile la pacientii cu leucemie acuta, managementul multidiscplinar hematolog – infectionist – medic de terapie intensiva al pacientului septic cu leucemie acuta.

C11. ASOCIEREA MIELOMULUI MULTIPLU CU AMILOIDOZA TIP LANT USOR – AFECTARE ORGANICA, TRATAMENT SI IMPACTUL PE SUPRAVIETUIRE: EXPERIENTA UNUI SINGUR CENTRU.

Sorina Badelita, Camelia Dobra, Didona Vasilache, Monica Popescu, Daniel Coriu

Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Amiloidoza tip lant usor (AL) este o boala prin tulburare de conformatie a proteinelor caracterizata prin acumularea tisulara a lanturilor usoare libere (sau fragmente din acestea), sub forma de fibrile de amiloid. Aceasta boala poate aparea independent (amiloidoza primara) sau in contextul unei alte gamapatii monoclonale ca mielomul multiplu (MM), boala Waldenstrom, limfomul non-Hodgkin cu secretie de proteina monoclonala. In aceste conditii, diagnosticul va fi de amiloidoza de tip lant usor asociata cu una din bolile enumerate anterior.

Acest studiu retrospectiv prezinta impactul asocierii MM cu AL in ceea ce priveste evolutia clinica, relatia cu tipul de afectare viscerală, raspunsul la tratament si impactul pe supravietuire.

Material si metode: lotul general de 266 pacienti cu MM internati in clinica noastra intre 2005- 2014; analize specifice diagnosticului si monitorizarii mielomului multiplu. Analize specifice amiloidozei: examen Rosu Congo cu examen in lumina polarizata a preparatelor din punctie grasime abdominala, biopsie renala, biopsie hepatica, biopsie rectala, biopsie ganglionara, biopsie osoasa; imunohistochimie; microscopie electronica; free light chain assay; proteinurie / 24 ore; EMG; Ecocardiografie; EKG; fibroscan; teste de colestaza;

Rezultate si discutii: AL a fost identificata la 44 pacienti (16,54%), din lotul general de 266 pacienti cu mielom multiplu. Din lotul de 44 pacienti cu AL si MM: 66% au prezentat semne de debut legate de mielomul multiplu, dar 34% pacienti au prezentat semne si simptome specifice amiloidozei (oboseala, scaderea in greutate, edeme, neuropatie periferica). 28 pacienti (63,63%) au avut afectate cel putin 2 organe. 50% din pacienti au prezentat afectare renala manifesta prin boala cronica renala si/sau sindrom nefrotic. 16 (36,36%) pacienti au prezentat proteinurie; din acestia 14 (31,81%) de rang nefrotic.

Afectarea hepatica a fost prezenta la 11 pacienti (25%) fiind exprimata clinic prin hepatomegalie la 7 (15,90%) pacienti; restul de 4 pacienti au prezentat colestaza, motiv pentru care s-a efectuat examen fibroscan care a evidentiat un ficat infiltrat. 7 pacienti (15,9%) au prezentat disfunctie diastolica tip relaxare intarziata; din acestia 6 pacienti au avut si cardiomiopatie restrictiva. In ceea ce priveste afectarea sistemului nervos, 14 (31,81%) pacienti au prezentat polineuropatie periferica clinic simptomatice. Sindromului de tunel carpian a fost diagnosticat la doar 3 pacienti (6,81%). Neuropatia autonoma a aparut la 34,18% din pacienti: 9 pacienti (20,45%) au prezentat hipotensiune arteriala, 5 pacienti (11,46%) tulburari de tranzit intestinal, iar 1 pacient glob vezical. Macroglosia a fost obiectivata clinic doar la 3 pacienti (6,81%).

In ceea ce priveste tratamentul pacientilor cu MM si AL, acesta trebuie adaptat pentru fiecare pacient in functie de tipul leziunii viscerale legate de amiloidoza. Trebuie acordata maxima atentie cortizonului, bortezomibului si melfalanului oral (nu se absoarbe). De asemenea, foarte importanta este terapia suportiva a organelor lezate. Autotransplantul nu este contraindicat la pacientii cu MM si AL, dar trebuie efectuata o evaluare cat mai corecta a functiei cardiace.

Impactul pe supravietuire in cazul asocierii amiloidozei, ca factor de risc, la pacientii cu mielom multiplu este dramatic. Mortalitatea la acesti pacienti a fost de 61,6% (22 pacienti au decedat) iar perioada de supravietuire mediana a fost redusa de la 77 luni, pentru pacientii doar cu MM, la 44 luni in cazul prezentei si a amiloidozei.

Gravitatea prognosticului este in functie de numarul organelor implicate: cand pacientul prezinta ≥ 3 afectari organice, supravietuirea mediana s-a redus de 4 ori, la doar 17 luni, comparativ cu lotul martor cu MM iar mortalitatea a ajuns la aproape 70% din pacienti. Pentru pacientii cu MM si AL cu determinare cardiaca, supravietuirea a scazut dramatic la doar 10 luni iar 85% din cazuri au decedat.

Concluzii: Asocierea amiloidozei tip lant usor la pacientii cu mielom multiplu este o complicatie reala (16% din pacientii nostrii cu MM), mult subdiagnosticata in practica medicala zilnica, cu un impact major in evolutia si supravietuirea pacientilor cu mielom multiplu. Alegerea unei terapii "personalizate" imbunatateste supravietuirea acestor pacienti.

This work was supported by the grant CEEEX 74/2006 from the Romanian Ministry of Research and Technology.

C12. LEUCEMIA ACUTA MIELOBLASTICA SECUNDARA - EXPERIENTA SECTIEI DE HEMATOLOGIE A SPITALULUI COLENTINA.

Cornel Dragan, Meilin Murat, Felicia Mihai, Viola Popov, Daniela Georgescu, Oana Patrinoiu, Mihaela Popescu, Marius Balea, Mihaela Tevet
Spitalul Clinic Colentina – Bucuresti, Romania

Introducere. Leucemia acuta mieloblastica secundara (s-LAM) cuprinde LAM care evoluează din mielodisplazie (LAM-SMD) și LAM legata de tratament (t-LAM) după expunerea la chimioterapie, radiatii, sau toxine din mediu. S-LAM a fost în mod tradițional considerată o boală devastatoare, care afecteaza o populatie vulnerabila, tratata intensiv, de adulti mai in varsta. O înțelegere limitată a patogenzei bolii/heterogenitatii și lipsa de tratamente eficiente au împiedicat imbunatatirea prognosticului acestor pacienti. Odata cu recenta înțelegere a faptului că natura secundară a s-LAM nu suporta un prognostic nefavorabil in sine, si încorporarea citogeneticii si geneticii moleculare in managementul pacientului si progresul tratamentului, inclusiv imbunatatirea tratamentului suportiv, descoperirea noilor agenți chimioterapici, și a regimurilor nonmieloablative de conditionare, ca parte a transplantului allogeneic de celule stem hematopoietice (HCT), au inceput sa se inregistreze cresteri modeste ale ratei de supravietuire si a calitatii vietii la pacientii cu s-LAM. Dezvoltarea t-LAM a fost raportată după tratamentul cancerelor, de la malignitati hematologice la tumori solide.

În aceasta prezentare ne-am propus să prezentăm experiența secției noastre în diagnosticarea și tratarea LAM secundară, o boală în curs de dezvoltare, după cum au observat medicii noștri, având în vedere numărul tot mai mare de astfel de pacienți care au fost admisi în secția noastră în ultimul an.

Materiale și metode. Am inclus în studiul nostru retrospectiv toți pacienții admiși în cadrul Secției de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina din ianuarie 2014 până în iulie 2015, cu diagnosticul de LAM. Dintre acești pacienți au fost selectate 2 grupuri: unul format din pacienți care au prezentat LAM de novo și unul format din pacienți care au prezentat s-LAM. Pentru toți pacienții am analizat relația dintre parametrii hematologici de la diagnostic și răspunsul la tratament, relația dintre tipul de AML (de novo sau secundară) și răspunsul la tratament, tratamentul utilizat pentru LAM în relație cu tratamentul prealabil pentru prima neoplazie, evoluția afecțiunii în relație cu tratamentul folosit. De asemenea, am analizat aspectul epidemiologic al acestor 2 grupuri. Am comparat rezultatele celor 2 grupuri, pentru a vedea particularitățile fiecărui grup.

Rezultate. Rezultatele arată că această entitate, s-LAM, este o boală cu incidență în creștere, având în vedere numărul tot mai mare de pacienți diagnosticați cu tumori solide care sunt supuși unui tratament intensiv (chimioterapie), cu scopul de a-i vindeca. Marea majoritate a pacienților au fost tratați anterior pentru cancer de sân, deși un pacient a dezvoltat s-LAM după tratamentul pentru osteosarcom la o vârstă tanară (19 ani). În funcție de factorii de prognostic prezenți la debut am stabilit indicația pentru transplant de celule stem alogeneice. Mai mult decât atât, protocolul de chimioterapie a fost ales în funcție de tratamentul anterior primit pentru prima neoplazie (de exemplu doza cumulativă totală a antraciclinei utilizate), vârsta, comorbiditățile, funcția cardiacă, factorii de prognostic.

Concluzii. Tratamentul pacienților cu s-AML reprezintă o provocare pentru specialistul hematolog. Procedura de diagnostic este foarte importantă, examenele citogenetic și molecular fiind obligatorii pentru a stabili de la debut protocolul terapeutic corect. Decizia terapeutică este dificilă, și indicația de transplant de celule stem allogeneice trebuie stabilită încă de la debutul LAM.

Mențiune: Această lucrare este parțial sprijinită de Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat de Fondul Social European și Guvernul Român, sub numărul de contract POS DRU 141532.

C13. IMPACTUL ANOMALIILOR DE BIOLOGIE MOLECULARĂ ȘI CITOGENETICĂ ASUPRA SUPRAVIETUIRII PACIENȚILOR CU LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDĂ.

Mihaela Cirstea, Bogdan Ionescu, Didona Vasilache, Rodica Talmaci, Cerasela Jardan, Mihaela Dragomir, Camelia Dobrea, Anca Gheorghe, Nicu Catalin Serban, Daniel Coriu

Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

Leucemia acută mieloidă (LAM) este o afecțiune clonală cu originea în celulele stem hematopoietice cu o incidență de 3/100.000 anual. Este unanim acceptat că utilizarea analizelor citogenetice și moleculare permit încadrarea pacienților în grupe de risc. Aceasta permite o terapie adaptată riscului. Între 10% și 40% din cazurile nou diagnosticate cu leucemie acută mieloidă (LAM) nu ating remisiunea completă după terapia de inducție. Pentru pacienții cu risc crescut allotransplantul cu celule stem hematopoietice este singura opțiune curativă.

În acest studiu ne-am propus analiza impactului asupra supraviețuirii a rezultatelor moleculare și citogenetice la 30 pacienții nou diagnosticați cu LAM.

Materialul: am analizat un studiu pe o cohortă de 30 pacienți diagnosticați cu LAM în perioada I-VII 2015 în cadrul Centrului de Hematologie și Transplant Medular I.C. Fundeni. Toate cele 30 de cazuri diagnosticate în cadrul I.C. Fundeni au fost analizate din punct de vedere citogenetic și molecular la diagnostic.

Metoda: Examen citologic / citochimic, biopsie osteomedulară, imunofenotipare, examen citogenetic / FISH și identificarea anomaliilor moleculare prin Multiplex PCR (AML1-ETO; FLT3-ITD; MLL-AF9; PML-RARα; CBFβ-MYH11) / Real-time PCR (AML1-ETO; PML-RARα; CBFβ-MYH11).

Rezultate: Din cele 30 cazuri de LAM: 14 pacienți (46.66%) sunt bărbați, 16 pacienți (53.33%) sunt femei. Vârsta mediană a lotului studiat este 50.66 ani (20-71 ani).

- 6 pacienți (20%) au fost diagnosticați cu Leucemie acută mieloidă secundară/asociată cu mielodisplazie, restul pacienților 24 (80%) au fost diagnosticați cu Leucemie acută de novo.

- Conform clasificării FAB: 4 pacienți (13.33%) LAM0; 5 pacienți (16.66%) LAM1; 1 pacient (3.33%) LAM2; 2 pacienți (6.66%) LAM3; 8 pacienți LAM4 (26.66%); 6 pacienți (20%) LAM5

- 8 pacienți (26.66%) prezintă cariotip normal; 2 pacienți (6.66%) trisomie 9; 2 pacienți (6.66%) t(15;17); 2 pacienți (6.66%) t(8;21); 1 pacient (3.33%) inv 9; 5 pacienți (16.66%) profil citogenetic neconcludent; 9

pacienti (30%) nu s-a evaluat profilul cytogenetic.

- 2 pacienti (6.66%) prezinta anomalii ale genei de fuziune PML/RAR α ; 1 pacient cu izoforma S (bcr-3) asociaza mutatia FLT3-ITD; 2 pacient (6.66%) prezinta mutatia AML-ETO; 2 pacienti (6.66%) prezinta mutatia FLT3-ITD; 1 (3.33%) pacient CBFb-MYH11, 18 pacienti (60%) nu prezinta anomalii moleculare.
- Conform recomandariilor NCCN privind anomaliiile citogenetice si moleculare 4 pacienti (13.33 %) s-au incadrat in categoria de prognostic favorabil; 7 pacienti (26.66%) in categoria high risk; restul pacientilor (60 %) in categoria intermediar risk.
- 11 pacienti (36.66%) au efectuat 1 cura de inductie "3+7"; restul pacientilor 18 (60%) au efectuat 2 cure de inductie "3+7".
- 15 pacienti (50 %) au obtinut remisiunea completa; 5 pacienti (16.66%) RP; 2 pacienti (3.33%) boala refractara.
- In ceea ce priveste terapia de consolidare la 6 pacienti (20%) s-a administrat regimul HIDAC (high doses of cytarabine); 4 pacienti (13.33%) IDAC ; restul pacientilor fiind in curs de continuare a protocolului chimioterapic.
- 6 pacienti (20%) au decedat; 2 pacienti fiind refractari la tratamentul chimioterapic; 4 pacienti (13.33 %) au decedat dupa prima inductie din cauza complicatiilor infectioase; 1 pacient a decedat datorita neurotoxicitatii dupa regimul HIDAC.
- 6 pacienti (20%) sunt propusi pentru allotransplant cu celule stem hematopoietice.

Concluzii: Aceste rezultate subliniaza importanta analizelor citogenetice si moleculare in vederea incadrarii in categoria de risc si a deciziei terapeutice. Aceste analize trebuie sa faca parte obligatoriu din investigatiile pacientului cu leucemie acuta.

This work was supported by the grant PN 41-087 / 2007 from the Romanian Ministry of Research and Technology

C14. MANAGEMENTUL BOLII RECAZUTE SI REFRACTARE IN LEUCEMIA LIMFOBLASTICA CU CELULA T.

Bogdan Ionescu

Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Abstractul nu este disponibil.

SECTIUNEA HEMATOLOGIE CLINICA SESIUNE POSTERE

P1. REZULTATUL ANALIZEI MOLECULARE PENTRU DETECTIA GENEI HIBRIDE BCR-ABL IN CELULELE DIN EPITELIUL LINGUAL LA SUBIECTII CU LEUCEMIE MIELOIDA CRONICA CROMOSOM PH POZITIVA/BCR-ABL POZITIVA.

Marius Balea, Anca Ilea**, Oana Patrinoiu* si colaboratorii*

* Hematologie – Spitalul Clinic Colentina Bucuresti

** RITUS BIOTEC - Laborator de analize – biologie moleculara, Brasov

IPOTEZA:

Obsevatiiile clinico biologice ale subiectilor cu LMC-Ph+ /bcr-abl pozitiva sugereaza ca intensitatea expresiei genei hibride bcr-abl in celulele seriei eritroblastice si megakariocitare cat si extensia acesteia in alte celule hematopoetice si non hematopoetice : limfocite, macrofage, fibroblasti, celule endoteliu vascular, celule epiteliale s.a. are pe de o parte implicatii prognostice dar permit si o mai profunda intelegere a bolii. Notam (subliniem) ca inca din anul 1961 pornind de la cercetarea cromosomului Philadelphia in culturile din celule epidermice (skin) prelevate de la subiecti cu LMC Ph + , Tough I.M., Court-Brown W.M., si colaboratorii (Lancet 1:411, 1961), ulterior Jacqueline Whang, Emil Frei si colaboratorii (Blood, 1963,22,664), afirma absenta cromosomului Philadelphia in celulele non hematopoetice si prezenta cromosomului Philadelphia doar in celulele leucemice mieloblastice, eritroblastice si megakariocite; Cercetari in acelasi sens sunt continuate : Martin PJ si col (Nature 287:49,1980), Koeffler HP si col (Blood 55:1063,1980), Segneurin D. Si col (ExpHematol 15:822,1986) s.a. Consideram utila continuarea aprofundarii in acest sens cercetand intr-o prima etapa prezenta/respective absenta genei hibride bcr-abl in celulele epitelului bucal;

MATERIALSI METODA:

La un subiect (pacient) de sex barbat in varsta de 31 ani internat in clinica pe data de 11 februarie 2015, prezentand clinic splenomegalie tumorala diametrul splinei 32/16/14 cm, iar biologic numar leucocite 611000/mm³, au fost prelevate cu acordul explicit al bolnavului probe de sange periferic; In paralel, dupa prealabila toaleta bucala cu ser fiziologic steril au fost prelevate cu ajutorul periutei **CERVEX BRUSH** celule din epiteliul bucal care au fost conservate in recipiente sterile cu ser fiziologic si recipiente **SURE PATH(BD DIAGNOSTICS TRIPATH)**; Probele au fost procesate folosind echipament Real Time **PCR- System, Step One-Applied Biosystems** cu izolare ARN, reverstranscriere dupa protocol clasic. ADN monocatenar a fost amplificat prin PCR in timp real cu primeri specifici transcriptului bcr-abl p210 , precum si pentru gena abl ca gena de control (dupa Gabert si colab, Leukemie 2003); Analiza s-a efectuat in duplicat; In sangele periferic rezultatul a fost pozitiv: Ratio bcr-abl major/abl : 100% IS.

REZULTATE :

A fost izolat ARN din celulele epitelului bucal; Revers transcriere dupa protocol clasic.

ADN monocatenar a fost amplificat prin **PCR** in timp real cu primeri specifici transcriptului bcr-abl M (p210) (t(9;22)), precum si pentru gena abl ca gena de control (dupa Gabert si colab., Leukemia 2003). Analizele s-au efectuat in duplicat, echipament: ABI SDS 7300 TaqMan. Rezultatul analizei a indicat absenta genei hibride bcr-abl in celulele epitelului bucal: bcr-abl major (p210): negativ.

CONCLUZII:

Sub rezerva cantitatii insuficiente de material genetic extras din celulele epitelului bucal (gena de control abl a fost < 10000 de copii). la cazul studiat, expresia genei hibride bcr-abl a fost negativa in celulele epitelului bucal. Vom continua cercetarile pe un numar mai mare de cazuri imbunatatind si tehnica recoltarii si a extractiei, urmand ca, daca rezultatele difera, sa revenim la o sesiune ulterioara. In paralel, vom extinde cercetarea prezentei, respectiv a magnitudinii expresiei genei hibride bcr-abl in mod individualizat in eritoblasti, megakariocite si celulele seriei mieloblastice.

Cuvinte-cheie: gena hibrida bcr-abl în celulele nonhematopoietice

P2. CERCETAREA SEMNIFICATIEI VARIATIEI CONCENTRATIEI TNF ALFA (FACTORUL DE NECROZA TUMORALA ALFA) LA SUBIECTII CU SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE-TROMBOCITEMIE ESENTIALA (SMP)(TE) - JAK2(V617F) POZITIVE SI JAK 2 (V617F) NEGATIVE IN TERAPIE CU ANAGRELID/TROMBOREDUCTIN ; REZULTATE PRELIMINARE.

M. Balea, Dana Georgescu, Mihaela Popescu, Oana Patrinoiu, Meilin Murat, Mihaela Tevet, Viola Popov, Dragan Cornel, Mihai Manole

Secția Hematologie – Spitalul Clinic Colentina Bucuresti

IPOTEZA pe care o avem în vedere este posibilitatea ca PDGF(Plateled Derived Growth Factor) sa reprezinte veriga de legatura între TE și mielofibroza ce poate complica evolutia acestei boli;

MATERIAL SI METODA:

Pornind de la efectul comun al PDGF și al TNF alfa (Tumor Necrosis Factor alfa) asupra proliferării și activității fibroblastilor, am inițiat un studiu privind cercetarea concentrației TNF alfa pe parcursul evoluției Trombocitemiei Esentiale (TE) sub terapie cu ANAGRELID/TROMBOREDUCTIN. Au fost evaluați până în prezent un număr de 7 subiecți nou diagnosticați cu TE ; Parametrii monitorizați au fost : numărul de trombocite/PCR/VSH/Fibrinogenul/DD/LDH/Sideremia în paralel cu evaluarea concentrației serice a TNF alfa; Evaluarea TNF alfa s-a efectuat numai în condiția în care evaluarea clinico-biologică a exclus un episod infecțios intercurrent, iar valorile PCR/Fibrinogenul/DD/sideremia au fost normale ; Evaluarea TNF alfa s-a efectuat la diagnostic și ulterior la 30 zile după inițierea terapiei, după care la 90 zile și ulterior semestrial .

REZULTATE:

Toți subiecții evaluați au avut la diagnostic valori patologice crescute ale TNF alfa, cu o valoare medie de 16,1 pg/ml:(titrul de referință:<8,1 pg/ml) Evaluarea la 30 zile a indicat o creștere semnificativă a concentrației TNF alfa, cu o valoare medie de 41,5pg/ml ; Evaluarea TNF alfa la 90 zile a indicat o regresie a concentrației TNF alfa la o medie de 13.4 pg/ml; Nu am avut corelații între numărul de trombocite, LDH și variația TNF alfa. Subliniem: condiția sine qua non de reevaluare a TNF alfa a fost absența sindromului umoral inflamator;

CONCLUZII:

datele analizate indică ca mecanism posibil în medierea mielofibrozei factorul de necroza tumorală alfa (TNF alfa); Pe lotul limitat evaluat nu s-au constatat corelații între valorile TNF alfa și numărul de trombocite ; Pentru concluzii privind efectul terapiei asupra concentrației TNF alfa și implicit asupra mielofibrozei este necesară extinderea studiului în timp și largirea lotului evaluat .

CUVINTE CHEIE: MIELOFIBROZA/TNF alfa/TE/Terapie

P3. ASOCIERE RARA ÎNTRE HISTIOCITOZA HEMOFAGOCITICĂ ȘI UN SINDROM LIMFOPROLIFERATIV.

Laura Sofroni¹, Doramina Ghiorghiu¹, Cristina Burcoveanu¹, Angela Dascalescu², C. Danailă²

¹ Institutul Regional de Oncologie Iasi,

² UMF “Gr.T.Popa” Iasi

Histiocitoza hemofagocitică este un sindrom de hiperactivare patologică a sistemului imunitar caracterizat prin semne clinice și simptome de inflamatie extremă, fiind o boală agresivă cu risc vital care afectează frecvent copii și adulții tineri, dar care poate apărea la orice. Este cunoscută sub două forme: primitivă, care are drept cauză un defect genetic și secundară, apare ca o manifestare patologică ce survine secundar unei alte boli (infecție virală, boala autoimună, proliferare malignă – limfoame T, leucemii acute). Mecanismul patogenetic constă într-o proliferare necontrolată a macrofagelor, explicată prin scăderea funcționalității limfocitelor NK și limfocitelor T citotoxice (CD8+), determinate la rândul lor de mutații la nivelul genei care codifică sinteza perforinei.

Lucrarea de față prezintă cazul unei femei de 79 de ani, care se prezintă la spitalul teritorial cu un sindrom febril apărut cu 6 săptămâni anterior prezentării. În urma investigațiilor clinico-biologice s-a exclus un posibil proces infecțios, ridicându-se suspiciunea unei hepatite autoimune, fiind direcționată către clinica de boli infecțioase, unde au fost îndepărtate pe rând: meningita, endocardita infecțioasă, o infecție virală, hepatita autoimună, în contextul în care pacienta era febrilă sub antibioterapie cu spectru extins și cu hemoculturi și uroculturi negative. Un test la interferon pozitiv a indicat o posibilă tuberculoză, fiind și aceasta infirmată la spitalul de pneumologie.

În tot acest timp se remarcă o scădere a constantelor hematologice (care la prima prezentare în spitalul teritorial erau cvasinormale), până la apariția citopeniilor. În clinica de hematologie, în urma lipsei de răspuns la antibioterapie cu spectru larg și a investigațiilor amanunțite efectuate, care au exclus alta patologie, s-a ridicat suspiciunea de histiocitoză hemofagocitică, confirmată de prezenta a 5 criterii din 8, suficiente pentru diagnostic conform ghidurilor HLH 2004. S-a inițiat tratament de specialitate, având ca rezultat dispariția febrei, ameliorarea stării generale și a constantelor hematologice. Ulterior rezultatul la biopsia osteomedulară a fost sugestiv pentru un limfom folicular.

În concluzie, inițierea promptă a chimioterapiei este esențială pentru supraviețuire, însă diagnosticul în timp util a fost o provocare datorită rarității afecțiunii, prezentării variabile și timpul îndelungat necesar pentru a efectua testele de diagnostic.

P4. MANAGEMENTUL ȘI EVOLUȚIA HEMOGLOBINURIEI PAROXISTICE NOCTURNE LA UN PACIENT VÂRSTNIC.

Ana-Maria Picleanu, Janina Nacea*, Iulia Vlad*, R. Chițu*, G. Găman***

*Spitalul Municipal Filantropia, Secția Hematologie, Craiova

**UMF, Craiova

Introducere: Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală, dobândită, a celulei stem, caracterizată prin liză intravasculară, mediată de complement, a eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor. Aceasta este o afecțiune rară, putând să apară la orice vârstă, însă mai frecvent la adultul tânăr (vârsta medie de apariție fiind de 32 ani).

Material și metode: prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 80 ani, internat în Clinica de Hematologie, Craiova în octombrie 2014 cu astenie fizică, amețeli și dispnee la eforturi moderate. Anamneza, examenul clinic general și investigațiile paraclinice au relevat un pacient subponderal cu tegumente și mucoase palide, deshidratate, prezența de urini hiperchrome, ficatul cu marginea inferioară la 3 cm sub rebordul costal, splenomegalie de gradul I, anemie (Hb- 9,6 g/dl), trombocitopenie (T- 42000/mm³), BT- 3.96 mg/dl, BD- 0.41 mg/dl, LDH- 586 mg/dl, test Coombs direct negativ, și testul HAM pozitiv. Frotiul de sânge periferic a decelat eritrocite „în picătură”, „în țintă”, schizocite; Tb- 50000/mm³. Medulograma arăta seria eritrocitară în proporție de 75% cu deviație macroeritroblastică cu macroeritroblaști binucleați și eritroblaști cu punți intercitoplasmice. Biopsia osteo-medulară a evidențiat o măduvă hiper celulară cu hiperplazie eritroblastică. Numeroase grupuri de eritroblaști și diseritropoieză.

Rezultate: pe baza examenului clinic și a investigațiilor paraclinice am stabilit diagnosticul de hemoglobinurie paroxistică nocturnă. Ca urmare, tratamentul a constat terapie suportivă și corticoterapie (Dexametazonă 16mg/zi în două doze timp de 4 zile) la interval de 21 zile. În evoluție pacientul a prezentat multiple remisii și exacerbări și a dezvoltat următoarele complicații: esofagită candidozică, DZ tip II insulino-necesitant, pleurezie bazală stângă și pneumonie bacteriană.

Concluzii: Particularitatea cazului rezidă în principal în vârsta înaintată și în complicațiile asociate, astfel tratamentul putând să pună numeroase probleme. O altă particularitate este dată de caracterul agresiv al bolii, pacientul prezentând multiple exacerbări într-un timp scurt.

P5. MANAGEMENTUL UNUI CAZ REFRACTAR DE PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ.

²Ema Budai, ¹Ioana Ionita, ²Liliana Cornea, ²Monica Pescaru, ²Catalina Hategan, ²Mirela Nedelcu, ¹D. Oros, ¹Hortensia Ionita.

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babes”, Timisoara, Clinica de Hematologie, Timisoara.

²Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Clinica de Hematologie, Timisoara, România.

Introducere. Purpura trombocitopenică imunologică (PTI) se definește ca o stare patologică secundară unei hiperdistricții trombocitare periferice, realizată prin mecanism imunologic ce depășește capacitatea de trombocitopoieză compensatorie normală, traducându-se clinic prin sindrom purpuric și pe plan hematologic prin trombocitopenie cu megacariocitoză.

Caz clinic. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 52 de ani, diagnosticată în Ianuarie 2012 cu PTI, cu antecedente de Morb Pott din 1993, operată și tratată cu tuberculostatice. La diagnostic pacienta a prezentat

epistaxis, petesii, echimoze la nivelul membrelor superioare si inferioare, cefalee, trombocitopenie severa si anemie hipocroma microcitara forma usoara. Pacienta a fost investigata pentru excluderea unei trombocitopenii secundare. S-au facut multiple investigatii decelandu-se infectie cu Helicobacter Pylori si Antigen HBs pozitiv, pentru care a fost tratata medicamentos. Initial a urmat puls-terapie cu Solu-Medrol, fara raspuns terapeutic. S-a incercat inca o linie de corticoterapie- Dexametazona, fara raspuns. Datorita lipsei de raspuns la corticoterapie s-a initiat tratament cu Revolade cu raspuns favorabil, de scurta durata. Pacienta raspunde temporar la cresterea dozei de Revolade in asociere cu Dexametazona. In Iulie 2012, revine cu recadere de boala si se administreaza imunoglobuline, urmata de splenectomie cu raspuns bun, ulterior se reinstaleaza trombocitopenia severa la 3 saptamani post-operator. Din Septembrie 2012 pana in Iulie 2013 este internata periodic pentru tratament substitutiv, prezentand trombocitopenie severa persistenta. S-a tentat tratament cu Vinblastin, fara rezultat. In Octombrie 2013 prezinta sindrom hemoragiar predominant la nivelul membrele inferioare cu aparitia de bule hemoragice la nivelul mucoasei bucale si s-a initiat tratament cu Mabthera, fara raspuns terapeutic. Din Ianuarie pana in Noiembrie 2014 este internata periodic pentru tratament substitutiv, iar in Decembrie 2014 s-a initiat tratament cu Romiplostim, cu administrari saptamanale, fara efecte adverse. Dupa o luna de tratament necesita cresterea dozei, cu valori ale trombocitelor mentinute in intervalul normal.

Concluzii. Evolutia este marcata de caracterul refractar, lipsa raspunsului la corticoterapie, recaderi rapide dupa terapie si splenectomie, necesitand multiple linii terapeutice, dar cu un raspuns favorabil sustinut la tratamentul cu Romiplostim.

P6. REZULTATELE TERAPIEI IN PATOLOGIA LIMFOAMELOR NON HODGKIN AGRESIVE IN ERA ANTICORPILOR ANTICD 20.

Monica Pescaru², Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Ema Budai², Zoe Cojan², Maria Iordache¹, Hortensia Ionita¹

¹Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes", Timisoara, Romania

²Spitalul Clinic Municipal de Urgenta, Departamentul de Hematologie, Timisoara, Romania

INTRODUCERE

Limfomul malign Non Hodgkin (LMNH) este o proliferare celulara maligna monoclonala, a carui punct de plecare il reprezinta tesutul limfoid si afectand limfocitele B si T. Exista o gama larga de subtipuri ale LNH cu grad inalt de malignitate, cel mai frecvent fiind cel difuz cu celula mare B.

SCOP

Studiul isi propune evaluarea raspunsului la polichimioterapia tip CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristin, Prednison) in asociere cu anticorp monoclonal (Rituximab) in cazul pacientilor diagnosticati cu LNH cu grad inalt de malignitate.

METODE

Am efectuat un studiu analitic retrospectiv pe un lot de 80 de pacienti diagnosticati in Clinica de Hematologie Timisoara in perioada ianuarie 2010- februarie 2015 cu LNH cu grad inalt de malignitate. Diagnosticul a fost stabilit pe baza hemoleucogramei coroborata cu testele biochimice (LDH), VSH, aspiratul medular, examenul histopatologic si imunohistochimic, examenul citogenetic si investigatii radiologice (Rx, CT).

REZULTATE

Din totalul de 80 de pacienti, 56,25% au o varsta mai mica de 60 de ani, 43,75% au peste 60 de ani, cuprinzand 46,25% femei si 53,75% barbati.

Pacientii au fost stadializati pe baza criteriilor Ann Arbor astfel: 12,5% au fost incadrati in stadiul I, 25% in stadiul II, 21,25% in stadiul III si 41,25% in stadiul IV.

Calculul scorului IPI releva un risc scazut la 37,5% dintre pacienti, in timp ce 62,5% prezinta risc crescut.

Din cei 80 de pacienti, 50% au urmat tratament conform protocolului CHOP iar la 50% s-a asociat Rituximab.

In cazul pacientilor care au efectuat polichimioterapie conform protocolului CHOP, 35% au inregistrat remisiune completa, 30% remisiune partiala si la 35% s-a decelat lipsa de raspuns la tratament sau recadere. Din cei 40 de pacienti care au urmat polichimioterapie in asociere cu Ac. Monoclonal conform schemei R-CHOP, 60% prezinta raspuns complet, 30% raspuns partial iar 10% prezinta recadere sau lipsa de raspuns la tratament.

CONCLUZIE

Tratamentul conform protocolului CHOP reprezinta standardul terapeutic in LNH cu grad inalt de malignitate cu expresie pe limfocitele B la pacientii tineri si varstnici insa adaugarea Rituximabului a adus un beneficiu major cu obtinerea unei rate de raspuns complet semnificativ mai mare.

P7. COMPLICATIILE CHIMIOTERAPIEI CU VELCADE SI DEXAMETAZONA IN MIELOMUL MULTIPLU

Cristina Sorica¹, O. Potre-Oncu¹, Mirela Nedelcu², Monica Pescaru², Florina Molin², Mihaela Boescu², Ioana Pascu², Hortensia Ionita¹

¹Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" Timisoara, Departamentul de Hematologie

²Spitalul Clinic Municipal de Urgenta Timisoara, Departamentul de Hematologie

Introducere

Mielomul multiplu (MM) este o afectiune produsa de proliferarea maligna a celulelor plasmocitare si este caracterizata prin leziuni osoase, tulburari ale metabolismului imunoglobulinelor (Ig), insuficienta medulara si insuficienta renala.

Scop

Studiul isi propune evaluarea complicatiilor chimioterapiei cu Velcade in asociere cu Dexametazona la pacientii diagnosticati cu MM.

Metode

Am efectuat un studiu analitic retrospectiv pe un lot de 90 de pacienti cu MM aflati in evidenta Clinicii de Hematologie Timisoara din ianuarie 2009 pana in decembrie 2014. Diagnosticul MM s-a efectuat prin demonstrarea prezentei Ig monoclonale in ser, excretie de lanturi usoare in urina (kappa si lambda), plasmocitoza medulara peste 10%, leziuni litice osoase. La toti pacientii s-a efectuat examen clinic complet, hemoleucograma, teste biochimice, radiografii (schelet). CT sau RMN s-a efectuat in functie de recomandarea clinicianului.

Rezultate

Varsta medie a pacientilor a fost de 60 de ani cuprinzand 59% barbati si 41% femei. Din cei 90 de pacienti, 50% au prezentat IgG, 30% IgA, 2% IgD, 1% IgM iar 17% lanturi libere. B2-microglobulina prezinta valori sub 3,5 mg/L la 10,5% dintre pacienti, intre 3,5 si 5,5 mg/L la 35,5% dintre pacienti si peste 5,5 mg/L la 54% dintre pacienti.

Stadializarea s-a facut pe baza criteriilor Salmon-Durie astfel: 63% dintre pacienti sunt incadrati in stadiul III, 27,5% in stadiul II si 9,5% in stadiul I.

Analiza complicatiilor legate de chimioterapia cu Velcade in asociere cu Dexametazona releva faptul ca 53,5% dintre pacienti prezinta citopenii, 39,1% prezinta tulburari gastrointestinale, 27,05% tulburari neurologice, 5,6% tulburari metabolice si de nutritie iar 3,23% prezinta afectiuni cutanate.

Concluzii

Acest studiu releva faptul ca cele mai frecvente complicatii intalnite la pacientii diagnosticati cu MM care au urmat chimioterapie cu Velcade in asociere cu Dexametazona sunt citopeniile, tulburarile gastrointestinale si neurologice.

P8. EXPRESIA BCL-2, FACTOR DE PROGNOSTIC NEGATIV IN LIMFOMUL HODGKIN.

O. Potre-Oncu¹, Cristina Sorica¹, Monica Pescaru², Mihaela Boescu², Ioana Pascu², Sonia Cismas², Hortensia Ionita¹

¹Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes", Timisoara, Romania

²Spitalul Clinic Municipal de Urgenta, Clinica de Hematologie, Timisoara, Romania

Introducere

Desi au fost făcute progrese importante în tratamentul BH, în multe cazuri, prognosticul acestei afecțiuni este nefavorabil. De aceea s-au efectuat o serie de factori care pot influența, în sens pozitiv, evoluția și prognosticul bolii, apreciindu-se că depistarea lor într-o perioadă cât mai precoce de la debutul propriu-zis al bolii permite aplicarea unei terapii adecvate. Studiile de imunologie moleculara au evidentiat faptul ca in limfomul Hodgkin clasic celulele HRS (Hodgkin Reed Sternberg) deriva din centrul germinal al celulelor B cu rearanjarea genelor de imunoglobulina dar fara expresia la suprafata a receptorului celulelor B. BCL-2 a fost identificata ca fiind prima gena implicata in apoptoza celulelor HRS. Expresia BCL-2 de catre celulele HRS poate preveni apoptoza cauzata de absentia receptorilor functionali ai celulelor B ceea ce explica tumorigeneza. De asemenea expresia BCL-2 poate explica rezistenta la tratamentul care induce apoptoza celulelor HRS.

Scopul studiului

Studiul isi propune determinarea expresiei BCL-2 la pacientii cu limfom Hodgkin ,corelarea expresiei acesteia cu modificarile biochimice si imunologice precumsi evaluarea supravietuirii.

Metodologie

Am efectuat un studiu analitic retrospectiv pentru 151 de pacienti în perioada mai 2008-aprilie 2013 diagnosticați cu Limfom Hodgkin în Departamentul de Hematologie, Timisoara. Principala metodă de diagnostic a fost biopsia, urmată de examenul histopatologic și imunohistochimic a țesutului recoltat.

Rezultate

Varsta medie a pacientilor inclusi in studiu este de 49.69 ± 17.46 cu o varsta minima de 18 anisi o maxima de 89 de ani, din care 37.7% au fost femeisi 62.3% barbati. Perioada de urmarire din momentul diagnosticului a fost de 13.92 ± 6.24 luni. Remisiunea completa s-a obtinut la 33.7% , remisiune partiala 45.7%, 17.2% au prezentat boala progresiva, 0.6% au recidivat si 2.5% au decedat.

BCL-2 a fost detectata la 82 de pacienti (54,3%), intensitatea fiind diferita in functie de gradul histologic al bolii., astfel: expresia BCL-2 se intalneste la 19,8% din cei cu celularitate mixta, la 39,1% din pacientii cu scleroza nodulara si la 5,3% din cei cu depletie limfocitară.

Durata de supravietuire la pacientii cu expresia BCL-2 este mai mica decat la cei care nu exprima gena, expresia acesteia fiind corelata pozitiv semnificativ statistic cu valori crescute ale altor markeri imunologici: CD15, CD20, CD30 si biochimici: fibrinogenul.

Concluzii

In urma studiului s-a observat o rata de supravietuire mai redusa la pacientii cu expresia prezenta a BCL-2 asociata si cu expresia intensa a markerilor CD15, CD20, CD30 precum si cu valori crescute ale fibrinogenului. Markerii biochimici de tipul VSH, LDH si ceruloplasmina se coreleaza invers cu prezenta BCL-2, iar rata de supravietuire nu se modifica semnificativ la valori crescute ale acestora fata de valorile normale.

P9. REZULTATELE TRATAMENTULUI CU IMATINIB MESYLATE LA PACIENTII CU LEUCEMIE MIELOIDA CRONICA. STUDIU RETROSPECTIV.

Hortensia Ionita, Ioana Ionita, Maria Iordache, Maria Cheveresan, Liviu Cheveresan, Claudiu Ionita, Despina Calamar, Mihai Ionita, Dacian Oros, Violeta Todorescu.

Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" Timisoara-Disciplina de Hematologie

Introducere. Imatinib Mesylate este un inhibitor de Tirozin Kinaza si este unul din drogurile de ales pentru tratamentul leucemiei mieloid cronice (LMC) in faza cronica (FC). In cursul terapiei, cativa pacienti dezvoltă mielosupresie. Efectele adverse ale medicamentului pot fi: edeme, greata, varsaturi, diaree, crampe si reactii cutanate. Efectele adverse hematologice includ: anemie, neutropenie si trombocitopenie.

Scopul. Evaluarea rezultatelor terapeutice si siguranta tratamentului de prima linie cu Imatinib la pacientii nou diagnosticati cu LMC-FC.

Metode. Din Ianuarie 2008-Ianuarie 2015 au fost inclusi in studiu 92 de pacienti cu LMC-FC cu cromozom Philadelphia pozitiv. Acesti pacienti au fost diagnosticati in Departamentul de Hematologie al Spitalului Municipal Timisoara, Romania. Criteriile de eligibilitate au inclus: varsta peste 18 ani, status de performanta ECOG intre 0-2, functie hepatica si renala adecvata, fara terapie anterioara cu inhibitori de Tirozin Kinaza si femei fara sarcina. Diagnosticul LMC-FC a fost definit prin existenta mai putin de 10% mieloblasti, mai putin de 10 % bazofile in sangele periferic si maduva hematogena, precum si un numar de trombocite cuprins intre $100 \times 10^9/L$ si $1000 \times 10^9/L$. Terapia a fost initiata cu Imatinib 400 mg/zi oral iar pacientii au fost monitorizati pentru raspunsul la tratament si efectele adverse.

Rezultate. Dintre cei 92 de pacienti cu LMC-FC inclusi in studiu, raportul barbati:femei a fost 0.8:1.3, cu varsta medie 45 ani, (de la 18-70 de ani). Dupa inceperea tratamentului cu Imatinib 89.5 % pacienti au atins dupa 3 luni de tratament remisiune hematologica completa. In continuare au obtinut raspuns citogenetic major 65% pacienti (cu 58% raspuns citogenetic complet), nu au raspuns citogenetic 18 pacienti. Raspunsul molecular complet s-a constatat la 29 % pacienti si major la 32 % pacienti. S-a crescut doza de Imatinib la 23 de pacienti dintre care la 14 pacienti s-a obtinut imbunatatirea raspunsului. De asemenea 6 pacienti au fost trecuti la Dasatinib si 4 la Nilotinib. Mediana de urmarire a pacientilor a fost de 62 de luni (sirul cuprinzand 22-80 luni) iar perioada medie sub Imatinib a fost de 49 de luni. In aceasta perioada au decedat 12 pacienti, 6 decedand prin transformare blastica. Studiul a aratat ca cel mai obisnuit efect secundar hematologic a fost anemia de gradul 2 (13%), urmat de leucopenie (11%) si trombocitopenie (7%).

Cele mai intalnite efecte adverse non-hematologice au fost edemele superficiale si crestere in greutate (30%) urmate de dureri musculo-scheletale (29%) si tulburari gastro-intestinale (varsaturi, diaree) in 9% cazuri. Concluzii. Datele colectate indica faptul ca Imatinib Mesylate ramane eficient pentru cei mai multi pacienti cu LMC-FC si este un medicament bine tolerat, iar efectele adverse pot fi tratate. Cel mai obisnuit efect advers hematologic a fost anemia in timp ce efectul advers non-hematologic a fost retentia hidrosalina.

P10. PURPURA TROMBOCITOPENICA IMUNA-STUDIUL RETROSPECTIV ASUPRA REZULTATELOR SI METODELOR TERAPEUTICE.

Claudiu Ionita, Ioana Ionita, Liviu Cheveresan, Despina Calamar, Maria Iordache, Mihai Ionita, Dacian Oros, Todorescu Violeta, Hortensia Ionita.

Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" -Disciplina de Hematologie, Timisoara, Romania

Introducere. Investigarea si tratamentul pacientilor cu purpura trombocitopenica imuna cronica (PTI) variaza foarte mult.

Scop. Sa evalueze tratamentul si modalitatile de tratament ale pacientilor cu PTI din Departamentul de Hematologie, Timisoara pe o perioada de 15 ani (I 2000-XII 2014).

Metode. Am efectuat un studiu retrospectiv pentru 330 de pacienti cu PTI. Datele demografice a pacientilor, istoricul medical, tratamentele curente si efectele adverse, au fost extrase din foaia de observatie a pacientului pentru cele 12 luni inainte de vizita cea mai recenta.

Rezultate. Varsta medie a pacientilor a fost de 47 ani, cuprinzand 61% femei si 39% barbati. Timpul mediu de la diagnosticul de PTI la inceputul perioadei de observatie a fost de 22 de luni. Inainte de perioada de observatie, 32% dintre pacienti au fost splenectomizati si tratamentul cel mai utilizat a fost corticoterapia. Pe parcursul perioadei de observatie, au fost tratati 76% din totalul pacientilor. Cele mai frecvente motive invocate pentru tratament au fost numarul de trombocite (72%), urmate de simptome hemoragice (55%). Corticosteroizii au reprezentat 60% din tratamente, urmate de Ig IV (20%), azatioprina (10%), rituximab (5%) si 5% agonisti ai receptorilor de trombopoietina.. Splenectomia (32% dintre pacienti) si transfuzii de trombocite (35% din pacienti) au fost efectuate in cursul perioadei de observatie. Splenectomia a decurs fara complicatii. Nu s-a constatat deces intraoperator. Complicatii postoperatorii au fost observate la 11% din pacienti. Timpul mediu de spitalizare a fost de 5,7 zile. Spline accesorii au fost gasite la 8% din pacientii. După splenectomie 73,5% din pacienti au avut raspuns trombocitar excelent, 19,5 au avut o crestere a numarului de trombocite si 7% din pacienti au avut raspuns partial. Rezultatele preoperatorii la terapia cu corticosteroizi nu a afectat rata remisiei postoperatorii. Pentru monitorizarea nivelului trombocitelor, 82% dintre pacienti au consultat hematologul de 1 pana la 10 ori in timpul perioadei de observare. Principalele motive pentru consultatie au fost numarul scazut de trombocite (42% din consultatii) si sangerare (34% din consultatii). In general, 42% dintre pacienti au necesitat spitalizare. Durata medie de spitalizare a fost de 13,2 zile.

Concluzii. Studiul retrospectiv a 330 de pacienti ofera rezultate terapeutice care decurg din metodele de tratament din Departamentul nostru. S-a demonstrat ca simptomele de sangerare sunt destul de frecvente in randul pacientilor cu PTI cronic.

Corticosteroizii reprezinta tratamentul cel mai utilizat in departamentul nostru. Splenectomia este inca o tehnica sigura cu rata satisfacatoare a remisiei la pacientii cu PTI care nu raspund la tratament medical.

P11. HIPERFERITINEMIA IN SINDROAMELE MIELODISPLAZICE(SMD). CORELATIA CU EVOLUTIA SI SUPRAVIETUIREA PACIENTILOR.

Mihai Ionita, Ioana Ionita, Maria Cheveresan, Despina Calamar, Claudiu Ionita, Dacian Oros, Ovidiu Potre-Oncu, Cristina Sorica, Hortensia Ionita.

Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" -Disciplina de Hematologie Timisoara, Romania

Introducere. Cei mai multi pacienti cu sindroame mielodisplazice (SMD) au anemie si cei mai multi dintre ei necesita transfuzii de eritrocite (MER) care determina incarcarea organismului cu fier. Ameliorarea hematologica in timpul terapiei de chelare a fierului a fost pentru prima data subliniata in urma cu mai mult de 20 ani. Acest fenomen pare sa devina mai frecvent dupa introducerea Deferasiroxului. Cel mai simplu test care evalueaza incarcarea cu fier este concentratia serica a feritinei.

Scopul. Evaluarea incidentei hiperferitinemiei la pacientii cu SMD in momentul diagnosticului de SMD

precum si corelatia intre nivelul feritinei, evolutia si supravietuirea pacientilor diagnosticati cu SMD.

Metoda. Datele au fost colectate retrospectiv din experienta unui singur centru (Departamentul de Hematologie al Spitalului Municipal Timisoara, Romania) intre Ianuarie 2005 si Decembrie 2014 si au inclus 131 de pacienti (73 barbati si 58 femei) cu SMD. Toti pacientii au avut o hemograma completa, si nivelul seric al feritinei si date complete de monitorizare a pacientului.

Rezultate. Nivelul feritinei peste 1000 ng/mL s-a constatat la 45 pacienti (31%) care a fost numit (Grupul 1) si nivelul feritinei ≤ 1000 ng/mL la 86 pacienti (69%) formand (Grupul 2). Cei mai multi pacienti cu hiperferitinemie semnificativa au fost dependenti de transfuzii de sange (78%) dintre pacienti. Printre pacientii cu nivelul feritinei \leq cu 1000 ng/mL, 36% au fost dependenti de transfuzii de sange. Concentratia hemoglobinei serice a fost scazuta in Grupul 1 de pacienti in comparatie cu Grupul 2 de pacienti (7.3 g/dL vs 9.6g/dL, $p < 0.001$). Cel mai frecvent subtip SMD in Grupul 1, au fost pacienti cu anemie retractara (AR) (31%), comparativ cu pacientii cu feritina ≤ 1000 ng/mL-14% ($p < 0.04$). Tinand cont de scorul IPSS nu s-a constatat nici o diferenta intre grupurile studiate. Perioada medie de urmarire a fost de 14 luni. S-a constatat o ameliorare in supravietuirea globala (OS) la pacientii care au fost independenti de transfuzia de sange, comparative cu pacientii dependenti de transfuzia de sange, dar supravietuirea medie nu a fost diferita semnificativ statistic in grupurile studiate. Nu a existat nici o corelatie intre nivelul de feritina si timpul pana la transformarea in leucemia acuta mieloida (LAM).

Concluzii: Hiperferitinemia > 1000 ng/mL nu influenteaza supravietuirea si timpul de transformare in AML la pacientii cu SMD. Cel mai frecvent subtip SMD la pacientii cu nivel de feritina > 1000 ng/mL a fost SMD-AR. Printre pacientii cu nivelul feritinei peste > 1000 ng/mL, 81% au fost dependenti de transfuzie de sange.

P12. LEUCEMIA MIELOIDA ACUTA LA PACIENTII VARSTNICI. STUDIU RETROSPECTIV ASUPRA UNUI LOT DE 92 PACIENTI.

Ioana Ionita, Liviu Cheveresan, Maria Iordache, Maria Cheveresan, Claudiu Ionita, Despina Calamar, Mihai Ionita, Dacian Oros, Violeta Todorescu, Hortensia Ionita

Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" - Disciplina de Hematologie, Timisoara, Romania

Introducere. Managementul pacientilor varstnici cu leucemie acuta mieloida (LAM) ramane controversat in special pentru acei pacienti foarte varstnici (≥ 70 ani) la care dilema consta in abtinerea de la tratament sau tratamentul leucemiei (cu doze mici sau inalte) aceasta fiind un subiect major.

Scopul. Prezentam experienta centrului nostru cu acest grup de pacienti in perioada 1990-2011.

Metode. In timpul perioadei de studiu, 92 de cazuri au fost diagnosticate cu LAM (recaderile, LAM-M3 si pacientii care au fost initial tratati cu 5-AZA au fost exclusi). Pacientii au fost impartiti in 3 grupe in functie de modalitatea terapeutica: fara tratament (doar tratament suportiv), tratament cu doze mici (Ara-C: 10 mg/m²/12h s.c. zilele 1-21) si tratament cu doze inalte (ICE adaptat: Idarubicin 10mg/m² zilele 1 si 3; Ara-C 100 mg/m²/12 h zilele 1-3; Etoposide 100mg/m² zilele 1-3).

Rezultate. Varsta medie a pacientilor a fost 73.2 ani (60-85); distributia pe sexe a constat in 50 de barbati si 42 femei; indexul mediu Karnofsky a fost 70; de asemenea 52 de pacienti au primit tratament si 40 de pacienti doar tratament suportiv; supravietuirea globala a fost 6.1 luni (mediana 2.3 luni) cu diferente semnificative care au fost observate in supravietuirea globala medie intre grupul tratat si grupul fara tratament (8.2 luni vs 2.1 luni; $p = 0.016$). In grupul tratat cu intensitate mica (27 pacienti) s-a constatat un raspuns global la 31% pacienti (5 CR, 6 PR, 9 NR si 7 neevaluabili); in timp ce in grupul tratat cu intensitate inalta (25 pacienti) raspunsul global a fost 52% (10 CR, 4 PR, 5 NR si 6 neevaluabili); nu s-au constatat diferente statistice intre ambele grupe tinand cont de toate subgrupele de raspuns ($p = 0.15$). De asemenea luand in considerare supravietuirea globala nu s-a observat diferente statistice semnificative intre grupurile de tratament cu intensitate mica sau cu intensitate mare, respectiv 7.1 vs 13.4 luni, ($p = 0.21$).

Concluzii. Supravietuirea globala este mai mare in grupul de pacienti tratati decat in grupul de pacienti fara tratament specific, diferentele avand semnificatie statistica. Comparand ambele brate de tratament nu s-au observat diferente statistice semnificative in ceea ce priveste calitatea raspunsului, dar s-a constatat o proportie crescuta de raspunsuri complete in grupul tratat cu intensitate inalta. Nici o diferenta statistica semnificativa nu s-a observat in ceea ce priveste supravietuirea globala intre ambele grupe de tratament.

P13. IMPORTANȚA MONITORIZĂRII MOLECULARE ÎNTR-UN CAZ CU LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ CU EVOLUȚIE NEFAVORABILĂ ÎN ERA INHIBITORILOR DE TIROZIN KINAZĂ.

Cătălina Hațegan, Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță, Dacian Oroș, Ema-Cristina Budai, Mirela Nedelcu, Liliana Cornea

Departamentul de Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Timișoara, România

Introducere: Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o proliferare a granulocitelor polinucleare asociată cu apariția cromozomului Philadelphia (Ph). Din punct de vedere al manifestărilor clinice LMC se caracterizează prin splenomegalie, paloare tegumentară, cefalee, transpirații și infecții recurente. Tratamentul actual al LMC sunt inhibitorii tirozin kinazei. Prognosticul LMC este favorabil datorită apariției inhibitorilor de tirozin kinază.

Prezentare de caz: Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 60 de ani, diagnosticat în aprilie 2008 cu LMC faza cronică Ph1 + căruia i s-a instituit tratament citoreductor cu Hydroxiureea până în iunie 2008 când se instituie tratament cu Glivec. Pacientul prezintă remisiune citogenetică completă la 6 luni și remisiune moleculară majoră la 1 an dar în 03.2010 pacientul pierde răspunsul citogenetic Ph1 + și apare clona patologică +8(14%). Se inițiază tratament cu Dasatinib cu evoluție favorabilă și remisiune citogenetică completă și moleculară majoră la 6 luni. La monitorizarea din 06.2015 se suspicionează recădere moleculară și este necesară monitorizarea citogenetică în vederea reevaluării conduitei terapeutice.

Concluzii: Tratamentul cu inhibitorii de tirozin kinază are ca scop obținerea răspunsului citogenetic complet și a răspunsului molecular major. Pacientul nostru a obținut cu inhibitori de tirozin kinază de generația 1 și 2 răspunsul dorit dar nu a menținut acest răspuns decât pe perioade scurte de timp, motiv pentru care recomandăm monitorizarea citogenetică și moleculară atentă a pacienților cu LMC în vederea unei conduite terapeutice optime.

P14. MANAGEMENTUL ȘI TRATAMENTUL LİMFOAMELOR NONHODGKIN CU GRAD ÎNALT DE MALIGNITATE - PREZENTARE DE CAZ .

Andrada Mariniță, Mirela Nedelcu, Cătălina Hațegan, Laura Toma, Liliana Cornea, Despina Călămar-Popovici, Ioana Ioniță, Dacian Oroș, Hortensia Ioniță

Departamentul de Hematologie, Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Timișoara, România

Introducere: Limfomul NonHodgkin difuz cu celule mari B este cea mai comună formă de Limfom NonHodgkin, reprezentând aproximativ 30%-40% din total limfomelor.

Este un limfom agresiv, care netratat evoluează rapid dar cu o chimiosensibilitate mare care poate determina o remisiune pe termen lung. Limfomul mediastinal primar cu celule mari B este un subtip unic din punct clinicopatologic. Afectează tipic femeile tinere care prezintă o masă mediastinală cu o creștere rapidă determinând simptome respiratorii asociate deseori cu sindrom de vena cava superioară și/sau tromboza venoasă profundă. Tratamentul standard este chimioterapia tip R-CHOP asociat sau nu cu radioterapie locală în caz de masă tumorală reziduală.

Prezentare de caz: Prezentăm cazul unei tinere în vârstă de 38 de ani care prezintă în urma cu 11 luni astenie, oboseală, dispnee de efort și disfonie. Se efectuează tomografie computerizată cu substanță de contrast cervicală și toracică, ecografie Doppler care evidențiază o masă solidă mediastinală de 5,5/4,5 cm, defect de umplere lacunar la nivelul venei jugulare interne și externe stângi, vena subclavie fără flux ce conține trombi parietali. Se efectuează examen histopatologic din masă tumorală mediastinală cu examen imunohistochimic care pledează pentru un limfom NonHodgkin cu celule B cu sit primar mediastinal. Efectuează hemolucograma (în limite normale), tomografie computerizată 4 regiuni și aspirat medular care stadializează pacienta stadiul II A. Se decide să se inițieze chimioterapie tip R-CHOP asociată cu tratament anticoagulant pentru tromboza de vena subclavie. Efectuează VIII aplicații de chimioterapie bine tolerate, cu obținerea remisiunii complete. (la evaluarea prin tomografie computerizată și tomografie cu emisie de pozitroni)

Concluzii: Pacienta a necesitat ajustarea dozelor de anticoagulant și a prezentat neutropenie secundară pe tot parcursul chimioterapiei. Având în vedere vârsta tânără și gradul înalt de malignitate al bolii, pacienta va fi adresată Centrului de Transplant Medular pentru recoltarea de celule stem hematopoietice, urmând a fi evaluată imagistic pentru a se stabili conduita terapeutică ulterioară.

P15. MODALITATI TERAPEUTICE DIFERITE A UNUI CAZ DE LEUCEMIE MIELOIDA CRONICA CU EVOLUTIE INDELUNGATA.

²Liliana Cornea, ¹Ioana Ionita, ¹D.Oros, ²Ema Budai, ²Catalina Hategan, ²Andrada Marinita, ²Mirela Nedelcu, ²Laura Toma, ¹Hortensia Ionita.

¹Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes", Timisoara, Clinica de Hematologie, Timisoara.

²Spitalul Clinic Municipal de Urgenta, Clinica de Hematologie, Timisoara, Romania.

Introducere. Leucemia mieloida cronica este o boala clonala a celulei stem hematopoetice pluripotente, caracterizata prin prezenta cromozomului Philadelphia si/sau prin prezenta rearanjamentului BCR/ABL cu rol patogenetic dovedit.

Caz clinic. Prezentam cazul unei paciente in varsta de 58 ani diagnosticata in august 1998 cu Leucemie Mieloida Cronica, in faza cronica, cromozom Philadelphia pozitiv, tratata initial cu Hidroxiuree iar ulterior cu Interferon cu raspuns hematologic complet dar fara raspuns citogenetic. In februarie 2008 se initiaza tratament cu Glivec 400mg/zi cu obtinerea unei remisiuni citogenetice minore, insa in iunie 2009 hemoleucograma sugereaza trecerea bolii in faza accelerata si se hotareste cresterea dozei de Glivec la 600mg/zi fara a se obtine raspuns citogenetic complet, de asemenea pacienta prezinta multiple efecte adverse la medicatie cu Glivec: greturi, varsaturi, rectoragie, motiv pentru care in 2011 se initiaza tratamentul cu Dasatinib, 100mg/zi, cu ajustarea perioadica a dozei deoarece pacienta prezinta si de aceasta data numeroase efecte adverse si nici un raspuns terapeutic. Din noiembrie 2014 este intrerupt tratamentul cu Dasatinib si se instituie tratament cu Tasigna 600mg/zi cu obtinerea remisiunii citogenetice majore si scaderea valorii BCR/ABL pentru prima data de la diagnostic la trei luni de la initierea tratamentului.

Concluzii. Pacienta cu evolutie de lunga durata, cu multiple linii terapeutice, ultimele trei fiind efectuate cu inhibitori de Tirozin kinaza, cu prezenta a numeroase efecte adverse la Dasatinib si Glivec si a fazei accelerate de boala la tratament cu Glivec, dar cu raspuns favorabil in cele din urma, dupa initierea tratamentului cu Tasigna si fara prezenta efectelor adverse. Este importanta monitorizarea citogenetica si moleculara periodica a pacientilor cu leucemie mieloida cronica in vederea stabilirii conduitei terapeutice optime.

P16. COMPLICATIILE CARDIOVASCULARE SECUNDARE CHIMIOTERAPIEI IN LIMFOMUL NON HODGKIN AGRESIV.

Zoe Cojan¹, Monica Pescaru², Diana Ursescu², Ruxandra Dabici², Ovidiu Potre¹, Cristina Sorica¹, Raluca Cornean², Ema Budai², Ana Maria Focht², Maria Iordache², Hortensia Ionita¹

¹Universitatea de medicina si Farmacie "Victor Babes" Timisoara

²Spitalul Clinic Municipal de Urgenta Timisoara, Departamentul Hematologie, Timisoara, Romania

INTRODUCERE

Limfomul NonHodgkin reprezinta o proliferare maligna celulara. Punctul de plecare este tesutului limfoid cu afectarea limfocitelor B si T. In cazul LNH agresiv, cel mai des intilnit tratament chimioterapic, conform protocolului, este polichimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristin, Prednison) in asociere cu anticorpi monoclonali (Rituximab).

SCOP

Scopul studiului este urmarirea complicatiilor cardiovasculare care apar secundar polichimioterapiei tip CHOP si respectiv R-CHOP.

METODE

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 47 de pacienti ai Clinicii de Hematologie Timisoara pe perioada 01.2010-02.2015 cu limfom NonHodgkin cu grad inalt de malignitate. Diagnosticul s-a stabilit pe baza tabloului clinic, examenului histopatologic, imunohistochimic, aspirat medular, citogenetica si investigatii radiologice. (radiografii, examinare CT).

REZULTATE

Din totalul de 47 de pacienti, incidenta de virsta cea mai mare este de 48.94% intre 40-60 de ani, urmata de 31.91% intre 60-80 de ani si de 19.15% intre 20-40 de ani. 57.45% sunt femei, 42.55% barbati; 44.68% in viata, 55.32% decedati. Din cei 47 de pacienti, ca si complicatii cardiovasculare aparute dupa tratament, 29.79% au prezentat hipertensiune arteriala, 19.15% cardiopatie ischemica, 6.38% insuficienta cardiaca, 4.25% tromboze, tulburari de ritm de tip fibrilatie atriala, bloc de ramura dreapta si 2.% valvulopatii de tip

regurgitare mitrala si respectiv aortica

CONCLUZIE

Complicatiile cardiovasculare survenite, dupa tratamentul conform protocolului CHOP si respectiv R-CHOP sunt in prim plan hipertensiunea arteriala, cardiopatia ischemica si insuficienta cardiac.

P17. TROMBOCITOZA SI BAZOFILIE EXTREMA INTR-UN CAZ DE LGC.

Laura Urian, L. Petrov, M. Patiu,

Institutul Oncologic "Prof. dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

Leucemia granulocitara cronica (LGC) este o boala maligna a celulei stem hematopoietice multipotente. LGC a fost prima neoplazie asociata cu o anomalie cromozomiala specifica, cromozomul Philadelphia si/sau a rearanjamentului BCR-ABL

Trasatura comuna, hematologica a LGC este leucocitoza, peste $25,00 \times 10^3/\mu\text{l}$, frecvent peste $100,00 \times 10^3/\mu\text{l}$ cu deviere la stanga a formulei leucocitare, de la blast la granulocite mature, morfologic, normale.

Trombocitoza este prezenta la 30-50% din pacienti, la un procent redus de pacienti este mai mare de $1000 \times 10^3/\mu\text{l}$ Trombocitoza excesiva, ca si cea vazuta in trombocitemia esentiala este neobisnuita. (cazurile descrise in literatura ca TE Ph1 pozitive)

Bazofilia este constanta, dar doar 10-15 % din pacienti au mai mult de 7% bazofile in singele periferic. In contrast cu mastocitoza hiperhistaminemia este neobisnuita..

Bazofilia extrema este rara in faza cronica a LGC in schimb in faza accelerata este una din trasaturile definitorii (Ba >20%), sau in rare cazuri sugestiva pentru leucemia cu bazofile .

Basofilia excesiva la debut impune un diagnostic diferential cu rarele leucemii cu bazofile, cronice sau acute.

Prezentam observatia clinica a unei paciente in varsta de 30 ani, trimisa in serviciul nostru pentru un sindrom anemic. Clinic: paloare, fara organomegalii. Hemograma evidentiaza anemie, Hb = 10g/dl leucocitoza moderata $66,00 \times 10^3/\mu\text{l}$, trombocitoza extrema $3600,60 \times 10^3/\mu\text{l}$ iar pe frotiu surprinde procentul mare 66% de bazofile mature.

Mutatia Jak2 V617F este absenta.

BCR-ABL – la nivel de remisiune moleculara majora in schimb cariotip cu cromozom Ph in 100% din mitoze.

Cu dgs de LGC se incepe un tratament cu hydroxiuree, apoi dasatinib 100 mg/zi.

Rezultatul terapeutic este spectaculos, normalizarea hemogramei la o luna.

Debutul cu trombocitoza si bazofilie extrema in LGC sunt exceptional de rare reprezentind o provocare de diagnostic: LGC, TE sau leucemie cu bazofile?

P18. TRATAMENTUL CU INHIBITORI AI JAK (RUXOLITINIB) IN OSTEOMIELOFIBROZA IDIOPATICA – O NOUA SPERANTA? EXPERIENTA CLINICII DE HEMATOLOGIE IRO IASI.

A.Merticariu¹, R. Fatu¹, G.Butura¹, E.Ghiata¹, A.Dascalu¹, G. Dorohoi¹, C.Danaila^{1,2}, C. Burcoveanu¹, A. Dascalescu^{1,2}

¹IRO Iasi

²UMF "Gr.T.Popa" Iasi

Osteomielfibroza idiopatica (OMF) este o boala clonala a celulei stem hematopoietice ce are ca problematica esentiala: anemia, splenomegalia si manifestari sistemice. Relatia intre alterarea transmiterii semnalului prin JAK-STAT si semnele si simptomele MF este clar stabilita. Terapiile clasice administrate pana in prezent la pacientii cu OMF au avut rezultate modeste. Aparitia terapiei cu inhibitori ai JAK a reprezentat o noua speranta terapeutica pentru pacientii cu aceasta afectiune.

Scopul acestei lucrari este evaluarea eficientei si tolerantei la tratamentul cu inhibitori de JAK la pacienti diagnosticati cu osteomielfibroza primitiva si secundara.

Material si metode: Am evaluat un lot de 17 pacienti diagnosticati cu osteomielfibroza idiopatica la care s-a initiat tratament cu Ruxolitinib in perioada august 2014 - mai 2015 in Clinica de Hematologie IRO Iasi. Au fost analizati parametri clinici si biologici la diagnostic, la initierea terapiei si la 3 luni de tratament, la toti pacientii.

Rezultate: Pacientii din lotul nostru au avut la initierea tratamentului cu Ruxolitinib varsta medie de 61 de ani, majoritatea fiind diagnosticati cu osteomielfibroza primitiva (76%) si doar 4 pacienti cu osteomielfibroza

secundara. Evaluarea raspunsului terapeutic s-a efectuat prin masurarea dimensiunilor splinei la diagnostic si la 3 luni de tratament, iar la unii pacienti si la 6 luni de terapie. S-a constatat la 85% din pacienti scaderea dimensiunilor splinei cu cel putin 2 cm fata de evaluarea de la initierea terapiei. La 2 pacienti s-a remarcat evolutia progresiva a bolii cu cresterea dimensiunilor splinei sub tratament. La 70% din pacienti s-a remarcat scaderea cu cel putin 2 g/dl a valorii hemoglobinei fata de valoarea de la initierea tratamentului, iar la 50% a crescut necesarul transfuzional. S-a observat la 3 pacienti aparitia de manifestari infectioase severe pe fondul neutropeniei grd III-IV OMS, la 1 caz fiind necesara oprirea terapiei. La 1 pacient s-a remarcat asocierea de retentie azotata si sindrom de citoliza hepatica fiind necesara ajustarea dozei de Ruxolitinib. La 4 pacienti (23%) a aparut trombocitopenie grad III OMS fiind necesara ajustarea dozei de Ruxolitinib.

Concluzii: Tratamentul cu Ruxolitinib la pacientii din lotul nostru a fost eficient la majoritatea dintre ei, in privinta scaderii dimensiunilor splinei, dar in acelasi timp prezenta unor efecte adverse ale acestei terapii a dus la nevoia de a ajusta tratamentul si de a monitoriza atent pacientii in privinta intolerantei.

P19. SEMNIFICATIA PROGNOSTICA A EVALUARII BOLII MINIME REZIDUALE PRIN CITOMETRIE IN FLUX SI BIOLOGIE MOLECULARA LA PACIENTII CU LEUCEMIE ACUTA LIMFOBLASTICA DIAGNOSTICATI IN CLINICA DE HEMATOLOGIE IRO IASI.

G. Butura¹, A. Merticariu¹, I. Antohe^{1,2}, A. Dascalu¹, C. Danaila^{1,2}, C. Burcoveanu¹, D. Ghiorghiu¹, A. Gluvcov¹, A. Dascalescu^{1,2}

¹Institutul Regional de Oncologie Iasi

²UMF "Gr.T.Popa" Iasi

Evolutia pacientilor cu leucemie acuta limfoblastica si stabilirea unei conduite terapeutice corecte depinde din ce in ce mai mult de capacitatea de a identifica si urmari boala minima reziduala (BMR) restanta atat dupa chimioterapia de inductie cat si pe parcursul consolidarii. Metodele de detectare variaza de la identificarea prin citometrie in flux a fenotipului asociat leucemiei, a genelor de fuziune prin tehnici de biologie moleculara pana la rearanjamentul genelor pentru imunoglobuline sau TCR.

Scopul acestei lucrari este de a identifica rolul detectarii bolii minime reziduale in luarea deciziei terapeutice postinductie si in urmarirea pacientilor pe parcursul terapiei.

Material si metode: Am evaluat un lot de 35 de pacienti diagnosticati cu leucemie acuta limfoblastica in perioada 2012-2015. Majoritatea pacientilor (85,7%) au fost diagnosticati cu LAL B si doar 14,3% cu LAL-T. Boala minima reziduala a fost evaluata la toti pacientii postinductie si la interval de 3 luni pe parcursul curelor de consolidare.

Rezultate: Factorii de prognostic evaluati la diagnostic au aratat ca majoritatea pacientilor au avut sub 30000/mmc leucocite la diagnostic (63%), fenotipic s-au incadrat in clasa de risc inalt 17,1% din pacientii cu LAL B si 2,9% din cei cu LAL T, in total 22,9% din pacienti s-au incadrat in clasa de risc crescut iar 20% in clasa de risc foarte crescut. Evaluarea genelor de fuziune la diagnostic a identificat prezenta acestora la 27% din pacienti – 11,4% bcr-abl p190 pozitiv 8,6% MLL-AF4 pozitiv. Evaluarea bolii minime reziduale postinductie, prin citometrie in flux, a aratat prezenta acesteia la 30% din pacienti, de asemenea, evaluarea bolii minime reziduale prin biologie moleculara, identificarea genelor de fuziune a fost pozitiva la 5 pacienti (14,3%). In functie de aceste evaluari si de incadrarea in clasa de risc pacientii au primit indicatia de allogrefa in prima remisiune completa – 3 pacienti incadrati in clasa de risc inalt cu persistent bolii minime reziduale postinuctie. Pacientii din lotul nostru au fost evaluati pe parcursul terapiei si au prezentat pozitivarea BMR (50%) ceea ce a orientat terapia catre tratament de reductie urmat de allogrefa la 5% din pacientii, ce au obtinut a 2 a remisiune completa.

Concluzii: Identificarea bolii minime reziduale, in orice moment al terapiei, atat prin citometrie in flux cat si prin biologie moleculara, permite orientarea catre cea mai buna conduita terapeutica si reprezinta un factor cu impact prognostic major la pacientii cu LAL.

P20. EXPERIENTA UNUI CENTRU ROMAN DE HEMATOLOGIE IN TRATAMENTUL CU AGENTI HIPOMETILANTI.

Daniela Georgescu, Oana Patrinoiu, Mihaela Popescu, Mihaela Tevet, Viola Popov, Marius Balea, Meilin Murat, Cornel Dragan

Departamentul de hematologie, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti

Introducere: Studiile clinice au demonstrat ca tratamentul cu agenți hipometilanti (5-Azacytidine și Decitabine) în sindroamele mielodisplazice (SMD) grup de risc intermediar/crescut a dus la răspunsuri complete citogenetice în unele cazuri. De asemenea, pentru pacienții cu leucemie acută mieloblastică (LAM) care nu se califică pentru chimioterapie agresivă și transplant medular alogen, tratamentul cu agenți hipometilanti duce la independență transfuzională și îmbunătățirea calității vieții.

Materiale și metode: Prezentăm evoluția sub tratamentul cu agenți hipometilanti în cazul a 12 pacienți, diagnosticați cu SMD risc intermediar / crescut și LAM în Departamentul nostru, între 2009-2015. Au fost 7 bărbați și 5 femei, cu vârste cuprinse între 56-84 ani, 6 din ei diagnosticați cu SMD risc intermediar / ridicat și 6 diagnosticați cu LAM, improprie pentru chimioterapie. 9 pacienți (6 pacienți cu SMD și 3 pacienți cu LAM) au primit tratament cu 5-azacitidină și 3 pacienți, un bărbat cu LAM post-SMD și 2 femei cu LAM de novo, a primit Decitabine. Examenul citogenetic a fost efectuat în toate cazurile și un cariotip anormal a fost obținut în 3 cazuri: o femeie cu LAM post SMD cu del (5) (q32; qter), un pacient cu SMD, cariotip complex, inclusiv del (5) (q32; qter) și un pacient cu SMD și 12 monosomia. Schemele selectate au fost: 5-aza 75 mg / m² / zi, timp de 7 zile, repetate la fiecare 28 de zile și Decitabine 20 mg / m² / zi, timp de 5 zile, repetat la interval de 28 de zile.

Rezultate: Toți pacienții au avut o toleranță bună la tratament, fără evenimente adverse semnificative. Răspunsul global la 5-aza a fost heterogen, fără diferențe semnificative în ceea ce privește procentul de blasti, cu un răspuns complet, în cazul pacientului cu 12 monosomia. Din păcate, în cazul celor 3 pacienți cu LAM tratați cu Decitabine, a existat o întârziere în momentul inițierii tratamentului din cauze administrative și financiare, și au murit prin progresia bolii. Nu au existat efecte secundare.

Concluzii: Datele prezentate indică rezultate similare cu cele din literatura de specialitate. Cel mai important efect al tratamentului a fost de îmbunătățire a calității vieții prin reducerea necesarului transfuzional. Agenții hipometilanti sunt o alternativă mai puțin toxică.

Mulțumiri: Această prezentare a fost elaborată de Daniela Georgescu, MD și doctorand din 2011 la UMF Carol Davila sub coordonarea Prof. Dr. Anca Lupu, MD, PhD.

Această lucrare este susținută de Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și de Guvernul român cu numărul de contract POSDRU / 159 / 1.5 / S / 137390 /

P21. ANALIZA FLUIDITĂȚII MEMBRANARE LA PACIENTII CU LEUCEMIE MIELOIDA CRONICĂ ȘI NEOPLAZII MIELOPROLIFERATIVE CRONICE ȘI RAPORTATA LA MEDICATIA PRIMITA.

Viola Maria Popov¹, Maria Minodora Iordache², Mihaela Tevet¹, Daniela Georgescu¹, Meilin Murat¹, Cornel Dragan¹, Mihaela Popescu¹, Oana Patranoiu¹, Eugenia Kovacs², Tudor Savopof², Mihaela Georgeta Moisescu²

¹Spitalul Clinic Colentina – Secția Hematologie, ²Catedra de Biofizică și Biotehnologie celulară, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, România

Introducere Pacienții cu neoplasme mieloproliferative cronice (MPN) au o varietate de anomalii structurale și funcționale ale trombocitelor. Pacienții cu MPN JAK2 pozitiv au o incidență mai mare de tromboză venoasă, comparativ cu pacienții fără mutație. Funcția trombocitară este influențată de modificările fluidității membranelor (MF), care are un rol important în exprimarea receptorilor trombocitari și în modularea activității proteinelor membranelor. Scopul studiului nostru a fost de a determina dacă prezența mutației JAK 2 influențează fluiditatea membranelor trombocitare (MF) și dacă modificările de MF poate fi corelată cu tratamentul acestor pacienți. **Materiale și metode** Prezentăm un studiu retrospectiv pe 36 de cazuri MPN (20 MPN JAK2-pozitiv) și 14 CML în evidența Spitalului Clinic Colentina București. Determinarea fluidității membranelor trombocitare s-a realizat prin măsurători anizotropice de fluorescență utilizând ca marker 1-(4-trimethylammoniumphenyl)-6-phenyl-1,3,5-hexatriene p-toluensulfonat (TMA DSP). Am analizat anizotropia fluorescenței membranelor trombocitare și am analizat rezultatul în funcție de diferitele tipuri de tratament. **Rezultate și discuții** Pacienții cu MPN și mutația JAK2 prezenta au un nivel ridicat al anizotropiei fluorescenței (echivalent cu fluiditate mare a membranelor trombocitare) decât în grupul MPN JAK-negativ. Valoarea medie pentru grupul MPN JAK2 pozitiv 148,5 95% CI pentru valoarea mediană (141-152.8) vs grupul MPN JAK2 negativ 132 (126.4 la 137.5) p = 0.0009. Nu s-au obținut diferențe între grupurile MML. Rezultatele noastre confirmă faptul că fluorescența anizotropiei membranelor este influențată de medicamente primite. Pacienții cu MPN care au primit doar Hidroxiurea au avut o anizotropie a fluorescenței mai mare decât

pacientii care au primit asocierea Hydroxiureea și Anagrelid; mediana 151 (137.1 la 158.6) vs 136 (126 - 137.5) p = 0,03. Initial Anagrelidul s-a utilizat ca inhibitor al agregării plachetare și cu aceasta ocazie observandu-se efectul său în scaderea numărului de trombocite. Efectul său este de inhibare a fosfodiesterazei, blocarea megakariopoiezei și a formării proplatelet. În studiile clinice recente, nu s-au evidențiat diferențe în prevenirea complicațiilor trombotice la pacienți MPN aflați în tratament cu Hydroxiureea sau Anagrelid. Pacientii care sunt în tratament cu inhibitori tirozin kinaza (TKI) - Sprycel sau Glivec, a avut un nivel scăzut al anizotropiei fluorescenței, valoarea mediana și 95% CI pentru grupul care a primit Hydroxiureea 151 (137.1 la 158.6) față de grupul care a primit TKI 138 (124.4 la 147.8) p = 0.04. Nu s-au observat diferențe ale anizotropiei fluorescenței pentru grupurile de pacienți cu MPN care au primit inhibitor JAK (Jakavi) respectiv Hydroxiureea sau între grupurile de pacienți care au primit TKI sau Jakavi. Concluzii Prezența mutației JAK 2 la pacienții cu MPN pacient este asociată cu fluiditate scăzută a membranei trombocitare. În literatura de specialitate la acest grup de pacienți cu MPN s-au raportat complicații trombotice frecvente. Va trebui să urmărim dacă există o asociere între nivelul ridicat al fluorescenței anizotropiei și riscul ridicat de tromboză. Tratamentul cu Anagrelid sau inhibitor TKI este asociat cu un nivel mai scăzut al anizotropiei fluorescenței. Ambele medicamente Anagrelid și inhibitori TKI influențează proteinele cu rol în transmiterea semnalului. Va trebui observat dacă modificările fluidității membranare influențează formarea proplatelet și efectul Anagrelidului în scaderea numărului de trombocite.

P22. LEUCEMIA MIELOIDA CRONICĂ – RASPUNSUL LA TRATAMENT SI FACTORII IMPLICATI.

Oana Patrinoiu

Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este probabil cea mai studiată malignitate și a servit ca un pacemaker la dezvoltarea noilor concepte și strategii în oncologie. Peste 90% din pacienții cu LMC prezintă cromozomul Philadelphia (Ph+) ce apare prin translocatia genei ABL de pe cromozomul 9 pe cromozomul 22, t [(9;22)(q34;q11)]. La nivel molecular acest lucru se traduce prin apariția unei gene hibrid noi, de fuziune, (BCR-ABL) care codifică pentru o oncoproteina (p210, mai rară p190 sau p230), cu activitate tirozin-kinazică.

Conform ultimului ghid European LeukemiaNet publicat în revista Blood (august 2013), răspunsul la tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinaza (ITK) este cel mai important factor de prognostic în evoluția bolii.

Având în vedere noile recomandări am realizat o bază de date cu circa 90 de pacienți internați în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Coltea și Colentina cu diagnosticul de LMC- fază cronică și fază blastică, în ultimii 5 ani. Atât retrospectiv cât și prospectiv, am efectuat fișa hematologică individuală prin care am monitorizat anumite variabile care pot influența răspunsul la tratament: parametrii clinici și mai ales paraclinici (sex, vârstă, comorbidități, splenomegalie, fază de debut a bolii, numărul celule la debut, scoruri de prognostic (scor EUTOS, Sokal), doza de ITK inițială, răspuns citogenetic și molecular la fiecare 6 luni. Foarte importanți sunt și factorii nou aparuiți în cursul terapiei cu ITK (anomalii citogenetice clonale, momentul schimbării terapiei, mutații ale domeniului kinazic BCR-ABL1). În funcție de rezultate pacienții nou diagnosticați au fost incluși încă de la început în două grupuri: cu risc scăzut și risc înalt de evoluție a bolii, urmărindu-se corelarea datelor cu cele din literatură.

Pacienții din lotul de studiat au fost internați în Spitalul Clinic Colentina, respectiv Coltea în perioada 2009-2014 cu diagnosticul de LMC în toate fazele de diagnostic. Până acum au fost identificați 88 de pacienți din ambele spitale. S-a întocmit o fișa hematologică individuală cu cei mai importanți factori de prognostic cunoscuți în răspunsul la tratament. Am completat 43 de fișe cu parametrii de urmărit. Rezultatele parțiale obținute au identificat ca și factori de prognostic favorabili: sexul feminin (61% dintre cei cu RMC la 12 luni), răspunsul molecular cât mai precoce (64% din acești pacienți au RMC la 2 ani), scorul Sokal low risk- 86% din acești pacienți au RCC la 6 luni, respectiv nefavorabili: anomalii citogenetice clonale -1 caz cu trisomie 8 cu pierdere RMM și un caz cu trisomie Ph care s-a transformat în leucemie acută. De asemenea mutațiile domeniului BCR-ABL au fost semnificative și importante-1 caz cu mutația T315I- allotransplant, 1 caz mutația V299L- pierderea RMM. Referitor la răspunsul obținut cu ITK de generația a II-a administrat după Imatinib: 2 din cei 5 pacienți tratați cu Dasatinib au obținut RMM sau RMC, niciunul din cei 2 cu Nilotinib.

ACKNOWLEDGEMENT: This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human

Resources Development (SOP HRD), financed from the European Social Fund and by the Romania Government under the contract number POSDRU/159/1.5/S/137390/". The present article has been elaborated and written by Oana Patrinoiu, MD and fourth year PhD student since 2011, at UMF Carol Davila Bucharest, under the coordination of Prof. Dr. Anca Lupu, MD PhD- Hematology Department

P23. PROBLEME DE DIAGNOSTIC A PURPUREI TROMBOTICE TROMBOCITOPENICE LA O PACIENTĂ FĂRĂ TABLOU CLINIC CARACTERISTIC- PREZENTARE DE CAZ.

Bianca Ricarda Stan, Tünde Török-Vistai, Ligia Drimbe, Sebastian Sîrbu, Teodora Micul, Ecaterina Neag

Institutul Oncologic Prof. Dr. I. Chiricuță, Cluj Napoca

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) este o boală caracterizată printr-un deficit congenital sau dobândit a proteinei de clivaj a factorului von Willebrand numită ADAMTS13, care se manifestă prin pentada: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, manifestări neurologice, insuficiență renală și febră.

În continuare vom prezenta un caz care a ridicat probleme de diagnostic diferențial până la confirmarea diagnosticului de PTT prin măsurarea activității ADAMTS13 și dozarea anticorpilor anti-ADAMTS13.

Pacientă în vârstă de 33 de ani, fără antecedente personale patologice semnificative se prezintă în serviciul hematologic acuzând astenie, fatigabilitate, echimoze la nivelul membrelor inferioare și a toracelui în absența traumatismului. La internare cu stare generală ușor influențată, tegumente și sclere icterice. Paraclinic cu anemie normocromă normocitară (Hb=7.5g/dL), reticulocitoză marcată (281.9 ‰) cu schizocite pe tabloul sangvin, trombocitopenie severă (12.000/mm³). Biochimic se evidenziază un LDH de 3047 U/L și hiperbilirubinemie mixtă importantă cu predominanța celei indirecte.

În absența tabloului clinic specific PTT (semne neurologice, febră și insuficiență renală), s-a realizat diagnostic diferențial cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă (test HAM negativ), cu o cauză neoplazică (markeri negativi+imagistică nesugestivă), cu boli de colagen (profil imunologic nespecific), valvulopatii (ecografie cardiacă în relații normale), cu cauze infecțioase (markeri negativi), coagulare intravasculară diseminată și sindrom Evans (probe imunologice negative). Testul de activitate al ADAMTS13 a relevat o scădere a activității acestei proteine, prezența de anticorpi anti-ADAMTS13 și scăderea antigenului ADAMTS13 care a confirmat diagnosticul PTT. S-a inițiat în continuare terapia de elecție prin plasmafereză cu normalizarea probelor hematologice).

Expresia clinică a PTT poate fi puțin sugestivă, având ca și consecințe întârzierea tratamentului specific în cazul unei patologii a cărei rate de mortalitate este de aproximativ 90% fără tratament.

P24. FALSA TROMBOCITOPENIE INDUSA DE ANTICOAGULANTE : PREZENTARE DE CAZ SI SCURT STUDIU DE LITERATURA.

Anca Daniela Lup, M.T. Zdrenghia, Cristina Bagacean, Silvia Stanciu, Maria Emanuela Maxan, Mariana Patiu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu"

Institutul de Oncologie "Ion Chiricuța" Cluj-Napoca

Falsa trombocitopenie indusă de EDTA este un fenomen bine cunoscut în activitatea zilnică a laboratoarelor de hembiologie, însă din nefericire subdiagnosticat în comunitățile medicale. Gestionarea unei suspiciuni de falsă trombocitopenie presupune repetarea hemoleucogramei după prelevarea probei pe un tub cu citrat (vacueta de coagulare), în timp ce metoda mai laborioasă și generatoare de costuri suplimentare, respectiv numărarea manuală a trombocitelor pe un frotiu din sângele periferic, este aceea care confirmă suspiciunea. Prezentăm un caz în care agregarea plachetelor și falsă trombocitopenie secundară acestui fenomen a avut loc nu doar în cazul recoltării probelor pe EDTA, ci și pe alte anticoagulate, respectiv citrat și heparina.

P25. PROBLEME DE DIAGNOSTIC DIFERENTIAL ÎN DEFICITUL CONGENITAL DE FACTOR VII.

Maria Teodora Micul, Anca Vasilache, Maria Emanuela Maxan

Institutul Oncologic "Ion Chiricuța" Cluj Napoca

Deficitul de factor VII este o tulburare rara de coagulare. Prevalenta estimata a deficitului congenital de factor VII este de 1 : 500.000 in populatia generala. Deficitul dobandit de factor VII, produs prin mecanism autoimun, a fost raportat deasemenea rar ; fie spontan, fie in relatie cu unele medicamente: cefalosporine, peniciline, anticoagulante orale sau in boli ca mielomul multiplu si anemia aplastica.

Prezentam cazul unei paciente cu deficit congenital de factor VII ce a ridicat probleme specifice de diagnostic.

Pacienta in varsta de 50 de ani, afirmativ fara istoric hemoragic de-a lungul vietii in ciuda mai multor interventii chirurgicale, se prezinta in context de menoragii abundente si prelungite pe fond de uter fibromatos. Bioumoral s-a decelat o anemie secundara severa (Hgb 5.9 g/dl) cu un TQ de 82 secunde si INR 7. Pacienta nu urma tratament anticoagulant si nu existau circumstante sugestive pentru o intoxicatie cu antivitamin K. S-a solicitat oricum analiza toxicologica pentru warfarina si cumarinice, cu rezultat negativ . INR-ul se corecta pana la valori normale cu plasma proaspata atat in vitro cat si in vivo. S-a luat astfel in considerare un deficit mai degraba congenital de factor VII si nu prin mecanism imun. La obtinerea rezultatului dozarii, factorul VII era 1%.

Deficitul congenital de factor VII este o tulburare rara de coagulare, ce trebuie luata in considerare si la pacientul adult sau varstnic, fara un istoric particular de manifestari hemoragice.

P26. LEUCEMIEA ACUTA LIMFOBLASTICA ASOCIATA CU PANCREATITA ACUTA LA DEBUT – PREZENTARE DE CAZ.

Felicia Mihai, Cornel Dragan, Meilin Murat, Viola Popov, Daniela Georgescu, Oana Patranoiu, Mihaela Popescu, Marius Balea, Mihaela Tevet

Spitalul Clinic Colentina- sectia Hematologie, Bucuresti

Introducere: Leucemia acuta limfoblastica (LAL) reprezinta afectare maligna, clonala a maduvei osoase, caracterizata prin proliferarea precursorilor limfoizi la nivelul maduvei osoase, sangelui periferic sau a altor organe si prin inhibarea hematopoiezei normale, ce are ca rezultat aparitia sindromului de insuficienta medulara, exprimat prin anemie, hemoragii, infectii. . LAL reprezinta 75 pana la 80% din leucemiile acute diagnosticate la copii si doar 20% din leucemiile acute intalnite la adult.

Pancreatita acuta poate fi una din complicatiile asociate chimioterapiei administrate in leucemiile acute, fiind frecvent asociata cu administrarea de Asparaginaza.

Pancreatita acuta reprezinta una dintre cele mai frecvente afectiuni din sfera gastrointestinala, fiind o afectiune severa ce implica inflamatia pancreasului intr-o perioada scurta de timp. Au fost descrise mai multe cauze ale aparitiei pancreatitei acute, cele mai frecvente fiind reprezentate de litiaza biliara si consumul cronic de etanol. Alte posibile cauze: postmedicamentoase (asociata cu administrarea de Asparaginaza in cazul pacientilor cu leucemie acuta limfoblastica), iatrogene (post ERCP), tulburari ale metabolismului lipidic, idiopatice.

Prezentare de caz: Pacient in varsta de 23 de ani, fara antecedente personale patologice semnificative, diagnosticat in aprilie 2015 cu leucemie acuta limfoblastica cu precursor de linie B, la care nu se initiase tratamentul chimiterapic, dezvolta in 48 de ore de la internare pancreatita acuta. Diagnosticul de pancreatita acuta fiind sustinut de simptomatologia clinica, statusul biologic (amilaza 995 UI/l, lipaza 1196 UI/l), aspectul imagistic.

In urma consultarilor gastroenterologic si de boli infectioase , dar si a analizelor efectuate au fost excluse ca si cauze etiologice: litiaza biliara, infectiile sistemice (virale,bacteriene, fungice), ramanand ca posibili factori etiologici : postmedicamentos (pacientul urma tratament cu Dexametazona) sau secundar infiltrarii asociate afectiunii hematologice.

Evolutia sub tratament suportiv, simptomatic a fost favorabila cu remiterea simptomatologiei si normalizare enzimelor pancreatice, fara a fi intrerupta administrarea de Dexametazona, ci doar reducerea dozelor. Aspect ce sugereaza ca factorul etiologic al pancreatitei a fost infiltrarea secundara leucemiei acute. De mentionat ca dupa admistrarea Asparaginazei, pacientul nu a prezentat afectare pancreatica.

Ulterior pacientul a urmat chimioterapie conform protocolului UKALL XII/ECOG 2993, cu obtinerea remisiunii complete.

Particularitatea cazului: leucemie acuta limfoblastica la pacient tanar, fara comorbiditati asociate complicata de aparitia pancreatitei acute la debut, cel mai probabil prin infiltrare secundara afectiunii hematologice.

P27. MIELOMUL MULTIPLU LA PACIENTUL TANAR - PARTICULARITATI CLINICE, EVOLUTIE SI ASPECTE TERAPEUTICE.

Meilin Murat, Cornel Dragan, Mihaela Tevet, Viola Popov, Mihaela Popescu, Felicia Mihai, Marius Balea, Daniela Georgescu, Oana Patrinoiu

Spital Clinic Colentina – Bucuresti / Sectia Hematologie

Introducere : Mielomul multiplu reprezinta proliferarea neoplazica a celulelor plasmaticice, afectiune ce apare frecvent la pacientii in varsta (60-70 ani), procentul acestei patologii in cadrul pacientilor tineri fiind de 2%.

Material si metode : Prezentam evolutia pacientilor diagnosticati cu mielom multiplu adresati sectiei de hematologie a Spitalului Clinic Colentina, cu varsta sub 55 ani .Au fost diagnosticati in perioada 1 ianuarie 2014- 1 iunie 2015 un numar de 20 cazuri noi de mielom multiplu dintre care 8 avand varsta sub 55 ani, cea mai tanara pacienta fiind in varsta de 40 ani. Din lotul de pacineti tineri 2 cazuri au fost incadrate conform sistemului de stadializare Durie Salmon in stadiul IIA, 2 in stadiul IIIA si 3 in stadiul IIIB. Doua cazuri au avut lucrate examenul citogenetic din care unul a pus in evidenta t(4,14) fiind incadrat mSMART cu risc inalt.Un caz a prezentat hipervascozitate bine tolerata clinic datorita varstei tinere.

Rezultate : Evolutia pacientilor tineri sub tratament polichimioterapic tip VCD (Velcade, Ciclofosfamida, Dexametazona) a fost favorabila ; 4 cazuri avand raspuns complet,urmand a efectua autotransplant de celule stem hematopoetice, iar restul fiind in curs de chimioterapie.

Concluzii: Prin aceasta lucrare am vrut sa evidentiem incidenta crescuta a pacientilor tineri cu mielom multiplu intr-o perioada relativ scurta de timp (18 luni).

P28. LEUCEMIE ACUTA MIELOBLASTICA SECUNDARA UNUI OSTEOSARCOM LA UN PACIENT DE 19 ANI: PREZENTARE DE CAZ.

Cornel Dragan, Meilin Murat, Felicia Mihai, Viola Popov, Daniela Georgescu, Oana Patrinoiu, Mihaela Popescu, Marius Balea, Mihaela Tevet

Spital Clinic Colentina – Bucuresti / Sectia Hematologie

Rezumat. Introducere. Cum pacientii cu osteosarcom au devenit supravietuitori pe termen lung, o atentie sporita a fost dedicata efectelor adverse pe termen lung . Studii recente au aratat o crestere a incidentei neoplasmelor secundare la pacientii cu osteosarcom, comparativ cu populatia generala. Riscul de a dezvolta leucemie a fost raportat a fi într-o rată creșcătoare în ultimul deceniu. Prezentare de caz. În aceasta prezentare vom prezenta cazul unui pacient în vârstă de 19 ani internat in cadrul Sectei de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina în luna februarie 2015 pentru febra (38 ° C), oboseala extrema, paloare intensă. Pacientul a raportat că a fost diagnosticat cu osteosarcom osteogenic al femurului drept in urma cu 2 ani, care a fost operat și chimiotratat (conform protocolului COSS EURAMOS) și radiotratat, obtinandu-se remisiune completa. Investigatiile efectuate la internare au evidentiat anemie severa, trombocitopenie și leucocitoză iar frotiul de sange periferic a relevat prezența mieloblastilor în proporție de 97%. Aspiratul medular a arătat un procent de 95% blaști cu caracteristicile morfologice ale liniei mieloide, cu dislocarea hematopoiezei normale. Flowcitometria realizată pe aspiratul medular a stabilit diagnosticul de Leucemie mieloida acuta M1 FAB (OMS 2008). Citogenetica a relevat un cariotip anormal cu 91 de cromozomi (XXY). Biologia moleculară nu a găsit mutatii ale genelor FLT3ITD, FLT3D835 și NPM1 A. Pacientul a început primul curs de terapie de inducție cu Citarabina 5 zile și Antraciclina 2 zile (doza totală calculată de antraciclina folosita la tratarea osteosarcomului ne-a permis să administram în continuare antraciclina in acest moment) și aspiratul de maduva osoasa efectuat în ziua 21 a relevat un procent de mieloblastii de 4%, aceasta fiind interpretată ca remisiune completa. Apoi, pacientul a efectuat o prima cura de consolidare cu Citarabina in doza mare urmată de aplazie severa post-chimioterapie. Aspiratul de măduvă osoasă efectuat după aceasta cura a relevat un procent de 3% mieloblasti, care arată că pacientul este în remisiune completa susținută. Având în vedere tratamentul anterior pentru osteosarcom format din radioterapie și chimioterapie am considerat Leucemia mieloida acuta secundara, aceasta reprezentând un factor de prognostic negativ major, împreună cu anomalii citogenetice descoperite. Acești factori reprezinta un argument forte pentru consolidarea raspunsului complet la chimioterapie prin efectuarea transplantului de celule stem alogeneic. Trebuie remarcat faptul că pacientul are un frate care nu este compatibil HLA, dar au fost depuse eforturi pentru identificarea unui donator neinrudit compatibil. Concluzie. Particularitățile acestui caz sunt reprezentate de asocierea celor două tumori maligne la un pacient tânăr,

prezența cariotipului anormal (hyperploid), și, de asemenea, răspunsul bun al pacientului la terapia de inducție, obținerii remisiunii complete după primul ciclu de inducție, și desigur, răspunsul susținut.

P29. CAZ CLINIC DE CRIZA APLASTICĂ CU FOCARE DE HEMATOPOIEZĂ EXTRAMEDULARĂ LA UN ADULT CU SFEROCITOZĂ EREDITARĂ ȘI INFECȚIE CU PARVOVIRUS B19.

Andreea Jercan¹, Munteanu Rusu Gina², Camelia Dobrea¹, Daniel Coriu¹, Aurelia Tatic¹

¹Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

²Centrul de Radiologie și Imagistică Medicală, Institutul Clinic Fundeni, București

Sferocitoza ereditară este o anemie hemolitică congenitală datorată unui defect de membrana eritrocitară, caracterizată prin hemoliză cronică cu diferite grade de severitate, splenomegalie și prezența de microsferocite pe frotiul de sânge periferic.

Printre complicațiile posibile la acești pacienți sunt crizele aplastice și focarele de hematopoieză extramedulară. Crizele aplastice apar ca urmare a infecției acute cu parvovirus B19, caracterizată prin febră, erupții cutanate maculopapulare ("obraji palmuți"), varsături, diaree, anemie cu scăderea numărului de reticulocite, scăderea bilirubinei indirecte și aplazie medulară. Infecția acută cu Parvovirus B19 apare în special la copii (mai rar la adulți) și este autolimitată.

Zonele de hematopoieză extramedulară apar în ficat, splină, ganglioni și mediastin, ca răspuns la producția medulară insuficientă.

În acest poster este prezentat cazul unui bărbat în vârstă de 42 ani, cu sferocitoză ereditară diagnosticată în copilărie (fără necesar transfuzional), care se prezintă pentru accentuarea anemiei (Hb 6,1 g/dl, Ret 3,8%), febră, frisoane, dureri osoase și musculare.

Evoluția a fost cu scăderea Hb până la 4,2 g/dl, a numărului de reticulocite (Ret 0,8%) și a bilirubinei (BT 3,8 mg/dl).

Viremia ADN Parvovirus B19 = 100.000.000 copii/ml.

Examenul CT a evidențiat focare de hematopoieză extramedulară etajate paravertebrale toracale inferioare și hepatosplenomegalie.

Episodul infectos a fost autolimitat, cu ameliorare sub tratament substituit

P30. RISCUL APARIȚIEI ANTICORPILOR INHIBITORI ȘI ABORDAREA PROFILACTICĂ ÎN FORMA SEVERĂ DE HEMOFILIE A.

Valeriu Lupu, Ingrid Miron**, Ana Maria Zaharia*, Eliza Saizu Tighici*, Magdalina Pălici*, Dana Luca*, Doina Dulgheru*, Aida Luiza Istrate*, Vasile V Lupu***

* Spitalul Județean Vaslui.

** Universitatea de Medicină și Farmacie Gr. T. Popa Iași

Apariția anticorpilor inhibitori pentru factorul VIII în tratamentul formei severe de hemofilie A, administrat în regim profilactic, on demand sau intensiv (accidente majore sau intervenții chirurgicale), constituie un risc major pentru majoritatea bolnavilor hemofilici. În fapt inhibitorii reușesc să blocheze activitatea factorului VIII, anulându-i astfel efectul în prevenirea sau controlul sângerărilor. Deși există astăzi o abordare exhaustivă a fenomenului apariției inhibitorilor, atât sub aspectul implicației factorilor genetici cât și a factorilor nongenetici, rămân încă numeroase necunoscute cu privire la modul lor de apariție. Problema este atât de importantă încât se conturează din ce în ce mai mult tendința de a alcătui scoruri predictive de apariție a inhibitorilor, funcție de care să se orienteze managementul bolii încă de la vârste fragede. Această orientare se justifică prin procentele mari înregistrate (peste 30% la adult și peste 50% la copil) pe diversele loturi de studiu și de costurile extrem de mari pe care le presupune terapia alternativă, fie că este vorba de terapia de by pass, sau de inducerea toleranței imune. Unul din factorii nongenetici care ar contribui la apariția inhibitorilor pare a fi și doza de factor VIII folosită în tratamentul profilactic. Plecând de la această observație, autorii cercetează pe un lot de 23 pacienți, adulți și copii, supuși unui tratament profilactic regulat cu doze minime de factor VIII (250 u/săpt) timp de 6 ani, incidența anticorpilor inhibitori, prin determinări ale acestora la 2 ani și constată prezența acestora în titruri mici doar la trei bolnavi. Primii doi după 2 ani de profilaxie și al treilea după 4 ani, înregistrându-se astfel o incidență de 13%. Având în vedere incidența redusă și la titruri mici a inhibitorilor, durata relativ lungă a studiului și dozele

profilactice de factor VIII utilizate, autorii conchid că dozele minime folosite în tratamentul profilactic pot constitui o modalitate de limitare și chiar prevenție a apariției anticorpilor inhibitori.

P31. CORELATII INTRE NIVELUL DE EXPRESIE BCR-ABL SI PARAMETRII HEMATOLOGICI LA DEBUTUL LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE.

Violeta Dan¹, Rodica Talmaci^{2,3}, Iulia Ursuleac^{2,3}, Manuela Crisan^{2,3}, Adriana Vulpe³, Mihaela Dragomir³, D. Coriu^{2,3}

¹Facultatea de Biologie, Universitatea din Bucuresti, Bucuresti, Romania

²Disciplina de Hematologie – I.C.Fundeni, Universitatea de MedicinasiFarmacie “Carol Davila”, Bucuresti, Romania

³Centrul de Hematologie si Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti, Romania

INTRODUCERE

Leucemia mieloidă cronică (LMC) a cunoscut în ultimii ani o dezvoltare rapidă în ceea ce privește cercetarea și numeroase studii s-au realizat și încă se mai realizează pentru a înțelege pe deplin mecanismele care stau la baza acestei boli. Inhibarea activității tirozinkinazice a proteinei BCR-ABL reprezintă cea mai eficientă modalitate de a silenția această oncoproteină. Dezvoltarea inhibitorilor tirozin kinazici (TK) pentru pacienții cu faza cronică a LMC a revoluționat tratamentul acestei boli și a transformat profund evoluția acesteia, de la o boală fatală la o afecțiune cronică. Cantitatea de celule leucemice, ce rămâne în corpul unui pacient în timpul tratamentului cu inhibitori TK poate fi monitorizată cu precizie prin utilizarea a 3 modalități succesive: examinarea sângelui periferic (răspuns hematologic), examenul citogenetic (analiza metafazelor din măduva osoasă (răspuns citogenetic) și cuantificarea transcripților BCR-ABL (răspuns molecular).

MATERIALSI METODE

Diagnosticul și monitorizarea LMC la pacienții aflați în faza cronică, s-a realizat pe probe de sânge periferic, procesate pentru a obține lizate celulare și conservate în TRIzol. Detectia transcripților BCR-ABL s-a realizat prin Multiplex PCR din ADNc. Cuantificarea nivelului de transcripți BCR-ABL s-a realizat prin metoda Hybridization Probes pe platform LightCycler 1.5 Instrument.

REZULTATE

În studiu au fost incluși 222 pacienți în perioada 2014-2015. La pacienții pozitivi pentru gena de fuziune BCR-ABL, dintre transcripții b3a2 și b2a2, cel mai frecvent s-a identificat transcripțul b3a2 - 28%, iar transcripțul b2a2 a fost detectat la 11% din cazuri. Cazuri rare de transcripți atipic, precum b3a3 s-a identificat la 2% din cazuri, iar prezenta ambilor transcripți b3a2+b2a2 s-a detectat la 2% din cazurile investigate la diagnostic.

În lucrarea de față, s-a cercetat identificarea unei corelații între tipul de transcripți la debutul LMC și parametrii hematologici la diagnostic: hemoglobina, hematocritul, numărul de leucocite și numărul de trombocite. În cazul hemoglobinei și hematocritului, nu s-a observat o diferență semnificativă între cele două tipuri de transcripți. S-a observat însă o diferență importantă în numărul leucocitelor măsurate la diagnostic, în cazul transcripțului b2a2, media fiind de 107,383 (103/μl), comparativ cu pacienții cu transcripți b3a2, care au un număr mediu mai mic de leucocite la diagnostic, de 76,832 (103/μl).

În cazul numărului de trombocite se observă o diferență semnificativă, pacienții cu transcripți b2a2 au o medie a trombocitelor la diagnostic de 740 (103/μl), spre deosebire de pacienții cu transcripți b3a2 care au o medie mai mică, de 473 (103/μl) de trombocite la diagnostic.

Această creștere a numărului de leucocite și trombocite observate în cazul transcripțului b2a2, analizat în comparație cu transcripțul b3a2, sugerează o fază mai avansată a bolii atunci când pacientul se prezintă la diagnostic. Poate fi vorba despre o expresie mai lentă a genei BCR-ABL cu transcripți b2a2 și astfel, creșterea duratei de timp de la debutul simptomatologic până la diagnostic. Pacienții cu transcripți b2a2 ar avea simptome mai blânde și un răspuns mai rapid la tratament.

În cazul pacienților cu transcripți b3a2, simptomatologia poate fi mai agresivă și astfel, durata de timp de la debutul simptomatologic până la diagnostic este mai scurtă.

La diagnostic, procentul mediu de BCR-ABL (IS % BCR-ABL1) s-a constatat a fi ușor diferit. În cazul pacienților cu transcripți b2a2, procentul mediu de BCR-ABL a fost de 22,6%, iar media IS % BCR-ABL1 la diagnostic pentru pacienții cu transcripți b3a2 a fost de 35,2%.

Următorul aspect al lucrării este legat de importanța obținerii unui răspuns molecular major (MMR) cât mai rapid de la începerea tratamentului cu Imatinib mesylate. Obținerea unui MMR în primele 12 luni de începere a tratamentului a fost asociată cu un răspuns optim la terapia cu Imatinib mesylate. Cu cât se obține un MMR mai

devreme, cu atât riscul de recădere este mai mic.

CONCLUZII

Pentru pacienții incluși în acest studiu, tipul de transcript b3a2 a fost mai frecvent identificat decât cei cu transcript b2a2 și au existat pacienți cu transcript atipic b3a3 și pacienți cu ambii transcripti - b3a2 + b2a2. O leucocitoză și trombocitoză mai crescută la diagnostic, pentru pacienții cu transcript b2a2, sugerează o expresie mai lentă a genei BCR-ABL cu transcript b2a2 și astfel, o durată mai mare de timp de la apariția primelor semne de boală până la diagnostic. Raspunsul la terapia cu TKI al acestora a fost mai rapid decât al celor cu tipul b3a2.

În cazul pacienților cu transcript b3a2, simptomatologia poate fi mai agresivă și astfel, durata de timp de la debutul simptomatologic până la diagnostic este mai scurtă și un răspuns molecular mai tardiv la tratamentul cu inhibitor TK.

P32. IDENTIFICAREA MARKERILOR MOLECULARI DE DIAGNOSTIC AL LEUCEMIILOR ACUTE ÎNTR-UN GRUP DE PACIENȚI ADULȚI ȘI COPII.

Stefania Dorobantu¹, Rodica Talmaci^{2,3}, Mihaela Dragomir³, B. Ionescu³, Anca Colita^{3,4}, D. Jardan⁵, D. Coriu^{2,3}

¹Facultatea de Biologie, Universitatea din București, București, România

²Disciplina de Hematologie – I.C.Fundeni, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România

³Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București, România

⁴Disciplina de Pediatrie – I.C.Fundeni, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România

⁵S.C.Medlife SA

INTRODUCERE

În Leucemiile Acute (LA), au fost identificate un număr tot mai mare de modificări genetice moleculare, evidențiind heterogenitatea biologică a acestor boli. Mai mult decât atât, caracterizarea anomaliilor moleculare specifice oferă baza pentru terapiile țintite, cum ar fi terapia cu acid trans-retinoic (ATRA) și trioxid de arsen în Leucemia Acută Promielocitară sau inhibitori de tirozin-kinază în Leucemia Acută Mieloidă cu mutații FLT3. O evaluare detaliată a markerilor moleculari la diagnostic este crucială pentru stratificarea pe grupe de risc la pacienții cu LA. Aceasta permite identificarea pacienților cu risc crescut de recădere, care pot beneficia de transplant de celule stem alogene mai devreme. În cele din urmă, markerii moleculari sunt importanți pentru detectarea bolii minime reziduale după terapia inițială și pe parcursul urmăririi terapiei pe termen lung. Aceasta permite o abordare de tratament mai bine adaptată pentru fiecare pacient în parte și constituie premisele medicinei personalizate.

MATERIALE ȘI METODE

Cele mai frecvente gene de fuziune identificate în leucemia acută mieloidă (LAM) sunt: MLL-AF4, BCR-ABL1, AML1-ETO, PML-RAR α , CBF β -MYH11 și MLLAF9. În leucemia acută limfoblastică (LAL) cele mai frecvente modificări genetice sunt: MLL-AF4, BCR-ABL1, TEL-AML1, SILTAL1 și E2A-PBX1.

Pentru detectarea acestor markeri genetici în LA s-a folosit metoda Multiplex PCR pentru ADN complementar. Identificarea acestor modificări genetice a permis stratificarea în grupe de risc a pacienților. Monitorizarea bolii minime reziduale prin detectarea cantitativă (RQ-PCR) și prin metoda Nested PCR se permite predicția timpurie a recăderii.

REZULTATE

Din totalul de 272 de pacienți prezentați la diagnostic cu suspiciune de LA în perioada 2014-2015, 179 (66%) sunt adulți și 93 (34%) sunt copii. Dintre pacienții adulți, 73% au fost diagnosticați cu LAM și 27% cu LAL. Pentru diagnosticul de LAM au fost identificate următoarele gene de fuziune: FLT3-ITD – 45%, PML-RAR α – 29%, CBF β -MYH11 – 13%, AML1-ETO – 13%, și MLL-AF9 – 0%. Pentru diagnosticul de LAL au fost identificate următoarele gene de fuziune: BCR-ABL – 70%, MLL-AF4 – 17%, E2A-PBX – 7%, TEL-AML – 6% și SIL-TAL – 0%.

La pacienții copii, 17% au fost diagnosticați cu LAM și 83% cu LAL. Pentru diagnosticul de LAM au fost identificate următoarele gene de fuziune: PML-RAR α – 62%, MLL-AF9 – 25%, AML1-ETO – 13%, CBF β -MYH11 – 0% și FLT3-ITD – 0%. Pentru diagnosticul de LAL au fost identificate următoarele gene de fuziune: TEL-AML1 – 74%, BCR-ABL – 13%, E2A-PBX – 9%, MLL-AF4 – 4% și SIL-TAL – 0%. Din distribuția

cazurilor de LA pe cele două loturi studiate, se observă o frecvență majoră clară a cazurilor de LAM la adulți și LAL la copii. Conform publicațiilor din literatura de specialitate, mutația FLT3-ITD (Internal Tandem Duplication în FLT3) este una din cele mai frecvente mutații identificate în LAM la adulți. Detectarea FLT3-ITD este asociată cu rezistența la chimioterapie, recădere timpurie și progresia bolii. Datele identificate în acest studiu cu privire la prezența FLT3-ITD în 15- 35% din cazurile de LAM, a confirmat această informație. Asocierea duplicației în tandem FLT3-ITD cu fuziunea PML-RAR α este frecvent descrisă în literatură. În lotul de studiu analizat, 3 pacienți cu FLT3-ITD au prezentat și translocația PML-RAR α . Identificarea asocierii FLT3-ITD cu PML-RAR α nu are o relevanță prognostică deosebită deoarece la acești pacienți s-a descris doar un nivel mai mare de celule albe în periferie fără alte caracteristici cum ar fi rată mai mică de remisiune sau rată mai mare de recădere (17).

La pacienții pozitivi pentru una din cele 9 gene de fuziune identificate prin metoda Multiplex PCR, urmărirea bolii minime reziduale s-a realizat prin metoda Nested PCR și Real-Time PCR pentru fuziune BCR-ABL. Metoda Real-Time PCR se folosește pentru cuantificarea BCR-ABL pe durata terapiei cu inhibitori tirozinkinazici (TK) și monitorizarea răspunsului molecular. Metoda Nested PCR are o sensibilitate de detecție mult mai mare (10⁻⁴-10⁻⁶) și este utilizată pentru monitorizarea bolii minime reziduale.

CONCLUZII

În leucemiile acute, cel mai frecvent diagnosticată la adulți este leucemia acută mieloidă, iar la copii cel mai frecvent este prezenta leucemia acută limfoblastică.

Deteția bolii minime reziduale în leucemiile acute este o metodă utilă și eficientă pentru identificarea pacienților cu risc crescut de recădere. Deteția și terapia timpurie a recăderii moleculare poate îmbunătăți rezultatul clinic în leucemia acută promielocitară cu PML-RAR α pozitivă. Duplicația în tandem în gena FLT3 reprezintă un index de prognostic negativ pentru leucemiile acute mieloidă.

Din toate fuziunile genice analizate la adulți nu s-a identificat nici un pacient cu TEL-AML pentru LAL și nici un pacient cu MLL-AF9 pentru LAM. La copii nu s-a identificat nici un caz de FLT3-ITD și CBF β -MYH11.

Urmărirea BMR a permis, pe lângă încadrarea în grupe de risc, evidențierea timpurie a recăderii și intervenția terapeutică înainte de recădere ceea ce mărește șansele unui răspuns adecvat al pacienților recăzuți.

SECTIUNEA MEDICINA TRANSFUZIONALA SESIUNE EDUCATIONALA

E1. VALOAREA DIAGNOSTICULUI IMUNOHEMATOLOGIC DE CALITATE IN ASIGURAREA SECURITATII TRANSFUZIONALE.

Alina Dobrota

CTS Constanta

Obiectiv: In spiritul rolului formativ-educativ asumat, Societatea Romana de Transfuzie Sanguina organizeaza a 3-a sesiune educationala in domeniul medicinei transfuzionale, abordand un domeniu complex, cel al imunohematologiei. Sesiunea educativa se adreseaza tuturor celor interesati in dobandirea, dezvoltarea sau actualizarea cunostintelor si abilitatilor de rezolvare a cazurilor "problema" din imunohematologie, in vederea asigurarii unui tratament transfuzional adecvat.

Metoda: Programul include atat prezentarea conceptelor de baza in imunohematologie, informatii actualizate privind clasificarea sistemelor de antigene eritrocitare, implicatiile polimorfismului antigenic eritrocitar in asigurarea unui tratament transfuzional compatibil, cat si teme de interes practic: aspecte legate de aplicarea algoritmurilor de testare si diagnostic utilizate in Romania, specifice diferitelor categorii de grupuri testate (donatori de sange, pacienti cu indicatie transfuzionala si gravide, leuze, nou-nascuti). Multiplele fatete ale activitatii de testare imuno-hematologice abordate, specifice fie centrelor de transfuzie, fie unitatilor de transfuzie sanguina din spitale, sunt exemplificate cu cazuri reale din practica specialistilor. Discutarea cazurilor prezentate ofera participantilor oportunitatea identificarii de solutii practice de asigurare a tratamentului transfuzional pentru pacienti alloimunizati, in conditii de securitate. Consecintele potentiale ale nerespectarii protocolului de testare pretransfuzionala in cazul pacientilor politransfuzati si implicatiile asupra capacitatii de selectie de componente sanguine compatibile sunt exemplificate prin prezentarea unui caz de reactie adversa severa. Prezentarea unor cazuri de maladie hemolitica a nou-nascutului cu anticorpi de alte specificitati decat anti-D adauga plus-valoare informatiilor cu directa aplicabilitate in practica.

Concluzii: Diversitatea temelor abordate asigura un spatiu larg de discutii si schimb de experienta intre participanti, favorizand cresterea nivelului de informare teoretica si practica intr-un domeniu de nisa al medicinei de laborator/ medicinei transfuzionale, pentru care nevoile de formare a specialistilor nu sunt acoperite in prezent de vreun program educational la nivel national. Sesiunea educationala poate contribui la cresterea capacitatii de raspuns specializat a centrelor de transfuzie in rezolvarea nevoilor transfuzionale speciale ale unor pacienti prin formarea unei retele informale de specialisti, bazata pe colaborare si schimb de experienta, in lipsa unui laborator national de referinta in imunohematologie.

E2. SOLUTII TERAPEUTICE TRANSFUZIONALE IN CAZUL UNUI PACIENT CU MIELOM MULTIPLU.

G. Hanganu, D. Gheorghe, M. Catana, M. Coman

Centrul de Transfuzie Sanguina Ploiesti

Introducere

Transfuzia este intotdeauna salvatoare intr-un context foarte simplu: atunci cand este administrata pacientului potrivit, la momentul potrivit, pentru diagnosticul potrivit, produsul potrivit, dar a gasi adjectivul potrivit pentru atatea substantive, nu este mereu un lucru atat de simplu.

Material - Prezentare de caz

Pacient de 67 ani fara antecedente personale patologice se interneaza 21.09.2013, in Spitalul S.M., sectia de hematologie, pentru simptomatologie mult accentuata in ultimele doua saptamani: stare generala alterata, astenie si fatigabilitate intense, paloare marcata, fara a prezenta sindrom hemoragipar, si fara organomegalie. Examenele paraclinice arata: sindrom inflamator important, pancitopenie severa, hiperglicemie, hipersideremie. Pe frotiul de sange periferic se deceleaza cu greu din cauza leucopeniei severe cateva plasmocite si cativa blasti. Punctia medulara a reusit extragerea unei cantitati minime de material pentru a putea fi examinat, care releva o plasmocitoza importanta. Valori biologice ale pacientului sunt: Hb -5,1 g/dl, leucocite -1800/mmc, trombocite - 40.000/mmc, VSH -140 mm/1h, bilirubina -1,3 mg/dl, Fe - 239 mg/dl, uree -37 mg/dl, creatinina -

0,7 mg/dl, ALT- 45U/l, AST-36U/l, GGT-98U/l, proteine totale -8,7mg/dl, iar frotiul sanguin arata: Eritrocite in fisicuri, cu urmatoarea formula leucocitara: B1 3%, S 52%, E 2%, Lf 36%, Mo 2%, Plasmocite 5% Ebl 4/100 elemente. Dupa primul consult si evaluarea biologica de la internare, pana la stabilirea diagnosticului, medicul hematolog decide administrarea unui tratament simptomatic cu masa eritrocitara pentru corectarea anemiei. Se comanda concentrat eritrocitar la Unitatea de Transfuzie a spitalului. La efectuarea grupajului sanguin, sunt intampinate dificultati in stabilirea grupei, atat in punctul de transfuzie cat si in laboratorul spitalului unde se constata discordanta de grup sanguin, la Beth Vincent si la Simonin, ambele probe prezentand panaglutinare.

Pentru stabilirea grupei sanguine si efectuarea probei de compatibilitate este solicitat Laboratorul de imunohematologie al CTS, care primeste probele pretransfuzionale ale pacientului. Intr-adevar atat la Beth Vincent cat si la Simonin se constata aglutinare, de asemeni, martorul allo este pozitiv, martorul AB este pozitiv, martorul auto pozitiv. Pentru efectuarea probei Beth Vincent, se spala hematiile de 3 ori cu ser fiziologic si dupa spalare, rezultatul grupajului este A+, C+c+E-e+K-, iar pentru efectuarea probei Simonin se dilueaza serul pacientului la 1/4 si rezultatul obtinut este grup A+. Se face cercetarea anticorpilor iregulari ai pacientului, tot cu serul diluat 1/4, rezultatul fiind: absentii anticorpi iregulari.

Proba de compatibilitate efectuata initial cu serul pacientei, da incompatibilitate pe pungile incercate, dar cu serul diluat 1/4, se gaseste masa eritrocitara compatibila. Se administreaza 4 CER de grup A+ C+c+E-e+K-, ce corecteaza anemia. Ulterior prin examenul radiologic, ce indica leziuni osoase caracteristice in coloana vertebrala, se stabileste diagnosticul de Mielom multiplu. Pentru moment pacientul se externeaza ameliorat, urmand a se reinterna in Spitalul Colentina.

Concluzii

Uneori dificultatile de grupaj sanguin pot intarzia administrarea produselor de sange. Chiar daca Unitatea de Transfuzie sau Laboratorul spitalului, nu reusesc sa determine grupa de sange a pacientului, Laboratorul de imunohematologie al Centrului de Transfuzie, are disponibilitatea si poate sa dea Solutia transfuzionala adecvata.

E3. MALADIA HEMOLITICA ANOU-NASCUTULUI CAUZATA DE ANTICORPANTI-e.

G. Hanganu, D. Gheorghe, M. Catana, M. Coman

Centrul de Transfuzie Sanguina Ploiesti

Introducere

Investigarea imunohematologica a gravidelor, activitate medicala de rutina, tratata de multe ori, cu destula superficialitate, se dovedeste a fi insuficienta pentru a previziona aparitia bolii hemolitice a nou nascutului. Uneori, medicul neonatolog se afla in fata unui nou-nascut cu icter grav si prelungit, nascut de o mama cu Rh pozitiv, fapt destul de surprinzator pentru acesta, existand necesitatea unui diagnostic de urgenta. Testul Coombs direct al nou nascutului este pozitiv. Anticorpii iregulari pot fi pusi in evidenta in serul copilului dar si in serul matern. Avem de a face cu o maladie hemolitica a nou nascutului.

Material

Prezentare caz : La spitalul O.G. se prezinta gravida la termen care naste un copil de 2500 g sanatos, Apgar 8, care in urmatoarele 24-48 ore dezvolta un icter intens, cu bilirubina 14 mg/dl, cu semne de anemie moderata, Hb=9 mg/dl. Mama este la a II-a nastere, cu 3 avorturi in antecedente, neinvestigata biologic si clinic pe parcursul sarcinii, provenind dintr-un mediu social defavorizat.

Constantele biologice ale mamei sunt in limite normale, in investigatiile de rutina efectuate in maternitate, se include grupa sanguina a mamei, care este O+. Grupa de sange a copilului efectuata din sangele din cordon la nastere, este aceeasi cu a mamei. Totusi icterul prelungit face ca neonatologul sa ceara la CTS efectuarea unui Test Coombs direct. Testul Coombs direct, IgG pozitiv, este destul de surprinzator pentru neonatolog, copilul avand aceeasi grupa si Rh cu a mamei.

La CTS se reiau investigatiile imunohematologice legate de caz: grupa de sange si fenotipul Rh Kell al mamei: O+, C+c+E+e-K-, cu cercetarea anticorpilor iregulari ai mamei si gasirea unui anticorp anti-e, in titru de 1/64; grupa si fenotipul copilului O+, C+c+E+e+K-, cu cercetarea anticorpilor iregulari ai copilului, cu prezenta anticorpului anti-e in titru de 1/8. Se efectueaza si grupajul sanguin al tatalui care arata: O+, C+c+E+e+K-. Pentru corectarea anemiei se decide transfuzie de sange compatibil cu serul mamei O+, C+c+E+e-K-, si fara antigenul e, care impreuna cu celelalte masuri terapeutice echilibreaza nou nascutul.

Rezultate:

Comparatia rezultatelor grupajului hematiilor mamei, copilului, si ale tatalui, in diverse sisteme permit deja sa se

elimine o serie de posibilități și să se retina diverse ipoteze. Antigenul responsabil trebuie să fie prezent la tată și la mamă și absent la mamă. Alegerea sangelui de transfuzat depinde de specificitatea anticorpilor materni. Acesta nu trebuie să aibă antigenul responsabil de imunizare. Transfuzia trebuie să se facă cu sânge compatibil cu serul matern.

Concluzii:

Este foarte utilă: Investigarea gravidei încă din luna a III-a: grup și Rh, fenotip Rh Kell, și indiferent de Rh, cercetarea anticorpilor iregulari față de un panel de hematii comune. De altfel, util este de a folosi și hematiile tatalui, care exprimă antigenul care ar putea provoca imunizarea. Existența unei incompatibilități ABO între serul mamei și hematiile tatalui, nu permit însă întotdeauna utilizarea acestor hematii pentru diagnostic.

E4. BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NASCUTULUI CU ALOANTICORPI ANTI-JKA.

*C. Posea**, *M. Chiran***, *A. Alexe****, *A. Ursachi****

*Centrul de transfuzie sanguină București,

** Centrul de transfuzie sanguină Pitesti,

*** Spitalul Universitar de Urgență București

Boala hemolitică a fătului și a nou-născutului (BHFN) apare ca urmare a aloimunizării materne împotriva antigenelor eritrocitare. Deși cea mai frecventă cauză a BHFN este reprezentată de prezența aloanticorpilor anti-D, și alți aloanticorpi aparținând sistemelor Kell (K și k), Duffy (Fya), Kidd (Jka și Jkb) și MNSs (M, N, S și s) pot să dea forme severe ale acestei boli. Formele severe de BHFN se prezintă cu anemie fetală cu risc vital și cu bilirubinemie crescută neonatală cu risc de icter nuclear.

Prezentăm cazul unei multipare (5G, 4P), grup sanguin A Rh(D) neg ccddeek, imunizată pe parcursul sarcinilor anterioare în sistemul Rh(D). Din istoric, 1 dintre nou-născuții a prezentat boala hemolitică care a necesitat 2 exanguinotransfuzii. Investigatiile efectuate pe parcursul ultimei sarcini au relevat doar prezența anticorpilor anti-D în titru crescător (1/1024). La naștere, se constată că grupa sanguină a nou-născutului este A Rh(D) negativ, dar TCD (IgG) pozitiv. Investigatiile imunoematologice postpartum au evidențiat prezența în serul mamei și în serul fătului a anticorpilor anti-Jka, fenotipul mamei (Jka- Jkb+), fenotipul nou-născutului (Jka+ Jkb-). Selecția de sânge compatibil pentru efectuarea exanguinotransfuziei a fost dificilă întrucât nu existau în centrul de transfuzie componente sanguine de leucocitate cu acel fenotip. Cazul relevă importanța efectuării screeningului anticorpilor iregulari în timpul sarcinii în scopul identificării cazurilor de boala hemolitică a nou-născutului cu risc crescut în vederea stabilirii strategiei terapeutice ante- și post-natală.

E5. IMPORTANȚA CERCETĂRII ANTICORPILOR IREGULARI ANTIERITROCITARI PENTRU GRAVIDELE RHD POZITIV, CU ISTORIC TRANSFUZIONAL –studiu de caz -

C. Zdrenghia, A. Sime

Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Cluj, România

Introducere

În activitatea transfuzională este important, mai ales pentru femeile aflate în perioada de procreare, ca acestea să fie transfuzate izogrup ABO și izogrup RHD, dar și cu respectarea fenotipului Rh-Kell. Antigenele sistemului RH ajunse prin transfuzie sau prin sarcină în circulația sanguină a unei femei care nu le posedă, vor determina formarea anticorpilor specifici. Acești anticorpi imuni, iregulari, de tip IgG vor putea trece bariera placentară și vor produce boala hemolitică a nou-născutului, atunci când fătul posedă antigenul incriminat, transmis ereditar prin filiație paternă.

Material și metode

Materialul de studiu l-a constituit un caz de izoimunizare de la secția de Neonatologie din cadrul Clinicii de Ginecologie „D. Stanca” din Cluj-Napoca. În cadrul laboratorului de Imunoematologie, din C.R.T.S Cluj, cazul a fost investigat, cu respectarea protocolului I.N.T.S. București, pentru leuze și nou-născuți. Investigatiile au fost efectuate cu micrometoda de hemaglutinare în gel cu echipament DiaMed.

Rezultate studiu

Investigatiile imunoematologice s-au efectuat pentru lăzuța C.C, în vârstă de 30 de ani, gestă III și pentru nou-născutul C.T-L în vârstă de 4 ore, sex feminin, cu diagnostic de anemie congenitală și hepato-splenomegalie.

Grupa ABO și RHD determinată pentru lăzuță și nou-născut a fost identică, respectiv A RHD pozitiv, dar

fenotipul RH/Kell era diferit, astfel : lăuza avea CCDee/K-, iar nou-născutul CcDee/K-. Testul Coombs Direct pentru nou-născut a fost +4, de tip IgG. Depistarea anticorpilor iregulari antieritrocitari pentru lăuză a fost pozitivă, specificitatea determinată cu panelul de identificare a indicat prezența anticorpilor anti-c, cu titrul de 1/256 prin test Coombs Indirect. S-a efectuat testul de compatibilitate, în vederea efectuării exsanguinotransfuziei, cu concentrat eritrocitar A RhD pozitiv, cu fenotip CCDee/K-, prin Test Salin, Test Coombs Indirect și Test Enzimatic, atât cu serul mamei, cât și cu serul nou-născutului. Unitatea de concentrat eritrocitar a fost compatibilă și a fost transfuzată, iar evoluția ulterioară a nou-născutului a fost favorabilă.

Concluzii

Cercetarea anticorpilor iregulari antieritrocitari ar trebui extinsă și pentru gravidele RHD pozitiv. În cazul femeilor multipare și a existenței unui istoric transfuzional, această testare ar trebui să devină obligatorie.

Transfuzia sanguină pentru fetițe și femei aflate în perioadă fertilă trebuie să se facă nu numai izo-grup ABO și izo-RHD, ci și cu respectarea fenotipului Rh/Kell, în scopul evitării unor alloimunizări care pot afecta viitorul obstretical al acestora, așa cum prevede și legislația în vigoare.

SECTIUNEA MEDICINA TRANSFUZIONALA SESIUNE COMUNICARI

C1. PARTENERIATE IN DONAREA DE SANGE - ACTIVITATI PROMOTOARE IN ANUL 2014.

F. Neagu, M. Popa C. Ruxandu, L. Corobceanu

CTSMB

Abstractul nu este disponibil.

C2. STRATEGII DE COMUNICARE CU DONATORII DE SANGE PENTRU CRESTEREA COLECTEI SI A SECURITATII TRANSFUZIONALE.

M. Coman, M. Catana, D. Gheorghe, G. Hanganu

CTS Ploiesti

Introducere

Comunicarea este elementul indispensabil atingerii obiectivelor interpersonale, organizationale. Prin comunicare doua entitati schimba intre ele informatii, mesaje, semnificatii.

Material si metoda

Obiectivele centrului de transfuzie nu pot fi asigurate fara o buna comunicare. Intalnirea dintre potentialii donatori / donatori si personalul medical reprezinta un prilej de comunicare in realizarea actului medical al donarii si cresterea securitatii transfuzionale.

Comunicarea se realizeaza in mod constant, prin medicul de colecta, prin asistentele medicale din zona de acces public, recomandabil prin intreaga echipa a centrelor.

Abilitatea personalului de a realiza o comunicare eficienta cu potentialii donatori, donatori, insotitori, populatia nedonatoare care interactioneaza cu centrul, influenteaza decisiv comportamentul ulterior al publicului, si imaginea institutiei.

Comunicarea eficienta intre personalul centrelor si public, respecta principiile:

- 1) comunicare deschisa si completa – cadrele medicale impartasesc incurajator donatorilor, potentialilor donatori, informatii corecte, complete si obiective;
- 2) comunicare plina demnitate si respect – atitudine respectuoasa fata de public, respectandu-i valorile, convingerile, cunostintele in luarea deciziilor medicale;
- 3) comunicare participativa – donatorii, potentialii donatori sunt incurajati sa-si impartaseasca temerile, parerile, si sa participe informat, la actul medical si la deciziile pe care le implica;
- 4) comunicare colaborativa – cadrele medicale, donatorii, potentialii donatori si conducerea colaboreaza in realizarea unui act medical de calitate.

Comunicarea eficienta a echipei medicale faciliteaza acceptarea donarii de catre potentialii donatori, imbunateste calitatea actului medical, crescand complianta si confortul psihic al donatorilor. O buna complianta a donatorilor depinde de comunicarea plina profesionalism, respect, implicare, empatie, pastrarea confidentialitatii.

Atitudinea personalului in primirea si selectia, donatorilor, atitudinea in timpul procedurilor medicale, da donatorilor sentimentul ca sunt bineveniti.

Respectul in relatia dintre donator si personalul medical in timpul procedurilor medicale este foarte important. Donatorii apreciaza recunoasterea capacitatii lor de a intelege informatiile medicale (consumatori inteligenti de informatie), si cunoasterea unor aspecte ale vietii lor personale, pe langa cele legate de starea de sanatate. Lipsa educatiei medicale a multora, impiedica intelegerea anumitor informatii strict medicale, fiind de datoria personalului de a traduce aceste informatii intr-un limbaj accesibil oricarui nivel de educatie.

Comunicarea directa este un factor important in asigurarea securitatii transfuzionale, prin seriozitate si sinceritate de ambele parti. Comunicarea onesta previne ascunderea starilor patologice nedorite, previne starile emotionale negative care afecteaza potentialii donatori (emotivitatea, frica de ace, de sange, de halate albe, etc) care au consecinte nefavorabile in donare.

Comunicarea indirecta, deschisa publicului larg si se poate aborda prin: campanii de promovare, tablouri mediatice, panouri de comunicare pentru persoane care doresc sa afle informatii despre donare si care nu

interactiuneaza direct cu cadrele medicale, televiziune in centru, postere cu activitatile centrului, etc.

Concluzii:

Comunicarea corecta transmite un mesaj clar, adecvat si util donatorilor.

Comunicarea in cadrul organizatiei canalizeaza intreaga echipa medicala in indeplinirea obiectivelor propuse.

Comunicarea pe verticala, de la conducere spre echipa medicala, asigura intelegerea obiectivelor organizatiei si acceptarea lor, comunicarea in sens invers asigura adaptarea strategiei de atingere a obiectivelor propuse, comunicarea pe orizontala in cadrul echipei asigura succesul organizatiei.

C3. IMPORTANȚA COLABORĂRII CTS-UTS ÎN REZOLVAREA CAZURILOR TRANSFUZIONALE.

*V.Hălmagi **, *C. Bichiș***, *D. Horvat***

*CTS Deva, **CTS Hunedoara

În activitatea transfuzională trebuie să avem mereu în vedere că există un risc și dacă nu-l gestionăm corespunzător vom avea un efect negativ asupra realizării obiectivelor privind siguranța transfuzională. Trebuie să ținem cont de riscul rezidual și consecințele pe care acesta l-ar putea avea asupra unei bune desfășurări a actului transfuzional.

Managementul riscului reprezintă activități coordonate pentru a direcționa și a controla activitatea într-un compartiment în ceea ce privește riscul.

Atitudinea față de risc este importantă și mai ales anticiparea acestuia.

Abilitatea de a detecta consecințele poate influența și estimarea riscului.

Interfața între medicul prescriptor, medicul responsabil de la UTS, precum și cel de la CTS este fundamentală în gestionarea riscului în activitatea transfuzională.

Cererile mari de sânge ale secțiilor din spital au impus utilizarea unei metode standardizate, mai sigure cu risc minim pentru siguranța transfuzională.

Este importanta:

- identificarea în permanență a neconformităților care apar, înregistrarea lor, clasificarea lor,
- luarea imediată a măsurilor corective, analiza lor periodică,
- întreprinderea unor măsuri preventive, ce decurg din aceasta analiză ce contribuie la reducerea semnificativă a riscului, o asemenea măsură fiind modificarea circuitului de la UTS și mărirea spațiului destinat acestei activități.

Colaborarea CTS-UTS

• Cele mai mari probleme le-am avut cu pacienții care suferă de afecțiuni maligne hematologice sau de altă natură asociate cu AHAI, cu testul antiglobulinic direct pozitiv ce au un risc sporit de hemoliză după transfuzia de sânge. Acest lucru se datorează prezenței unor alloanticorpi antieritrocitari neidentificați, inclusiv autoanticorpi cu potențial puternic hemolitic. Acest mecanism face ca selecția unei unități de sânge transfuzabile să fie extrem de dificilă, de complexă și de riscantă pentru pacient. Screeningul și identificarea anticorpilor iregulari s-a executat de către personalul specializat de la nivelul CTS-ului.

• De asemenea, au pus probleme cazurile cu deficit de imunoglobuline, mai ales la vârstnici, cazuri în care a fost nevoie de colaborarea cu CTS pentru a putea fi transfuzate.

• Mari probleme am avut la pacienții politransfuzati ce au necesitat efectuarea fenotipului extins, identificarea anticorpilor iregulari pentru a putea fi transfuzati.

În anul 2014 am colaborat în special în cazul bolnavilor politransfuzati ce au fost în număr de 633, din care 419 bărbați și 214 femei

• Am efectuat teste pentru: AI, fenotip extins precum și proceduri speciale

• Am consiliat medicii prescriptori în ceea ce privește cantitatea de sânge, precum și tipul de PSL necesar în funcție de caz.

Dacă nu ar fi existat această premanentă colaborare aceste cazuri nu ar fi putut fi rezolvate, iar bolnavii nu ar fi putut beneficia de transfuzie.

Deși UTS și-a achiziționat un echipament standardizat pentru executarea compatibilității transfuzionale transfuziile cu probleme nu ar fi putut fi realizate fără teste speciale și intervenția personalului de la nivelul CTS, fiind deci nevoie de personal pregătit special pentru aceste teste ce sunt neapărat necesare în aceste cazuri.

C4. EFECTELE CLINICO-BIOLOGICE ALE DONĂRII PRIN AFEREZĂ**E.Negoită**

Laboratorul de Colectă prin Afereză, CTS București, România

Introducere : Studiul analizează modul în care donările repetate prin afereză pot afecta starea de sănătate a donatorilor.

Scop: Cunoașterea modificărilor clinico-biologice apărute în urma donărilor repetate prin afereză ar putea influența selecția donatorilor.

Material și metodă: Lotul de studiu a fost alcătuit din 100 de donatori cu donări repetate de plasmă și de trombocite prin afereză, folosind separatoare Haemonetics.

Rezultate : În lotul studiat s-au înregistrat reacții minore la citrat la 54% dintre donatori, lipotimii la 20% și manifestări cardiace la 17%. Nu s-au înregistrat după donare valori ale trombocitelor sub 100 000/ μ L. Media numărătorii de leucocite pe durata celor 10 donări a fost de 7 205/ μ și nu a diferit semnificativ ($p=0,55$). Valoarea minimă a limfocitelor a scăzut sub 1000/ μ L în 6 donări succesive. Media numărătorii de limfocite a fost de 2047 μ L pentru cele 10 donări succesive. Valoarea minimă a concentrației proteinelor totale a scăzut la 6g/dl după 10 donări. Valoarea calcemiei totale a scăzut sub 8,4 mg /dl la 2,5% dintre donatori după cinci donări consecutive. Calciul ionic a scăzut sub 4 mg/dl la 50 % dintre donatori după 5 donări repetate prin afereză.

Concluzii : Modificările clinice și biologice imediate și pe termen lung apărute la donatorii de componente sanguine prin afereză au un caracter tranzitoriu și nu pun în pericol starea de sănătate sau viața donatorilor.

C5. STUDIU ASUPRA VARIANTELOR SLABE DE Rh IN RINDUL DONATORILOR DE SINGE DIN C.T.S.M. BUCURESTI**A.Zagrean**

Lab.Imunohematologie C.T.S.M.Bucuresti, Romania

OBIECTIVE:

Scopul acestui studiu a fost sa monitorizeze si sa compare diferitele variante slabe de Rh in rindul donatorilor din CTSMB pe o perioada de 6 luni cit si implicatiile transfuzionale ale acestora.

MATERIALE/METODE:

Echipamente: analizatorul automatul Qwalys (Diagast), Sistemul semiautomat Ortho BioVue , Sistemul semiautomat Dia Med

S-a utilizat metoda hemaglutinarii in microplaca si micrometoda in casete cit si confirmarea pe casete ID Coombs anti Ig G + Ser anti D weeck prin tehnica de Coombs si casetele DiaClon ABO/D .

Au fost recoltate si procesate pentru Rh 24.436 probe testate cu diferite seruri monoclonale Anti D (Ig M si Ig G+ Ig M) Toate probele negative sau slab pozitive (1+ - 3 +) au fost reconfirmate cu ser anti D policlonal si diferiteiate cu casete DiaClon ABO/D

Cazurile au fost monitorizate cu ajutorul foilor de lucru si sistemului informatic.

REZULTATE:

- 135 cazuri (0,55 %) au prezentat antigen D slab sau partial din diferite categorii testate ulterior pe casetele DiaClon ABO/D

- 27,8 % variante DVI si 72,2% variante Du

- in cadrul Rh –ului negativ s-au evidentiat mai multe variante fenotipice : dd Cc ee kk 6,44 %//

dd cc Ee kk 1,11 %// dd cc ee KK 4,23 %// dd Cc ee KK 0,50 %// dd CcEe kk 0,10 %

- corelatia variantei Rh D slab cu grupa sanguina arata astfel : 50,37 %A// 31,12%O// 14,07%B// 4,44%AB

- 2 din esantioanele pozitive au prezentat anticorpi anti D

CONCLUZII:

Stabilirea categoriei de Rh este absolut necesara in procesul de transfuzie

Folosirea unor reactivi si metode speciale face posibila detectarea variantelor slabe de Rh D confirmate ulterior si prin bilologie moleculara

Nu poate fi facuta o corelare intre grupa de singe si aparitia variantelor slabe de RhD

Este necesara investigarea ratei aloimunizarilor anti-D pt. a oferi servicii transfuzionale de calitate.

C6. HEMOLIZA –PARAMETRUL DE CONTROL AL CALITATII PENTRU PRODUSELE SANGUINE ERITROCITARE.**A. Olteanu-Pana, A. Balan**

CTSMB

Introducere :

Testul de hemoliza reprezinta un parametru important al controlului de calitate pentru sangele integral si concentratele eritrocitare.

Se efectueaza la finalul perioadei de stocare al produselor de mai sus.

Testarea se realizeaza prin sistemul Hemocue Plasma/Low Hb.

Rezultatele obtinute demonstreaza legatura dintre hemoliza si respectarea conditiilor de stocare a produselor sanguine.

Materiale, metoda, rezultate:

Pentru efectuarea testului de hemoliza se folosesc doua aparate – un analizor automat hematologic - Nikohn si un analizor cu microcuva Hemocue Plasma/Low Hb.

La primul analizor se fac determinari din proba de sange total sau concentrat eritrocitar. Proba se recolteaza respectand conditiile de esantionare, din punga cu componentul sanguin testat.

Se va lucra: o hemoleucograma, retinand pentru studiul nostru valoarea hematocritului si a hemoglobinei, pe analizorul automat.

La analizorul Hemocue, se face determinarea Hb libere dintr-un esantion de plasma. Proba se recolteaza din aceeasi punga a componentului sanguin (in aceleasi conditii), se centrifugheaza (15 minute la 1500 rpm), iar determinarea hemoglobinei libere se va obtine in g/dl.

Hemoliza se va calcula dupa formula : $Hb\text{ plasmatica} \times (100 - Ht) / Hb$

Rezultatele controlului vor fi acceptate la valoarea hemolizei $\leq 0,8\%$ din masa eritrocitara.

Concluzii :

Acest parametru de control, hemoliza, depinde de intensitatea metabolismului eritrocitar pe perioada stocajului.

Metabolismul este influentat in special, de temperatura de depozitare a componentului sanguin.

Concentratele eritrocitare, sangele integral trebuiesc pastrate la o temperatură controlată, între + 2°C și + 6°C.

Timpul de păstrare depinde de soluția de anticoagulant/conservant folosită.

De exemplu, durata de păstrare în CPDA-1 este de 35 de zile iar în sistemul anticoagulant/aditiv, timpul de depozitare poate fi prelungit până la 42 de zile.

C7. AFECTIUNI SI IDENTIFICAREA GRUPELOR SANGUINE OAB.**D. A. Ciuca, M. Piron Dumitrascu**

CTS Rm. Valcea

Abstractul nu este disponibil.

C8. HEMATOFOBIA – CRISTALIZAREA FRICII DECLANSATA DE UN STIMUL: SANGELE.**V. Irimia*, A. Bugner** - INHT*, Bucuresti****

Institutul National de Hematologie Transfuzionala*, Bucuresti**

Termenul “fobie” vine din grecescul “phobie” - frica si indica o tulburare anxioasa lipsita de o cauza obiectiva sau precisa, provocand reactii intense atat psihologice cat si fizice. Persoana care se confruntă cu o fobie este constienta de aspectul irational al fricii, al anxietatii resimtite dar nu o poate controla, constiinta fiind lipsita de orice cognitie rationala.

Hematofobia este o stare anormala, caracterizata de o teama morbida de sange. Conform OMS, se afla pe locul trei intre fobiile cele mai des intalnite, dupa fobia de pasari si fobia de vid.

Cauzele posibile, care pot duce la dezvoltarea hematofobiei, sunt: conditionarea clasica (asocierea unui stimul neplacut cu situatia), transmiterea prin modele parentale fobice si anxioase, formand reactii emotionale inadaptate (“Ai grija sa nu te intepi! O sa-ti curga sange!”) si factori genetici (hematofobia are tendinta de

agregare familiala).

Simptomele hematofobiei sunt urmatoarele: bataile inimii incetinesc iar tensiunea arteriala scade, fapt care poate duce la pierderea cunostintei, transpiratia, frica persistenta si intensa cu caracter irational declansata de prezenta sau anticiparea confruntarii cu stimulul specific, situatia generatoare de teama este evitata de subiect.

Nu exista niciun test de laborator pentru a diagnostica aceasta tulburare. Psihologul va solicita clientului sa descrie simptomele pe care le experimenteaza, in ce situatii si cat de des apar. Obiectivul principal al programului de tratament este acela de a instrui clientul sa fie in masura sa se confrunte cu stimulul fobic, adica sa vada sangele, sa poata dona sange sau sa fie supus oricarei alte interventii medicale care implica o punctie venoasa.

Psihoterapia se poate realiza prin terapie comportamentala sau terapie cognitiva, ce pot fi insotite de medicatie anxiolitica. In cadrul terapiei comportamentale, subiectul este invatat sa isi contracte muschii atunci cand se confrunta cu stimulul fobic. Aceasta tensiune musculara va antrena o crestere a tensiunii arteriale, fiind prevenita sincopa cardiaca.

Fiind vorba de o fobie specifica, terapia nu dureaza mai mult de zece sedinte, cu o durata aproximativa de saizeci de minute pe sesiune.

C9. IDENTIFICAREA UNUI DONATOR NEINRUDIT DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE PENTRU PACIENTUL AFLAT PE LISTA DE ASTEPTARE PENTRU TRANSPLANT MEDULAR.

M. Dutescu, L. Ulea, O. Buturca, O. Seban, R. Caisan

Laboratorul National HLA - Institutul National de Hematologie Transfuzionala, Bucuresti

Allo-transplantul de celule stem hematopoietice de la un donator neinrudit compatibil reprezinta una din optiunile de tratament pentru pacientii cu boli hematologice care nu au un donator potrivit in familie. Reusita grefei este influentata de mai multi factori, dintre cei mai importanti fiind gradul de compatibilitate HLA, tipul de boala si stadiul bolii, varsta etc. In ultimile 24 de luni, la nivelul RNDVCSH s-a inregistrat o crestere continua a activitatii de cautare a donatorilor compatibili pentru pacientii aflati pe lista de asteptare. Astfel, numai la nivelul laboratorului nostru, am inregistrat, in 2015, o crestere cu 66% a numarului de pacienti pentru care se cauta un donator compatibil neinrudit si o crestere cu peste 80% a numarului de testari extinse (TE) si / sau de verificare (TV). Desi rata de selectare pentru TE / TV a unor donatori potential compatibili s-a mentinut constanta pe parcursul ultimilor 24 luni (34-30% donatori nationali vs 66-70% donatori internationali), pe parcursul anului 2015 am remarcat o crestere semnificativa, de la 19% la 30%, a donatorilor nationali care, in urma testarilor de inalta rezolutie, sunt gasiti cu o compatibilitate de minim 90% si sunt acceptati pentru donare de catre Centrele de Transplant din tara. In ceea ce priveste categoria donatorilor care au fost gasiti 100% compatibili, procentul a fost net in favoarea donatorilor nationali : 66% din donatorii nationali vs 49% din donatorii internationali validati. In ciuda acestor rezultate incurajatoare, trebuie mentionat faptul ca pentru aprox. 40% din pacientii testati in laboratorul nostru nu s-a identificat inca un donator compatibil acceptabil. Este vorba de pacienti cu fenotipuri / alele HLA rare. Este unanim recunoscut si acceptat faptul ca sansa cea mai mare de identificare a unui donator neinrudit compatibil este in aria geografica / populatia din care provine pacientul. Cu siguranta, cresterea continua a numarului de donatori nationali inregistrati si testati va facilita identificarea unui numar tot mai mare de donatori nationali pentru pacientii nostri.

C10. ACTUALITATI IN STRATEGIA DE EVALUARE IMUNOLOGICA A RECEPTORULUI CARDIAC-EXPERIENTA LABORATORULUI NATIONAL HLA.

R. Caisan, L. Ulea, O. Buturca, O. Serban, M. Dutescu

Laboratorul National HLA- Institutul de Hematologie Transfuzionala C.T Nicolau, Bucuresti

Transplantul cardiac ca si procedura chirurgicala ramane optiunea terapeutica pentru pacientii cu insuficienta cardiaca in stadiul terminal sau care sufera de boala coronariana severa. Eforturi deosebite au fost facute in directia evaluarii imunologice HLA si virusologice cat mai complexe a pacientului cardiac de pe Lista de asteptare. Din datele de specialitate, influenta compatibilitatii HLA intre primitorul cardiac si donator a ramas controversata, iar potrivirea prospectiva a HLA rar de realizat. Exista studii care arata ca o potrivire HLA

(matching) A, B, DR nu a avut un efect prea mare în supraviețuirea pacientului cu transplant cardiac. Și alte studii care demonstrează că supraviețuirea pacientului în post-transplant se corelează cu gradul de compatibilitate HLA. Studiul de față efectuat la Institutul de Hematologie Transfuzională se bazează pe protocolul de evaluare imunologică și virusologică a pacienților candidați pentru transplant cardiac în pre și post-transplant în acord cu Institutul de Boli cardiovasculare CC.Iliescu. Fenotipurile HLA împreună cu determinările virusologice și parazitologice efectuate pentru pacienții candidați sunt prezentate în studiu. Se discută rolul și influența determinării anticorpilor anti-HLA, în special a specificităților de clasă I și II în serul primitorilor în pre și post transplant. Este un studiu care este la început și va continua cu evaluarea imunologică a unui număr cât mai mare de pacienți candidați care vor fi supuși unui transplant cardiac.

C11. ESTIMAREA RISCULUI REZIDUAL AL INFECȚIILOR CU HIV-1 ȘI HCV TRANSMISE PRIN TRANSFUZIE 2011-2014.

A. Necula¹, C. Posea²

1. Lab. Central de Referință pentru Virusurile Transmise prin Sânge, Inst. Național de Hematologie Transfuzională, București, 2. Centrul de Transfuzie al Municipiului București(CTSMB)

Introducere: Riscul residual (RR) de infecții transmisibile prin transfuzie (ITT) este exprimat prin probabilitatea de a avea o unitate de sânge potențial infecțioasă validată prin tehnologiile curente de triere și estimarea sa este un instrument vital pentru evaluarea securității colectei de sânge. RR de ITT este în principal generat de infecțiile în „fereastra negativă” (FN) la donatorii cu donări repetate (DDR) și depinde de lungimea caracteristică a FN pentru testele de triere specifice și de incidența infecției. Au fost dezvoltate modele matematice bazate pe acești parametri, incluzând și intervalul între donarea negativă și cea pozitivă. Acuratețea acestor modele este validată confruntând predicția cu frecvența observată a acestor evenimente. Anterior am estimat RR potențial brut numai pe baza frecvenței observate a cazurilor incidente la DDR. Modificările în tehnologiile de screening și confirmare de după 2011, îmbunătățirea colectării datelor, disponibilitatea crescută a probelor de serotecă pentru testare retrospective și aparentele modificări ale prevalențelor și incidențelor la donatorii la prima donare (DPD) și DDR după 2010 au condus la reevaluarea RR, pe care o raportăm aici.

Metoda: A fost utilizat un model de tip incidență/FN/mediana intervalului dintre donari la DDR care au seroconvertit în decurs de 2 ani (Seed et al, 2005). Valorile FN publicate pentru testele curente de triere sunt de 15 și respectiv 20 zile pentru HIV și HCV. Prevalența și incidența sunt raportate la 100,000 donări. Au fost analizate rezultatele trierii serologice a 1.655.732 donări (382.283 DPD și 1.273.449 DDR) și, pentru DDR HIV și HCV pozitivi s-a determinat mediana intervalului între donări. Probele de serotecă disponibile de la donările anterioare negative au fost testate pentru antigen p-24 HIV-1, ARN HIV-1 și ARN HCV, pentru determinarea potențialei infecțiozități.

Rezultate: Prevalența și incidența HIV-1 au fost 43 pentru DPD și respectiv 4.3 pentru DDR, comparativ cu media europeană de 6 și <1 (EUROHIV, 2006). 51/58 DDR pozitivi au seroconvertit cu o mediană a intervalului de 152 zile, rezultând un RR teoretic de 1/253025. Pentru HCV prevalența a fost 467 iar incidența 2.4. 25/31 cazuri au seroconvertit în decurs de 2 ani cu o mediană a intervalului de 95 zile RR teoretic asociat fiind de 1/241955. Testarea ARN s-a efectuat pe 57%(29/51) și respectiv 20%(6/25) din probele de serotecă seronegative de la DDR seroconvertitori pentru HIV-1 și HCV. 3 donări viremice au fost identificate pentru fiecare virus frecvența observată a donărilor infecțioase fiind de 1/424483.

Concluzii: RR estimat pentru HCV este similar celor raportate în vestul CE și SUA înainte de introducerea trierii prin NAT, dar cel pentru HIV este semnificativ crescut. Frecvența observată a donărilor seronegative viremice este probabil subestimată datorită indisponibilității tuturor probelor de serotecă. RR calculat indică probabilitatea, deja confirmată, de a colecta anual cel puțin 1 unitate infecțioasă pentru fiecare virus de la DDR și s-a rezumat la cazurile incidente în rândul DDR, dar nu trebuie neglijat riscul seroconversiilor la DPD. Prevalențele locale și detecția donărilor în „fereastra-negativă” viremice indică faptul că reducerea RR se poate face numai prin adăugarea NAT la trierea donărilor împreună cu îmbunătățirea standardelor de selecție a donatorilor.

C12. EVOLUȚII ALE PREVALENȚEI ȘI INCIDENȚEI HTLV-I LA DONATORII DE SÂNGE; IMPACTUL ASUPRA STRATEGIEI DE TRIERE A DONĂRILOR.

A. Necula

Lab. Central de Referință pentru Virusurile Transmise prin Sânge, Inst. Național de Hematologie Transfuzională, București, România.

INTRODUCERE: Primul retrovirus asociat cu o hemopatie malignă umană(ATL), HTLV-I este endemic în unele părți ale lumii, și în special în sud-vestul Japoniei, Caraibe, America de Sud și părți din Africa, unde rata purtătorilor este ridicată. Trierea donărilor de sânge pentru HTLV a fost introdusă în Europa și America de Nord în principal datorită imigrației din zonele endemice, și ulterior au fost identificate zone cu endemie moderată/ridicată necunoscute anterior. Conform noilor criterii emise de ECDC (2012 și 2015) o zonă cu „o prevalență de 1% în populația generală sau o prevalență mai mare de 1/10.000 donatorii de sânge la prima donare (DPD)” este considerată o „zonă cu prevalență ridicată” cu „dovezi solide de existență a infecției cu HTLV-I ” și se recomandă testarea donatorilor de sânge și țesuturi. În România trierea donărilor de sânge pentru HTLV-I/II a fost introdusă în 1999 și în plun au fost investigați pacienți cu hemopatii maligne sugestive, subiecți politransfuzati, contacti, precum și potențiali donatori de celule stem și măduvă osoasă. Ultima noastră comunicare privind rezultatele trierii anti-HTLV până în 2010 raporta o prevalență de 4.8/10.000 la (DPD), care, împreună cu izolatele virale circulante neobișnuit de înrudite genetic, sprijină existența unei zone endemice. Raportăm aici evoluția prevalenței și incidenței HTLV-1, precum și impactul acesteia asupra strategiei de triere a donărilor.

Metode: Trierea curentă se efectuează cu teste imunoenzimatiche de tip “sandwich”(EIA) sau CLIA exclusive bazate pe antigene recombinante. Pentru confirmarea reactivilor în EIA/CLIA se utilizează un imunoblot de tip Line-Immuno-Assay (LIA), respectând recomandările H.E.R.N. Rezultatele trierii anti-HTLV în perioada 2011-2014 au fost analizate și comparate cu datele anterioare.

Rezultate: În perioada 2011-2014, au fost triate 1655732 de donări și 108 DPD au fost confirmați pozitivi pentru HTLV-I, rezultând o prevalență de 2.83/10000 comparativ cu 4.8/10000 înregistrată anterior. Două cazuri incidente suplimentare au fost identificate în 2011 și 2014 în rândul donatorilor cu donări repetate (DDR). Incidența corespunzătoare pentru perioada analizată este de 0.2/100000 donations. DPD pozitivi pentru HTLV-I provin din 25 de județe din toate zonele țării. Prevalențe locale mai mari de 5/10000 au fost încă înregistrate în sud-est și cele două cazuri incidente provin din aceeași zonă. Centrul din București împreună cu alte trei centre din aceeași zonă concentrază 72% din toate cazurile pozitive în timp ce cumulează numai 36% din totalul donărilor.

Concluzii: Prevalența HTLV-I în rândul DPD a scăzut comparativ cu cea raportată anterior dar este încă semnificativă și sprijină puternic existența unei zone endemice centrată pe sud-estul României, cel puțin pentru donatorii de sânge. De-a lungul timpului, cazuri izolate au fost totuși confirmate în toate zonele țării. Datorită lipsei de cazuri incidente în rândul DDR , în unele sisteme de transfuzie din CE s-a luat în considerație posibilitatea renunțării la trierea anti-HTLV a tuturor donărilor și s-a propus trecerea la testarea donatorilor. Cazurile incidente înregistrate în ultimii patru ani ne împiedică să luăm în considerare o astfel de strategie pentru trierea donărilor, cel puțin pentru următorii ani

C13. IMPACTUL REACTIVITATILOR NESPECIFICE IN TESTELE DE TRIERE ASUPRA COLECTEI DE SANGE.

A. Necula¹, A. Popescu¹, M. Hoinarescu², I. Rachita²

1.Lab. Central de Referință pentru Virusurile Transmise prin Sânge, Inst. Național de Hematologie Transfuzională, București, România(LCR-VTS), 2. Centrul de Transfuzie al Municipiului Bucuresti(CTSMB)

Introducere: Trierea donărilor de sânge este efectuată prin teste imunoenzimatiche (EIA). Rafinarea continuă a EIA le-a îmbunătățit considerabil sensibilitatea ultimele generații atingând aproape ultima limită în minimalizarea ferestrei negative și creșterea capacității de detecție a mutanților și variantelor virale. Deși mult îmbunătățită, specificitatea nu va atinge probabil niciodată valoarea de 100% cu tehnologiile

curente. Reactivitățile nespecifice sunt frecvent legate de donator sau de test și reprezintă o provocare pentru serviciile de transfuzie. Donatorii voluntari neremunerați sunt recrutați din populații cu risc scăzut și majoritatea rezultatelor reactive în triere se dovedesc a fi nespecifice după confirmare, determină pierderea unor produse sanguine și eliminarea donatorilor care vor necesita consiliere, testări suplimentare și uneori evaluare medicală. Comunicăm aici prevalența reactivităților nespecifice și impactul ei asupra colectei de sânge.

Metode: 1.655.732 donări de sânge au fost triate în perioada 2011-2014 pentru HIV, HBV, HCV and HTLV de către Centrele de Transfuzie Sanguină (CTS) și probele repetabil reactive au fost trimise la Laboratorul Central De Referință pentru confirmare. Pentru confirmarea reactivității în teste pentru detecția anticorpilor anti-virali am utilizat un algoritm secvențial care include retestarea în EIA inițială urmată de o EIA alternativă, și apoi imunoblot pentru cazurile cu reactivități concordante în 2 EIA sau cu rapoarte ridicate probă/ cut-off. O reactivitate izolată într-o EIA și/sau un rezultat indeterminat sau negativ în imunoblot, impun retestarea pe o nouă probă după un timp care exclude fereastra negativă. AgHBs s-a confirmat prin neutralizare specifică prin anti-HBs și testarea suplimentară pentru anti-HBc, AgHBe/anti-Hbe, anti-HBs.

Rezultate: 15825 unități de sânge în testele de triere și trimise pentru confirmare. 12044 (76%) au fost confirmate ca pozitive pentru virusul suspectat. Între 2% (HBV) și 22% (HTLV) din probe nu au fost confirmate în testul inițial de triere. Numărul de probe reactive rezultate și proporția de confirmare relativă la virusul suspectat (HIV: 801/22%; HBV: 10865/91%; HCV: 3608/50%; HTLV: 329/34%) sunt concordante cu prevalențele locale și mai mare pentru testele de detecție a anticorpilor specifici. Specificitatea aparentă rezultată din trierea la scară largă variază între 99.89% pentru HCV și 99.99% pentru HTLV cu o frecvență a cazurilor nepozitive de la 1/926 pentru HCV la 1/7630 pentru HTLV. Unele reactivități nespecifice s-au dovedit numai tranzitorii (de la 2% pentru HBV până la 8% pentru HIV) și retestarea donatorului după mai multe luni a dat rezultate negative, dar până la 74% au fost persistente. Donatorii cu reactivități nespecifice sau datorate testelor înlocuite de unele mai performante pot fi eligibili pentru recalificare ulterioară.

Concluzii: Rata reactivităților nespecifice rezultată din trierea curentă a donărilor de sânge în perioada considerată sugerează o pierdere ne semnificativă pentru colecta de sânge (<1%). Donatorii cu reactivități nespecifice persistente, deși neinfecțati, sunt permanent eliminați pentru minimalizarea pierderilor de resurse. Provocarea pentru CTS este de a aduce la cunoștința acestor donatori rezultatele și de a le minimaliza anxietatea, deoarece este dificil să explici donatorilor că, deși neinfecțati, sângele lor nu este corespunzător pentru transfuzie. În plus, interpretarea eronată, de către donatori, a unor astfel de rezultate poate avea implicații medicolegale.

C14. LIMITELE TESTARII NAT PENTRU DETECTIA INFECTIILOR TRANSMISE PRIN TRANSFUZIE (ITT).

A. Necula

Institutul Național de Hematologie Transfuzională, București

Abstractul nu este disponibil.

C15. INFECTIA OCULTA CU VIRUS HEPATIC B SI RISCUL REZIDUAL IN TRANSFUZIE.

G. Hanganu, M. Catana, D. Gheorghe, M. Coman

Centrul de Transfuzie Sanguina Ploiesti

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei B reprezintă o problemă mondială de sănătate publică. Se estimează că la nivel planetar există peste 2 miliarde de persoane infectate în timpul vieții.

Material

O formă particulară de infecție cu VHB identificată prin biologie moleculară, în ultimii ani, este infecția oculta cu VHB. IOB este definită prin prezența ADN VHB în țesutul hepatic, uneori și în ser, la persoanele cu AgHBs absent în ser. Prevalența IOB nu este cunoscută, în ciuda a numeroase studii care prezintă însă dezavantajul includerii unui număr relativ mic de persoane, lipsa standardizării testelor de laborator, care aproape toate sunt retrospective. În ceea ce privește populația aparent sănătoasă, prevalența IOB a fost cercetată la donatorii de sânge și mult mai puțin în populația generală.

La donatorii de sânge prevalența IOB este mult redusă în țările dezvoltate, spre deosebire de una semnificativ

mai ridicata in tarile in curs de dezvoltare. In populatia generala a fost depistata in 16% din cazurile studiate. In patogeneză IOB au fost avansate urmatoarele ipoteze: imunitatea gazdei, interferente virale, factori epigenetici. Diagnostic Pentru detectarea ADN-VHB, la valori serice foarte reduse este nevoie de utilizarea unei tehnologii sensibile si specifice PCR sau NAT. Prin utilizarea PCR in timp real pot fi detectate majoritatea infectiilor oculte (<10 copii/ml).

Peste 92 de milioane de donari de sange sunt colectate la nivel mondial in fiecare an. O singura donare de sange transformata in produse labile, poate ajunge la trei persoane, iar produsele stabile de la o singura donare pot ajunge la sute de pacienti. Desi testarea este tot mai elaborata, in sensul cresterii securitatii transfuzionale, este unanim recunoscuta existenta unui risc rezidual de infectare cu HIV, HCV, HBV, WNV, CMV, etc. Screening-ul sangelui donat pentru bolile infectioase este o masura cheie de siguranta, in toata lumea, pentru protejarea pacientilor, ceea ce a determinat introducerea NAT in foarte multe tari inca din 1997, in functie de situatia epidemiologica si de potentialul financiar al tarii.

Infectia transmisibila IOB poate fi transmisa prin transfuzii, prin transplant hepatic, hemodializa si transplant medular. Desi riscul hepatitei post-transfuzionale este acum foarte redus, riscul infectiei prin transfuzie de produse de sange este inca foarte mare (1: 100.000), comparative cu VHC (1:700.000), si cu HIV (1:2.000.000). Post-transplant hepatic, riscul infectiei cu VHB de la donator cu IOB variaza intre 25-94%, dar este mult mai redus dupa transplantul medular. Prevalenta IOB la pacientii hemodializati este mai ridicata (14-19%)

Concluzii

IOB este o entitate biologica complexa, legata in principal de persistenta indefinita a ADN VHB, in hepatocite si supresia puternica a replicarii virale. IOB contribuie esential la imposibilitatea eradicarii infectiei cu VHB. In Romania prevalenta IOB ramane necunoscuta, aceasta entitate fiind subdiagnosticata. IOB poate fi transmisa prin transfuzii, transplant hepatic si perinatal. Testarea pentru anti-HBc, antiHBs, anti-HBe a sangelui folosit in transfuzii ar fi o optiune. Testarea sangelui prin PCR in timp real ramane o optiune notabila si pentru Romania.

C16. INFECTIA CU WEST NILE VIRUS, O NOUA PROVOCARE IN ASIGURAREA SECURITATII TRANSFUZIONALE.

G. Hanganu, D. Gheorghe, M. Catana, M. Coman

Centrul de Transfuzie Sanguina Ploiesti

Introducere

Situatia epidemiologica creata in Uniunea Europeana de cresterea numarului de cazuri de infectie cu VWN intre 2008-2010 a condus la necesitatea elaborarii unui ghid de recomandari cu masurile aplicabile pentru asigurarea securitatii transfuzionale in zonele afectate, in functie de riscul estimat.

Dupa epidemia cu VWN din 1996, MS a implementat in teritoriul la risc (judetele riverane Dunarii), in perioada de activitate a vectorului (mai-octombrie), sistemul de supraveghere al infectiei cu VWN.

Material

Au fost confirmate anual cazuri de infectie la om. Masuri specifice sistemului de transfuzie au fost luate incepand cu 2008. Aplicarea masurilor au permis asigurarea securitatii transfuzionale, fara afectarea capacitatii de administrare a tratamentului transfuzional in judetele cu zone afectate. Virusul West Nile, din familia Flaviviridae, se gaseste atat in regiunile tropicale cat si in cele temperate. Acesta infecteaza in principal pasarile, dar infecteaza si oameni, cai, caini, pisici, lilieci, neverite, sconcsi si iepuri domestici. Principala cale de infectie la om este prin intepatura unui tantar infectat. Transmiterea se face de tantari infectati. In foarte putine cazuri, s-a constatat o transmitere a virusului prin transfuzie de produse de sange, transplant de organe, alaptare, sau chiar transplacentar.

Interesul expertilor fata de virusul West Nile a crescut in momentul in care acesta a fost depistat in SUA, in New York, in 1999, cand au fost confirmate 66 de cazuri soldate cu 7 morti.

Aproximativ 80- 90% din persoanele infectate nu prezinta nici un simptom. Perioada de incubatie este de 3 - 14 zile de la contactarea virusului.

Infectia cu West Nile Virus are trei forme clinice.

1. Meningita sau encefalita

Aproximativ 1 din 150 de persoane infectate cu virusul West Nile dezvolta simptome severe de boala: febra puternica; cefalee; redoarea cefei; stupoare; dezorientare; coma; tremor si convulsii; slabiciune musculara; pierderea vederii; parestezii si paralizie;

Simptomele pot persista pe perioada mai multor saptamani, iar efectele neurologice pot fi permanente.

Recuperarea este cu o perioada lunga de convalescent.

2. Sindrom febril

Aproximativ 20% dintre persoanele infectate prezinta simptome de severitate moderata: febra; cefalee; greata, varsaturi, inapetenta, diaree; dureri musculare si articulare; rareori inflamarea ganglionilor limfatici; Simptomele se manifesta pe o perioada de 7-10 zile, desi slabiciunea poate persista pana la cateva saptamani, iar limfadenopatia pana la 2 luni.

3. Infectia asimptomatica

Aproximativ 80% (4 din 5 persoane) infectate nu prezinta nici un simptom.

Diagnosticul infectiei cu virusul West Nile se face prin biologie moleculara si examen clinic. Testarea se efectueaza doar in cazul pacientilor care prezinta simptome severe, deoarece nu exista un tratament pentru infectia cu virusul West Nile. Confirmarea se face prin testare PCR, sau analiza LCR. Nu exista un tratament specific pentru infectia W NV. In cazul manifestarii de simptome de severitate medie, starea pacientului se imbunatateste dupa cateva zile fara tratament. In cazul simptomelor severe, este necesara spitalizarea pacientului si tratarea cu medicatie simptomatice, de sustinere a functiilor vitale.

Concluzii: Testarea sangelui donat pentru WNV, prin PCR este utila pentru securitatea transfuzionala.

C17. SCREENING SEROLOGIC PENTRU BORRELIA BURGENDORFERI LA DONATORII DIN JUDETULARAD.

L. Pacurariu

Centrul de Transfuzie Sanguina Arad

Borrelia burgdorferi (B.B.) este agentul patogen al Bolii Lyme, care este cea mai frecventa boala transmisa de vectori, in zonele temperate din emisfera nordica. Capusa *Ixodes ricinus* este vectorul cel mai competent pentru *Borrelia burgdorferi*, agent patogen transmis la oameni si animale de capusa, in timpul hranirii.

Tinand cont de distributia vectorului *Ixodes ricinus*, principalul purtator al spirochetei *Borrelia Burgdorferi* în România, si în special, în judetul Arad, in aceasta lucrare s-a urmarit identificarea prevalentei anticorpilor anti *borrelia* IgG si IgM la donatorii de sânge sănătos din judetul Arad, pentru a continua investigatiile asupra prezentei acestui patogen în cadrul populatiei generale si în restul țării.

Studiul a fost initiat pe donatorii de sange domiciliati in judetul Arad. Au fost alesi 187 donatori atat din mediul urban, cat si din mediul rural, pe anumite categorii de varsta, si in proportii aproximativ egale de barbati si femei, 105 barbati (56%) si 82 femei (44%), un numar mai mare de donatori masculini, deoarece, conform literaturii de specialitate, riscul de a contacta capusa posibil infectanta este mai mare la barbati decat la femei.

În urma analizelor efectuate se constată ca, la ambele testari, un procent de peste 85% au fost negativi si comparativ între ele, se observa un procent mai mare de rezultate pozitive la IgM decât la IgG atât în mediul urban cât si în mediul rural. Numărul donatorilor pozitivi este mai mare la IgM la trei categorii de vârstă, respectiv 20-30, 31-40 si 41-50 față de donatorii pozitivi la IgG.

C18. FERTILITATEA SI SARCINA IN TALASEMIA MAJORA - EXPERIENTA INHT.

F. Vladareanu, D. Voicu, L. Nitu. C. Calota

Institutul National de Hematologie Transfuzionala, Bucuresti

Introducere

Ca urmare a progreselor facute in tratamentul talasemiei majore s-a imbunatatit semnificativ durata de viata si calitatea vietii pacientilor cu talasemie majora si a crescut potentialului reproductiv. Complicatiile endocrine datorate hemosiderozei secundare sunt prezente la majoritatea pacientilor si constituie o bariera majora in calea dorintei de a deveni parinti.

Material si metoda

Au fost investigati din punct de vedere endocrinologic toti pacientii adulti aflati in evidenta INHT pentru depistarea cauzelor infertilitatii.

S-au efectuat in Clinica Endocrinologie Spital Elias teste pentru LH,FSH,estradiol la femei si testosteron la barbati, free T4,TSH,ACTH si stimulare cortizol pentru functia axului hipotalamo-hipofizar, nivelul prolactinei la femeile cu amenoree. S-au efectuat ecografiile transvaginale pentru aprecierea numarului si marimii foliculilor ovarieni. Controlul supraincarii cu fier s-a efectuat prin dozari trimestriale ale feritinei serice si la o parte din

pacienti prin RMN T2*sau Ferriscan.

Rezultate

Desi hipogonadismul este frecvent intalnit la pacientii cu talasemie majora, exista cazuri de pacienti de ambele sexe care au copii. 3 dintre pacientii de sex masculin (varste intre 24-36 ani) au fiecare cate 2 copii si 2 paciente de sex feminin, una de 35 ani sarcina gemelara si alta de 20 ani, cu 2 copii din 2 sarcini .

Concluzii

Problemele de fertilitate pot fi depasite si sarcina poate fi posibila si sigura pentru pacientii cu talasemie majora in conditiile unui tratament transfuzional si chelator optim si supravegherea unor echipe multidisciplinare de specialisti.

C19. TROMBOCITOPENIA GRAVIDICA – INCIDENTA SI ASPECTE CLINICO-TERAPEUTICE IN CAZUISTICA INHT.

I. Cosntantinescu, D. Voicu, F. Vladareanu

Laboratorul de diagnostic hematologic – INHT

Scopul lucrarii: Am dorit sa stabilim evidenta anuala a cazurilor de trombocitopenie gestationala (gravida) in randul gravidelor care s-au prezentat ambulator la Laboratorul de Diagnostic Hematologic al INHT. De asemenea am studiat aspectele clinice si terapeutice legate de urmarirea sarcinii, precum si de pregatirea sarcinii la acest tip particular de gravide.

Material si metoda: Am luat in studiu un numar de 196 paciente gravide care s-au prezentat in decursul a 3 ani (2013 – 2015) la INHT; pacientele aveau varste cuprinse intre 16 si 41 ani, iar momentul de prezentare a variat intre saptamana 5 si saptamana 39 de sarcina. La aceste paciente am studiat: hemograma completa cu examinarea frotiului de sange periferic pentru aprecierea si eventual verificarea numarului de trombocite; teste aditionale: coagulograma completa, anticorpi antieritrocitari, anticorpi antifosfolipidici, test de rezistenta osmotica; ocazional – teste screening pentru trombofilie si mutatii genetice pentru trombofilie. Pacientele au fost urmarite cu o periodicitate de 6 – 8 saptamani.

Rezultate: Din totalul de 196 gravide studiate in intervalul mentionat, un numar de 29 gravide (reprezentand aproximativ 15%) au prezentat trombocitopenie. Valorile numarului de trombocite au oscilat intre 49.000/mm³ si 141.000/mm³ (la corectia dupa citirea microscopica – au fost evidentiate valori intre 60.000 – 152.000/mm³); mentionam ca 5 paciente au prezentat la examenul microscopic un numar de trombocite aflat la limita inferioara a normalului (pseudo-trombocitopenie). Nici una din pacientele studiate in intervalul mentionat nu a avut purpura trombocitopenica idiopatica preexistenta sarcinii. Nu am intalnit la nici una din gravide valori foarte scazute ale numarului de trombocite, admitand ca mecanism principal al trombocitopeniei sechestrarea trombocitelor in placenta. Dintre gravidele studiate, 5 asociau anemie de sarcina (carenta mixta Fe+folati), 4 au fost diagnosticate cu sferocitoza ereditara si 3 cu trombofilie.

Din punct de vedere terapeutic – gravidele au primit suplimente de vitamina C pe tot parcursul sarcinii, in doze de 500 mg./zi; am evitat dozele mai mari pentru a nu afecta metabolismul fetal; de asemenea, au primit suplimente de acid folic, preparate de Fe si polivitamine.

In cazurile in care circumstantele obstreticale permiteau nasterea pe cai normale, au fost efectuati anticorpii antitrombocitari, care au fost absenti. Atat in cazurile care au necesitat nastere prin operatie cezariana, cat si in cele in care nasterea a avut loc pe cai naturale, s-a indicat si s-a administrat masa trombocitara izogrup si izo-Rh.

Concluzii: Trombocitopenia gestationala este o situatie relativ frecvent intalnita in practica medicala, care necesita supravegherea hematologica pe tot parcursul sarcinii, precum si suplimentarea de masa trombocitara la momentul nasterii, fie ca aceasta are loc pe cai naturale sau prin operatie cezariana.

C20. ANEMIA HEMOLITICA AUTOIMUNA - CAZURI CLINICE IN PEDIATRIE.

L.Florea, C.Rosu, E.Savuly, M.Stoian, D. Vodă

Centrul de Transfuzie Sanguină Braşov, Spitalul Clinic de Pediatrie Braşov

Introducere: Anemia hemolitică autoimună este o stare dobândită de hemoliză accentuată, datorită prezenței anticorpilor dirijați contra antigenelor eritrocitare proprii. Anemia hemolitică autoimună poate fi clasificată după activitatea termică optimă a autoanticorpilor antieritrocitari în AHAI de tip “la cald”, “la rece”, “mixtă”. În

funcție de etiologia lor, AHAI se clasifică în idiopatice, secundare unor afecțiuni sau induse de anumite medicamente. Medicamentele (penicilină, ampicilină, rifampicină, tetraciclină, cefalosporină, etc) pot induce anticorpi care se leagă de suprafața eritrocitelor și printr-o serie de mecanisme pot determina hemoliză. Hemoliza produsă prin acțiunea autoanticorpilor, poate fi intravasculară sau extravasculară, având drept consecință o anemie gravă ce pune în pericol viața pacientului.

Material și metode: În ultimul an am avut o serie de cazuri clinice de AHAI, la copii de diferite vârste. Prezentăm un caz, la un copil de trei ani internat la Spitalul Clinic de Pediatrie Brașov cu diagnosticul inițial de anemie hemolitică severă, hemoglobină 4 mg/dl, apărută în timpul tratamentului cu antibiotic de spectru larg, prescris de medic pentru o afecțiune respiratorie.

La CTS Brașov au fost primare probe de la pacient pentru efectuarea testului Coombs direct; ulterior s-au efectuat și teste pretransfuzionale în vederea selecției de sânge compatibil.

S-a folosit tehnica de aglutinare în coloană de gel ID-DIAMED MICRO TYPING SISTEM: screening de anticorpi iregulari și test antiglobulinic direct (TCD) efectuat cu seruri antiglobulinice poli și monospecifice.

Rezultate: Testul Coombs a relevat prezența pe suprafața eritrocitului a autoanticorpilor fixatori de complement C₃c+C₃d. În ser nu s-au evidențiat anticorpi iregulari.

Pacientul a răspuns foarte bine la corticoterapie (SOLU-MEDROL) și la transfuzia de sânge (450 ml CER)

Diagnostic de externare: Anemie hemolitică autoimună cu inducere medicamentoasă, stare generală bună fără semne de hemoliză, hemoglobină 8 mg/dl.

Concluzii:

Necesitatea evaluării imunohematologice în cazul unei anemii hemolitice.

Rolul pozitiv al unui diagnostic corect imunohematologic în orientarea diagnosticului clinic și în aplicarea unei terapii adecvate, inclusive transfuziile cu componente sanguine compatibilizate.

Importanța lucrului în echipă în soluționarea unui caz clinic

C21. TRATAMENT TRANSFUZIONAL IN ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE – ANALIZA STATISTICA.

A. Alexe, H. Bumbea, I. Dumitru, A. Ursachi

UTS SUUB – Bucuresti

Introducere. Anemia hemolitică autoimună (AHAI) se caracterizează prin prezența de autoanticorpi îndreptați împotriva unor antigene membranare eritrocitare având ca rezultat distrucția accelerată a acestora. Anemiile hemolitice autoimune se clasifică în anemii hemolitice cu anticorpi la cald, la rece și mixte.

Un rol principal în diagnosticarea AHAI îl are pozitivarea Testului Coombs (test antiglobulinic direct), ce detectează imunoglobulinele sau fragmentele de complement legate de eritrocite.

Materiale și metode. Lucrarea de față reprezintă un studiu retrospectiv realizat pe 2 ani, în care se prezintă experiența Spitalului Universitar de Urgență Bucuresti în punerea diagnosticului de laborator de AHAI, rezolvarea dificultăților de grup, validarea testelor pretransfuzionale și găsirea de concentrate eritrocitare compatibile în cazul pacienților diagnosticați cu AHAI.

S-au folosit seruri hemotest și micrometoda Ortho BioVue, tehnici și reactivi având la baza metoda hemaglutinării în coloane (casete Ortho BioVue cu microbule de sticlă aflate în suspensie într-un mediu cu ser antiglobulină) în fază lichidă la temperaturi de 4C, 22C și 37C, utilizând-se enzime ca ficina, papaina.

Rezultate. Au fost diagnosticați cu AHAI 23 de pacienți, 18/23 (78.3%) pacienți cu AHAI cu anticorpi la cald, 2/23 (8.7%) pacienți cu AHAI cu anticorpi la rece, și 3/23 (13%) pacienți cu AHAI mixtă. În doar 7/23 (30.4%) cazuri a fost necesar tratament transfuzional. Doi din cei 23 pacienți (8.7%) au avut testul de determinare al anticorpilor iregulari (DAI) negativ, în restul cazurilor – 21/23 (91.3%) – a fost pozitiv, ceea ce a necesitat efectuarea de teste suplimentare pentru depistarea alloanticorpilor.

Concluzii. Prezența autoanticorpilor pe membranele eritrocitelor, dar și liberi în serul pacienților a făcut dificilă determinarea grupei de sânge, depistarea anticorpilor iregulari și găsirea unei mase eritrocitare compatibile.

SECTIUNE ASISTENTE MEDICALE

A1. MANAGEMENTUL HEMOFILIEI – O PROVOCARE ÎN CLINICA PRACTICĂ?

Livia Doria Neacsu

Spitalul Clinic Coltea –Clinica Hematologie

Profilaxia reprezintă administrarea prin injecție intravenoasă a concentratului de factor de coagulare cu scopul de a preveni apariția evenimentelor hemoragice.

Administrarea profilactică a concentratelor de factori de coagulare este recomandabil să se facă înainte de implicarea în activități cu risc mai mare de accidentare.

Educația și training-ul pacienților și al părinților este o componentă esențială pentru creșterea compliancei la tratamentul profilactic

Accesul venos periferic este asociat cu un risc redus de dezvoltare a infecțiilor și conferă o mai mare libertate pacienților, fiind metoda de administrare recomandată la pacienții cu hemofilie.

În cazul apariției unui eveniment hemoragic, primul ajutor (*RICE*) este important – dar tratamentul cu concentrat de factor de coagulare este absolut esențial. Factorul de coagulare trebuie administrat cât mai repede posibil pentru a opri sangerarea.

Exercițiile periodice și alte măsuri de stimulare a dezvoltării normale psihomotorii trebuie încurajate pentru a asigura tonusul muscular, dezvoltarea coordonării și echilibrului și pentru a îmbunătăți condiția fizică.

Nu se recomandă efectuarea de injecții intramusculare și administrarea de acid acetilsalicilic sau medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene la pacienții cu hemofilie.

A2. REGULILE DE BUNA PRACTICA ÎN STUDIUL CLINIC ȘI ROLUL ASISTENTEI MEDICALE.

Livia Doria Neacsu

Spitalul Clinic Coltea; UMF Carol Davila –Bucuresti Clinica Hematologie

Regulile de buna practica în studiul clinic – “Good Clinical Practice” (GCP) reprezintă standardele etice, științifice și de calitate pentru proiectarea, conducerea, înregistrarea și raportarea studiilor în care sunt implicați subiecți umani. Un studiu clinic este un proiect de cercetare care determină eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța noilor molecule care vor deveni noi medicamente.

Studiile clinice trebuie să fie conduse în conformitate cu principiile etice care își au originea în “Declarația pentru drepturile omului” de la Helsinki.

Munca asistentei medicale din cadrul unei echipe de studiu clinic este o muncă complexă, variată și interesantă. Deși principalul investigator (P.I.) are responsabilitatea finală pentru orice procedură și pentru bunul mers al studiului în centrul său, asistenta medicală este cea care are de cele mai multe ori rolul de coordonator de studiu, de aceea trebuie să știe foarte bine protocolul studiului și ce proceduri trebuie efectuate în conformitate cu Regulile de buna practica în studiul clinic – “Good Clinical Practice”.

A3. INCIDENTA GVHD LA PACIENTII ALLOTRANSPLANTATI ÎN SECȚIA DE TRANSPLANT MEDULAR – I.C.FUNDENI ÎN PERIOADA 2014-IUNIE 2015.

Toma Elena

Secția de Transplant Medular, I.C. Fundeni, Bucuresti

GVHD- Este o complicație apărută după transplantul alogenic în care celulele donorului ataca diferite țesuturi ale primitorului, determinând leziuni diferitelor organe.

Este un răspuns imun, organele principale afectate sunt: pielea, tractul gastro-intestinal și ficatul.

Material : 64 pacienti allotransplantați în Secția de Transplant Medular, I.C. Fundeni, în perioada 2014 – iunie 2015

Concluzie : Boala de greață contra gazda rămâne principala cauză de deces după transplantul hematopoietic.

A4. AUTOTRANSPLANTUL DE CELULE STEM.

Dumitra Macoveanu, Nuși Stanciu

Secția de Transplant Medular, I.C. Fundeni, București

DEFINIȚIE : Autotransplantul reprezintă o metodă terapeutică larg aplicată în oncologia hematologică și în tratamentul neoplaziilor solide. Transplantul autolog este transplantul în care pacientului i se administrează propriile celule stem hematopoietice, la un anumit interval de timp după aspirare și congelare. În transplantul autolog, celulele stem provin din măduva proprie sau celulele sangvine periferice ale pacientului.

Generalități : Scopul autotransplantului este de a distruge celulele neoplazice reziduale prezente în organism, utilizând un ciclu cu doze mari de chimioterapie, (*chimioterapia de condiționare*) urmat de administrarea succesivă de celule stem care va permite în interval de aproximativ două săptămâni refacerea funcției medulare normale (creșterea numărului de globule albe, roșii și de trombocite), uneori și radioterapie. Autotransplantul este un tip de procedură care în mod normal nu se utilizează la debutul bolii sau în situații de recidivă, atunci când cantitatea de celule neoplazice din organism este foarte mare, ci doar după un număr adecvat de cicluri de chimioterapie, care au produs efectul antitumoral maxim posibil. Din acest motiv, transplantul autolog este definit ca fază de consolidare și reprezintă de obicei partea finală a protocolului de terapie.

CONCLUZII : E necesară o durată destul de lungă (1 an) până când celulele sanguine și sistemul imun ating nivelul normal după un transplant de celule stem. Recuperarea după transplantul cu celulele pacientului este mai rapidă decât cea în care se folosesc celule de la un donator.

Multitudinea și gravitatea efectelor secundare și succesul transplantului diferă de la om la om, majoritatea pacienților bucurându-se de un transplant reușit și fără remisii.

A5. GVHD ACUT SI CRONIC IN ALLOGREFA CU CELULE STEM.

Berecki Florina, Tudor Georgeta

Secția de Transplant Medular, I.C. Fundeni, București

DEFINIȚIE: Graft Versus Host Disease boala de greață contra gazda ce se instalează după allogreafa în prima luna și (sau) după 6 luni – 1 an de la allotransplant.

Material și metode : Pacienți allotransplant HLA identici cu donator familial care au prezentat grade diferite de GVHD de la 1 la 2.

În funcție de criteriile analizate la care s-au determinat mai multe studii clinice pentru GVHD acut.

Reacția de greață cauzată de greață, cronică.

Apare de obicei din luna 3, uneori chiar mai devreme, frecvența este de aproximativ 30-40 % fie de novo, fie după reacția de greață contra gazda acută, fără interval liber.

Concluzii: GVHD, cu toate neajunsurile pe care le creează în starea clinică a pacientului, este “un rău necesar” prin care organismul pacientului luptă împotriva bolii de bază de cele mai multe ori: LEUCEMIA.

A6. CRITERII DE ELIGIBILITATE A DONATORILOR DE SANGE IN LABORATORUL DE PREDONARE.

M. Olteanu, N. Moise, L. Covrig, N. Vasile

Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București

Principiile autosuficienței ce reies din donările benevole și neremunerate au fost recomandate și încurajate de Consiliul European [Art.2 al Recomandării nr.R (95)].14.

Scopul principal al selectării donatorilor de sânge este de a stabili dacă persoana este sănătoasă, pentru a proteja atât sănătatea donatorilor cât și pe a beneficiarilor.

Examinări de laborator înainte de donare:

1. Determinarea grupului sanguin OAB-Rh prin metoda Beth-Vincent (cu seruri cunoscute: anti A+B, anti-B, anti-A);
2. Nivelul de hemoglobina (HG):
12,5 g/dl -- 16,0 g/dl pentru femei
13,5 g/dl -- 18,0 g/dl pentru barbati

* Valorile anormale - ridicate sau scazute ale hemoglobinei trebuie sa fie investigate in detaliu, precum si scaderea concentratiei hemoglobinei cu mai mult de 2,0 g/dl intre doua donari successive.

* La recomandarea medicului consultant viitoarele evaluari vor include, de asemeni, de determinarea glicemiei, efectuarea unei hemoleucograme complete din sange capilar etc.

In *Laboratorul Predonare* se acorda o atentie speciala tuturor donatorilor, oferind consiliere pe probleme de educatie a donarii, in special in ceea ce priveste impactul donarii de sange asupra organismului donatorului.

A7. TERAPIA CU CAELYX LA PACIENTII CU MIELOM MULTIPLU RECAZUT

Lenuta Modoran, Adina Chivu, Mihai Manole, Beatrice Mihai, Gabi Stoica, Sofia Avram

Spitalul Clinic Colentina

Administrare doxorubicinei lipozomale polietilenglicolate impreuna cu bortezomib la pacientii cu mielom multiplu.

Bortezomib (Velcade) administrat în monoterapie sau în asociere cu doxorubicina lipozomală pegylată (Caelyx), este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora la care s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

Atunci când este recomandată asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegylată (Caelyx), Velcade (3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă) se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni, în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de Velcade trebuie să fie de minim 72 de ore. Doxorubicina lipozomală pegylată (Caelyx) se administrează în doză de 30 mg/m² în ziua 4 a ciclului de tratament cu Velcade, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, administrată după injecția Velcade.

Într-o seringă sterilă se introduce o cantitate corespunzătoare de Caelyx. Trebuie să se aplice cu strictețe tehnici aseptice, deoarece Caelyx nu conține conservanți sau substanțe bacteriostatice. Înaintea administrării, doza corespunzătoare de Caelyx trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5% (50 mg/ml). În cazul dozelor < 90 mg (valabila pentru pacienții cu mielom multiplu), Caelyx se diluează în 250 ml. Soluția obținută poate fi perfuzată timp de 60 sau 90 minute. Utilizarea oricărui alt diluant în afara soluției perfuzabile de glucoză 5% sau prezența oricărei substanțe bacteriostatice, cum este alcoolul benzilic, pot provoca precipitarea Caelyx. Se recomandă ca perfuzia cu Caelyx să fie conectată, printr-un cateter periferic, la o altă perfuzie cu glucoză 5%. Perfuzia poate fi administrată într-o venă periferică. Nu se utilizează linii perfuzoare cu filtre incluse.

Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atâta timp cât pacienții nu au prezentat progresia bolii și tolerează tratamentul. Pacienții care au obținut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri.

De asemenea, pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă la acesta, pacienții ai căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri.

A8. INGRIJIREA CATETERULUI VENOS CENTRAL LA PACIENTUL NEUTROPENIC SEVER.

Stoica Gabriela, Modoran Lenuta, Adina Chivu, Tolan Adriana, Avram Sofia, Giurescu Denisa, Cornea Florentin, Moldoveanu Mihaela, Negrila Cristina, Mihai Beatrice, Nisip Stelica, Goran Mihaela, Manole Mihail, Constantin Dorel, Nita Florica, Sofron Laurentia

Spitalul Clinic Colentina – Bucuresti/ Sectia de Hematologie

Cateterul venos central (CVC), cunoscut in limbajul medical current si sub denumirea de linie centrala,

linie venoasa centrala sau cateter cu acces venos central, este un dispozitiv medical care se monteaza la nivelul unei vene de calibru mare – vena jugulara interna, vena subclavie, vena axilara sau vena femurala. Cateterul este folosit pentru administrarea de fluide si medicatie, in cazul nostru particular tratament chimioterapic, pentru a preleva sange sau pentru a masura presiunea venoasa centrala.

In echipa, asistentii medicali ai Sectiei de Hematologie din cadrul Spitalului Clinic Colentina – Bucuresti am realizat, intr-o maniera prospectiva - pe un interval de 24 de luni, un studiu asupra utilizarii CVC la pacientii neutropenici secundar chinioterapiei tratati in departamentul nostru. Am monitorizat perioada de viata a cateterelor, in raport cu tipul acestora si locul de insertie ales si totodata ne-am concentrat atentia asupra profilaxiei si managementul trombozelor si infectiilor de cateter. Datele pe care le-am analizat provin de la un lot de 250 de pacienti care au fost internati in clinica noastra pe perioada studiului si care s-au prezentat cu / au necesitat un CVC. Mai mult de 80% din catetere au fost utilizate pentru o perioada egala cu maximul recomandat de producator si au fost indepartate in conditii de siguranta in unitatea noastra, sub atenta supraveghere a personalului din serviciul de terapie intensiva. Principala provocare care ne-a iesit in cale, utilizand CVC in ingrijirea pacentilor oncologici, a fost legata de tromboza dispozitivului – pentru 30% din cateterele trombozate personalul din sectia de terapie intensiva a reusit repermeabilizarea dispozitivului. Infectiile de cateter au reprezentat a doua provocare majora intalnita, 25% din suspiciunile de infectie de cateter au fost confirmate prin pozitivarea probelor microbiologice recoltate de la nivelul acestora. Datele obtinute in urma analizei noastre, rezultate comparabile cu cele prezentate in literatura de specialitate, sublineaza faptul ca managementul corect al CVC, experienta operatorului si instituirea corecta a profilaxiilor necesare reprezinta cheia ingrijirii de success a CVC, atat in general si cu atat mai mult in cazul particular al pacientilor imunodeprimati.

A9. CONCEPTELE ACTUALE IN INGRIJIREA PACIENTULUI CU LEUCEMIE ACUTA IN APLAZIE POSTCHIMIOTERAPIE.

Chivu Adina , Avram Sofia, Constantin Dorel, Cornea Florentin, Goran Mihaela, Manole Mihail, Modoran Lenuta, Mihai Beatrice, Nisip Stelica, Negrila Cristina, Nita Florica, Stoica Gabriela, Tolan Adriana, Caraba Denisa, Moldoveanu Mihaela, Sofron Laurentia.
Sectia Hematologie, Spitalul Clinic Colentina

Leucemia acuta este o afectiune maligna a celulelor hematopoietice imature caracterizata prin proliferare si maturatie celulara a acestor precursori si prin inhibarea hematopoiezei normale.

In functie de linia celulara afectata leucemiile acute se incadreaza in doua categorii mari: limfoblastica si mieloblastica. Tratamentul specific, conform protocoalelor internationale, este reprezentat de chimioterapie, cu scopul de a induce remisiunea completa. Ca si efect secundar al chimioterapiei, pacientul dezvolta aplazie medulara, caracterizata prin neutropenie severa, anemie severa, trombocitopenie severa. Principalele complicatii ale sindromului de insuficienta medulara fiind: risc infectios major, hemoragii, afectarea starii generale cu astenie fizica marcata, fatigabilitate, dispnee, tahicardie, febra.

Rolul asistentului medical atat pre si mai ales post tratament citostatic este extrem de important, acesta trebuind sa prepare solutiile de perfuzare intr-un mod aseptice, controlat, sa monitorizeze atent administrarea tratamentului (risc de extravazare a citostaticului), cat si parametrii hemodinamici ai pacientului.

Datorita neutropeniei severe este necesara izolarea in camere sterile, limitarea vizitatorilor, utilizarea materialelor sanitare adecvate (echipament special steril prin purtarea manusilor, a halatelor si botosilor de unica folosinta, masca de protectie) de catre personalul medical in timpul recoltarii de probe biologice, dar si in timpul administrarii tratamentului. Un rol important in prevenirea infectiilor revine igienei riguroase a pacientului, cat si educarea acestuia in urmarirea semnelor de alarma (febra, frison, sangerari, aparitia de sindrom hemoragipar,). In cazul pacientilor cu leucemie acuta este de preferat administarea terapiei citostatice pe cateter venos central, fapt ce implica reguli riguroase de asepsie in manevrarea acestuia, fiind necesara instruirea adecvata a personalului medical. Printre complicatiile secundare implantarii si prezentei CVC se numara riscul infectios si cel trombotic.

Concluzii: pacientul cu leucemie acuta prin particularitatea afectiunii hematologice, cat si prin complicatiile asociate, necesita ingrijire atenta din partea unei echipe multidisciplinare, cu experienta in managerierea acestor cazuri, pentru a asigura si imbunatatii calitatea vietii si a scadea riscul morbiditatii si mortalitatii.

A10. TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC IN SECTIA HEMATOLOGIE A SPITALULUI CLINIC COLENTINA.

Manole Mihail, Stoica Gabriela, Modoran Lenuta, Adina Chivu, Tolan Adriana, Avram Sofia, Giurescu Denisa, Cornea Florentin, Moldoveanu Mihaela, Negrila Cristina, Mihai Beatrice, Nisip Stelica, Goran Mihaela, Constantin Dorel, Nita Florica, Sofron Laurentia

Spitalul Clinic Colentina – Bucuresti/ Sectia de Hematologie

Chimioterapia este o categorie de tratament antineoplazic care foloseste substante chimice, în special unul sau mai multe medicamente anti-cancer (agenti citostatici), care sunt administrate ca parte a unui regim de chimioterapie standard. Chimioterapia poate fi administrata cu un scop curativ, sau cu scopul de a prelungi viața sau pentru a reduce simptomele (chimioterapie paliativa). Agenții chimioterapeutici tradiționali sunt citotoxici, adică acestia acționează prin distrugerea celulelor care se divid rapid, una dintre principalele proprietăți ale majorității celulelor neoplazice. Acest lucru înseamnă că chimioterapia afecteaza, de asemenea, celulele care se divid rapid, în condiții normale: celulele din maduva osoasa, tractul digestiv, și foliculii de par. Acest lucru duce la cele mai frecvente efecte secundare ale chimioterapiei: mielosupresie, mucozită, și alopecie. Cele mai numeroase chimioterapice sunt administrate intravenos, deși un număr mare de agenți pot fi administrați pe cale orală. Există multe metode intravenoase de administrare a medicamentelor, cunoscut sub numele de dispozitive de acces vascular. Acestea includ canule periferice cateterul venos central inserat periferic (PICC), cateterul venos central și camera implantabila. Dispozitivele au aplicații diferite în ceea ce privește durata tratamentului chimioterapic, metoda de administrare și tipul de agent chimioterapeutic. Chimioterapia trebuie să fie sterilă, astfel încât pacientul nu va fi infectat de chimioterapie, deoarece aceasta este administrata direct în circulația sanguină. Chimioterapia trebuie să fie preparata exact, ceea ce înseamnă că se face conform prescripției medicului. Acesta trebuie să contina medicamentul corect și doza corectă. Fluidul care conține medicamentul trebuie să fie cel corect. De asemenea, chimioterapia trebuie să fie etichetata cu precizie pentru a include toate informațiile necesare. Chimioterapia trebuie făcută în timp util care să garanteze, de asemenea, sterilitate și precizie. În timp util înseamnă ca momentul preparării permite administrarea produsului cand acesta este încă activ și steril. In aceasta lucrare ne dorim să facem o prezentare generală a modului in care trebuie să fie preparata chimioterapia într-o sectie de Hematologie, și am dori să prezentam modul in care se prepara aceasta in sectia noastră. În Sectia de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina Bucuresti respectăm aceste 3 reguli mai importante de pregătire a chimioterapiei: în primul rând - infuzia se prepară exact cum o prescrie medicul (după ce calculează suprafața corporală și se asigură că investigațiile paraclinice permit administrarea tratamentului fără riscuri), al doilea - prepararea se face la ora exactă, astfel încât fiecare pungă de perfuzie rămâne sterilă în timpul utilizării, iar al treilea - pungile de perfuzie se prepară într-un mediu steril (hota de securitate biologica) de către un asistent medical instruit, care poartă echipament de protecție adecvat. Desigur, un alt lucru pe care îl luăm în considerare este îngrijirea liniei venoase pe care se administreaza chimioterapia, fie ca este vorba de un abord venos periferic fie de un cateter venos central.

A11. PARTICULARITATI ALE TRANSFUZIEI DE SANGE LA PACIENTII IMUNODEPRIMATI.

Cristina Negrila, Mihail Manole, Lenuta Modoran, Adina Chivu, Gabriela Stoica, Adriana Tolan, Sofia Avram, Denisa Giurescu, Florentin Cornea, Mihaela Moldoveanu, Beatrice Mihai, Stelica Nisip, Mihaela Goran, Dorel Constantin, Florica Nita, Laurentia Sofron

*Spitalul Clinic Colentina, Sectia de Hematologie, Bucuresti

Introducere: Pacientii internati in sectiile de hematologie-oncologie sunt pacienti imunodeprimati atat prin natura afectiunii, in general fiind vorba de o hemopatie maligna, cat si ca o consecinta a tratamentelor efectuate. Acestia necesita de obicei transfuzii de sange frecvente, care pun probleme deosebite de selectare a produselor de sange, de administrare, urmarire intra- si post-transfuzionala, complicatii potentiale.

Materiale si metode: Vor fi prezentate aspecte legate de dificultati in grupajul ABO la unii pacienti cu boli limfoproliferative datorate absentei/expresiei slabe a aglutinelor in serul acestor pacienti, tabloul clinic, preventia si tratamentul bolii grefa contra gazda post-transfuzionala la pacienti tratati cu analogi purinici, post-transplant de celule stem hematopoietice sau unii pacienti cu limfoame, aspecte privind riscul transmisiei de

infectii bacteriene sau alte infectii, in particular infectia cu citomegalovirus, prin intermediul produselor de sange transfuzate, cu potential mare de severitate in cazul pacientilor imunodeprimati, riscul de reactii anafilactice post-transfuzionale la pacientii cu deficienta selectiva de IgA.

De asemenea vor fi prezentate indicatiile transfuziei de produse de sange fenotipate in sistem Rh/Kell, deleucocitate si iradiate, precum si rolul asistentului medical in asigurarea sigurantei transfuzionale si monitorizarea riguroasa a pacientului imunodeprimat transfuzat.

Concluzii: Transfuzia de sange la pacientii imunodeprimati necesita precautii speciale in selectarea produselor de sange si asigurarea securitatii transfuzionale, iar asistentul medical implicat in ingrijirea acestor pacienti trebuie sa cunoasca si aplice in mod activ masurile de prevenire a complicatiilor potential severe ale transfuziilor la aceasta categorie de pacienti.

A12. ROLUL ASISTENTEI MEDICALE IN ADMINISTRAREA NPLATE.

Livia Doria Neacsu

UMF "Carol Davila"-Bucuresti/Spitalul Clinic Coltea- Clinica Hematologie

Purpura trombocitopenică imuna, cunoscută anterior ca purpura trombocitopenică autoimună/idiopatică este o trombocitopenie imuna produsa prin prezenta de autoanticorpi antitrombocitari in plasma si pe suprafata trombocitelor ,cu scurtarea de viata a plachetelor datorita distrugerii lor premature in splina.

Purpura trombocitopenică imuna este cea mai frecventa cauza de trombocitopenie.

Nplate este o proteina de fuziune Fc-peptidica care creste producerea de trombocite prin activarea cailor de transcriptie intracelulara via receptorul trombopoietinei (TPO), mimand astfel actiunea trombopoietinei endogene.

Nplate este indicat pentru pacienții adulți cu purpură trombocitopenică imună cronică splenectomizați, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline); poate fi luat în considerare ca tratament de linie a doua la pacienții adulți nesplenectomizați la care intervenția chirurgicală este contraindicată.

Medicamentul Nplate trebuie administrat o data pe saptamana sub forma de injectie subcutanata .

Doza initiala este de 1 μg/kg, in functie de greutatea corporala a pacientului .

Rolul asistentei medicale este de a reconstitui corect Nplate. O atentie speciala trebuie avuta pentru a se asigura ca volumul corespunzator de medicament Nplate este retras din flacon pentru administrare subcutana. Orice eroare poate duce la supradozaj sau la subdozaj (erorile de genul acesta pot aparea deoarece medicamentul este administrat in dozaje mici) care poate duce la o crestere excesiva a numarului de trombocite asociate cu complicatii trombotice / tromboembolice ,sau la un numar de trombocite mai mic decat era de asteptat si sangerare asociata .

INDEX AUTORI - Hematologie Clinica

Antohe I.	P19
Arghirescu Smaranda	T5
Arghisan Laurian	T3
Arion Constantin	T4
Asan Mirela	T4
Astilean S.	C1, C4
Avram Sofia	A7, A8, A9, A10, A11
Badea Mihail	E10
Badea Daniela	E10
Badea Aurelian Adrian	E10
Badelita Sorina	C11, T6
Bagacean Cristina	P24
Balan Ada	T5
Balea Marius	C8, C9, C10, C12, P1, P2, P20, P26, P27, P28
Barbarii Ligia	T4
Barbu Doina	T8
Berce C.	C1, C2, C3, C4, C5
Bardas Alexandru	T11
Benedek István	T7, T10
Benedek Lázár Erzsébet	T7, T10
Bereczki Florina	A5
Berindan-Neagoe Ioana	C1, C4
Bica Ana Maria	T4
Blaise Didier	T9
Boca-Farcau Sanda	C1, C4
Boescu Mihaela	P7, P8
Bojan Anca	C1, C2, C4, C5, C6, E13
Boumendil Ariane	T9
Budai Ema	P5, P6, P13, P15, P16
Buiga R.	C3
Bumbea Horia	E16
Burcoveanu Cristina	P3, P18, P19
Butura G.	P18, P19
Buzoianu Anca	C4, C5
Calamar Despina	P9, P10, P11, P12, P14
Calugaroiu Carmen	T4, T6, T11
Caraba Denisa	A9
Castagna Luca	T9
Cheveresan Maria	P9, P11
Cheveresan Liviu	P9, P10, P12
Chitu R.	P4
Chivu Adina	A7, A8, A9, A10, A11
Ciprut T.	C7
Cirstea Mihaela	C13
Cismas Sonia	P8
Cojan Zoe	P6, P16
Colita Dan	E3, E4
Colita Adriana	E3, E4
Colita Anca	P32, T4
Colita Andrei	E15, T8
Constantin Dorel	A8, A9, A10, A11

Constantinescu Carmen	T4
Constantinescu Ileana	T2, T4, T11
Cornea Florentin	A8, A9, A10, A11
Cornea Liliana	P5, P13, P14, P15
Cornean Raluca	P16
Coriu Daniel	C11, C13, E2, E3, E4, P29, P31, P32, T1, T2, T6
Covrig L.	A6
Craciun Oana	T6, T11
Crisan Manuela	E2, P31
Cristica Teodora	C7
Cucuianu A.	C1, C2, C3, C4, C5
Dabici Ruxandra	P16
Dan Violeta	P31
Danaila Catalin	E8, P3, P18, P19
Dascalescu Angela	P3, P18, P19
Dascalu A.	P18, P19
Dima Delia	C1, C2, C3, C4, C5, C6
Dobrea Camelia	C11, C13, P29
Dorobantu Stefania	P32
Dorohoi G.	P18
Dragan Cornel	C8, C9, C10, C12, P2, P20, P21, P26, P27, P28
Dragomir Mihaela	C13, P31, P32
Dragomiristeanu Aurora	T2, T3, T4
Dreger Peter	T9
Drimbe Ligia	P23
Dulgheru Doina	P30
Dumitrache Luminita	T4
Dutescu Monica	T2, T11
Fatu R.	P18
Finel Herve	T9
Florea A.	C4
Focht Ana Maria	P16
Frinc Ioana	C1, C2, C3, C4, C5
Gafencu G.	C1, C2, C3, C4, C5
Gaman G.	P4
Genunche-Dumitrescu Amelia	E10
Georgescu Daniela	C8, C9, C10, C12, P2, P20, P21, P26, P27, P28
Gheorghe Anca	C13, T4, T11
Gherghe Mirela	C7
Ghiata E.	P18
Ghiaur Alexandra	E9, T1
Ghiaur Gabriel	E9
Ghimici Cecilia	T8
Ghiorghiu Doramina	P3, P19
Giurescu Denisa	A8, A10, A11
Gluvacov A.	P19
Goran Mihaela	A8, A9, A10, A11
Gradinaru Florentina	T8
Hategan Catalina	P5, P13, P14, P15
Ilea Anca	P1

Ionescu Bogdan	C13, C14, P32, T1
Ionita Hortensia	E6, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16
Ionita Ioana	E6, P5, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15
Ionita Claudiu	P9, P10, P11, P12
Ionita Mihai	P9, P10, P11, P12
Iordache Maria	P6, P9, P10, P12, P16
Iordache Maria Minodora	P21
Irimie A.	C4
Isac Anca	T5
Istrate Aida Luiza	P30
Jakab Szende	T7, T10
Jardan Cerasela	C13, E2
Jardan D.	P32
Jercan Andreea	P29
Jinca C.	T5
Kakucs Enikő	T7, T10
Köpeczi Judit Beáta	T7, T10
Kovacs Eugenia	P21
Luca Dana	P30
Lup Anca Daniela	P24
Lupu Anca Roxana	E1, T8
Lupu Valeriu	P30
Lupu V.Vasile	P30
Macoveanu Dumitra	A4
Manolache Raluca	T8
Manole Mihail	A7, A8, A9, A10, A11, P2
Marculescu Alexandra	T2, T4, T6, T11
Marinita Andrada	P14, P15
Maxan Maria Emanuela	P24, P25
Mazilu C.	C7
Merticariu A.	P18, P19
Micul Teodora	P23, P25
Mihai Beatrice	A7, A8, A9, A10, A11
Mihai Felicia	C12, P26, P27, P28
Milpied Noël	T9
Miron Ingrid	P30
Modoran Lenuta	A7, A8, A9, A10, A11
Moise Ana	T4
Moise N.	A6
Moisescu Mihaela Georgeta	P21
Moldoveanu Mihaela	A8, A9, A10, A11
Molin Florina	P7
Munteanu Rusu Gina	P29
Murat Meilin	C8, C9, C10, C12, P2, P20, P21, P26, P27, P28
Nacea Janina	P4
Neacsu Livia Doria	A1, A2, A12
Neag Ecaterina	P23
Nedelcu Mirela	P5, P7, P13, P14, P15
Negrila Cristina	A8, A9, A10, A11
Nisip Stelica	A8, A9, A10, A11

Nita Florica	A8, A9, A10, A11
Oltean Galafteon	E7
Olteanu M.	A6
Oprea Madalina	T8
Oprinescu B.	C7
Oprisoni Andrada	T5
Orban Carmen	T11
Oros D.	P5, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15
Palici Magdalena	P30
Parvu Andrada	C6
Pascalau Andreea	T5
Pascu Ioana	P7, P8
Patiu Mariana	C1, C2, C3, C4, C5, P17, P24
Patrinoiu Oana	C8, C9, C10, C12, P1, P2, P20, P21, P22, P26, P27, P28
Pescaru Monica	P5, P6, P7, P8, P16
Petrov Ljubomir	C6, E11, P17
Petrushev B.	C1, C2, C3, C4, C5
Picleanu Ana-Maria	P4
Pileczki Valentina	C2, C4
Pop Sterian	C6
Popescu Mihaela	C8, C9, C10, C12, P2, P20, P21, P26, P27, P28
Popescu Monica	C11, T6
Popov Viola	C8, C9, C10, C12, P2, P20, P21, P26, P27, P28
Potre O.	P6, P7, P8, P11, P16
Radu Letitia	T4
Saizu Tighici Eliza	P30
Savopol Tudor	P21
Schiopu Sabina	C9
Schmitz Norbert	T9
Seles Carmen	C6
Selicean Sonia	C1, C3, C4, C5
Serban Catalin	C13, T4, T11
Serban Margit	T5
Simon Timea	C1, C4
Sirbu Sebastian	P23
Sofron Laurentia	A8, A9, A10, A11
Sofroni Laura	P3
Sorica Cristina	P6, P7, P8, P11, P16
Stan Bianca Ricarda	P23
Stancioaica Camelia Maria	T1
Stanciu Liliana	C6
Stanciu Nusi	A4
Stanciu Silvia	P24
Stefan Laura	T6, T11
Stein Harald	T9
Stoica Gabriela	A7, A8, A9, A10, A11
Suarasan Sorina	C1
Sucak Gulsan	T9
Sureda Anna	T9
Talmaci Rodica	C13, E2, P31, P32
Tanase Alina	T1, T2, T4, T6, T9, T11

Tatic Aurelia	P29
Tevet Mihaela	C8, C9, C10, C12, P2, P20, P21, P26, P27, P28
Thomson Kirsty	T9
Todinca Adriana	C6
Todorescu Violeta	P9, P10, P12
Tolan Adriana	A8, A9, A10, A11
Toma Elena	A3
Toma Laura	P14, P15
Tomuleasa C.	C1, C2, C3, C4, C5, T11
Torok-Vistai Tunde	C6, E17, P23
Truica Cristina	C6
Tudor Georgeta	A5
Tulica Mihaela	C7
Turbatu Andrei	T8
Urian Laura	C6, P17
Ursescu Diana	P16
Ursuleac Iulia	E12, P31
Vandenberghe Elizabeth	T9
Varady Zsofia	T1, T2, T4, T6, T11
Vasilache Anca	C6, E14, P25
Vasilache Didona	C11, C13
Vasile N.	A6
Vitek Antonin	T9
Vlad Iulia	P4
Vladareanu Ana Maria	E5
Vulpe Adriana	P31
Zaharia Ana Maria	P30
Zaharia Cristina	T4
Zdreghea M.	C1, C2, P24
Zsoldos Andreea	C6

INDEX AUTORI - Medicina Transfuzionala

Alexe A.	C21, E4
Balan A.	C6
Bichis C.	C3
Bugner A.	C8
Bumbea H.	C21
Buturca O.	C9, C10
Caisan R.	C9, C10
Calota C.	C18
Catana M.	C2, C15, C16, E2, E3
Chiran M.	E4
Ciucu D.A.	C7
Coman M.	C2, C15, C16, E2, E3
Constantinescu I.	C19
Corobceanu L.	C1
Dobrota Alina	E1
Dumitru I.	C21
Dutescu M.	C9, C10
Florea L.	C20
Gheorghe D.	C2, C15, C16, E2, E3
Halmagi V.	C3
Hanganu G.	C2, C15, C16, E2, E3
Hoinarescu M.	C13
Horvat D.	C3
Irimia V.	C8
Neagu F.	C1
Necula A.	C11, C12, C13, C14
Negoita E.	C4
Nitu L.	C18
Olteanu-Pana A.	C6
Pacurariu L.	C17
Piron Dumitrascu M.	C7
Popa M.	C1
Popescu A.	C13
Posea C.	C11, E4
Rachita I.	C13
Rosu C.	C20
Ruxandu C.	C1
Savuly E.	C20
Serban O.	C9, C10
Sime C.	E5
Stoian M.	C20

Ulea L.	C9, C10
Ursachi A.	C21, E4
Vladareanu F.	C18, C19
Voda D.	C20
Voicu D.	C18, C19
Zagrean A.	C5
Zdreghea C.	E5