

**A XXIV - A CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ DE HEMATOLOGIE CLINICĂ
ȘI MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ
4 - 8 octombrie 2017, SINAIA, HOTEL INTERNAȚIONAL**

CUPRINS

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ

SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ	3
SESIUNE TRANSPLANT MEDULAR	11
SESIUNE COMUNICĂRI	13
SESIUNE HEMATOLOGIE PEDIATRICĂ.....	21
SESIUNE POSTERE	25

SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ

SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ	45
SESIUNE COMUNICĂRI	47

SECȚIUNE ASISTENTE MEDICALE	61
--	-----------

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ

AUTOFAGIA: MECANISM, FUNCȚII ȘI IMPLICATII TERAPEUTICE.

L. Petrov, Laura Urian

Institutul Oncologic „Ion Chiricuță” Cluj Napoca, clinica de Hematologie

Autofagia este un proces de autodegradare celulară în care parti de citoplasma sunt sechestrate în vezicule citosolice cu dubla membrană și descarcate în vacuolele lizosomale.

Acest proces apare în toate celulele eucariotice și este parte a răspunsului la stres. Autofagia este indusă de infometare și hipoxie.

Autofagia este mecanismul primar de eliminare a organelor celulare lezate și poate avea impact direct cu îmbătrânirea.

Rolul autofagiei în cancer este intens cercetat și studiat.

Autofagia poate servi ca mecanism de supresie tumorală în cursul tumorigenezei. Autofagia excesivă poate acționa și ca mecanism pro-supraviețuire.

Elemente ale mașinării autofagice au atras recent atenția ca și potențiala țintă în dezvoltarea unor noi abordări terapeutice în malignități. Similar apoptozei autofagia este un mecanism de moarte celulară programată de care se deosebește prin procesul autocatabolic interesând degradarea lizosomală a proteinelor celulare.

În diferite împrejurări autofagia poate simula sau inhiba supraviețuirea celulei maligne.

Strategiile vizând activarea sau inhibiția apoptozei pot găsi o aplicație largă în tratamente inovative ale hemopatiilor maligne.

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ ACTUALĂ ȘI TRATAMENTUL MODERN ÎN POLICITEMIA VERA

Hortensia Ioniță, Ioniță Ioana

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Introducere. Policitemia Vera (PV) este o afecțiune clonală a celulelor stem/progenitoare hematopoietice. De-a lungul ultimului secol, criteriile de diagnostic și conceptul de PV au suferit modificări semnificative. Cea mai semnificativă inovație a fost introducerea JAK2V617F și mutațiilor ei „similare” (inclusiv exonul 12 al JAK2) (1). Descoperirea reperelor căii de semnalizare JAK/STAT activată autonom a contribuit la dezvoltarea clinică a primei molecule țintă, inhibitorul de JAK1 și JAK2 ruxolitinib.

Descriere. Aceste modificări constituie elementul principal pentru revizuirea în 2016 a criteriilor WHO, unde modificările privesc pragul nivelului hemoglobina/hematocrit, așezarea biopsiei de maduva hematogenă ca și criteriul major și abandonarea studierii coloniilor eritroide endogene ca și criteriu minor. Nivelul scăzut al eritropoietinei rămâne singurul criteriu minor (2,3). Diagnosticul transformării în mielofibroza post-policitemică (MF-PPV) și în faza accelerată sau criza blastică a Policitemiei Vera a fost subliniat de Grupul Internațional de Lucru al Neoplasmelor Mieloproliferative pentru Cercetare și Tratament (IWG-MRT) (4). Policitemia Vera se asociază cu o expectanță de viață redusă, datorită progresiei hematologice și evenimentelor cardiovasculare care pot surveni. În categoria evenimentelor trombotice majore sunt accidentele ischemice, accidentele vasculare, infarctul miocardic, tromboza venoasă profundă sau embolismul pulmonar, tromboza arterială și venoasă periferică (1). Legătura patogenetică între simptome și mieloproliferarea clonală este susținută de eliberarea și semnalizarea anormală a citokinelor inflamatorii prin intermediul căii JAK/STAT afectate. Tintele terapeutice în PV sunt de a reduce riscul de tromboză primară sau recurentă, de a preveni evenimentele hemoragice, de a minimiza riscul de evoluție spre mielofibroza post-policitemică și leucemie acută și de a reduce încărcătura tumorală. Startificarea curentă a riscului este importantă pentru decizia terapeutică, estimează probabilitatea de a dezvolta complicații trombotice și nu neapărat supraviețuirea globală (1). Vârsta peste 60 de ani și istoricul unei tromboze anterioare sunt folosite pentru a clasifica pacienții într-o categorie de risc scăzut (nici un factor prezent) sau de risc înalt (factori prezenti). Un element important de stratificare a riscului este asistența medicală de calitate a factorilor de risc aditionali pentru tromboembolism incluzând: fumatul, hipertensiunea, diabetul,

creșterea lipidelor și obezitatea (5). Obiectivul primar al tratamentului este reducerea hematocritului și totodată a vâscozității sângelui pentru a scădea riscul de tromboză (1,6). Menținerea nivelului țintă a hematocritului depinde de categoria de risc. Pentru pacienții cu risc scăzut, flebotomia este încă tratamentul de elecție. Pentru pacienții cu risc înalt este recomandată citoreducția cu Hidroxiuree α sau Interferon α . Citoreducția este indicată la pacienții cu risc scăzut pentru a controla leucocitoza și trombocitoza progresivă ca și splenomegalia simptomatică sau prezenta semnelor generale. Hidroxiureea a fost asociată cu o rată semnificativ scăzută de tromboză comparativ cu flebotomia (7). Cei mai mulți pacienți răspund bine la Hidroxiuree pe toată durata vieții lor (1). Pacienții care nu răspund la tratament sau dezvoltă intoleranță la acesta pot fi trecuți de la Hidroxiuree la Interferon α . Există un interes crescător pentru folosirea Interferonului α ca agent de linia întâi (1). Mecanismul prin care Interferonul α induce răspuns în PV nu este bine cunoscut. Interferonul α are multiple acțiuni: efect pe celulele imune modulatorie, inhibiție a apoptozei, induce expresia genelor proapoptotice, are efectul direct antiproliferativ pe progenitorii hematopoietici și posibil pe celulele stem (8). Inhibitorul de JAK1 și JAK2, Ruxolitinib, a fost aprobat pentru tratarea pacienților care prezintă intoleranță sau devin refractari la tratamentul cu Hidroxiuree, pacienți cu splenomegalie la debut și dependenți de flebotomie (9). Folosirea alternativă a agenților citotoxici trebuie evaluată cu grijă mai ales de la subiecții tineri datorită creșterii riscului de leucemie asociat cu agenți alkilanti după Hidroxiuree (10,11). În trialul RESPONSE se demonstrează superioritatea terapiei cu Ruxolitinib față de cea mai bună terapie valabilă (BAT) în controlul hematocritului fără flebotomie și în reducerea volumului splinei, hematocritul și volumul splinei au fost menținute la 89% respectiv 98% pacienți (12). Mai puține flebotomii s-au efectuat în bratul cu Ruxolitinib pentru a menține hematocritul sub 45% și numărul evenimentelor cardiovasculare scăzut. Datorită cunoașterii elementelor de fiziopatologie ale bolii, diagnosticului precoce și îmbunătățirii managementului, se poate așeza ca supraviețuirea globală a pacienților cu PV continuă să se îmbunătățească mai ales prin reducerea trombozelor amenințătoare de viață (6,13), dar rata progresiei spre MF-PPV sau LA/SMD/leucemie acută/sindrom mielodisplazic rămâne neschimbată. Înțelegerea bazei moleculare a transformării va ajuta la identificarea unor markeri surogat și la dezvoltarea unor strategii terapeutice eficiente, acestea reprezentând necesități urgente nemai întâlnite. Reducerea sau eliminarea alelelor JAK2V617F nu este neapărat un indicator de vindecare. În timp ce celulele mutante JAK2V617F cu certitudine constituie o bază pentru terapii noi, impactul răspunsului molecular asupra istoriei naturale a bolii rămâne incert (1).

Concluzii. După descoperirea căii de semnalizare JAK/STAT activată aberant ca defect patogenic de bază, PV a pătruns în sfera medicinei personalizate. Transferul acestor informații în managementul zilnic al fiecărui pacient rămâne o enigmă.

Bibliografie:

1. Alessandro M, Vannucchi. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica* 2017, Volume 102 (1) 18-29
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405
3. Prchal JF, Axelrad AA. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1974;290(24):1382.
4. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437–438.
5. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446–2452.
6. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly-annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507–2513.
7. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol*. 1986;23(2):132–143.
8. Kiladjian J-J, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;117(18):4706–4715.
9. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426–435.

10. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7): 2664–2670.
11. Björkholm M, Derolf ÅR, Hultcrantz M, et al. Treatment-Related Risk Factors for Transformation to Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2410–2415.
12. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with Polycythemia Vera: 80 Week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821–829.
13. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–2232.

INHIBITORII PUNCTELOR DE CONTROL IMUNE CA TERAPIE ȚINTITĂ ÎN HEMOPATII MALIGNE

G. Oltean

Clinica Medicină Internă 1 – Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tg-Mureș, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg-Mureș

Sistemul imun joacă un rol important în controlul și eradicarea cancerului. Anumite celule ale sistemului imun, precum celulele T, și unele celule canceroase exprimă proteine care țin sub control răspunsul imun și nu permit celulelor T să ucidă celulele canceroase. **Punctele de control imune (ICP)** sunt elemente cheie ale procesului imun care limitează autoimunitatea normală, dar limitează și supravegherea imună în cancer, permițând evadarea tumorală (1). Aceste molecule trebuie activate sau inactivate pentru a declanșa un răspuns imun. Celulele tumorale exprimă proteine care evidențiază natura canceroasă a celulelor. Uneori aceste celule comit un furt de identitate prin evidențierea de proteine de celule normale. Celulele T, înșelate de aceste proteine cu aspect normal, nu acționează asupra celulelor tumorale. Când aceste proteine sunt blocate, este eliberată frâna sistemului imun, iar celulele T pot ucide celulele canceroase. Exemple de **proteine ale ICP, aflate pe celulele T sau pe celule canceroase**, includ receptorul proteinei programmed death 1 (PD-1) și proteina cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) pe celulele T. Pe celule tumorale se află proteine ligand, precum PD-L1 sau PD-L2 (pentru PD-1) și B7-1/B7-2 (pentru CTLA-4). Legarea PD-L1 de PD-1 sau a legarea B7-1/B7-2 de CTLA-4 împiedică celulele T de a ucide celulele tumorale, acestea scapând de imunitatea antitumorală endogenă. Prin blocarea acestor legături, cu inhibitori al ICP (anti-PD-1 sau anti-PD-L1; anti-B7-1/B7-2 sau anti-CTLA-4) se va permite celulelor T să distrugă celulele tumorale. Celulele T supraveghează micromediul și se activează când recunosc antigenele tumorale. Activarea celulei T este complexă și apare numai după interacțiunea dintre receptorul celulei T (TCR) și antigen în cadrul MHC (semnalul 1), împreună cu costimularea CD28 (pe suprafața celulei T) prin angajarea cu moleculele B7 (de pe celula prezentatoare de antigen) (semnalul 2) (2). După activare, celulele T exprimă ICP precum CTLA-4 și PD-1 care reglează căi inhibitorii distincte. Funcția PD-1 este complet distinctă de cea a CTLA-4: PD-1 nu interferează cu costimularea, dar interferează cu semnalul mediat de antigenul TCR. Calea PD-1/PD-L1 acționează pentru protecția celulelor de atacul celulei T. Celulele tumorale sunt răspunzătoare de expansiunea celulelor T reglatoare și stromale, cu secreția de citokine inhibitorii (2,3,4,5).

Inhibitorii ICP, anticorpi monoclonali țintind receptorii sau liganzii implicați în căile CTLA-4 și PD-1, pot înlătura supresia indusă tumoral a celulelor T mediată de liganzii inhibitori. Molecule/medicamente inhibitoare ale ICP sunt considerate ca noi ținte pentru imunoterapia canceroasă: inhibitori PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab); inhibitori PD-1 (avelumab, atezolizumab, durvolumab); inhibitori CTLA-4 (ipilimumab). Trebuie deosebit un micromediu tumoral (TME) imunogen (compus din celule T infiltrante, citokine, markeri de celulă T cu memorie, expresia PD-L1) de un TME neimunogen (lipsa acestor componente). Pacienții cu tumori imunogene vor fi tratați cu inhibitori ICP; pacienții cu tumori neimunogene vor primi terapie combinată pentru a crea un TME imunogen care să răspundă mai bine la tratament. Terapiile anticanceroase convenționale (chimioterapie, radioterapie etc) duc la moartea celulară tumorală și eliberarea de antigene pentru inițierea activării celulelor T, care ulterior migrază în țesuturile tumorale (cu crearea unui TME imunogen) (2). Inhibitorii ICP nu țintesc celulele tumorale, ci moleculele implicate în reglarea celulelor T. Ei înlătură căile inhibitorii care blochează răspunsul antitumoral efectiv al celulei T (2). Primele rezultate clinice promițătoare cu terapia de blocarea a ICP au fost consemnate în unele tumori solide (melanom, cancer pulmonar, renal, urotelial,

la nivelul capului și gâtului).

Hemopatiile maligne oferă o țintă particulară pentru imunoterapia cu inhibitori ICP (3). Markerii de expresie ai căii PD-1 (PD-1, PD-L1, PD-L2) au fost evidențiați în: mielomul multiplu (MM), leucemia acută mieloidă (AML), limfomul Hodgkin (HL), limfoame non-Hodgkin (NHL): limfom folicular (FL), DLBCL, limfom primar mediastinal cu celule B (PMBCL), CLLL/SLL, limfomul anaplastic cu celule mari, limfomul angioimunoblastic T (1). Expresia markerilor poate fi prezentă pe celulele tumorale sau pe limfocitele infiltrante din TME înconjurător. **Limfoamele** sunt ținte pentru inhibitorii ICP întrucât ele iau naștere în organe limfoide cu infiltrate celulare imune, care pot să activeze răspunsuri imune puternice, și exprimă liganzi inhibitori (4). În **HL**, celulele maligne RS folosesc calea PD-1 pentru a scăpa de detecția imună. În HL clasic, alterări în regiunea cromozomul 9p24.1 cresc abundența de liganzi PD-L1 și PD-L2. Această amplificare implică și locusul JAK2, cu creșterea activității căii JAK/STAT și supraexpresia PD-L1 și PD-L2. Infecția cu virusul Epstein-Barr, comună în HL, poate duce la supraexpresia PD-L1 pe suprafața celulei tumorale (5,6). HL poate avea o vulnerabilitate genetică la blocada PD-1. Stimularea căii PD-1/PD-L1 a ICP reprezintă un mecanism oncogenic cheie în HL (7). Blocarea PD-1 cu nivolumab, pembrolizumab sau pidilizumab a demonstrat activitate terapeutică semnificativă și un profil de siguranță favorabil la pacienții cu HL recăzut sau refractar care au recăzut după HDT și transplant de celule stem (SCT) autolog sau care nu au răspuns la tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) (5,8). HL se evidențiază între toate limfoamele prin responsivitatea crescută la blocarea PD-1 (peste 70% răspuns global). Combinarea de ipilimumab (anti-CTLA-4) și BV în HL recăzute a demonstrat o activitate promițătoare și susține conceptul terapiei combinate cu inhibitori ICP și anticorpi conjugați cu medicamente sau cu terapia citostatică. Terapia combinată ICP (nivolumab+ipilimumab) poate îmbunătăți evoluția clinică (9). În **NHL**, expresia PD-L1 pe suprafața celulelor de DLBCL este neobișnuită, cu excepția PMBCL, a cărui biologie este mult similară HL. Nivolumab poate duce la remisii complete durabile în PMBCL refractar la multiple linii de tratament (10). FL nu exprimă PD-L1 pe celulele tumorale, dar există populații diferite de celule T PD-1+ în TME din FL. Inhibitorii PD (pidilizumab, nivolumab) au arătat activitate clinică la pacienții cu DLBCL și FL. Analiza genetică evidențiază frecvent alterații 9p24.1/PD-L1/PD-L2 și expresie crescută de ligand PD-1 în limfomul primar al SNC și în limfomul testicular; blocada PD-1 cu nivolumab s-a dovedit eficientă în astfel de cazuri recăzute/refractare (11).

Celulele de **MM** exprimă 3 receptori inhibitori: CTLA-4, PD-1 și KIR (killer Ig-like receptor). PD-L1 este exprimat pe un subset celular în TME al măduvei osoase din MM, crescut mai ales în boala recăzută/refractară și asociat cu încărcarea tumorală mai mare. Plasmocitele maligne exprimă liganzi de suprafață pentru inhibitorul KIR care contribuie la disfuncția imună a celulelor NK din MM (12). Expresia PD-L1 pe celulele MM și a PD-1 pe limfocitele T infiltrative din măduvă sunt markeri potențiali pentru eficiența blocadei PD-1 (13). Inhibitorul CTLA-4 ipilimumab și inhibitorii PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab) au arătat rezultate încurajatoare în combinații cu alți agenți (lenalidomidă) în MM recăzute/refractare (12). În **CLL**, calea PD-1 este decisivă pentru inhibarea supravegherii imune. PD-1 și PD-L1 în TME reprezintă markeri promițători de selectare a pacienților cu transformare Richter pentru blocada PD-1. Pembrolizumab s-a dovedit clinic activ, cu profil de siguranță acceptabil, la pacienții cu LLC și transformare Richter (14). Pidilizumab a arătat beneficiu clinic cu răspuns minim la pacienții cu **AML** pretratată (1). Siguranța și momentul inițierii terapiei cu inhibitori ICP, **înainte sau după SCT allogen**, rămân necunoscute (9). Ipilimumab a fost evaluat la pacienți cu hemopatii maligne care au recăzut după SCT allogen. Acești pacienți pot obține răspunsuri durabile cu blocanți ICP (15). Blocada ICP pe calea anti-PD-1 s-a asociat cu o rată de răspuns global crescută în HL după allo-SCT. Această terapie se poate complica cu un debut rapid a unei GVHD refractare la tratament (16). Diferite ICP pot fi blocate sau stimulate simultan (17).

Terapia combinată cu inhibitori ICP poate duce la evoluții mai bune, prin combinarea blocadei CTLA-4 și PD-1. Un TME imunogen se corelează cu un beneficiu clinic pentru pacienții tratați cu inhibitori PD-1 sau PD-L1. Într-un TME neimunogen terapia anti-CTLA-4 poate dirija celulele T în interiorul tumorii și induce expresia PD-L1; prin crearea unui TME imunogen acesta poate fi responsabil la terapia anti PD-1 sau anti PD-L1, ceea ce susține rațiunea pentru o terapie combinată (2). Inhibitorii ICP se pot combina cu alte tipuri de imunoterapie: imunoterapia celulară cu celule T cu chimeric antigen receptor (CAR), vaccinuri tumorale sau terapie virală oncolitică (5). Aceste strategii combinate permit reglarea de multiple căi ale semnalului (8).

Efectele adverse (AE) legate de inhibitorii ICP sunt în legătură cu valori crescute ale citokinelor inflamatorii eliberate prin activarea celulelor T (toxicitate imună). Cele mai comune AE, la pacienții tratați cu inhibitori CTLA-4 implică tractul gastrointestinal (diaree/colită), pielea (maculopapule, erupții eritematoase sau prurit, vitiligo), ficatul (creșterea transaminazelor și/sau bilirubinemiei, hepatită inflamatorie) și sistemul endocrin (hipopituitarism, insuficiență suprarenală, hipotiroidism, hipogonadism). Agenții țintă ai căii PD-

1/PD-L1 sunt mai bine tolerați, cu un profil de toxicitate mai favorabil (fatigabilitate, inapetență, diaree, grețuri, vărsături, constipație, dispnee, erupții cutanate, febră, cefalee, trombocitopenie, neutropenie) (6,10,18). Toxicitatea mai redusă a inhibitorilor PD-1/PD-L1 poate fi explicată prin locul lor diferit de interacțiune cu ICP (periferic, la locul tumorii) în comparație cu agenții anti-CTLA-4 (mai ales central, în organele limfoide) (18).

Expresia markerului PD-1 este un predictor potențial de prognostic. În HL clasic acest marker este un factor independent de prognostic negativ pentru supraviețuirea globală (OS). În FL, expresia PD-1 este un factor independent de prognostic nefavorabil, iar exprimarea lui pe limfocitele infiltrante tumorale se asociază cu ameliorarea supraviețuirii fără progresie a bolii (PFS) și a OS (1). În MM valorile crescute ale PD-L1 solubil la diagnostic se asociază cu un răspuns global mai slab la tratament și o PFS mai scurtă (12).

Concluzii. Imunoterapia revoluționează oncologia, iar hemopatiile maligne reprezintă teritoriile dintre cele mai importante pentru utilizarea acestei strategii. Inhibitorii ICP, singuri sau în combinație, pot fi utilizați ca terapie de primă linie sau într-un tratament de salvare precoce, pentru creșterea ratei de răspuns și a remisiunilor profunde. Rata înaltă de răspuns, profilul favorabil de AE și durabilitatea rezultatelor obținute recomandă terapia cu inhibitori ICP pentru hemopatiile maligne în recădere sau refractare, îndeosebi pentru limfoamele maligne.

Bibliografie selectivă:

1. Bryan LJ, Gordon LI – Releasing the brake on the immune system: The PD-1 strategy for hematologic malignancies. *Oncology*. 2015;29(6):1-8.
2. Sharma P, Allison JP – The future of checkpoint therapy. *Science*. 2015;348(6230):56-61.
3. Armand Ph – Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood*. 2015; 125(22):3393-3400.
4. Lulla P, Heslop HE – Checkpoint inhibition and cellular immunotherapy in lymphoma. *Int ASH Hematology*. 2016;390-396.
5. Novakovic BJ – Checkpoint inhibitors in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Hematol*. 2015;96:335-343.
6. Ansell SM, Lesokhin AM, Borello I et al. – PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
7. Lin RJ, Diefenbach CS. – Checkpoint inhibitors in Hodgkin's lymphoma: Saving the best for last?. *Oncology*. 2016;30(10):914-920.
8. Bosworth T. – Checkpoint inhibitors in hematologic cancer: an overview from ASH 2015. <http://www.medscape.com/viewcollection/33560>. (access 11 Jul 2017).
9. Kumar A. – The emerging role of checkpoint inhibitor therapy in Hodgkin lymphoma. *Oncology*. 2016;30(10):921-922.
10. Wright Z, Brown A – High-grade neutropenia in a patient successfully treated with nivolumab for refractory primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2017;1(17):1306-1308.
11. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A et al. – PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(23):3071-3073.
12. Badros A, Hyjek E, Ma N et al. – Pembrolizumab, pomalidomide and low dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017. DOI 10.1182/blood-2017-03-775122.
13. Benson Jr M - Checkpoint inhibition in myeloma. *ASH Hematology*. 2016;528-533.
14. Ding E, La Plant BR, Call TG et al. - Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017;129(26):3419-3427.
15. Goodman AM, Rust M, Costello C et al. – A 60-year-old man with progressive anemia while receiving checkpoint blockade therapy for relapsed myelofibrosis. *Oncology*. 2017;31(2):122-128.
16. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M et al. – PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017;130(2):221-228.
17. Armand Ph – Checkpoint blockade in lymphoma. *ASH Hematology*. 2015;69-73.
18. Gelao L, Criscitiello C, Eposito A et al. – Immune checkpoint blockade in cancer treatment: a double-edged sword cross-targeting the host as an „innocent bystander”. *Toxins*. 2014.6(3):914-933.

TROMBOZELE VISCERALE ÎN BOLILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Iulia Ursuleac

Institutul Clinic Fundeni; Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

Sindroamele mieloproliferative cronice au un risc crescut pentru tromboze arteriale și venoase. 2/3 din cazurile de tromboză pot apărea înaintea diagnosticului bolii hematologice. Trombozele viscerale și, în special, în venele splanhnice (suprahepatice, mezenterice, sistem port, vena splenică) reprezintă o complicație care poate apărea în toate tipurile de boli mieloproliferative cronice; pot fi manifeste clinic sau pot fi descoperite accidental imagistic sau doar la necropsie (1.7% din cazuri, Sekhar et al 2013). Proporția de cazuri cu tromboze splanhnice care au diagnostic de boală mieloproliferativă cronică este foarte variabilă, în funcție de studii și de criteriile diagnostice folosite, fiind descrisă incidența între 5 și 70%. 74% din pacienții diagnosticați cu tromboză de vene suprahepatice și portă au dezvoltat complicația trombotică înainte de diagnosticul neoplasmului mieloproliferativ (Smalberg et al 2012). Riscul de a dezvolta tromboze splanhnice este evaluat între 1 și 4% pe an, respectiv 25% risc trombotic de-a lungul întregii vieți (Trebicka et al 2016). Factorii de risc pentru dezvoltarea trombozelor splanhnice sunt: prezența mutației JAK2V617F, consumul de contraceptive orale, statusul trombofilic asociat, pancitoza, gradul fibrozei hepatice și pre-existența hipertensiunii portale. La acestea se adaugă particularitățile anatomice ale circulației splanhnice și factorii de risc adiționali. Leziunile endoteliului vascular, activarea trombocitară locală și microparticulele, alături de factorii de risc clasici (comorbidități - diabet, hipertensiune, dislipidemie; fumat, obezitate) contribuie în plus la apariția trombozelor viscerale.

Diagnosticul este sugerat de semne clinice nespecifice (jenă, durere abdominală localizată sau difuză, tulburări de tranzit, pareză intestinală, ascită, encefalopatie hepatică rapid progresivă), în asociere cu anomalii biologice precum: disfuncție hepatică celulară sau organică de diferite grade, colestază. Diagnosticul imagistic se stabilește prin examen ecografic Doppler, angio-CT/RMN. Tratamentul presupune începerea anticoagulantului suprapus tratamentului specific hematologic, precum și măsuri de profilaxie a recurențelor sau de restabilire a fluxului circulator, după caz (tromboliză, angioplastie, șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic etc). Profilaxia recurențelor este esențială, sugerându-se anticoagularea cronică concomitent cu controlul terapeutic al neoplasmului mieloproliferativ.

Mecanismul patogenetic și factorii de risc sunt multipli și, suplimentar, se ridică suspiciunea coexistenței unor verigi patologice complexe, autoîntreținute, și care implică pe lângă boala hematologică, o anomalie particulară la nivel hepatic (microcirculator sau endotelial).

MIELOM MULTIPLU RECĂDEREA / REFRACTAR – OPȚIUNI TERAPEUTICE

Coriu Daniel

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România
Institutul Clinic Fundeni, București, România

În ultimii 20 ani au fost făcute progrese importante în terapia mielomului multiplu. Acestea au permis îmbunătățirea ratei de supraviețuire la 5 ani de la 34,8% (1998- 2001) până la 44,6% (2006-2009) atât la pacienții eligibili pentru autotransplant, dar și la cei non- eligibili. Aceste rezultate favorabile sunt determinate de introducerea în prima linie de tratament a terapiilor moderne: agenții imunomodulatori (IMiDs) și inhibitorii de protezom (IP). În ciuda acestor progrese, 25 % din pacienții cu MM decedea în primii 3 ani de la diagnostic, iar la restul pacienților boala recade, mai devreme sau mai târziu. Folosirea altei linii terapeutice va permite obținerea unui răspuns tranzitoriu, după care boala revine. Astfel intervalul liber de tratament devine din ce în ce mai scurt, iar în final boala devine refractară la tratament.

Pentru pacienții cu MM boala recadere / refractară, recent, au fost descoperiți noi agenți terapeutici: generația II- a de inhibitori de proteazomi (carfilzomib, Ixazomib, Oprozomib); inhibitori de histon-deacetilaza (panobinostat); anticorpi monoclonali anti – CD38 (Daratumumab and SAR650984), anti- CD138 (BT062), anti – CS1 (Elotuzumab); inhibitori de fus mitotic (filanesib); inhibitori ai exportinei nucleare (selinexor); inhibitori de bcl 2 (venetoclax); Inhibitori de PD1 (pembrolizumab); Imunoterapia cu celule T adaptive (Marrow Infiltrating Lymphocytes – MILs, chimeric antigen receptor - CAR-T cells). Studiile de fază 2 / 3 realizate cu aceste medicamente noi indică rezultate favorabile.

Disponibilitatea acestor noi agenți, cu eficiența dovedită în mielomul multiplu recaderă / refractor, creează premisele unei schimbări de dogmă în evoluția naturală a acestei boli – folosirea noilor agenți în prima linie terapeutică va permite obținerea unei remisiuni complete de lungă durată, chiar vindecare.

TRATAMENTUL CU INHIBITORI DE TIROZIN KINAZĂ ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ – FAZĂ CRONICĂ

Andrei Coliță

UMF Carol Davila, Spitalul Colțea

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o tulburare proliferativă a celulelor stem hematopoietice caracterizată prin: creșterea necontrolată a celulelor mieloidă, eritroide și a trombocitelor în măduva osoasă și în sângele periferic, prezența cromozomului Philadelphia (Ph), rezultatul t(9; 22) (identificat în 95% din cazurile de LMC) conducând la formarea a genei BCR-ABL de fuziune (oncogenă) care codifică proteina de fuziune BCR-ABL, o tirozin kinază anormală care determină transformarea progenitorilor hematopoietici într-o clonă malignă. Evoluția naturală a bolii constă în cele 3 faze: cronice (CP), cu o supraviețuire mediană de 3-5 ani, urmată de progresia spre faza accelerată (AP) (supraviețuire mediană 1-2 ani) și /sau fază blastică BP) (supraviețuire <1 an).

De la începutul anilor 2000, tratamentul cu imatinib a revoluționat evoluția pacienților cu LMC, cu peste 80% supraviețuiri la 10 ani. În ultimii ani, au fost utilizați inhibitori ai tirozin kinazei (ITK) de a doua și a treia generație, care au determinat răspunsuri citogenetice și moleculare mai rapide și mai profunde, rate de progresie mai scăzute dar fără beneficii semnificative ale supraviețuirii generale.

Există în prezent mai mulți ITK disponibili pentru tratamentul LMC:

- prima linie: imatinib, dasatinib, nilotinib
- a doua linie: (imatinib), dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
- orice linie, în prezența mutației T315I: ponatinib

În terapie de primă linie, alegerea tratamentului optim cu ITK trebuie evaluată în conformitate cu o multitudine de factori, unii specifici terapiei: eficacitatea, beneficiile și riscurile fiecărui agent, costul precum și factori specifici pacienților: starea de risc, vârsta, comorbiditățile, complianța, mutațiile, obiectivele terapiei. În prezent, ITK utilizați în prima linie sunt: imatinib (400-800 mg / zi), nilotinib (300 mg de două ori pe zi) și dasatinib (100 mg / zi).

A doua linie de terapie este luată în considerare la pacienții cu intoleranță la ITK de primă linie sau în caz de rezistență conform ghidurilor ELN, NCCN sau ESMO. În faza cronică, nilotinibul se administrează în doză de 400 mg de două ori pe zi, dasatinib la 100 mg / zi, bosutinib inițial 400 mg / zi și apoi se crește până la 500 mg / zi în funcție de toleranță iar ponatinib se inițiază cu doza de 30 mg pe zi, cu ajustări ale dozei la 15 mg/zi, în funcție de tolerabilitate și eficacitate.

Dintre pacienții tratați cu ITK, 40-50% din cei care obțin remisiuni moleculare profunde pot întrerupe tratamentul fără apariția recăderii. În prezent sunt în desfășurare studii care investighează condițiile în care terapia cu ITK poate fi întreruptă în siguranță precum și modalități de creștere a proporției pacienților la care se poate opri tratamentul.

Transplantul allogeneic de celule stem rămâne o opțiune terapeutică la pacienții eligibili, cu eșec la mai multe linii de terapie cu ITK.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE TRANSPLANT MEDULAR

"PRIMUL CONGRES AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE TRANSPLANT MEDULAR, 19-21 Iunie 2017, BUCUREȘTI" – PREZENTARE, OBIECTIVE, REALIZARI

Alina Tănase¹, Anca Coliță¹, Teodora Arghirescu², Erzebeth Benedek Lazar³, Zsofia Varady¹, Mihaela Andreescu⁴, Andrei Coliță⁵, Horia Bumbea⁶, Ciprian Tomuleasa⁷, Oana Crăciun¹, Laura Ștefan¹, Alexandra Ionete¹, Carmen Călugăroiu¹, Cristina Zaharia¹, Georgiana Safta¹, Delia Dimă⁸, Adela Ranete¹, Aurora Dragomirișeanu⁹

1 Institutul Clinic Fundeni

2 Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babes" Timisoara, Clinica Pediatie III

3 Clinica de Hematologie si Transplant Medular – SCJU Tg.Mures

4 Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti

5 Spitalul Clinic Coltea, Bucuresti

6 Spitalul Clinic Universitar de Urgenta Bucuresti

7 Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu Cluj Napoca, Romania

8 Institutul Oncologic "Prof.I.Chiricuta" Cluj

9 RNDVCSH

In perioada 19-21.06.2017 a avut loc in Bucuresti Primul Congres al Societatii Romane de Transplant Medular (SRTM) care a reunit profesionisti din domeniul transplantului medular din tara si strainatate pentru a-si prezenta rezultatele si experienta, si pentru a avea un schimb direct de informatii. TCSH fiind o procedura complexa, cu implicatii interdisciplinare, dezbaterile s-a adresat si specialistilor din domeniul hematologiei clinice la adulti si copii, al hematologiei de laborator, al oncologiei medicale, al anesteziei si terapiei intensive, al radioterapiei, al genetiicii medicale, si din alte domenii. In preambulul lucrarilor congresului au fost ascultate mesajele de salut si apreciere adresate din partea Ministerului Sanatatii prin Dr Florian Bodog, ministru, a Administratiei Prezidentiale prin Conf. Dr Diana Loreta Paun, consilier de stat, a Academiei de Stiinte Medicale prin Prof. Irinel Popescu, precum si din partea altor foruri (Colegiul Medicilor, Societatea Romana de Hematologie). In acelasi cadru au fost acordate diplome medicilor care cu curaj, entuziasm, abnegatie si determinare au pus bazele activitatii concertate de transplant medular in Romania: Prof. Margit Serban, Prof. Dan Colita, Prof. Constantin Arion, Conf. Erzebet Lazar Benedek. Invitati de SRTM, profesori renumiti in domeniu, din Europa si SUA au prezentat teme actuale de interes: Prof.dr. Stefan Ciurea- MD Anderson Cancer Center, Houston, Prof. Dr Peter Dreger – Universitatea Heidelberg, Prof Dr Gabriel Ghiaur – Johns Hopkins Hospital Baltimore, Prof dr Arnon Nagler - Universitatea Tel Aviv. In finalul lucrarilor congresului a avut loc o masa rotunda destinata cresterii eforturilor de antrenare a unui numar tot mai mare de donatori voluntari de celule stem hematopoietice prin inscrierea lor in Registrul National cu acest profil.

REGIMURI DE CONDITIONARE UTILIZATE IN AUTOTRANSPLANT LA PACIENTII CU LIMFOAME MALIGNNE.

Andrei Coliță^{1,2}, Cecilia Ghimici¹, Raluca Manolache¹, Florentina Grădinaru¹, Doina Barbu¹, Silvana Angelescu^{1,2}, Nicoleta Berbec^{1,2}, Alexandra Ionete³, Alina Tănase³, Anca Roxana Lupu^{1,2}

¹ Spitalul Clinic Coltea, ² UMF Carol Davila, ³ Institutul Clinic Fundeni

Studiul prezintă experiența Compartimentului de Transplant Medular din Spitalul Clinic Coltea în autotransplantul efectuat la pacienții cu limfoame maligne în perioada decembrie 2013 – iulie 2017. În intervalul de timp menționat au fost transplantați 32 pacienți cu vârste cuprinse între 19 și 63 de ani (mediana 40 ani). Repartiția în funcție de diagnostic: Limfom Hodgkin (LH) – 17 cazuri, Limfom non-Hodgkin (LNH) - 15 cazuri (LNH difuz cu celulă mare B – 5, mediastinal 2, manta 5, plasmablastic 1, LNH cu celule T – 2 cazuri).

Pentru realizarea procedurilor de transplant au fost utilizate 3 regimuri de condiționare diferite, din cauza indisponibilității unor medicamente chimioterapice cuprinse în schema clasică de condiționare (BEAM). Regimurile de condiționare utilizate au fost BEAM (Carmustin, Etoposide, AraC,

Melfalan), LEAM (Lomustin, Etoposide, AraC, Melfalan) și CLV (Ciclofosamidă, Lomustin, Etoposide). Pacienții au fost tratați după cum urmează: regim BEAM – 16 cazuri (13 LH, 3 LNH), LEAM – 3 cazuri (1 LH, 2 LNH), CLV – 13 cazuri (5 LH, 8 – LNH).

Din analiza evoluției lotului nostru nu au existat diferențe între cele 3 grupe de pacienți în ceea ce privește perioada de greșare, mucozita și sindromul febril. Complicații infecțioase au fost în 6 cazuri în lotul BEAM și 5 în lotul CLV. În lotul de pacienți care au primit CLV au fost 3 cazuri cu citoliză hepatică cu valori ale transaminazelor $> 2 \times$ normalul. În lotul BEAM au fost raportate 3 cazuri cu sindrom hemofagocitic, 1 caz cu encefalopatie toxică, 1 caz cu sindrom de greșare, 2 recăderi posttransplant (LH) și 2 cazuri cu neoplazii secundare. În lotul CLV a fost 1 recădere (LNH plasmablastic), iar în lotul LEAM 1 caz cu sindrom de greșare.

În experiența noastră cele 3 regimuri de condiționare au fost folosite cu rezultate similare la pacienții cu limfoame maligne. Nu au fost date care să arate evoluție inferioară sau toxicitate mai mare la pacienții la care au fost utilizate regimurile de condiționare LEAM sau CLV.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE COMUNICĂRI

SINDROAMELE PARTIAL SUPRAPUSE (SINDROAMELE MIELODISPLAZICE/MIELOPROLIFERATIVE): DATE RECENTE PRIVIND DIAGNOSTICUL, PATOGENEZA SI TRATAMENTUL.

Dan Coliță, Adriana Coliță, Aurelia Tatic, Didona Vasilache, Camelia Dobrea, Cerasela Jardan, Mihaela Dragomir, Anca Gheorghe, Mihaela Cârstea, Daniel Coriu

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

În anul 2016, OMS a formulat ultima clasificare a neoplasmelor mieloidă și a leucemiilor acute.¹ Prezentăm aici categoria sindroamelor parțial suprapuse, un grup alcătuit recent din 5 afecțiuni: [leucemia mielomonocitară cronică (LMMC), leucemia mieloidă cronică atipică (LMCa), leucemia mielomonocitară juvenilă (LMMJ), sindroamele mielodisplazice/mieloproliferative asociate cu sideroblaști inelari și trombocitoză (SMD/MP-SIT), sindroamele mielodisplazice/mieloproliferative neclasificabile (SMD-MP-nc)]. Aceste afecțiuni combină trăsături ale displaziei (cu citopenie) în combinație cu cele ale mieloproliferării.¹

Bolile amintite provin din celule stem multipotente clonale, fapt ilustrat de modelul repartiției unei singure izoenzime a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei în celulele maligne.

MDS/NMP au fost descrise la toate vârstele dar incidența lor crește în progresie semnificativă după 40 de ani.

MDS/NMP au 3 trăsături distinctive: aspectele displazice exprimate în oricare dintre cele 3 linii celulare sanguine, hematopoieza inefficientă (manifestată prin hiper celularitate medulară în contrast cu citopenia sanguină) și capacitatea de transformare în leucemie acută mieloblastică.

Identificarea displaziei pe frotiurile de sânge periferic și de măduvă osoasă este crucială. Tabloul microscopic evidențiază aspecte caracteristice cum ar fi cariorexisul, hipo- sau hiperlobulația nucleară, hipo- sau chiar agranularitatea neutrofilelor, sideroblaștii inelari sau micromegakariocitele. Examenul citochimic este obligatoriu pentru demonstrarea corpilor Auer, a PAS-pozitivității sideroblaștilor inelari sau a granularității celulare. În situația în care frotiurile medulare nu pot fi corect interpretate (de ex. atunci când există hipoplazie sau fibroză medulară), punctia biopsie osoasă se impune.³

Ineficiența hematopoiezei este rezultatul morții intramedulare premature (prin apoptoză) a precursorilor imaturi ai celulelor hematopoietice.

Displazia este caracteristică și esențială dar, este doar un epifenomen. Evenimentul esențial este transformarea neoplazică în LAM. De fapt, prezența câtorva mieloblaști în frotiuri, unii dintre ei cu corpi Auer, reprezintă un permanent semnal de alarmă în acest sens. Aceste LAM sunt refractare la tratamentele convenționale și, astfel, pacienții devin candidați la transplantul de celule stem hematopoietice cu oarecare șanse de răspuns bun. Rata acestei transformări în LAM nu este precizată, cu excepția LMMC.

Fațeta mieloproliferativă este mai imprecisă și include o stare de rău, semne sistemice (temperatură, sudorații nocturne, dureri difuze, oboseală, scădere ponderală, distensie abdominală). În 5-10% din cazuri se decelează hepatomegalie și/sau splenomegalie.²

Anomaliile citogenetice și moleculare sunt numeroase și nespecifice: aneuploidii (+8, +9, -7, -18), deleții parțiale (7q-, 13q-, 20q-) și o multitudine de mutații genice (circa 30 în unele studii). Gene de fuziune implică mai multe specii de tirozin-kinaze și apar într-un număr mic de cazuri (~1%), dar, foarte semnificativ, translocția BCR/ABL este absentă.

Mutațiile moleculare cele mai repetitive afectează gene implicate în mecanismele celulare esențiale: transcripția genei, maturarea (splicing) ARNm-ului primitiv (eliminarea intronilor și matisarea exonilor), sisteme de transmitere a semnalelor extra- și intracelulare către genele efectoare și mecanismele non genice (epigenetice) de alterare a funcțiilor genelor fără alterarea secvențelor lor de ADN (metilarea ADN-ului și modificarea histonelor). Diversele combinații ale genelor mutante ar putea fi explicarea dualității fenotipului MDS/NMP.³

Cele mai semnificative mutații implică RUNX1, CEBPA (pentru genele implicate în transcripție), SF3B1, SRSF2, U2AF35 și ZRSR2 (pentru splicing). NRAS, JAK2, CBL, SETBP1, (pentru semnalizare), DNMT3A, TET2, ASXL1, EZH2 (pentru epigenetică) și STAG2 (pentru complexul proteic al cohesinelor care mențin împreunate cromatidele surori).⁴ Majoritatea lor conferă prognostic nefavorabil.⁵ Asocierea mutațiilor SRSF2 cu TET2 ar fi foarte specifică

pentru monocitoza din LMMC, iar SF3B1 prevestește formarea sideroblaștilor inelari și împreună cu mutația JAK2 care produce trombocitoză ar participa la completarea tabloului MDS-SI-T.⁴

Criteriile de diagnostic propuse de OMS impun ca cerință obligatorie: absența genelor de fuziune BCR-ABL sau PDGFR. Alte criterii ar fi tipul subsetului mieloid predominant în sângele periferic: de ex. monocitoza permanentă > 3 luni care sugerează LMMC sau LMMJ (discriminarea a face vârsta), prezența granulocitelor displazice pentru LMCa, trombocitoza și sideroblaștii inelari pentru SMD-SI-T.¹

Până în prezent nu a fost formulat un scor de prognostic consensual, dar se admite că SMD/NMP au, în general, prognostic prost.

Incălcările terapeutice au fost, în general, sugerate de experiențele trialurilor formulate pentru alte categorii de SMD. Ele au ca principal obiectiv ameliorarea unor simptome dominante (de ex.: anemia, febra neutropenicilor, evenimente hemoragipare). Agenții hipometilanți (azacitidina, decitabina) sunt rezervați cazurilor cu citopenii majore. Lenalidomida a generat unele speranțe în cazurile de SMD-SI-T complicate cu organomegalie și anomalii hematologice severe, fără confirmare certă ulterioară. În situațiile cu simptome constituționale și evoluție agresivă a mieloproliferării se pot încerca inhibitorii de topoizomerază citosin-arabinosida. Transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice poate fi încercat în cazurile complicate cu LAM în speranța realizării vindecării. Rezultatele sunt limitate și modeste. Vârsta pacienților poate fi un obstacol major împotriva unor trialuri mai agresive.³

Bibliografie selectivă:

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R & col.: The updated WHO classification of Hematological malignancies. The 2016 revision of WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016, 127 (20), 2391;
2. Clara JA & col.: Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms overlap syndrome. Cancer Biol Med, 2016. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0043;
3. Padron E: Surveying the landscape of MDS/MPN research: overlap among overlap syndromes? Amer Soc Hem Hematology educ.book, 2015, p.349;
4. Mughal TI, Cross NCP, Padron E & col.: An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterisation of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica, 2015, 100 (9), 1117;
5. Zoi K, Cross NCP: Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN unclassifiable. Int J Hematol, 2015, 101, 229, doi: 10.1007/s 12185-014-1670-3.

TROMBOZE SPLANHNICE ÎN BOLILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE - EXPERIENȚA CLINICII HEMATOLOGIE FUNDENI

Iulia Ursuleac, Roxana Drăgan, Alexandru Bardaș, Ana Enache, Andreea Trifu, Emilia Niculescu-Mizil**, Dan Coriu**

Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Hematologie

*Facultatea de Medicină, Universitate de Medicină și Farmacie "Carol Davila"

** Centrul Medical Provita

Bolile mieloproliferative cronice sunt cunoscute ca o cauză a trombozelor splanhnice. Factorii de risc pentru tromboze în bolile mieloproliferative cronice sunt: vârsta peste 60 ani, istoricul de tromboză preexistentă, pozitivitatea pentru mutația JAK2V617F, statusul trombofilic asociat, pancitoza, la care se adaugă factorii de risc cunoscuți (obezitate, dislipidemie, diabet zaharat, fumat, consumul de contraceptive orale).

Obiectivul studiului Evidențierea factorilor de risc pentru trombozele splanhnice într-un lot de pacienți cu boli mieloproliferative cronice, analiză unicentrică pe o perioadă de 5ani (2012-2017) în Clinica de Hematologie Fundeni.

Materiale și metodă Studiu retrospectiv, clinico-epidemiologic, cuprinzând 24 de cazuri de neoplasme mieloproliferative cronice cu tromboze viscerale.

Rezultate Date clinico-epidemiologice: 24 cazuri de neoplazii mieloproliferative cronice cu tromboze viscerale (18 femei, 6 bărbați) cu vârsta mediană 37.5 ani (20-81ani), dintre care: 2 cazuri policitemia vera, 8 trombocitemie esențială, 6 metaplazie mieloidă, 8 sindrom mieloproliferativ cronic neclasificabil. 19 cazuri au fost pozitive pentru mutația JAK2V617F, 1 caz negativ, iar 4 nu au fost testați. 19 cazuri au prezentat tromboze de vene suprahepatice, majoritatea fiind JAK2 pozitiv (15 cazuri). Tromboza de venă portă s-a întâlnit în 10

cazuri (9 JAK2 pozitive), iar asocierea între tromboza de suprahepatică și tromboza de venă portă parțială sau totală s-a întâlnit în 9 cazuri. În lotul studiat s-au întâlnit și tromboza de venă splenică (1 caz), tromboza de aortă abdominală (1 caz) și tromboza de arteră mezenterică superioară (1 caz). Pancitoza (Ht>44%, Le>11.000/mmc, Tr>450.000/mmc) a fost întâlnită în 5 cazuri, iar asocierea Ht>44% și Tr>450.000/mmc în 4 cazuri. Ca factori de risc adiționali pentru tromboze, au fost identificați: fumatul (6 cazuri), dislipidemia (3), consumul de contraceptive orale (2), statusul trombofilic (5). Mai mult de 2 factori de risc asociați au fost identificați în 4 cazuri. Tratamentul anticoagulant a fost asociat cu tratamentul citoreductor în 20 cazuri, iar pentru 4 pacienți a fost necesar doar tratament anticoagulant. Recurența trombozelor s-a întâlnit în 2 cazuri. Au fost înregistrate 4 decese prin progresia bolii hematologice, 2 pacienți au fost pierduți din evidență, iar restul de pacienți sunt echilibrați sub tratamentul specific. Din cauza leziunilor hepatice progresive, 3 pacienți au fost transplantați hepatic.

Concluzii Prezența trombozelor splanhnice este sugestivă pentru diagnosticarea unei boli mieloproliferative cronice - 13 pacienți din lotul nostru au fost diagnosticați concomitent cu ambele patologii, iar la restul de 9 pacienți evenimentul trombotic a survenit după diagnosticarea bolii hematologice. Pe lotul studiat, din 24 cazuri, prezența mutației JAK2V617F a fost identificată în 19 cazuri. Cele mai frecvente tipuri de neoplasm mieloproliferativ cronic din lotul nostru au fost trombocitemia esențială și sindromul mieloproliferativ neclasificabil, fiecare cu câte 8 cazuri. Tratamentul citoreductor asociat celui anticoagulant a reprezentat opțiunea terapeutică pentru 20 cazuri; evoluția trombozelor depinde de controlul bolii hematologice și de posibilitatea corecției factorilor de risc asociați.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ: REALIZĂRILE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TERAPEUTICA ÎN REPUBLICA MOLDOVA

V. Musteață

Catedra de oncologie, hematologie și radioterapie, IP U.S.M.F. „N. Testemițanu”;
Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic; Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Leucemia mieloidă cronică (LMC) reprezintă cel mai frecvent proces mieloproliferativ malign în structura morbidității prin hemopatii maligne, cuprinzând 15–20% din toate leucemiile la adulți și fiind, în fazele avansate, una dintre cele mai grave maladii umane. În calitate de subiectele actuale ale Sănătății Publice în cadrul leucemiilor se poate considera depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rândul populației apte de muncă și gradul sporit de dizabilitate. Material și metode: Acest studiu de cohortă a înrolat 126 bolnavi cu diferite faze ale LMC, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2004–2016. Au fost aplicate următoarele metode de cercetare: epidemiologică, statistica descriptivă, transfer de date, comparativă, grafică, clinico-analitică, de cohortă. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid revizuite de O.M.S. în anul 2016. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și singelui periferic. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 114 (90,5 ± 2,32%) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 (9,5 ± 2,02%) cazuri. Majoritatea pacienților (82 sau 65,1%) au fost calificați și aprobați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), 8 (6,3%) – pentru Novartis Oncology Access Tasigna® (NOAT). Rezultate: Vârsta bolnavilor a oscilat între 14 și 81 ani, media de vârstă fiind 46,1 ± 2,13 ani. În structura lotului investigațional au predominat cu decolaj grupurile de vârstă 30–39 (17,9 ± 4,20%), 40–49 (27,4 ± 4,89%) și 50–59 (19,0 ± 4,31%) ani, ce indică afectarea preponderant a păturilor sociale apte de muncă. Rata celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a variat între 20–100%, depășind în majoritatea absolută de cazuri (72,7%) 75% din elementele celulare ale măduvei osoase. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR/ABL p210 în celulele sangvine a pus în evidență variațiile mari ale acesteea: 21.84–100% IS. În majoritatea cazurilor (69,0 ± 5,07%) diagnosticul a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul LMC, urmate ulterior de diagnosticarea maladiei respective în perioada de 3–5 luni (17,9 ± 4,20% de cazuri). S-a constatat predominarea bolnavilor cu capacitatea de muncă total pierdută (67,9 ± 5,10%) și în special a celor cu gradul 2 de dizabilitate (60,7 ± 5,33%), ce caracterizează LMC ca o maladie invalidizantă. Totodată, răspunsul clinico-hematologic a fost obținut la 97 (77,9%) bolnavi de LMC. Remisiunea clinico-hematologică completă s-a constatat peste 1–2 luni pe fundal de medicație cu inhibitorii tirozinkinazei în 85,1% de cazuri și s-a dovedit a fi mai frecventă (p<0,05) în raport cu chimioterapie convențională și α-interferon (27,5% de cazuri). Pe fundal de tratament cu inhibitorii

tirozinkinazei la bolnavii cu remisiunea clinico-hematologică completă analiza citogenetică repetată a măduvei osoase a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pînă la 5 – 35%, ce indică obținerea remisiunii citogenetice majore. În 14,3% de cazuri peste 12 – 18 luni de tratament s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. La majoritatea absolută a bolnavilor (80%) tratați cu chimioterapie convențională s-a obținut răspunsul citogenetic minor (Ph-cromozom 60 – 100%). S-a înregistrat diferența semnificativă ($p < 0,05$) a indicilor de supraviețuire peste 3 ani între bărbați (51%) și femei (66%), ce denotă sexul feminin ca factorul prognostic favorabil. Supraviețuirea fără recidive peste 2 ani la pacienții tratați cu inhibitorii tirozinkinazei (81%) a fost superioară ($p < 0,05$) indicatorului respectiv în grupul bolnavilor cu administrarea chimioterapiei convenționale și/sau interferonei alpha (20,5%). S-a constatat diferența nesemnificativă a indicilor supraviețuirii peste 3 ani între bolnavii de LMC din populația urbană (61%) și rurală (56%) ($p > 0,05$). Concluzii: LMC atacă predominant persoanele de sex masculin apte de muncă, cu prevalarea ușoară a populației urbane în structura morbidității. Diagnosticul de LMC este stabilit preponderent în faza cronică tardivă, ce se poate explica prin adresabilitatea întârziată a bolnavilor și lipsa screeningului la nivelul asistenței medicale primare. Asigurarea bolnavilor de LMC cu inhibitorii tirozinkinazelor prin încadrarea în programele GIPAP și NOAT au majorat considerabil ratele răspunsului hematologic, citogenetic și molecular complet, indicii supraviețuirii generale și fără recidive, contribuind la creșterea semnificativă a indicatorului speranței la viață, reabilitarea lor fizică și socio-profesională.

FDG PET-CT IN EVALUAREA POST-TRANSPLANT A PACIENȚILOR CU BOALA HODGKIN

Cătălin Mazilu, Mirela Gherghe, Teodora Cristica, Tudor Ciprut

Departamentul PET-CT, Affidea Fundeni

INTRODUCERE: Limfoamele reprezinta cele mai frecvente afectiuni maligne hematologice care afecteaza sistemul ganglionar. Boala Hodgkin reprezinta una dintre cele mai frecvente afectiuni maligne la populatia tanara. Detectia precoce a recaderilor sau a bolii reziduale la intervale diferite dupa realizarea transplantului medular are un rol esential in stabilirea oportunitatii si stabilirii atitudinii terapeutice.

MATERIAL SI METODA: In prezentarea noastra vom incerca sa prezentam utilizarea tehnicii de Imagistica de Fuziune (PET-CT), in evaluarea posttransplant la distanta a vindecarii complete/ diagnosticul eventualelor recaderi/boli reziduale. Achizitia PET-CT s-a realizat utilizand un scanner GE Discovery IQ, la 60 de minute de la injectarea de 2-3,7 MBq/kg de 18F-FDG, cu administrarea de contrast oral in toate cazurile cu exceptia pacientilor cu antecedente alergice, utilizand scanarea de la nivelul tentoriului pana in treimea proximala a coapselor.

REZULTATE: Evaluarea PET-CT s-a realizat posttransplant pentru boala Hodgkin confirmata histopatologic, in functie de suspiciunile clinice aparute sau de solicitarile medicului curant (evaluare la distanta). 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. Pentru lotul de pacienti evaluat s-a calculat intervalul mediu intre momentul transplantului si aparitia recaderii/aparitia fixarii radiotrasorului la nivelul leziunii reziduale daca a fost cazul.

CONCLUZII: Scanarea PET-CT negativa dupa efectuarea transplantului medular reprezinta un indicator al unui interval liber de boala prelungit. Acuratetea diagnostic a PET-CT in evaluarea postterapeutica este superioara celei a CT cu substanta de contrast.

REZULTATELE TRATAMENTULUI CU RUXOLITINIB IN METAPLAZIA MIELOIDA CU MIELOFIBROZA - EXPERIENTA CENTRULUI DE HEMATOLOGIE DIN INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Ana-Maria Moldovianu, Răzvan Stoia, Radu Niculescu, Manuela Crișan, Iulia Ursuleac, Sorina Bădelița, Leny Caban, Mariana Vasilica, Mihaela Cirstea, Camelia Stăncioaica, Alexandru Bardas, Daniel Coriu

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

Metaplazia mieloda cu mielofibroza este o afectiune hematologica maligna caracterizata prin transformarea

clonala a precursorilor de celule stem hematopoietice rezultand in mielofibroza medulara si hematopoieza extramedulara.

In ultimii trei ani, in Institutul Clinic Fundeni au fost tratati cu ruxolitinib 43 de pacienti diagnosticati cu metaplazie mieloida cu mielofibroza primara sau secundara.

Pacientii au fost impartiti pe grupe de risc conform indicelui international dinamic de risc prognostic.

S-au analizat datele privind dozele de ruxolitinib administrate, necesarul transfuzional, medicatia asociata, toleranta la tratament, modificarile de doza aparute pe parcurs, complicatiile la tratament, cauzele de deces.

Aprecierea raspunsului la tratamentul cu ruxolitinib s-a facut prin urmarirea evolutiei semnelor constitutionale si a dimensiunilor splenomegaliei.

Datele obtinute din experienta clinicii noastre au fost comparate cu cele din literatura de specialitate. Desi nu exista date care sa sustina impactul ruxolitinibului in prelungirea supravietuirii pacientilor cu mielofibroza, efectele acestuia asupra simptomatologiei si splenomegaliei il recomanda ca cea mai buna optiune terapeutica disponibila pentru tratamentul simptomatic al bolii.

MICRO-RNA EXOZOMAL 19b, UN MARKER DE PREDICȚIE AL TRANSFORMĂRII RICHTER LA PACIENȚII CU LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ NAIVI LA TRATAMENT.

Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Bobe Petrushev¹, Ancuta Jurj¹, Laura Pop¹, Delia Dima¹, Ioana Rus¹, Mihnea Zdrengea¹, Angelica Dăscălescu³, Horia Bumbea⁴, Andrei Coliță⁴, Alina Tănase⁴, Anca Lupu⁴, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Bogdan Fetica², Grigore Gafencu¹, Willy Micu¹, Sonia Selicean¹, Vlad Mosoiu¹, Ciprian Tomuleasa^{1,2}

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

²Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta Cluj Napoca, Romania

³Grigore T Popa University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania

⁴Carol Davilla University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Rezultatul tratamentului leucemiei limfoide cronice (LLC) poate fi variabil. Datele citogenetice nu pot explica heterogenitatea clinică a LLC, astfel că a fost necesară caracterizare genomică detaliată a substratului molecular responsabil de aberațiile cromozomiale. LLC se poate manifesta sub forma unei limfocitoze monoclonale pre-maligne care evoluează în LLC standard, mai departe existând posibilitatea de a se produce o transformare într-un limfom de grad înalt, fenomen numit sindrom Richter. Pană în prezent, nu a putut fi validat nici un marker de prognostic al sindromului Richter. Printre multitudinea de factorii de prognostic investigați (de exemplu CD 38, aberații cromozomiale, ZAP-70, tp53), miRNA reprezintă o clasă promițătoare de markeri de predicție și de prognostic. Veziculele extracelulare bogate în miRNA au un rol important în reglarea fiziologiei celulelor tumorale de LLC. Prin urmare, prezentul studiu a analizat potențialul de prognostic al micro-RNA-urilor în cazul LLC transformate în limfoame de grad înalt refractare la orice tip de chemoterapie.

BAZELE TEORETICE ALE OPTIMIZĂRII PERSONALIZATE A TERAPIEI LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE. O ABORDARE MATEMATICĂ

Vlad Mosoiu^{1,2}, Lorand Parajdi³, Delia Dima², Adrian Trifa^{1,2}, Radu Precup³, Ciprian Tomuleasa^{1,2}

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

²Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta Cluj Napoca, Romania

³School of Differential Equations, Babes Bolyai University, Cluj Napoca, Romania

Leucemia mieloidă cronică (LMC) reprezintă un exemplu de cancer cauzat de o aberație cromozomială specifică-cromozomul Philadelphia, format prin translocarea reciprocă a materialului genetic din regiunea denumită breakpoint cluster region (BCR) (cromozomul 22) și gena Abelson (ABL) (cromozomul 9). Gena realizată prin această translocare reciprocă determină formarea unei tirozin kinaze extrem de active numită proteina BCR-ABL, care determină apariția LMC. În ultimul timp, numeroase studii au evaluat modele matematice bazate pe ecuații diferențiale pentru a reproduce dinamică procesului de hematopoieză. Similar tuturor proceselor fiziologice și morfologice, hematopoieza este un proces auto-limitat (reglat prin feed-back negativ). Prin urmare, dinamica hematopoiezei este reprezentată de ecuațiilor diferențiale cu soluții sigmoidale precum cele din modelele logistice și ecuațiile care folosesc funcții Hill. Rezultatele sunt aplicabile atunci când estimările parametrilor cinetici sunt precise. Indicatorii de patologie dezvoltăți în acest studiu pot fi folosiți

pentru planificarea și executarea tratamentului, prin conectarea cu rezultatele unor analize uzuale precum procentul de blaști BCR-ABL. Întrucât fiecărui protocol de tratament îi corespunde un rezultat în ceea ce privește costul, toxicitatea cumulată sau cantitatea de medicament folosită, studiul de față propune o formulă generală (invariabilă la numărul de medicamente folosite) care poate fi folosită pentru a optimiza protocolul. Utilizând această metodă, au fost optimizate trei protocoale: monoterapie cu imatinib și două protocoale cu mai mult de un medicament. Rezultatele sugerează faptul că terapia combinată cu mai multe medicamente este mai eficientă în ceea ce privește costul, toxicitatea și cantitatea de medicament folosită. Aceste rezultate pot reprezenta indicii valoroase cu privire la viitoarele studii clinice care să încerce să îmbunătățească tratamentul LMC.

SARCOM HISTIOCITAR - PREZENTARE DE CAZ.

Laura Mazilu, Andra Iulia Suceveanu, Doina Ecaterina Tofolean, Luminița Micu, Andreea Daniela Gheorghe

Universitatea "Ovidius" Constanța, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Constanța

Sarcomul histiocitar este o afecțiune rară, cu etiologie necunoscută, uneori asociat limfomului folicular sau leucemiei acute limfoblastice. Clinic, sarcomul histiocitar variază în funcție de organele implicate. Majoritatea pacienților prezintă simptome datorate bolii extranodale unifocale sau multifocale, care implică cel mai frecvent tractul intestinal, pielea și țesuturile moi, dar poate fi implicat orice organ, inclusiv oase, ganglioni limfatici, ficat, splină, plămân și sistemul nervos central. Afectarea solitară a ganglionilor limfatici a fost observată în mai puțin de 20% din cazuri.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 71 de ani, care se prezintă în Serviciul de chirurgie pentru dureri în etajul abdominal inferior, astenie fizică marcată, CT abdominal efectuat ambulator evidențiază doua formațiuni macronodulare intraperitoneale cu diametrul de 53/37 mm, respectiv 55/48 mm situate în fosa iliaca dreapta, tangente la o ansă de intestin subțire fata de care nu pastreaza limita de demarcatie; adenopatii cu diametru de 14/9 mm interaorticocave, iliace dr si stangi, ridicându-se suspiciunea unei formațiuni tumorale intestinale. Se intervine chirurgical practicându-se excizia formațiunii tumorale cu intenție de radicalitate oncologică, limfadenectomie iliaca și paracavala. Examen histopatologic și imunohistochimia pun diagnosticul de sarcom histiocitar, CD68 pozitiv, CD4 pozitiv, S100 slab pozitiv. Biopsia osteomedulară negativă pentru infiltrate medulare histiocitare. Ex CT preterapeutic limfonoduli cu diametrul axial minim între 9-13 mm, situați preaortic, interaortocav, retrocav și iliac primitiv bilateral; limfonoduli situați iliac extern bilateral, cu dimensiuni 15/19 și 22/42 mm de partea dreapta, ce l mai mare cu necroza centrala și între 12/16 și 17/23 mm de partea stanga. Se inițiază chimioterapie tip CHOP 6 cicluri, bilanțul imagistic evidențiază răspuns parțial. Evaluarea la 3 luni postterapeutic, arată aspect evolutiv prin progresia adenopatiilor. Se inițiază chimioterapia de linia a II-a tip ICE. Pacientul prezintă toxicitate hematologică, neutropenie grad 4 CTCAE 4.0 și renală majoră, motiv pentru care se intrerupe tratamentul. În februarie 2017 se inițiază tratament cu Ciclofosamidă 50 mg pe zi. Evaluările imagistice ulterioare evidențiază răspuns parțial al adenopatiilor abdominale, iar din punct de vedere clinic o calitate a vieții bună.

În concluzie, diagnosticul Sarcomului histiocitar este unul dificil, și se face pe baza evaluării patologice a țesutului implicat și interpretat în context clinic. Nu există un regim standard de tratament pentru pacienții cu sarcom histiocitar.

AXE CO-STIMULATORII ȘI PREZENTAREA ANTIGENULUI ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MIELOBLASTICĂ

I. Antohe^{1,2}, Angela Dăscălescu^{1,2}, Mihaela Zlei³, I. Ivanov⁴, Adriana Sireteanu⁴, Cătălin Dănăilă^{1,2}, P. Cianga⁵

1. Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa", Iași, Disciplina de Hematologie
2. Clinica de Hematologie, Institutul Regional de Oncologie, Iași
3. Departamentul de Imunofenotipare, Institutul Regional de Oncologie, Iași
4. Departamentul de Diagnostic Molecular, Institutul Regional de Oncologie, Iași
5. Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa", Iași, Disciplina de Imunologie

Introducere. Leucemia acută mieloblastică (LAM) este o neoplazie agresivă a celulei stem hematopoietice al

căru management rămâne problematic prin prisma recăderilor frecvente și al bolii refractare. Arsenalul terapeutic al LAM a fost recent îmbogățit prin emergența terapiilor moleculare țintite (ex. inhibitorii de FLT3), a noilor strategii de transplant și al imunoterapiei (inhibitorii punctelor de control imun, transferul adoptiv celular). Mai mult ca niciodată, este necesară o înțelegere aprofundată a imunobiologiei LAM pentru a identifica populațiile de pacienți care ar beneficia cel mai mult de pe urma acestor noi terapii.

Integritatea funcțională a căii MHC II (major histocompatibility complex) dependente de prezentare a antigenului și expresia de molecule co-stimulatorii din familia B7 pe mieloblaștii tumorali au fost corelate cu prognostic favorabil în LAM. Stratificarea prognostică actuală a LAM nu ia însă în calcul parametri referitori la sistemul imun al pacientului.

Material și metode. Am conceput un algoritm de investigare a expresiei componentelor căii MHC II dependente de prezentare a antigenului și a expresiei receptorilor co-stimulatori și co-inhibitori din familia B7 pe mieloblaștii tumorali.

Am examinat probe de aspirat medular de la 25 de pacienți cu LAM nou diagnosticat, netratați. A fost investigată flow-citometric expresia CD74, CLIP, HLA+DR, HLA+DM și a receptorilor B7 (CD80, CD86, CD273, CD274, CD275, CD276, B7-H4)

Rezultate și discuții. Am definit o serie de axe co-stimulatorii și co-inhibitorii alcătuite din receptori B7 exprimați pe mieloblaști și omologii lor de pe limfocitele T medulare și am investigat relevanța acestora în contextul pattern-urilor de prezentare antigenică și al factorilor prognostici standard. Rezultatele noastre preliminare au arătat că doar 2 pacienți din lot au prezentat pozitivitatea CLIP peste 10%, în vreme ce CD86, dar nu și CD80, a fost exprimat la un nivel de expresie de peste 10% pe mieloblaștii tumorali. Constelația de receptori B7 exprimați pe mieloblaștii maligni poate oferi informații valoroase privitoare la strategiile de evadare imună ale celulelor tumorale și ar putea complementa în viitor factorii clasici de prognostic.

Concluzie. Progresele în domeniul imunoprevăderii în LAM au devenit o necesitate stringentă în era imunoterapiei. O înțelegere aprofundată a rolului receptorilor B7 în LAM poate anticipa manipularea farmacologică a acestora în contextul terapiilor adoptive celulare sau al allogrefei de celule stem hematopoietice.

BOALA DE DEPOZIT A LANTURILOR USOARE: O PROVOCARE DE DIAGNOSTIC SI TERAPIE

Sorina Badeliță, Andreea Jercan*, Ruxandra Irimia*, Diana Preda*, Monica Popescu*, Didona Vasilache*, Coriu Daniel***

*Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

** Universitatea de Medicina si Farmacie "Carol Davila", Bucuresti

Boala de depozit a lanturilor usoare (BDLU) este o boala rara, cauzata de productia in exces a lanturilor kappa sau foarte rar lambda de catre o clona de plasmocite aberante fiind caracterizata prin depunerea de lanturi usoare monoclonale in diverse organe. BDLU poate afecta practic orice organ, rinichii fiind intotdeauna afectati, avand ca expresie clinica o glomerulonefrita rapid progresiva sau nefrita tubulo-interstitiala acuta. Imunofixarea pozitiva pentru lanturile kappa sau lambda este obligatorie pentru diagnosticul de certitudine. Diagnosticul diferential al BDLU trebuie sa se faca cu alte afectiuni care sunt asociate cu prezenta de proteine monoclonale: sindromul Fanconi, crioglobulinemia primara, nefropatia mielomatoasa sau amilidoza.

Va prezentam experienta unui singur centru cu 10 pacienti diagnosticati intre 2015 si 2017 cu BDLU. Pacientii au fost evaluati utilizand aceleasi investigatii folosite si in cazul diagnosticarii amiloidozei. Toate diagnosticile au fost confirmate cu ajutorul biopsiei renale.

Noua dintre pacienti au avut BDLU kappa iar un pacient a prezentat BDLU lambda. Toti au primit tratament pe baza de Bortezomib iar un pacient a efectuat ATMO.

Bortezomib –ul reprezinta principalul drog utilizat in BDLU. Un raspuns tip CR/VGPR asigura o evolutie favorabila a functiei renale. ATMO trebuie sa fie efectuat in ciuda bolii renale in stadiu avansat.

Supravietuirea globala este mai buna in BDLU comparativ cu mielomul multiplu sau cu amilidoza.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ

SESIUNE HEMATOLOGIE PEDIATRICĂ

SINDROMUL DE ELIBERARE DE CITOKINE – DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Anca Coliță

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București

Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Hematologie-Oncologie Pediatrică și Transplant Medular, București

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) reprezintă o constelație de simptome inflamatorii rezultate din creșterea nivelurilor de citokine incluzând IL-6, IFN și TNF- α , de obicei indusă de anticorpi induși terapeutic ce se leagă de receptorii celulelor T, cu activarea secundară a acestor celule. SEC este cel mai comun efect advers asociat noilor imunoterapii (bispecific T-cell engagers (blinatumomab), chimeric antigen receptors (CAR)T-cells (CART-19) sau anticorpi monoclonali (rituximab). Simptomele pot varia ca intensitate de la ușoare, similare cu cele din viroze până la foarte severe precum insuficiență multiorganica și deces. Debutul și severitatea simptomelor depind de tipul agentului și de nivelul activării imune celulare dar și de factori precum tipul patologiei, masa tumorală, doză de celule T.

SEC poate fi deasemenea asociat cu elemente prezente și în sindromul de activare macrofagica/limfohistiocitoza hemofagocitara (HLH) iar fiziopatologia acestor sindroame pot avea suprapuneri.

Cele mai comune manifestări clinice a SEC includ febra \pm frison, astenie, fatigabilitate, anorexie, mialgii, artralгии, greață, vărsături, cefalee etc. Tabelul 1 evidențiază simptomele tipice la nivelul diferitelor sisteme/organe.

Tabel 1. Aspecte clinice ale SEC

Organe și Sisteme	Simptome
Constituțional	Febra (semn distinctiv) \pm frison, astenie, fatigabilitate, anorexie, mialgii, artralгии
Tegumente	Erupecie
Gastrointestinal	Greață, vărsături, diaree
Respirator	Tahipnee, hipoxemie
Cardiovascular	Tahicardie, hipotensiune, hipertensiune, creșterea debitului cardiac (inițial), scăderea debitului cardiac (tardiv)
Coagulare	Creșterea nivelurilor D-dimeri, hipofibrinogenemia \pm sângerare
Renal	Creșterea retenției azotate
Hepatic	Creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie
Neurologic	Cefalee, modificări ale statusului mental, confuzie, delir, afazie, halucinații, tremor, tulburări ale mersului și al coordonării

Nivelurile circulante de citokine pot servi ca potențiali biomarkeri pentru diagnostic și pentru determinarea severității SEC dar există câteva limitări, pentru că necesită teste certificate ce nu sunt încă disponibile în majoritatea spitalelor iar corelarea nivelurilor de citokine cu severitatea SEC este încă neclară. Sunt raportate câteva corelații între nivelul semnificativ crescut al feritinei și SEC dar valoarea de cut-off a feritinei nu este încă stabilită. Creșterea nivelurilor IL-6 este un puternic predictor a SEC, nivelul IL-6 precedând creșterea PCR, însă măsurarea nivelului IL-6 în timp real nu este încă disponibilă în majoritatea spitalelor. Proteina C reactiva (PCR) reprezintă un reactant de fază acută sintetizat de ficat ca răspuns la creșterea nivelului IL-6. Testul de determinare al PCR este rapid, necostisitor și disponibil în majoritatea spitalelor, nivelul PCR \geq 200mg/L fiind asociat SEC cu o sensibilitate și specificitate bună. PCR poate fi deasemenea crescut în cadrul infecțiilor.

Managementul SEC include: metodele paraclinice de excludere a infecțiilor sau altor cauze, reechilibrare hidroelectrolitica și vasopresoare, antipiretice, antibioterapie cu spectru larg, suplimentare cu oxigen,

tocilizumab +/- corticosteroizi.

EFECTELE TRATAMENTULUI CU ANTRACICLINE LA NIVEL CARDIAC ÎN LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ LA COPIL

Radu Letiția¹², Giorghiu Ioana¹³, Oprescu Alina⁴, Dorobanțu Dan⁴, Beldiman Andra², Bica Ana-Maria², Zaharia Cristina¹², Safta Mihaela¹², Serbănică Andreea¹², Constantinescu Ileana¹², Dima Ileana², Popescu Bogdan¹⁴, Arion Constantin¹², Coliță Anca¹²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București

² Institutul Clinic Fundeni, București

³ Spitalul Clinic de Copii "V.Gomoiu", București

⁴ Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. C.C.Iliescu", București

INTRODUCERE: Leucemia acută limfoblastică (LAL) este cea mai frecventă malignitate în copilărie. Antraciclina (AC), folosită des în tratamentul standard, sunt responsabile de tipul I de cardiotoxicitate, cauzată de afectare celulară directă asupra miocitelor, ischemie datorată efectelor vasoactive, trombogeneză, interferare cu canalele transmembranare și inflamare a miocardului. Cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie poate fi acută, precoce sau tardivă, manifestată clinic prin disfuncție contractilă miocardică și/sau tulburări de ritm. În prezent, gold standardul de diagnosticare a cardiotoxicității este ecocardiografia seriata. Biomarkerii cardiaci reprezintă o alternativă, fiind neinvazivi și operator independenți.

OBIECTIVE: Scopul studiului este de a monitoriza nivelul de troponina I (TnI) și al proteinei de legare a acizilor grași (H-FABP) și de a determina rolul ecografiei convenționale și tissue-doppler imaging (TDI) în detecția cardiotoxicității acute și precoce la pacienții pediatrici cu LAL, tratați conform chimioterapiei standard.

MATERIALE ȘI METODE: Acest studiu prospectiv a început în februarie 2015 în departamentul nostru, după ce a fost aprobat de Comisia de Etică a Institutului Clinic Fundeni. Am înrolat pacienții cu vârsta între 1 și 18 ani, nou-diagnosticați cu LAL și tratați conform protocolului BFM-ALL IC 2002. Probe pentru analiza biomarkerilor au fost obținute la diagnostic, o oră după prima administrare de doxorubicină, înainte și la o oră după ultima administrare de AC, precum și la un an de la diagnostic. O evaluare ecocardiografică completă, inclusiv TDI, s-a realizat la diagnostic, la sfârșitul curei de reinducție și la un an de la diagnostic. Am urmărit parametri de funcție sistolică globală (fracție de ejecție-FEVS, integrală viteza timp -VTI, excursia inelului tricuspidian-TAPSE), de funcție diastolică (viteză de umplere precoce-E, viteză de umplere tardivă-A, timp de decelerare-TDE, timp de relaxare isovolumetrică-TRIV), dar și de contractilitate longitudinală în peretele lateral al ventriculului drept (SVD), peretele septal al ventriculului stâng (SS) și peretele lateral al ventriculului stâng (ŞL). Analiza statistică s-a realizat cu SPSS Statistics 24, considerând $p > 0,05$ o valoare cu semnificație statistică.

REZULTATE: Între februarie 2015 și august 2017, 38 pacienți au finalizat protocolul studiului: 16F și 22M; 21p 1-5 ani și 17p 6-16 ani, 7p LAL-T și 31p LAL-B, 10p TEL-AML1, 3p E2A-PBX1 și 1p BCR-ABL1; 34p cu răspuns bun la prednison și 4p cu răspuns nefavorabil. Încadrarea pe grupe de risc: 17p standard, 15p intermediar și 6p înalt. Am observat o diferență semnificativă între TnI înainte și după ultimă doză de AC, cu o creștere marcată între valoarea de la debut și ultima administrare de doxorubicină. Corelația între TnI și doza cumulată de AC a fost pozitivă, dar slabă. Analiza H-FABP a arătat modificări nesemnificative în toate cele 5 puncte. Rezultatele legate de funcția sistolică: FEVS nu a fost modificată după tratament; TAPSE și VTI/LVOT au prezentat modificări pe parcursul terapiei, doar VTI/LVOT a revenit la valorile inițiale, ambele nefiind dependente de doză; SVD a scăzut după tratament și a rămas scăzută, necorelată cu doza de AC; ŞL și SS au scăzut după terapie și au revenit la nivelurile pre-tratament, corelat cu doza. La pacienții cu o scădere a FEVS mai mare de 5% între diagnostic și un an mai târziu, s-a detectat SVD semnificativ mai scăzută la un an de la debut și SS de la sfârșitul tratamentului. Disfuncția diastolică a fost evidențiată prin declinul E și TRIV după chimioterapie, cu revenirea la valorile inițiale la câteva luni. Modificările TDE și A nu au fost semnificative statistic. Nu am obținut corelații pozitive între caracteristicile hematologice și parametrii ecocardiografici, dar și biomarkerii.

CONCLUZII: În acest studiu, valorile TnI s-au corelat cu administrarea de doxorubicină, în timp ce H-FABP nu pare a fi util în detectarea sau monitorizarea cardiotoxicității induse de AC, motiv pentru care am decis întreruperea evaluării acestui biomarker. Deși nu am întâlnit manifestări clinice ale afectării cardiace, diverse grade de disfuncție sistolică și/sau diastolică au fost descoperite la pacienții noștri. Injuria subclinică este dificil de evidențiat cu metode standard, fiind necesare tehnici mai sensibile, precum TDI. Este obligatorie evaluarea

cardiacă a pacienților înaintea începerii chimioterapiei, dar și la supraviețuitori, pentru a-i identifica pe cei la risc de a dezvolta afectare miocardică. Mai multe studii prospective sunt necesare.

ENTEROCOLITA NEUTROPENICĂ – FACTORI DE RISC ȘI PROGNOSTIC; EXPERIENȚA INSTITUTULUI CLINIC FUNDENI

Cristina Zaharia, Ana Maria Bâca, Letiția Elena Radu, Mihaela Safta, Oana Rizea, Andreea Șerbanică, Andra Beldiman, Anca Coliță

Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, București

Introducere: Enterocolita neutropenică (EN) este o complicație severă cu potențial fatal la pacienții neutropenici care afectează cel mai frecvent cecumul dar se poate extinde la nivelul întregului colon. EN apare mai ales la pacienții imunocompromisi care urmează chimioterapie pentru diverse afecțiuni maligne precum leucemia acută limfoblastică dar și în anemia aplastică idiopatică (ĂĂ) forma severă.

Scop: Evaluarea incidentei EN într-un singur centru, factorii de risc asociați, planul de tratament și prognosticul.

Metode: Au fost incluși în studiu toți pacienții diagnosticați cu EN în Institutul Clinic Fundeni în intervalul Ianuarie 2015 – Ianuarie 2017. Diagnosticul a fost stabilit în urma simptomatologiei, investigațiilor imagistice și analizelor de laborator. La toți pacienții a fost efectuat screening bacteriologic (tampon rectal, exudat nazală și faringian, urocultura). Pentru urmărire au fost utilizate valorile proteinei C reactive (CRP).

Rezultate: În intervalul Ianuarie 2015 și Ianuarie 2017 au fost diagnosticați cu EN 9 pacienți pediatrici: 6 pacienți cu LAL și 3 pacienți cu ĂĂ. Incidenta EN a fost de 0.36% la pacienții cu LAL (1629 internări în 2 ani), și de 1.88% la pacienții cu ĂĂ (159 internări în 2 ani). La pacienții cu LAL predominanța a fost masculină (F:M=2:4), vârsta mediană 8 ani (limite între 3 ani și 13 ani); 5/6 pacienți au primit Citarabina conform protocolului de chimioterapie, la un pacient s-a efectuat iradiere corporală totală (TBI) în asociere cu Ciclofosfamida. La pacienții cu ĂĂ predominanța a fost tot masculină (F:M=1:2), vârsta mediană 14 ani. La 5/6 pacienți cu LAL era prezentă neutropenia la momentul apariției simptomatologiei (între ziua 6 și ziua 19 postchimioterapie). Toți pacienții cu ĂĂ erau profund neutropenici la momentul diagnosticului, simptomatologia apărând în primele 2 luni de la diagnostic în 2 cazuri, iar în celălalt caz simptomatologia a debutat în ziua 6 după inițierea regimului de condiționare (Thiotepa, Melphalan, Fludarabina) pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH). În 7/9 cazuri pacienții au primit nutritive parenterale, toți pacienții au primit perfuzii de hidratare și antibioterapie cu spectru larg (cea mai utilizată combinație a fost Meropenem-Linezolid ± Tigeciclina). Screeningul bacterian a fost negativ la 3/9 pacienți, restul au prezentat diverse colonizări: 3/9 au avut Enterococ VRE, 1/9 a avut E. Coli ESBL+, 1/9 a avut Enterobacter ESBL+, Klebsiella CARBA+ și Clostridium, 1/9 a avut Clostridium difficile, Adenovirus și Rotavirus. Investigațiile imagistice au constatat în ecografie abdominală±CT abdominal. La 8/9 pacienți ecografia a arătat îngroșări la nivelul mucoasei cecumului cu variații între 6 și 23 mm. Valorile CRP au fost crescute la toți pacienții, cu valori între 21 și 267 mg/l la momentul apariției simptomatologiei. Doi dintre pacienți au avut evoluție nefavorabilă: unul dintre pacienți a necesitat intervenție chirurgicală de urgență pentru apendicită acută și peritonită, urmate de complicații respiratorii și metabolice severe care au condus la deces; celălalt pacient a prezentat perforație intestinală cu șoc septic și ulterior deces. Ceilalți 7 pacienți au avut evoluții favorabile, cu remiterea simptomelor și normalizarea testelor inflamatorii și modificărilor de la nivelul mucoasei intestinale.

Concluzii: EN este o complicație cu evoluție potențial fatală la pacienții neutropenici care primesc chimioterapie pentru diverse malignități sau la pacienții cu ĂĂ severă. Planul de tratament trebuie să include hidratare intensiva, nutritive parenterale și antibioterapie cu spectru extins. Factori de prognostic posibil nefavorabil sunt sexul masculin, colonizarea cu bacteria multirezistentă, administrarea de citarabina și TBI. În cazul apariției perforației intestinale, evoluția este nefavorabilă. Durerea abdominală însoțită de febră la pacienții neutropenici trebuie să ridice suspiciunea unei EN și măsurile de tratament trebuie instituite imediat.

SECTIUNEA HEMATOLOGIE CLINICA SESIUNE POSTERE

REZULTATELE TERAPEUTICE ALE PACIENTILOR CU MIELOM MULTIPLU RECAZUT SI REFRACTAR.

Hortensia Ioniță, Despina Calamar Popovici, Claudiu Ioniță, Maria Iordache, Mihai Ioniță, Dacian Oros, Cristina Sorica, Miruna Samfireag, Ioana Ioniță

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Departamentul de Hematologie, Timișoara

Introducere. Mielomul multiplu (MM) este o afecțiune malignă cu celule plasmatică, caracterizată prin infiltrarea plasmatică a măduvei osoase și este asociat cu un nivel crescut al proteinelor monoclonale în sânge și/sau urină. Descoperirea de noi medicamente cu activitate anti-tumorală semnificativă a îmbunătățit considerabil supraviețuirea pacienților cu MM.

Scop. Evaluarea retrospectivă a rezultatelor terapeutice a combinației bortezumib, doxorubicin și dexamethasone (PAD) în tratamentul pacienților cu mielom recăzut/refractor.

Pacienți și metode. 55 pacienți au fost tratați în medie cu cinci cicluri PAD pentru 28 zile (1-8). Bortezumib s-a administrat la 1.3 mg/m² (zilele 1, 4, 8,11), doxorubicin la 9 mg/m² (zilele 1-4) și dexamethasone 20 mg po (zilele 1-4, 8-11).

Rezultate. 53 pacienți au fost evaluați pentru eficacitatea tratamentului, 59% au avut boală refractară și 41% au recidivat. Vârsta medie a fost de 63 ani (39-73), 56% au fost de sex masculin, 44% de sex feminin. Timpul mediu de la diagnostic a fost de 16 luni (2-98) și numărul mediu a terapiilor de primă linie a fost 1 (1-3). 70% au primit chimioterapie convențională, 15% Alkeran și Dexamethason și 15% au fost autogrefați. Rata globală de răspuns a fost de 60%, 30% din pacienți efectuând un răspuns complet, 25% un răspuns parțial foarte bun, 24% răspuns parțial. Boală stabilă a fost observată la 21%. Cele mai frecvente efecte toxice de gradul 3-4 au fost neutropenie 11%, trombocitopenie 15%, anemie 11%, infecții 13%, neuropatie periferică 8% și tulburări gastrointestinale 5%.

Concluzii. Combinația de bortezumib, doxorubicin și dexamethasone este bine tolerată la pacienții cu MM recăzut și refractor.

IMPACTUL AFECTARII RENALE LA PACIENTII DIAGNOSTICATI CU MIELOM MULTIPLU.

Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Monica Pescaru¹, C. Jinca¹, Ruxandra Steflea², C. Tiplea¹, Hortensia Ioniță¹

¹University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara, Hematology Department

²Emergency Children Hospital Louis Turcanu Timișoara

Introducere:

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie clonală a celulei B caracterizată prin acumularea plasmocitelor maligne în măduva osoasă, proces ce duce la apariția anemiei, insuficienței renale și leziunilor litice. Incidența afectării renale rămâne în continuare crescută la pacienții diagnosticați cu MM în ciuda noilor terapii.

Metode:

Studiul include 80 de pacienți diagnosticați cu MM în perioada ianuarie 2011 și ianuarie 2016 care au prezentat afectare renală. O primă analiză a vizat estimarea incidenței de apariție a insuficienței renale în funcție de tipul terapiei de primă linie precum și de tipul imunoglobulinei monoclonale secretate.

Rezultate:

Vârsta medie la diagnostic a fost de 64 de ani cu o preponderanță a sexului feminin (61%). Supraviețuirea medie globală a fost de 37 de luni în timp ce supraviețuirea fără progresie de boală a fost de 6,8 luni. O analiză detaliată a evidențiat o relație între schema terapeutică administrată în prima linie și incidența apariției afectării renale: majoritatea pacienților (57%) care au dezvoltat insuficiența renală, au urmat tratament conform protocolului VAD, fiind urmați de cei tratați cu Bortezumib și Dexametazonă (31%) și Alkeran cu Dexametazonă (12%). O altă analiză a evidențiat o relație între afectarea renală și tipul componentului monoclonal secretat. Afectarea renală a apărut mai frecvent în cazul MM cu secreție de IgG (53%) urmata de forma cu secreție de IgA (43%) și

de MM cu secreție de IgM (6%).

Concluzie:

În ciuda noilor terapii utilizate în MM, acesta rămâne în continuare o boală incurabilă. Noile terapii contribuie însă la îmbunătățirea prognosticului. Pacienții diagnosticați cu MM care au dezvoltat afectare renală în urma tratamentului au prezentat o supraviețuire globală scăzută. Mai mult, acest studiu releva că incidența de dezvoltare a insuficienței renale este mai crescută atât în cazul formelor cu secreție de IgG dar și la pacienții care au urmat terapie de primă linie conform protocolului VAD.

ANALIZA FACTORILOR CARE INFLUENȚEAZĂ SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR NOU DIAGNOSTICAȚI CU MIELOM MULTIPLU.

Ema Budai¹, Ioana Ioniță¹, Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Monica Pescaru¹, Martha Ifroșe², Miruna Samfireag², C. Tiplea¹, M. Theodosiou², Hortensia Ioniță¹.

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara

² Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Departamentul de Hematologie, Timișoara, România

Introducere. Mielomul multiplu (MM) este o boală cu o incidență în continuă creștere și se caracterizează prin proliferarea malignă a celulelor plasmocitare derivate dintr-o singură clonă, care invadează măduva osoasă. În ciuda noilor agenți introduși, supraviețuirea este influențată de tipul și gradul de afectare inițială al pacienților.

Scop. În acest studiu scopul a fost să analizăm factorii care influențează supraviețuirea pacienților nou diagnosticați cu MM pentru a stabili gradul de încărcare tumorală și implicata rată de progresie, de extindere a bolii și durata medie de supraviețuire.

Metoda. Am efectuat un studiu analitic retrospectiv pe un lot de 192 de pacienți diagnosticați cu MM în perioada 2006-2016. Stadializarea bolii și tratamentul au fost stabilite după colectarea datelor clinice, biologice, hematologice, imunologice și imagistice.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților la diagnostic a fost de 60 ani (interval 42-78 ani), distribuția pe sexe aproape egală, cu o supraviețuire mai lungă remarcată la sexul masculin. Au fost diagnosticați în stadiul III de boală, 48% din pacienți, acesta fiind unul din parametrii cu rol prognostic negativ. Leziunile litice osoase s-au întâlnit la 62% din pacienți. Analiza aspiratului medular releva plasmocite peste 60% la 42% din pacienți, fiind o categorie cu impact prognostic nefavorabil, iar 36 din pacienți au prezentat morfologie plasmoblastică. Beta 2 microglobulina la valori sub 3.5 g/dl a relevat supraviețuire mai lungă la pacienți ($p=0.04$), fiind un factor de prognostic negativ independent. Valori ale creatininei serice peste 2mg/dl au avut 28% din pacienți cu o supraviețuire medie de 12 luni. Un procent de 26% au avut nivele ale albuminei serice sub 3.5g/dl, lucru care se corelează cu un prognostic nefavorabil. Creatinina peste 2mg/dl în asocieră cu plasmocite peste 60% influențează semnificativ supraviețuirea (11 luni). Nivelul crescut de beta 2 microglobulina și scăzut de albumina se remarcă la un număr de 12 cazuri ($p=0.002$). Majoritatea pacienților au prezentat anemie (77.08%) dar nu a fost un factor predictiv individual. Supraviețuirea medie a întregului lot a fost de 33 luni reprezentată prin curbe Kaplan-Meier. Combinația între ISS și Fish poate fi folosită pentru stratificarea grupelor de risc. Acestea includ următorii markeri: beta 2 microglobulina serică, albumina serică, t(4;14) 17p13 și 1q21 prin Fish. Folosind aceste combinații, pacienții cu risc crescut vor supraviețui mai puțin de 2 ani, în ciuda noilor agenți.

Concluzii. Încadrarea în grupele de risc și analiza parametrilor au importanță deosebită în evaluarea prognosticului și pentru îmbunătățirea supraviețuirii. Combinația factorilor de prognostic independenți, furnizează mai multe informații decât oricare factor luat individual.

SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU MIELOM MULTIPLU RECĂZUT.

O. Potre¹, Cristina Sorica¹, Monica Pescaru¹, C. Jinca¹, Ruxandra Steflea², C. Tiplea¹, Hortensia Ioniță¹

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Departamentul de Hematologie

² Spitalul Clinic de Urgență pentru copii Louis Turcanu Timișoara

Introducere

Deși s-au efectuat numeroase progrese în sfera terapiei în Mielomul multiplu (MM), curabilitatea acestei boli rămâne în continuare o provocare pentru cercetătorii în domeniu. Noile terapii bazate pe inhibitori de proteozomi au determinat o îmbunătățire a prognosticului.

Material si Metode

Am realizat un studiu restrospectiv pe un lot de 77 de pacienți diagnosticați cu MM în perioada martie 2011- martie 2016 în Clinica de Hematologie Timișoara. Dintre aceștia, 45 (58,44%) au prezentat recădere după prima linie de terapie. Schema terapeutică de primă linie a vizat administrarea de Bortezomib sau Alkeran în asociere cu Dexametazonă. Pentru terapia de linia a 2-a s-a optat pentru administrarea de Bortezomib în asociere cu Dexametazonă.

Rezultate

Vârsta medie la diagnostic a fost de 62 ani cu o preponderență a sexului masculin (73%). Supraviețuirea globală medie a fost de 48,6 luni iar supraviețuirea medie fără progresie de boală a fost de 7,3 luni. Schema de terapie administrată în prima linie a influențat atât supraviețuirea globală cât și supraviețuirea medie fără progresie de boală. Din totalul de pacienți, 54 (70,1%) au urmat tratament cu Bortezomib în asociere cu Dexametazonă, în timp ce 23 (29,9%) au urmat tratament cu Alkeran și Dexametazonă. Pacienții care au urmat tratament cu Bortezomib au prezentat o supraviețuire globală medie de 42,5 luni în timp ce în cazul celor la care s-a administrat Alkeran aceasta a fost de doar 28,3 luni. În ceea ce privește supraviețuirea medie fără progresie de boală, aceasta a fost de 6,4 luni la pacienții tratați cu Bortezomib comparativ cu 5,1 luni la cei care au urmat tratament cu Alkeran. Din totalul de 54 de pacienți tratați cu Bortezomib în asociere cu Dexametazonă în prima linie, 28 (51,85%) au prezentat recădere de boală în timp ce în cazul celor la care s-a administrat Alkeran cu Dexametazonă (23), recăderea a survenit la 17 (73,91%) dintre ei. La pacienții care au prezentat recădere de boală s-a administrat Bortezomib în asociere cu Dexametazonă, rata de obținere a răspunsului complet fiind scăzută (28,7%), majoritatea prezentând boală progresivă (57,6%) sau deces (13,7%).

Concluzii

Supraviețuirea pacienților diagnosticați cu MM este în continuare redusă, în ciuda progreselor terapeutice actuale, ea fiind influențată atât de tipul de tratament cât și de răspunsul la acesta.

LIMFOMUL HODGKIN DE LA DIAGNOSTIC LA TRATAMENT. PREZENTARE DE CAZ.

¹*Cristina Sorica, ¹O. Potre, ¹Monica Pescaru, ¹Diana Lighezan, ¹Ema Budai, ²Miruna Samfireag,*

²*Ioana Pascu, ²Marta Ifrose, ¹Hortensia Ioniță*

¹Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara

²Spitalul clinic municipal de Urgență Timișoara, Clinica de Hematologie

Introducere

Managementul limfomului Hodgkin (LH) este un proces de dezvoltare, cercetătorii în domeniu efectuând numeroase studii pentru a identifica factorii care influențează evoluția bolii și tipul de răspuns la tratament.

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta în vârstă de 46 ani s-a prezentat în 2013 în serviciul de urgență cu dureri abdominale. Pacienta nu prezenta istoric de boala hematologică.

La examinarea pacientei se decelează sindrom febril recurent, transpirații preponderent nocturne, astenie, fatigabilitate.

Hemoleucograma și frotiul sangvin nu au evidențiat modificări semnificative. Testele de coagulare au fost în limite normale. Pacienta a prezentat un VSH de 70 mm/h. Efectuează CT torace, abdomen și pelvis care decelează masa tumorală retroperitoneală de 8,5/6,5 cm și multiple adenopatii în abdomen și pelvis. Se practică laparotomie exploratorie în Clinica de Chirurgie și se prelevează biopsie dintr-un ganglion din fosa iliaca. Examenul histopatologic coroborat cu testele imunohistochimice orientează diagnosticul către LH forma cu scleroză nodulară stadiul IIIB, pacienta fiind îndrumată în Clinica de Hematologie. Aspiratul medular nu evidențiază semne de infiltrare. S-a inițiat tratament conform protocolului ABVD și a efectuat 5 cicluri. La reevaluarea prin PET-CT s-a decelat progresia bolii și s-a inițiat o a doua linie de tratament conform protocolului BEACOPP efectuând 8 aplicații, cu obținerea unui răspuns slab. Ulterior se decide inițierea terapiei cu Brentuximab Vedotin efectuând 16 aplicații până în prezent. Evaluarea prin PET-CT din iunie 2017 evidențiază o remisiune parțială.

CONCLUZII

Deși s-au făcut numeroase progrese în ceea ce privește terapia în LH, aceasta fiind considerată o boală cu un grad înalt de curabilitate, există o serie de cazuri care se dovedesc a fi refractare la noii agenți.

IMPACTUL CERULOPLASMINEI SI EXPRESIEI BCL-2 ASUPRA RASPUNSULUI LA TRATAMENT SI SUPRAVIETUIRII PACIENTILOR DIAGNOSTICATI CU LIMFOM HODGKIN. EXPERIENTA UNUI SINGUR CENTRU.

Monica Pescaru¹, Cristina Sorica¹, O. Potre¹, C. Jinca¹, Ruxandra Steflea², C. Tiplea¹, Hortensia Ioniță¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Departamentul de Hematologie

²Spitalul Clinic de Urgență pentru copii Louis Turcanu Timișoara

Introducere:

In ultimii ani, s-a inregistrat o evolutie in diagnosticul si tratamentul limfomului Hodgkin (LH). Exista totusi, factori cum ar fi nivelul crescut de ceruloplasmina si expresia bcl-2 care au dovedit a avea un impact negativ asupra prognosticului acestei boli.

Material si metoda:

Au fost analizate foile de observatie a 108 pacienti diagnosticati cu LH in perioada ianuarie 2011- ianuarie 2016 in Clinica de Hematologie Timisoara. Toti pacientii au prezentat nivele crescute ale ceruloplasminei si expresia bcl-2 la diagnostic. Imunohistochimia efectuata la diagnostic a pus in evidenta expresia bcl-2 si nivelele crescute de ceruloplasmina. Toti pacientii au urmat terapie de prima linie conform protocolului ABVD. Pentru evaluarea raspunsului la tratament s-a efectuat PET-CT.

Rezultate:

Varsta medie la diagnostic a fost de 42 de ani, cu preponderenta sexului masculin (73%). Supravietuirea medie globala a fost de 32 de luni si supravietuirea medie fara progresie de boala a fost de 14 luni. Raspunsul global a fost de 92,4% cu o rata de 39,8% de obtinere a raspunsului complet si 52,6% a raspunsului partial. La finalul monitorizarii, 66 de pacienti sunt in viata dintre care 28 in remisiune completa si 38 au recazut.

Concluzii:

Datele din literatura demonstreaza ca expresia bcl-2 si nivelul crescut de ceruloplasmina au un impact negativ asupra prognosticului in LH, fapt confirmat si de acest studiu.

LIMFOMUL NON-HODGKIN PRIMAR MEDIASTINAL. DIAGNOSTIC SI ABORDARE TERAPEUTICA. CAZ CLINIC

¹O. Potre, ¹Cristina Sorica, ¹Monica Pescaru, ¹Diana Lighezan, ¹Ema Budai, ²Miruna Samfireag,

²Ioana Pascu, ²Marta Ifrose, ¹Hortensia Ioniță

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș”, Timișoara

²Spitalul clinic municipal de Urgență Timișoara, Clinica de Hematologie

INTRODUCERE

Limfomul non-Hodgkin primar mediastinal, o forma de limfom cu originea in timus, prezinta o entitate distincta, cu caracteristici morfologice unice si o expresie genica moleculara asemanatoare limfomului Hodgkin forma cu scleroza nodulara.

PREZENTARE DE CAZ

Pacient in varsta de 25 ani, fara antecedente peronale patologice semnificative, este investigat in Clinica de Gastroenterologie in octombrie 2016 pentru dureri in etajul abdominal superior cu iradiere posterioara, accentuate de consumul excesiv de alcool. Anamnesic se deceleaza tuse seaca refractara la tratament conservator si dispnee.

Investigatiile biologice nu evidentiaza modificari semnificative. Consultul urologic exclude prezenta unei obstructii. Ecografia abdominala nu evidentiaza modificari. Examinarea CT releva prezenta unei mase tumorale cu diametru de 11/9 cm la nivelul lobului pulmonar stang. Se practica biopsie din formatiunea tumorala iar examenul histopatologic (HP) coroborat cu testele imunohistochimice (IHC) pledeaza pentru LNH difuz cu celula mare B. Este indrumat in Clinica de Hematologie unde se stadializeaza IVBx si se initiaza tratament conform protocolului R-CHOP totalizand un numar de 6 aplicatii. Reevaluarea prin CT de la finalul tratamentului evidentiaza progresia bolii, cu o usoara crestere in dimensiuni a masei tumorale. Se repeta biopsia din formatiunea tumorala, examenul HP si IHC reconfirmand diagnosticul. Se decide initierea radioterapiei, totalizand un numar de 20 de sedinte. Ulterior examenul CT releva progresia bolii cu infiltrare renala si pancreatica. Se initiaza a doua linie de chimioterapie conform protocolului ESHAP, pacientul efectuand o aplicatie pana in prezent, bine tolerata.

CONCLUZII

Desi LNH primar mediastinal este mai comun in randul femeilor, el poate aparea si la barbati. Este o limfoproliferare cu un grad de agresivitate inalt, prognosticul fiind rezervat datorita raspunsului slab la prima linie de chimioterapie si ratei de recadere crescute. Particularitatea acestui caz nu este legata doar de faptul ca pacientul este un barbat tanar ci si de gradul ridicat de rezistenta la tratament.

SINDROMUL SARCOIDOZA-LIMFOM, SIMILITUDINI ÎN AFECTARE, DIFICULTĂȚI ÎN DETERMINAREA EXTENSIUNII TUMORALE. PREZENTARE DE CAZ.

Victor Tomacinschii^{1,2}, Natalia Sporîș^{1,2}, Vasile Musteață^{1,2}, Iulia Colesnic², Nina Sghibneva^{1,2}, Elena Covalschi^{1,2}

1. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
2. I.M.S.P. Institutul Oncologic, Clinica Hematologie, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Sarcoidoza reprezintă o patologie sistemică de geneză neclară, ce afectează adulții tineri și de vârstă medie. (1) Asocierea sarcoidozei cu maladiile limfoproliferative cronice a fost descrisă sporadic pe parcursul secolului XX. Lucrarea care pune baza acestui sindrom este cea a lui Hans Brincker din 1986, ce realizează analiza a 17 cazuri în care s-a atestat coexistența sarcoidozei cu alte tumori limfoproliferative maligne, atribuind totodată și numele sindromului de asociere. (2) Având în vedere coexistența destul de rară, studii populaționale privind incidența acestei asocieri în populație nu sunt publicate. Frecvența raportată de asociere a limfoamelor la pacienții cu sarcoidoza este cu 5,5-11 ori mai înaltă decât în populația generală. (3) Se descriu 3 tipuri de asociere a sindromului sarcoidoza-limfom. Primul tip este cel clasic, primar descris de Brincker, ce se caracterizează prin debutul limfomului după luni sau ani după apariția sarcoidozei; Al doilea tip descrie apariția sincronă a sarcoidozei cu limfomul, în care intervalul dintre apariția sarcoidozei și diagnosticarea limfomului, și viceversa, nu depășește 12 luni. (4) Al treilea tip descris este caracterizat prin apariția sarcoidozei la un interval de 12 luni și mai mult de la diagnosticarea limfomului. (5) Scopul acestui articol este prezentarea unui caz clinic unde a fost depistată asocierea acestor 2 entități nozologice.

Prezentarea cazului: Prezentăm cazul unei paciente de 50 ani, din mediul rural, cu anamneză heredocolaterală necomplicată, care în luna noiembrie 2015 observă apariția unor formațiuni eritematoase, de tip eritem nodos, pe pielea antebrațului și gambelor bilateral asociate cu subfebrilitate, fiind referită către medicul ftiziopulmonolog cu suspecția de tuberculoză a pielii. După efectuarea examenului histologic al formațiunii eritematoase în asociere cu datele obținute la examinările imagistice a fost stabilit diagnosticul: Sarcoidoza a pielii și a ganglionilor limfatici hilari bilateral. Stadiu radiologic I (după Scadding). (diagnostic reconfirmat la revizuirea ulterioară a preparatelor în legătură cu diagnosticarea limfomului). A fost administrată corticoterapie cu Prednisolon 20 mg per os, timp de 3 luni, cu scăderea treptată a dozei până la suspendarea completă a corticoterapiei în decembrie 2016, cu obținerea remisiunii complete a sarcoidozei. Este solicitată consultația hematologului în luna mai 2017 în legătură cu apariția apariția adenopatiilor periferice asociată cu subfebrilitate(37,2-37,5oC) și transpirații pronunțate. Este luată decizia de a efectua biopsia ganglionului limfatic, la care obținem concluzia imunohistologică: Aspectul histopatologic cu testele IHC susțin diagnosticul de Limfom malign non Hodgkin cu celula mare B. O adevărată provocare pentru noi a fost determinarea zonei de răspândire a limfomului. În urma examinărilor clinice și instrumentale(CT, USG) s-au determinat adenopatii tumorale în zonele cervico-supraclaviculare bilateral, axilare bilateral, ggl.(ganglionii limfatici) ai hilului pulmonar bilateral cu extindere în țesutul pulmonar bilateral, ggl. ai hilului hepatic și ggl. retroperitoneali. Implicarea ggl. hilului pulmonar cu extinderea în ambii pulmoni, putea reprezenta atât zona de afectare tumorală cât și o recidivă a sarcoidozei. O biopsie a ggl ai hilului pulmonar putea determina geneza limfadenopatiei, însă pacienta a refuzat-o categoric. Prin consult comun cu medicul ftiziopulmonolog s-a luat decizia(în limita metodelor existente în republică) dozarea Enzimei de conversie a angiotenzinei(ECA). ECA s-a dovedit a fi în limite normale – 27 U/L(N=12-68 U/L), astfel convențional s-a hotărât ca adenopatiile hilare cu implicare pulmonară sa fie tratate ca zone afectate de către limfom.

Concluzie: Cazul prezintă interes prin faptul că descrie prezența la pacientă a unei entități rare și încă destul de controversate, Sindromul Sarcoidoza-Limfom. La fel, prezintă un moment de dilemă diagnostică, având în vedere suprapunerea zonelor de afectare a celor două patologii, iar privarea de posibilitatea diferențierii histologice a genezei limfadenopatiei a limitat posibilitatea de manevră diagnostică. Datele literaturii arată că nici măcar utilizarea PET-CT cu traserul clasic 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) nu poate face diferență între cele 2 entități, ambele având o activitate metabolică similară. În diferențiere este posibilă utilizarea PET-CT cu

L-[3-18F] α -metiltirozină (FAMT) în calitate de radiotrasor, care se acumulează în cazul leziunilor tumorale, însă nu se acumulează /are acumulare foarte scăzută în cazul leziunilor inflamatorii cum este sarcoidoza. (6)

CARACTERIZAREA CONTIGUITĂȚII ANATOMICE A UNUI LIMFOM OSOS DIFUZ CU CELULE B MARI PRIN SECVENȚIERE DE NOUĂ GENERAȚIE.

Bobe Petrushev¹, Laura Pop¹, Ancuta Jurj¹, Rares Buiga^{1,2}, Bogdan Fetica², Delia Dimă², Mariana Chitic², Ioana Rus², Cosmin Lisencu^{1,2}, Mihai Muresan^{1,2}, Grigore Gafencu¹, Sonia Selicean¹, Vlad Moisoiu¹, Wilhelm Micu¹, Daiana Temian¹, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Ciprian Tomuleasa^{1,2}

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

²Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta Cluj Napoca, Romania

Limfomul osos primar reprezintă o entitate bine cunoscută, descrisă în clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății privind Tumorile Osului și a Țesuturilor Moi ca fiind o leziune malignă a țesutului limfoid ce include cel puțin o masă osoasă dar care nu interesează nici un ganglion limfatic supraregional sau alt situs extra-limfatic. În acest studiu, descriem caracterizarea genomică completă a mutațiilor unui limfom non-Hodgkin difuz cu celule B care a invadat un platou tibial. Aceasta este prima caracterizare genomică din punctul de vedere al contiguității anatomice a unui caz de limfom osos primar, care explică evoluția clinică infaustă a pacientului prin corelarea cu peisajul genomic al tumorii. În continuare, este necesară investigarea altor cazuri care să susțină rezultatele prezentate.

DE LA LIMFOM HODGKIN LA LEUCEMIA CU CELULE PAROASE. PREZENTARE DE CAZ.

²Ioana Pascu, ¹Cristina Sorica, ¹O. Potre, ¹Monica Pescaru, ¹Diana Lighezan, ²Marta Ifrose, ¹C. Tiplea, ²Miruna Samfireag, ¹Hortensia Ionita

¹Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babeș", Timisoara

²Spitalul clinic municipal de Urgenta Timisoara, Clinica de Hematologie

INTRODUCERE. Incidenta de aparitie a unei a doua neoplazii la pacientii cu istoric de boala hematologica este crescuta si variaza in functie de tipul de tratament urmat anterior.

PREZENTARE DE CAZ. Pacient in varsta de 44 ani, cu antecedente de fractura de humerus stang posttraumatica, s-a prezentat in ianuarie 2012 in Clinica de chirurgie cu tumora de parti moi la nivelul bratului stang.

Investigatiile de laborator au evidentiat o crestere a VSH (47 mm/h) si valori crescute ale LDH seric (638 U/L). S-a practicat biopsie din tumora iar pe baza examenului histopatologic si testelor imunohistochimice se stabileste diagnosticul de limfom Hodgkin (LH) cu predominanta limfocitara. Se interneaza in Clinica de Hematologie pentru conduita terapeutica specifica. Biopsia osteomedulara nu a evidentiat invazie medulara. Examinarea CT evidentiaza adenopatii laterocervicale infracentimetrice. Este stadializat IA si s-a initiat polichimioterapie conform protocolului ABVD efectuand 4 cicluri cu obtinerea remisiunii complete certificate prin PET-CT. Aceasta remisiune se mentine pana in noiembrie 2015 cand la reevaluarea prin PET-CT se deceleaza multiple adenopatii metabolic active si splenomegalie. Se practica biopsie osteomedulara iar pe baza examenului histopatologic corelat cu testele imunohistochimice diagnosticul este orientat catre leucemie cu cellule paroase. S-a initiat tratament cu Litak, cu obtinerea remisiunii complete, mentinuta si in prezent.

CONCLUZII. Analizand datele din literatura reiese ca atat LH cat si leucemia cu cellule paroase au un potential crescut de raspuns la tratament, fapt dovedit si de acest caz. Insa chiar si asa, riscul de recadere ramane crescut in cazul ambelor neoplazii.

UN CAZ PARTICULAR DE LEUCEMIE CU CELULE PAROASE.

¹Monica Pescaru, ¹Cristina Sorica, ¹O. Potre, ¹Diana Lighezan, ²Sonia Cismas, ¹Ema Budai, ²Miruna Samfireag, ²Ioana Pascu, ²Marta Ifrose, ¹Hortensia Ionita

¹Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara

²Spitalul clinic municipal de Urgență Timișoara, Clinica de Hematologie

INTRODUCERE. Leucemia cu cellule paroase are o evolutie cronica si o rata crescuta de raspuns la tratament cu o incidenta scazuta a recaderii insa cu o frecventa crescuta de aparitie a complicatiilor infectioase.

PREZENTARE DE CAZ. Pacient în vârstă de 70 ani, hipertensiv, este investigat în clinica de Hematologie pentru neutropenie persistentă de aproximativ un an.

Examenul clinic nu evidențiază modificări patologice.

Hemoleucograma deosebește leucopenie cu neutropenie grad 3, fără alte modificări semnificative. Aspiratul medular sternal ridică suspiciunea unui sindrom limfoproliferativ însă evidențiază și prezenta unor limfocite atipice de aspect plasmocitoid în proporție de 50%. Efectuează biopsie osteomedulară iar examenul histopatologic coroborat cu testele imunohistochemice pledează pentru leucemie cu celule parvoase. Investigatiile radiologice nu evidențiază prezenta leziunilor osteolitice. Imunoelectroforeza proteinelor serice nu pune în evidență prezenta componentului monoclonal. S-a inițiat tratament cu Litak, bine tolerat de pacient, cu obținerea remisiunii complete, menținută și în prezent.

CONCLUZII. Având în vedere vârsta înaintată, pacientul a prezentat o toleranță foarte bună la tratament, fără complicații. Particularitatea acestui caz este dată de existența concomitentă a unei gamapatii monoclonale benigne.

EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU SINDROM MIELODISPLAZIC ÎN EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE DIN TIMIȘOARA.

*Paula-Romina Drăgan¹, Florica Ghilezan¹, Diana Ursescu¹, Miruna Samfireag¹, M. Theodosiou¹,
Ema Budai², Florina Molin¹, Ioana Ionit², Hortensia Ionit²*

1. Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, Clinica de Hematologie, Timișoara, România

2. Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, România

Introducere: Sindromul mielodisplazic (SMD) reprezintă un grup de afecțiuni datorate proliferării clonale a unei celule stem pluripotente anormale, afectând hematopoieza normală în urma careia apar anomalii hematopoietice cantitative și calitative.

Materiale și metode: Am studiat un eșantion format din 23 de pacienți, diagnosticați cu SMD în primele 6 luni ale anului 2017, în Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, Clinica de Hematologie.

Rezultate: Din lotul total de 23 de pacienți, 11 sunt de sex masculin și 12 de sex feminin, respectiv 21 din mediul urban, 2 din mediul rural, media de vârstă a pacienților la prezentarea în Clinică fiind de 67 de ani. Diagnosticarea pacienților s-a bazat pe hemoleucogramă, aspiratul medular, biopsie osteomedulară și examen citogenetic.

Concluzii: Evoluția SMD este variabilă, de la anemie, trombocitopenie la diagnosticul de Leucemie acută mieloidă (LAM). Apariția infecțiilor și hemoragiilor reprezintă un prognostic nefavorabil, ducând în final la deces.

LEUCEMIA ACUTA MIELOBLASTICA PHILADELPHIA POZITIVA: O PATOLOGIE RARA. PREZENTARE DE CAZ.

*Cornel Drăgan¹, Felicia Mihai¹, Meilin Omer¹, Mihaela Popescu¹, Daniela Georgescu¹, Oana Patrinoiu¹,
Viola Popov¹, Mihaela Andreesc¹, Anca Roxana Lupu²*

1-Spitalul Clinic Colentina București

2-Spitalul Clinic Colțea București

Cromozomul Philadelphia (Ph) sau gena de fuziune "breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL)" sunt mai frecvent întâlnite în cazul pacienților cu leucemie mieloidă cronică (LMC) decât în cazul celor cu leucemie acută limfoblastică cu celula B (LAL); cu toate acestea, au fost raportate cazuri de leucemie acută mieloidă Ph+. LAM are o incidență de 3.7 la 100,000 locuitori, prezentând anemie, hemoragii, febră și dureri osoase ca simptome clasice. În prezent, terapia standard în cazul LAM constă din chimioterapie, imunoterapie, terapii țintite sau transplant de celule stem. În această prezentare dorim să prezentăm cazul unui domn de 59 de ani diagnosticat cu LAM M7 FAB care a asociat mutația genetică – cromozomul Philadelphia în cadrul secției de Hematologie a Spitalului Clinic Colentina București. A primit tratament de inducție clasic, tip "7+3" cu obținerea unui răspuns parțial. Acesta a fost urmat de o altă cură de inducție care a determinat obținerea remisiunii complete. În acest moment am primit aprobare pentru inițierea tratamentului cu inhibitor de tirozinkinază (TKI) așa ca am inițiat tratamentul cu Imatinib 600mg zilnic. Continuarea oricărei forme de

chimioterapie a reprezentat o provocare datorita reactivarii virusurilor hepatitice B+D, asadar am decis continuarea tratamentului de consolidare doar cu TKI. Prin chimioterapia conventionala transcriptul BCR-Abl a scazut de la 100% la 27%. Evaluarea la 3 luni de tratament cu Imatinib a evidentiat un nivel al transcriptului de 4%. Managementul acestui caz a reprezentat o provocare pentru echipa noastra deoarece am fost pusi in fata unui pacient tanar, cu citogenetia nefavorabila, cu infectie cu virus hepatitis B+D si insuficienta hepatica, care nu a obtinut remisiunea completa dupa prima cura de inductie. In mod surprinzator a mentinut raspunsul complet sub Imatinib, mai mult decat atat nivelul transcriptului BCR-Abl a scazut dramatic sub acest tratament. Leucemia acuta mieloida Ph+ este o afectiune foarte rara care asociaza un prognostic nefavorabil. Managementul acestui caz va ramane dificil in continuare deoarece va trebui sa identificam cea mai buna strategie pentru a-I asigura cea mai buna rata de supravietuire pe termen lung.

MECANISME DE LETALITATE SINTETICĂ APLICATE ÎN CHIMIOTERAPIA LEUCEMIILOR ACUTE MIELOIDE.

Grigore Gafencu¹, Ancuța Jurj¹, Laura Pop¹, Sonia Selicean¹, Cristina Selicean¹, Roxana Ola³, Ioana Berindan-Neagoie^{1,2}, Bobe Petrushev¹, Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Gabriel Ghiaur⁴

¹Universitatea de Medicina și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, Romania

²Institutul Oncologic Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, Romania

³Yale University School of Medicine, Yale, CT, USA

⁴The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA

Introducere. Leucemia acută mieloidă (LAM) este o clasă de neoplazii aflată într-o acută nevoie de opțiuni terapeutice. Standardul curent terapeutic generează remisiuni complete în marea majoritatea a pacienților sub 60 ani, dar nu și în cazul celor peste 60 ani unde doar 40-60% dintre ei ajung să se afle într-o remisiune completă inițială. Deși remisiunea completă inițială este atinsă cu standardul actual terapeutic și reprezintă un pas important în cura LAM, majoritatea pacienților recad și decedază fără implementarea unei scheme optime de consolidare. În această prezentare vom ilustra rezultatele preliminarilor ale testării într-un model in vitro de LAM (OCI/AML3, THP1) a unei combinații de daunorubicină și olaparib, un inhibitor PARP, exploatând vulnerabilitățile generate de mutațiile genelor PTEN, NPM1 și DNMT3A de o manieră sintetic letală, ca o alternativă la regimurile chimioterapice bazate pe daunorubicină și citarabină. **Material și metode.** Două linii umane de LAM THP1 (PTEN, MLL mutant) și OCI/AML3 (NPM1, DNMT3A mutant) au fost expandate în condiții standard de cultură (RPMI1640, ser fetal bovin 10% și MEM, ser fetal bovin 20% la 37°C 5%CO2) iar mai apoi tratate cu olaparib (0.3-37.5μM), daunorubicină (0.7-2.8μM) și citarabină 100μM pentru 48 și 72 h. Post tratament, blaști au fost supuși unui test MTS de viabilitate și unei analize de citometrie de flux ce a evaluat prezența focarelor de fosforilare a γH2AX (un indicator al leziunilor ADN bicatenare), a stadiului din ciclul celular în care se aflau blaști dar și expresia CD11b și CD14 pe membrana acestora. **Rezultate.** Combinația de olaparib și daunorubicină a generat nivele mai ridicate de leziuni ADN și un fenotip mai diferențiat decât regimul daunorubicină+citarabină și s-a dovedit non-inferior din punct de vedere al citotoxicității mai ales când a venit vorba de blaști PTEN mutanți, dar și pentru cei DNMT3A/NPM1 mutanți într-o măsură similară. **Concluzii.** Aceste rezultate in vitro se dovedesc promițătoare și vor necesita o validare pe model in vivo pentru a substanțializa această abordare sintetic letală în chimioterapia LAM.

LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ ATIPICĂ LA UN PACIENT CU SINDROM DOWN – PREZENTARE DE CAZ.

Dorina Petra, G. Oltean, Adriana Habor, Marcela Cârdea, I. Macarie, Smaranda Demian

Clinica Medicală I, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș

Introducere: Leucemia mieloidă cronică atipică este o formă rară de neoplasm mieloproliferativ caracterizată prin proliferarea predominant a seriei granulocitare. Maduva osoasă este hipercelulară cu predominanța granulocitelor în toate stadiile de maturare, cu sau fără displazia seriei eritroide și megacariocitare, bazofilie minimă și absența rearanjamentului BCR-ABL.

Prezentare de caz: Prezentăm cazul unui bărbat de 40 ani internat în urgență în februarie 2017 cu infecție respiratorie, anemie severă, dureri osoase și splenomegalie (+3 cm sub record costal). Ca și comorbiditate reținem sindromul Down. Analizele de laborator efectuate pun în evidență o anemie macrocitară formă severă

(3,90 g/dl), leucocitoză (34.100/mm³), formulă leucocitară deviată la stânga până la mieloblast, fără hiatus, blaști 3%, bazofile 5-7%, trombocitopenie (45.000/mm³), fosfataza alcalină leucocitară în limite normale (48) și lactat dehidrogenaza crescută (347 u/l). Aspiratul medular a fost alb. Biopsia osteomedulară arată hiperplazia seriei granulocitare, creșterea numărului de eozinofile și histiocite, megacariocite în număr variabil, fibroză medulară grad II și numărul blaștilor sub 10%. Evaluare moleculară: BCR-ABL – negativ, mutația JAK2 V617F – negativ, mutațiile calreticulina – negative și mutațiile receptorului de trombopoetina – negative. Tratamentul a constat în principal din substituție, allopurinol și cel al comorbidităților, fără introducerea citoreducție. După externare evoluția a fost nefavorabilă, pacientul a prezentat bronhopneumonie cu insuficiență respiratorie acută, enterocolită cu Clostridium Difficile și pancitopenie reversibilă. Momentan pacientul este monitorizat, fără citoreducție și administrăm tratament substitutiv la nevoie. Se discută probleme de diagnostic diferențial și tratament puse de cazul prezentat.

Concluzii: Leucemia granulocitară cronică atipică rămâne o provocare diagnostică și terapeutică, în cazul nostru fiind dificil de diferențiat de mielofibroza primară. Particularitatea cazului este apariția leucemiei granulocitare cronice atipice la un pacient cu sindrom Down.

Cuvinte cheie: leucemie mieloidă cronică, sindrom Down, BCR-ABL negativ

RĂSPUNSUL LA TRATAMENT ȘI PARTICULARITĂȚILE UNUI CAZ DE LEUCEMIE MIELOIDĂ CRONICĂ CU EVOLUȚIE INDELUNGATĂ.

Martha Ifrosé², Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Ioana Pascu², Diana Lighezan², Miruna Samfireag², Monica Pescaru¹, Ema Budai¹, Ioana Ioniță¹, Hortensia Ioniță¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

²Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, Departamentul de Hematologie

Introducere. LMC este o afecțiune clonală a celulelor stem hematopoietice pluripotente. Constatarea unei hiperleucocitoze cu devierea la stanga a seriei granulocitare la un bolnav cu splenomegalie, însoțită de anemie, trombocitoză, bazofilie sunt criterii sugestive pentru această afecțiune, iar prezenta cromozomului Philadelphia și/sau a rearanjamentului bcr/abl confirmă diagnosticul, având un rol patogenetic dovedit. Leucemia mieloidă cronică este prima afecțiune malignă cu care s-a descris o anomalie citogenetică și prima afecțiune în care s-a aplicat un tratament țintit molecular. Scopul tratamentului a fost acela de a preveni progresia bolii și, astfel, de a asigura o supraviețuire normală. Tratamentul cu inhibitor de tirozin-kinază trebuie să fie continuat pe o perioadă de timp nedefinită. Alegerea tratamentului, decizia de schimbare de la un tratament la altul, depinde puternic de răspunsul la tratament, mai ales de gradul răspunsului citogenetic

Caz clinic. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 54 de ani care se afla în evidența Clinicii de Hematologie din Timișoara din aprilie 1996 cu diagnosticul de LMC în faza cronică și cromozom Ph1 pozitiv. Pacienta s-a prezentat cu stare generală influențată, paloare sclero-tegumentară, astenie, scădere ponderală, meteorism abdominal și sațietate precoce iar examenul clinic a decelat splenomegalie. Hemoleucograma a prezentat leucocitoză cu deviere la stanga a seriei granulocitare, anemie, trombocitoză și ușoară bazofilie, iar examenul citogenetic a evidențiat cromozomul Philadelphia pozitiv. Inițial a urmat tratament citoreductor cu Hydreea. Ulterior s-a instituit tratamentul cu Interferon care a fost greu tolerat, a prezentat grețuri, varsături, tegumente uscate dar s-a obținut remisiune citogenetică completă. Din 09.2002 a urmat tratament cu Glivec 400 mg/zi, cu evoluție favorabilă; pacienta devine necompliantă și decide din proprie inițiativă să nu urmeze dozele de tratament conform recomandărilor și chiar să întrerupă periodic tratamentul. În 04.2016 bcr/abl=12.730% IS. Se constată recăderea citogenetică, moleculară și hematologică. Datorită pierderii remisiunii citogenetice, a efectelor secundare prezente și administrării unui număr mare de capsule o dată pe zi în cazul tratamentului cu Glivec, în 2016 se decide trecerea la tratamentul cu Dasatinib 100 mg/zi. Pacienta prezintă intoleranță digestivă, leucocitoză cu neutrofilie, anemie, motiv pentru care se revine la tratamentul inițial cu Glivec. Pacienta s-a prezentat în clinica noastră pentru reevaluare clinico-biologică, evaluarea răspunsului la tratament cu aprecierea evoluției bolii și conduita terapeutică de specialitate, iar din 06.2017 din motive personale decide să fie dispensarizată hematologic teritorial.

Concluzii. Cazul prezentat poate fi considerat un succes terapeutic datorită supraviețuirii prelungite și utilizării inhibitorului de tirozin-kinază care a schimbat radical evoluția acestei boli.

Monitorizarea moleculară este indispensabilă la pacienții cu Leucemie mieloidă cronică deoarece creșterea nivelurilor transcripționale de bcr/abl este un indicator precoce al pierderii răspunsului terapeutic, ceea ce implică necesitatea schimbării strategiei terapeutice.

Necomplianța și întreruperea tratamentului care prezintă o importanță deosebită pentru calitatea vieții, în afara studiilor clinice, determină pierderea răspunsului citogenetic, molecular și hematologic

EVALUAREA COMPLICAȚIILOR TROMBOTICE ÎN BOLILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE.

Ioana Ioniță, Claudiu Ioniță, Despina Calamar Popovici, Dacian Oros, Maria Iordache,

Mihai Ioniță, Violeta Todorescu, Ovidiu Potre Oncu, Diana-Luisa Lighezan, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Departamentul de Hematologie, Timișoara

Introducere. Complicațiile trombotice sunt cauza majoră a morbidității și mortalității la pacienții cu boli mieloproliferative. Incidența evenimentelor trombotice în bolile mieloproliferative nu se corelează semnificativ cu sexul sau numărul de trombocite, ci mai degrabă cu vârsta și antecedente de boli cardiovasculare și/sau evenimente tromboembolice.

Scop. Am efectuat un studiu retrospectiv asupra unui grup de pacienți cu boli mieloproliferative, în special Trombocitemia esențială (TE), clasificați în concordanță cu ghidurile WHO 2008, privind răspunsul la tratament și complicațiile apărute la acești pacienți.

Metoda. Am studiat retrospectiv 170 pacienți (pts), 72 pacienți de sex masculin și 98 pacienți de sex feminin cu o medie de vârstă de 58 ani (35-85) care au fost spitalizați în Clinica de Hematologie între anii 2003-2016. Trombozele la diagnostic au fost prezente la 63/170 pacienți. Valoarea medie a trombocitelor a fost $785 \times 10^9/L$ ($600 - 2180 \times 10^9/L$), splenomegalia a fost prezentă la 76 pacienți, iar fibroză la 58 pacienți. Pacienții au fost tratați cu Hydroxyurea (HU) (65 pts), 68 pacienți au primit anagrelide, 37 pacienți au primit interferon- α . Doze mici de aspirină au fost folosite în policitemia vera (PV) și în Trombocitemia Esențială (TE).

Rezultate. Nivelul hemoglobinei și al numărului de trombocite a fost similar în cele 2 grupuri de pacienți (grupul de pacienți care au primit numai HU și grupul de pacienți care au primit anagrelide, interferon).

Numărul de leucocite și trombocite a fost corelat cu tromboza la diagnostic. S-a constatat în lotul studiat următorii factori de risc: hipertensiune 33.5%, fumat 18.2%, obezitate 15%, diabet zaharat 7.3%. De asemenea investigarea markerilor trombotici a relevat: Mutația JAK2 36%, nivelul crescut al homocisteinei 8%, factorul VIII crescut 9%, deficiența de proteina S 10%, mutația Factorului V Leiden 7%, Fibrinogen 12%, sindrom antifosfolipidic 6.5%, anticoagulant lupic 4.2%, Factorul IX crescut 3.4%, deficiența III AT 1.8%, deficiența de proteina C 0.8%, mutația protrombinei 1.3%. Evenimentele trombotice au constat în 34 tromboze arteriale (16 coronariene, 12 cerebrale, 6 intestinale) și 29 tromboze venoase (20 tromboze venoase profunde, 6 de venă splanhnică, 3 tromboze de sinus cerebral).

Concluzie. Se constată o incidență crescută a evenimentelor trombotice în bolile mieloproliferative. Acestea sunt influențate de prezența unor factori de risc trombogeni și a unor markeri trombotici.

NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE BCR-ABL NEGATIVE ȘI SARCINA. EXPERIENȚA A TREI CENTRE MEDICALE DIN ROMÂNIA.

*Emilia Niculescu-Mizil^{1,3}, Anca Ilea², Camelia Dobra^{3,4}, Didona Vasilache³, Violeta Moraru³,
Valentina Uscătescu³, D. Coriu^{3,4}, Otilia Georgescu³, Adriana Colița^{3,4}, Dan Colița^{3,4}, Radu Crăciun⁵*

¹Centrul de Diagnostic și Tratament Provita, București

²Ritus Biotec - Laboratorul de Biologie Moleculară, Codlea

³Centrul de transplant de maduvă osoasă, Institutul Clinic Fundeni, București

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București

⁵Spitalul Municipal Ploiești

INTRODUCERE. Neoplaziile mieloproliferative BCR-ABL negative (NMP) sunt afecțiuni clonale ale celulelor stem pluripotente hematopoietice și sunt reprezentate cel mai frecvent de Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esențială (TE) și de Mielofibroza Primară (MFP). Incidența NMP este în creștere datorită utilizării frecvente a numărătoarelor automate de celule, îmbunătățirea criteriilor OMS de diagnostic și folosirea mutației JAK2-V617K ca test de screening în investigarea „citozelor”. Între 10 și 25% dintre pacienți au sub 40 de ani, vârsta procreării. De aceea sarcina reprezintă o provocare serioasă atât pentru pacient, cât și pentru medic. Evaluarea riscului de sarcină este foarte importantă pentru o gestionare eficientă a sarcinii și nașterii.

MATERIAL ȘI METODE. Între 2002 și 2016, în trei centre medicale românești, au fost urmărite 12 paciente

însărcinate suferind de NMP. Dintre ele, șapte aveau TE (una având două sarcini), două PV, una MFP și una NMP neclasificabil. **REZULTATE.** Vârsta medie a fost de 27 ani. Șapte cazuri au necesitat citoreducție cu α -interferon, două au fost tratate cu Enoxaparinum (Clexane®) + Aspirină, iar trei au primit doar Aspirină. Patru nașteri au fost spontane, șase au necesitat cezariană și două nașteri s-au soldat cu feți morți. Sarcina a fost mai frecventă în ET, în concordanță cu literatura. 83.3% din sarcini au avut succes și nici o femeie gravidă nu a murit. **CONCLUZII.** Cheile succesului în managementul acestor cazuri speciale sunt reprezentate de: evaluarea factorilor de risc la debut și în dinamică, monitorizarea atentă și colaborarea între specialiști. Pentru a îmbunătăți asistența medicală a femeilor însărcinate suferind de NMP sunt necesare registre și baze de date naționale și internaționale ale pacienților cu astfel de afecțiuni.

CAZ CLINIC – CITOPENII PRELUNGITE POSTTRATAMENT CU ITK.

Chitic M¹, IC Rus¹, Tomuleasa C¹, Patiu M¹, Trifa A³, Selicean C¹, Dima D,

IOCN, secția Hematologie

- 1- IOCN Hematologie
- 2- IOCN, Departamentul de Biologie Moleculară
- 3- IOCN, Departamentul de Genetică

Introducere. LGC este o mieloproliferare cronică a carei incidență a crescut în populația generală datorită introducerii ITK, primul dintre acestea fiind Imatinib în anii 90. În ciuda succesului obținut în urma introducerii tratamentelor țintite, rămâne un grup de pacienți a căror management este o provocare din cauza efectelor secundare date de medicație sau rezistența bolii la terapiile moleculare țintite.

Prezentare de caz. Va prezentăm o pacientă de 69 de ani, diagnosticată cu LGC FC în 2003, tratată cu multiple linii de tratament (interferon, imatinib, dasatinib) cu toleranță proastă și citopenii secundare severe, motiv pentru care s-a introdus Nilotinib în tratament. Inițial, pacienta a fost urmărită cu hemograme săptămânale timp de o lună, apoi o dată la 2 săptămâni. Pacienta s-a prezentat în serviciul nostru după o lună de tratament cu trombopenie severă și leucopenie progresivă cu neutropenie severă care a persistat timp de 2 luni. S-au efectuat două medulograme care au arătat displazie trilineară, iar cariotipul executat pe sânge medular nu a mai evidențiat cromozomul Philadelphia, în schimb a arătat der(2)del(2)(p14)add(2)(q37.1) și monosomie a cromozomului (45 X). Transcriptul BCR-Abl a fost de 46 %.

Tratament și rezultate. Pacienta a fost tratată suportiv în serviciul nostru cu transfuzii de ME și MT.

Discuții: Citopeniile secundare tratamentului cu ITK sunt greu de gestionat și pot pune în pericol viața pacientului din cauza riscului infecțios/de sângerare. De obicei, citopeniile apar la pacienții în care clona BCR-Abl este predominantă, în timp de celulele stem hematopoietice normale sunt în stare dormanță. O direcție de cercetare pentru viitor ar fi studiul în detaliu al ITK asupra maduvei hematopoietice și riscul de displazie secundară tratamentului cu ITK.

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ - EVOLUȚIE ȘI TRATAMENT ÎN EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE TIMIȘOARA.

Elena –Cristina Fenes¹, Ioana Ioniță², D. Oros², Despina Calamar², Ruxandra-Severa Buriman¹, M. Theodosiou¹, Catalina Hațegan¹, Florina Molin¹, Ema Budai², Hortensia Ioniță²

1. Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, România.
2. Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Scop: S-au analizat evoluția și răspunsul la tratament al unui lot de 77 pacienți diagnosticați cu leucemie limfatică cronică și tratați în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara pe perioada ianuarie 2015- iulie 2017. Sursele de informare au fost reprezentate de fișele de observație aflate în arhiva spitalului.

Materiale și metode: Pacienții au provenit atât din mediul urban cât și din mediul rural, aflați în stadiile clinice A, B și C și diagnosticați cu LLC pe baza simptomatologiei, a examenului clinic obiectiv, hemoleucogramei, a aspiratului medular și imunofenotipării din sângele periferic, CT.

S-au evaluat următorii parametri: sexul, vârsta, mediul de proveniență, expunerea la mediul toxic, stadiul bolii la diagnostic, prezența comorbidităților, a complicațiilor, evoluția bolii, tratamentul urmat de pacienți, precum și răspunsul la tratament. Rezultatele au fost evaluate statistic utilizând programul Microsoft Excel®.

Rezultate și discuții: Tratamentul cel mai des utilizat în LLC este polichimioterapie, atât datorită creșterii răspunsului la tratament, precum și datorită creșterii speranței de viață. În studiul de față cei mai mulți pacienți (35.82%) au urmat ca terapie R-FC. Au fost întâlnite și următoarele terapii: COP, CHOP, CVP, R-CV, R-DHAP, Alemtuzumab, Obinutuzumab, Ibrutinib, Rituximab, Clorambucil.

Concluzii: Urmărind cele 77 de cazuri cu LLC din punct de vedere al răspunsului la tratament s-au putut constata următoarele: 32.84% din pacienți au prezentat remisiune parțială, 17.91% remisiune completă, 17.91% boală progresivă, 25.37% boală staționară, iar la 5.97% boala a recidivat. Evoluția în timp a bolii de la momentul diagnosticului este cuprinsă între câteva luni și 16 ani. Supraviețuirea medie este cuprinsă între 1-5 ani fiind întâlnită la 46.27% dintre pacienți.

EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE DIN TIMIȘOARA ÎN TROMBOCITOPENIA IMUNĂ PRIMARĂ (PTI) TRATATĂ CU ROMIPLOSTIM (N-PLATE).

Miruna Samfireag¹, Diana Lighezan², Cristina Sorică², O. Potre², Ioana Pașcu¹, Martha Ifrose¹, Ema Budai², Ioana Ioniță², Hortensia Ioniță²

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

2 Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, România

Introducere: Trombocitopenia imună primară (PTI) reprezintă o condiție patologică datorată unei distrucții trombocitare periferice accelerate, prin intermediul unui mecanism imunologic. În practica clinică curentă, confirmarea diagnosticului de PTI se bazează pe diagnosticul diferențial, întrucât există un număr mic de teste care pot confirma autoimunitatea în PTI. Acest studiu a fost inițiat în vederea evaluării eficacității utilizării Romiplostimului (N-plate) în Clinica de Hematologie din Timișoara, în rândul pacienților refractari la alte tratamente specifice, cum ar fi corticoterapia (CS) sau tratamentul cu imunoglobuline.

Materiale și metode: În prezenta analiză, prin studiul foilor de observație, am cercetat un lot de pacienți adulți, diagnosticați cu PTI, atât în copilărie cât și la maturitate, care urmează în prezent tratament cu N-plate. Informațiile referitoare la caracteristicile clinice ale pacienților cercetați au fost prelucrate cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics versiunea 16.0 pe baza căruia s-a realizat evaluarea statistică.

Rezultate: Am analizat un lot format din 10 pacienți, care urmează în prezent tratament cu N-plate: 20% (n=2) sunt din mediul rural, iar 80% din mediul urban. Raportul dintre sexe (masculin/feminin) a fost de 1:4, iar vârsta medie la diagnostic a fost de 39,6 ani. Din eșantionul de 10 pacienți, toți au întrunit criteriile necesare pentru a începe tratamentul cu N-plate, după ce au devenit refractari la CS; jumătate din lotul studiat a fost splenectomizat. Valoarea medie a trombocitelor înainte de administrarea primei doze de N-plate a fost de $5,8 \times 10^3 / \mu\text{L}$, respectiv de $57,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ la o lună după tratament.

Concluzii: PTI este descrisă ca incapacitatea de a menține trombocitele peste valoarea de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

Dozajul, eficacitatea și siguranța utilizării tratamentului cu N-plate în analiza noastră, au fost comparabile cu rezultatele obținute în diferite studii clinice realizate la nivel mondial.

INCIDENȚA TROMBOZELOR ÎN CONCORDANȚA CU STATUSUL TROMBOFILIC.

M. Theodosiou¹, Ioana Ioniță², D. Oros², Despina Călămar², Ema Budai², Catalina Hategan¹, Elena Feneș¹, Ruxandra Buriman¹, Andrada Marinița¹, Nedelcu Mirela¹, Hortensia Ionița²

1. Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, România

2. Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, România

Introducere: Termenul de trombofilie este cel mai adesea folosit pentru a descrie tulburări genetice care predispun pacientul la tromboză venoasă cel mai adesea profundă sau embolie pulmonară.

Obiective: Acest studiu își propune să evalueze corelarea, dacă este cazul, cu prezența mutațiilor genetice specifice ale trombofiliei și incidența trombozei.

Materiale și metode: Acest studiu include 30 de pacienți, dintre care 6 au prezentat accident vascular cerebral, 6 au prezentat tromboză venoasă profundă la nivelul extremităților inferioare, 4 au prezentat embolie pulmonară și 14 au prezentat pierderi de sarcină care ar fi putut fi atribuite trombozei. Nu a existat nici o restricție de vârstă sau sex în includerea acestor pacienți, vârsta a variat de la 25 la 50. Pacientul trebuie să fi prezentat un caz de tromboză în antecedente și să prezinte profilul genetic pentru trombofilie efectuat: Factor V (Leiden), Factor II

G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor XIII V34L, PAI-1 4G/5G.

Rezultate: mutația factorului V (Leiden) este prezentă în 20%, factorul II este prezent în 26,6%, MTHFR C677T și MTHFR A1298C sunt prezente la 86,6%; Factorul XIII V34L este prezent în 40%; PAI-1 4G / 5G este prezentă la 73,3% dintre pacienții incluși în studiu. Sexul predominant în studiu a fost cel feminin reprezentând 73,3% din toate cazurile. Vârsta pacienților incluși în studiu variază între 25 și 50 de ani. Cea mai frecventă complicație a fost apariția avortului spontan (posibil datorită restricției de creștere fetala/ trombozei placentare fetale), cu 46,6%, tromboză venoasă profundă reprezentând 20% din complicații, 20% dintre pacienți au fost diagnosticați cu accident vascular cerebral și 13,3% au fost complicate cu embolii pulmonare.

Concluzii: Cele mai frecvente mutații sunt reprezentate de MTHFR A1298C și PAI-1 4G / 5G. Nu s-a observat o corelație între mutațiile specifice ale trombofiliei și o locație precisă pentru tromboză. Genul predominant afectat de tromboză a fost sexul feminin. Prezența a două sau mai multe mutații trombofilice la un pacient crește riscul de tromboză. Pacienții cu comorbidități au o probabilitate mai mare de a dezvolta tromboză în asociere cu trombofilie.

PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ - DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC.

Diana Dascălu¹, Nicoleta Berbec¹, Mihaela Lebedenco¹, A. Garaiman¹, M. Maciucă¹, Marina Dănilă¹, Anca Roxana Lupu¹

¹ Secția Hematologie, Spitalul Clinic Colțea, București, Romania

Introducere. Purpura trombotica trombocitopenica (PTT) este o entitate hematologica rara cu mortalitate crescuta ce necesita un diagnostic rapid, in algoritmul de diagnostic, testul ADAMTS13 ocupand un loc important. Studiul urmareste stabilirea unui scor de diagnostic probabil, ce nu necesita testarea pentru metaloproteaza ADAMTS13, investigatie nu intotdeauna accesibila.

Materiale si metode. Pacientii diagnostici cu PTT din perioada martie 2015 pana in prezent au fost inclusi intr-un studiu unicentric si analizati retrospectiv. Testul ADAMTS13 in plasma a fost realizat tuturor pacientilor si au fost monitorizati urmatorii parametri: numarul de trombocite, reticulocite, testul antiglobulinic Coombs, valoarea creatininei serice si nivelul LDH seric (protocolul TRACCL), pentru fiecare criteriu acordandu-se un punct. Un scor TRACCL=5 puncte a facut ca diagnosticul de PTT sa fie foarte probabil.

Rezultate. Testul ADAMTS13 a fost pozitiv la toti pacientii. Toti pacientii au prezentat trombocitopenie, reticulocitoza, anemie hemolitica cu testul Coombs negativ si un LDH seric crescut, afectarea renala lipsind la unul dintre pacienti. Terapia a putut fi initiata rapid inaintea diagnosticului de certitudine. La 75% dintre pacienti fenomenele hematologice si renale le-au precedat pe cele neurologice, care sunt insotite de mortalitatea cea mai mare. Un caz de PTT a debutat cu fenomene neurologice, neindeplinind la momentul diagnosticului toate criteriile TRACCL (TRACCL=4 puncte, afectare renala nu a existat).

Concluzii. In momentul de fata, ADAMTS13 ramane singurul test care poate pune diagnosticul de certitudine, dar nu este intotdeauna accesibil si, mai ales, rezultatul poate fi disponibil uneori dupa 3 saptamani, in contextul in care aceasta afectiune necesita initierea terapiei in urgenta. Ca atare, ne propunem sa evaluam utilitatea acestui scor in managementul diagnostic si terapeutic al acestor pacienti, lucru care ar putea sa imbunatateasca prognosticul PTT si scaderea mortalitatii datorata fenomenelor neurologice. Scorul/Protocolul TRACCL necesita imbunatatiri in ceea ce priveste numarul de puncte acordate pentru fiecare criteriu astfel incat specificitatea si sensibilitatea sa creasca.

CAUZE ALE ANEMIEI PRIN DEFICIT DE FIER IN CLINICA DE HEMATOLOGIE. EXPERIENTA UNUI SINGUR CENTRU.

Mihai Ioniță, Ioana Ioniță, Maria Iordache, Despina Calamar Popovici, Dacian Oros, Violeta Todorescu, Claudiu Ioniță, Ovidiu Potre-Oncu, Cristina Sorica, Ioana Pascu, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara, Departamentul de Hematologie, Timisoara

Introducere. Anemia prin deficit de fier (ADF) este cel mai frecvent deficit nutrițional. Studiile privitoare la cauzele ADF la adultul de sex masculin sunt rare, deși se presupune că sângerările cronice gastrointestinale sunt cauza pentru majoritatea pacienților.

Scopul studiului este evaluarea retrospectivă a adulților de sex masculin cu ADF.

Metode. Au participat în studiu 170 de pacienți cu ADF, din Ianuarie 2005 până în decembrie 2015. Anemia s-a

diagnosticat când s-a constatat $Hg < 13 \text{ g/dL}$ utilizând criteriile WHO. ADF a fost prezentă când feritina serică a fost 15 ng/mL , iar sideremia $< 30 \text{ ug/dL}$ cu o saturație a transferinei $< 10\%$. Examenul clinic complet și testul hemoragiilor oculte (THO) s-au efectuat la toți pacienții. Pacienții au prezentat o hemogramă completă, capacitatea totală de legare a fierului și nivelul feritinei serice. Cei mai mulți pacienți au efectuat și esofago-gastro-duodenoscopia (EGD). Colonoscopia s-a efectuat dacă nu s-a evidențiat cauza care a determinat ADF sau dacă THO a fost pozitiv. Tomografia computerizată a fost efectuată în funcție de recomandarea clinicianului.

Rezultate. Vârsta medie a fost de 65 ani (de la 30-85 ani). Din cei 170 pacienți, 130 pacienți cu ADF au prezentat oboseală, amețeli sau tulburări digestive. În istoricul bolii s-a constatat gastrectomie și boală hemoroidală, care probabil au cauzat ADF la 28 (16.47%) și 36 (21.17%) din pacienți. Hemoragiile oculte în scaun au fost pozitive la 64 (39.41%) pacienți. EGD-ul s-a efectuat la 157 (92.35%) pacienți. Cele mai frecvente modificări la EGD au fost: gastrite (37 pacienți) și ulcer peptic (28 pacienți). Un număr de 51 de pacienți (30%) au prezentat următoarele afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior: 13 pacienți gastrită evazivă, 12 pacienți ulcer gastric, 11 ulcer duodenal, 15 cancer gastric). S-a efectuat colonoscopia la 71 pacienți (41.76%) care a demonstrat la 35 de pacienți leziuni clinice importante, care probabil au cauzat ADF. Acestea au fost cancer de colon 12 pacienți polipi colonici la 10 pacienți și boală hemoroidală la 13 pacienți. Leziunile maligne responsabile pentru ADF, s-au constatat 19 leziuni la pacienți mai vârstnici de 50 de ani, fiind în procent de 22.5%, iar la pacienții mai tineri de 50 de ani au fost 16.8%.

Concluzie. Acest studiu demonstrează că pierderile de sânge gastrointestinale sunt cauza majoră de ADF la adulți de sex masculin și că există o rată mare a malignităților la pacienți cu vârstă peste 50 de ani.

TRATAMENTUL ANEMIEI HEMOLITICE IMUNE. EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU.

Claudiu Ioniță, Ioana Ioniță, Maria Iordache, Despina Calamar-Popovici, Violeta Todorescu, Dacian Oros, Mihai Ioniță, Marta Iftode, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Departamentul de Hematologie, Timișoara

Introducere. Anemia hemolitică autoimună (AHAI) este caracterizată de producerea de autoanticorpi asupra antigenelor de suprafață ale eritrocitului cu distrugerea eritrocitelor prin sistemul reticuloendotelial și a complementului. De obicei este idiopatică dar de asemenea se poate asocia cu o infecție, boala limfoproliferativă, boli autoimune și cu anumite medicamente.

Scop. Să evaluăm în acest studiu aspecte clinice, biologice și terapeutice în AHAI.

Metode. Prezentăm un studiu retrospectiv asupra 102 cazuri de AHAI care au fost tratate în Clinica de Hematologie pe o perioadă de peste 10 ani (2003-2016). Am încercat să descriem aspectele clinice ale AHAI și să evaluăm managementul AHAI în clinica noastră.

Rezultate. Am analizat 40 pacienți sex masculine și 62 sex feminine cu o medie de vârstă de 47 ani (21-80). În ceea ce privește anamneza 10 pacienți au prezentat hipertensiune arterială din care 3 au fost tratați cu Methyldopa, 12 pacienți au fost diabetici, 8 pacienți au prezentat disfuncții tiroidiene iar 17 pacienți au prezentat istoric de boli autoimune. Aspectele clinice la diagnostic au fost: constatarea unui sindrom anemic la 79 pacienți relevat de paloare și astenie constatate la 75 pacienți și respective 62 pacienți. Examenul fizic a relevat icter în 78 cazuri, splenomegalie în 45 cazuri, hepatomegalie în 15 cazuri, adenopatii în 13 cazuri și febră în 29 de cazuri. Testele hematologice releva că anemia a fost normocitică în 43 cazuri și macrocitică în 59 cazuri. Au fost prezente semne biologice de hemoliză: hiperbilirubinemie la 64 pacienți, LDH crescut la 75 pacienți. Testul Coombs direct a fost pozitiv pentru IgG la 73 cazuri, C3 la 12 cazuri, IgG+C3 la 17 cazuri. AHAI a fost idiopatică în 55 cazuri și secundară bolilor limfoproliferative la 20 de cazuri, bolilor autoimune în 24 cazuri, 3 cazuri au fost secundare tratamentului cu Methyldopa. Au fost administrate transfuzii la 62 cazuri, pacienții au urmat corticoterapie la care s-a adăugat și acid folic în 74 cazuri și tratamentul etiologic în cazurile non-idiopatice. Pacienții care au fost rezistenți sau recadere la prima linie terapeutică au urmat: splenectomie, tratament imunosupresiv (azathiopina, ciclofosfamida) și anticorpi monoclonali anti CD20. Terapia imunosupresivă a fost utilizată la 18 pacienți, anticorpii monoclonali anti CD20 la 8 pacienți și splenectomia s-a efectuat la 22 pacienți, iar imunoglobulinele intravenoase la 13 pacienți.

Concluzie. Glucocorticoizii și/sau imunoglobulinele intravenoase sunt tratamentul principal în majoritatea AHAI cu anticorpi la cald. Când acest tratament este ineficient se recurge la droguri citotoxice sau splenectomie.

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC AL PACIENȚILOR CU EOZINOFILIE.

Diana Lighezan¹, Cristina Sorică¹, Miruna Samfireag², O. Potre¹, Monica Pescaru¹, Ioana Ioniță¹, Rodica Lighezan¹, Hortensia Ioniță¹

1. Universitatea de Medicina și Farmacie "Victor Babes", Timișoara
2. Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara

INTRODUCERE:

Cauzele hipereozinofiliei dobândite sunt de natură heterogenă și pot fi primare (clonale sau idiopatice) sau secundare, cele din urmă putând fi de etiologie parazitară, alergică, inflamatorie sau autoimună.

SCOP:

Elaborarea unui protocol de diagnostic este de mare necesitate în stabilirea diagnosticului pozitiv și diferențierea dintre hipereozinofilia de cauză primară sau secundară.

MATERIALE ȘI METODE:

S-a efectuat un studiu retrospectiv care a inclus 12 pacienți cu valori crescute ale eozinofilelor în sângele periferic (> 500 celule / μ L). Pacienții au fost investigați anamnetic, clinic și paraclinic. Datele colectate includ hemoleucograma, frotiul de sânge periferic, examenul coproparazitologic, teste serologice, IgE total, IgE specifice, biopsia osteomedulară, teste citogenetice și moleculare.

REZULTATE:

Din cazurile investigate în acest studiu, 4 pacienți au fost diagnosticați cu hipereozinofilia secundară, cauza parazitară fiind confirmată la 3 pacienți pe baza examenului coproparazitologic, a serologiei și a valorii IgE total iar cauza alergică la un pacient, prin IgE specifice. Eozinofilia primară clonală a fost exclusă prin biopsie osteomedulară, studii citogenetice și RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction). În absența identificării unei cauze secundare sau clonale, 8 pacienți au fost diagnosticați cu sindrom hipereozinofilic.

CONCLUZII:

Dat fiind faptul că diagnosticul de sindrom hipereozinofilic este unul de excludere, elaborarea unui protocol de diagnostic în mai multe etape, folosind investigații moderne pentru a confirma sau infirma diverse cauze posibile a hipereozinofiliei, este necesară practicii curente.

CUVINTE CHEIE: hipereozinofilie, protocol de diagnostic

ULTRASONOGRAFIE TRANS-TORACICĂ LA PACIENȚII IMUNO-COMPROMIȘI. UN STUDIU PILOT CARE INTRODUCĂ ULTRASONOGRAFIA TRANS-TORACICĂ PENTRU URMĂRIREA PACIENȚILOR HEMATOLOGICI DIN ROMÂNIA.

Ioana Rus^{1,2}, Delia Dima², Mariana Chitic², Tiberiu Taț², Ciprian Tomuleasa^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj Napoca, Romania

²Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță Cluj Napoca, Romania

În ultimii ani, hematologia clinică a cunoscut o importantă dezvoltare în ceea ce privește descoperirea de terapii țintite care provoacă răspuns hematologic și molecular. Cu toate acestea, tratamentul majorității proliferărilor maligne se bazează în continuare pe chemoterapie clasică. Chemoterapia agresivă folosită în malignitățile hematologice determină aplazie medulară și pancitopenie, responsabile de numeroase complicații infecțioase grave, adesea fatale. Complicațiile infecțioase, de etiologie bacteriană, dar și fungică sau virală, reprezintă o provocare în ceea ce privește atât diagnosticul cât și tratamentul. Complicațiilor infecțioase din sfera pleuro-pulmonară se bazează pe criterii clinice, paraclinice și imagistice, care însă au un cost ridicat și necesită timp de așteptare de câteva zile. Computer tomografia are o acuratețe înaltă, însă costurile ridicate, expunerea pacientului la doze importante de radiație și sensibilitatea redusă pentru leziunile cu dimensiuni sub 1 cm, reprezintă câteva dintre limitele acestei metode. Ultrasonografia trans-toracică reprezintă o alternativă modernă, care trebuie luată în considerare în algoritmul de diagnostic al patologiei pleuro-pulmonare. Diagnosticul rapid și precis al complicațiilor infecțioase reprezintă un important factor în managementul pacienților imuno-compromiși. În această serie de cazuri, prezentăm un nou protocol pentru urmărirea complicațiilor infecțioase din sfera pleuro-pulmonară, folosind ultrasonografia trans-toracică.

DINAMICA FIBROBLȘTIILOR: O PLATFORMĂ DE SCREENING PENTRU MEDICAMENTE ANTI-FIBROTICE ÎN MIELOFIBROZA PRIMARĂ.

Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Sonia Selicean¹, Grigore Gafencu¹, Delia Dima², Ioana Rus², Bobe Petrushev¹, Cristian Berce¹, Mihnea Zdrenghea^{1,2}, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Gabriel Ghiaur³, Stefan Ciurea⁴

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj Napoca, Romania

²Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță Cluj Napoca, Romania

³The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁴MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Etio-patogeneza mielofibrozei rămâne incomplet cunoscută, însă există indicii cu privire la rolul citochinelor produse de megacariocitele maligne în proliferarea și activarea excesivă a miofibroblastelor. Mai mult, momentan nu există nici o terapie care să poată inversa acest fenomen. În acest studiu, am folosit un sistem bazat pe fibroblaști inactivați în picături suspendate pentru a verifica dacă fibroblaștii izolați de la pacienți cu mielofibroză sunt parte din clona malignă și pentru a evalua efectul a peste 200 de medicamente în ceea ce privește inhibiția proliferării și a fibrozării măduvei hematogene. Rezultatele arată că fibroblaștii izolați de la pacienți nu fac parte din clona malignă și că două medicamente imuno-supresoare-ciclosporina și micofenolatul mofetil, au un puternic efect de suprimare a producției de colagen asupra acestor celule, ceea ce sugerează faptul că ar putea fi folosite în tratamentul mielofibrozei.

SERO-PREVALENȚA BARTONELLA, COXIELLA BURNETII ȘI TOXOPLASMA GONDII LA PACIENȚII CU MALIGNITĂȚI HEMATOLOGICE: UN STUDIU PILOT ÎN ROMÂNIA.

Messinger CJ¹, Gurzau ES^{2,3}, Breitschwerdt EB^{4,5}, Tomuleasa CI^{6,7}, Trufan SJ⁸, Flonta Mm⁹, Maggi RG^{4,5}, Berindan-Neagoe I⁶, Rabinowitz PM⁸

¹Yale University, New Haven, CT, USA.

²Environmental Health Center, Cluj-Napoca, Romania.

³Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

⁴Intracellular Pathogens Research Laboratory, Center for Comparative Medicine and Translational Research, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA.

⁵Galaxy Diagnostics, Research Triangle Park, NC, USA.

⁶Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

⁷Oncology Institute Ion Chiricuța, Cluj-Napoca, Romania.

⁸Center for One Health Research, Department of Environmental and Occupational Health Sciences, University of Washington, Seattle, WA, USA.

⁹Microbiology Laboratory, Infectious Diseases Hospital, Cluj-Napoca, Romania.

Pacienții oncologici imuno-supresați care sunt în contact cu animale reprezintă o populație la risc în ceea ce privește dezvoltarea sau reactivarea zoonozelor oportuniste. În acest studiu, am evaluat sero-prevalența unor zoonoze selecționate la pacienții din România diagnosticați cu cancer hematologic aflați sub chimioterapie, și care intră adesea în contact cu animale datorită activității de creștere a animalelor. Un lot de 51 de pacienți diagnosticați cu malignități hematologice aflați sub tratament cu chimioterapie la clinica de din Cluj-Napoca au fost interogați cu privire la contactul regulat cu animale. Sângele acestor pacienți a fost testat în ceea ce privește infecția cu specii de Bartonella, Coxiella burnetii (*C. burnetii*) și Toxoplasma gondii (*T. gondii*), care sunt printre cei mai importanți agenți infecțioși zoonotici la imuno-suprimați. 58.8% dintre pacienți au raportat intrarea în contact în mod regulat cu animale dintr-o fermă (la domiciliului sau la locul de muncă). 37.5% dintre pacienți au fost seropozitivi pentru cel puțin unu dintre antigenii Bartonella, iar seropozitivitatea a fost asociată în mod statistic semnificativ cu contactul regulat cu animale. În cazul muncitorilor la ferme de animale, riscul de a fi IgG seropozitivi pentru antigenii anti Bartonella a fost de 3.6 ori mai mare. 47.1% dintre participanți au fost IgG seropozitivi pentru *T. gondii* și 13.7% pentru *C. burnetii*, sugerând astfel infecții latente sau vindecate. 4 pacienți (7.8%) au fost IgM seropozitivi pentru anticorpi anti *C. burnetii*, sugerând astfel posibile infecții active. Aceste rezultate arată faptul că o parte însemnată a pacienților din România diagnosticați cu malignități hematologice sunt la risc pentru dezvoltarea unor zoonoze oportuniste, în special cu specii de Bartonella. Acest lucru este cu

atât mai important în cazul pacienților din mediul rural, care desfășoară frecvent activități de creștere a animalelor.

SONDĂ DE TIP NANOSFERE AUR-ARGINT MARCATE RAMAN ȘI CONJUGATE CU ANTICORPI PENTRU IMAGISTICA MULTIMODALĂ A LIMFOBLAȘTILOR CD 19 (+) PRIN MICROSCOPIE DE CÂMP ÎNTUNECAT, ÎMPRĂȘTIERE RAMAN AMPLIFICATĂ DE SUPRAFAȚĂ ȘI TIMP DE VIAȚĂ AL FLUORESCENȚEI PRIN EXCITAȚIE CU DOI FOTONI.

Ancuța Jurj¹, Sanda Boca², Timea Simon-Nagy², Andra Tatar², Delia Dima³, Vlad Moisoiu¹, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Simion Astilean², Ciprian Tomuleasa^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj Napoca, Romania

²Universitatea Babeș Bolyai, Cluj Napoca, Romania

³Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță Cluj Napoca, Romania

În acest articol, propunem o nouă clasă de agenți pentru detecția și imagistica multi-modală a limfoblaștilor CD19(+) prin intermediul unor sonde bazate pe împrăștiere Raman amplificată de suprafață (Surface Enhanced Raman Spectroscopy-SERS) realizate din nanosfere de aur-argint de tip hollow gold-silver nanospheres (HNS) infra-roșu active conjugate cu anticorpi anti-CD19 și marcate cu Nile Blue (NB) (HNS-NB-PEG-antiCD19). Studii de microscopie electronică, microscopie de câmp întunecat (Dark Field - DF) și microscopie de timp de viață al florescenței prin excitație cu doi fotoni (two-photon excited fluorescence lifetime imaging microscopy TPE-FLIM) au arătat faptul că agenții sintetizați se internalizează eficient și în mod preferențial în limfoblaști CD19(+). Această combinație de tehnici microspectroscopice permite o vizualizare a localizării citoplasmice a agentului în timp real, care este comparabilă cu alte tehnici microscopice mai invazive și mai cronofage. Rezultatele demonstrează faptul că agentul sintetizat are potențialul de a fi utilizat în situații clinice pentru detecția multi-modală a celulelor CD19 (+) prin intermediul DF, SERS și TPE-FLIM

PANEL DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL METASTAZELOR DE ORIGINE NEPRECIZATĂ BAZAT PE MICRO-RNA-URI.

Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Bobe Petrushev¹, Cristina Ivan³, Xinna Zhang³, Rares Buiga^{1,2}, Tudor Ciuleanu^{1,2}, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, George Calin³

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

²Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta Cluj Napoca, Romania

Unul din trei pacienți cu tumori în stadiu avansat prezintă metastaze în momentul diagnosticului. În majoritatea cazurilor, originea determinărilor secundare este evidentă. Totuși, există posibilitatea ca originea metastazelor să rămână necunoscută, în ciuda unor evaluări amănunțite. Aceste cazuri de cancer cu leziune primară neprecizată reprezintă o provocare pentru medicul curant, întrucât acesta nu are la dispoziție protocoale privind tratamentul tumorilor și nu poate înrola pacienții în trialuri clinice. Prin analiza a 1754 de cazuri de metastaze de carcinom pulmonar caracterizate din punctul de vedere al transcriptomului, studiul de față a identificat un panel de trei markeri pentru metastazele de origine pulmonară: miRNA-150, let-7i and miRNA-194. Validarea prezenței acestor markeri printr-un RT-PCR din sângele periferic în cazul pacienților cu determinări secundare de origine pulmonară ar reprezenta un pas important în tratamentul pacienților la care prezența tumorii primare este inaparentă, prin ghidarea către efectuarea unor investigații invazive precum mediastinoscopia sau bronhoscopia. Prin determinarea tipului de cancer, acești pacienți ar putea beneficia de tratamentul potrivit și ar putea fi înrolați în studii clinice, cu scopul de a extinde supraviețuirea și de a putea valida tratamente emergente.

IMPORTANȚA CUANTIFICĂRII NIVELULUI DE TRANSCRIPT WT1 ȘI DETERMINĂRII STATUTULUI MUTAȚIONAL AL GENEI NPM1 ÎN LEUCEMIILE ACUTE MIELOIDE.

Maria-Anca Zamfir, Liliana-Georgiana Grigore, Mihaela Dragomir², Silvia Aposteanu², Irina Radu¹, Dănuț Cimponeriu¹, Daniel Coriu²

¹Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Departamentul de Genetică

²Institutul Clinic Fundeni, Departamentul de Hematologie, Laboratorul de Biologie Moleculară

Leuceemiile acute mieloide reprezintă un grup heterogen de boli maligne care afectează celulele

progenitoare hematopoietice din linia mieloidă. Acestea sunt cele mai frecvente boli maligne ce afectează linia mieloidă la adulți și reprezintă 10-15% din totalul leucemiilor întâlnite la copii. Scopul lucrării a fost realizarea unei metode care să permită detectarea simultană a mutațiilor în gena NPM1 și mutația FLT3-ITD și monitorizarea bolii minime reziduale folosind ca marker gena WT1 la pacienții cu leucemie acută mieloidă. Analizând rezultatele obținute în urma testării simultane pentru mutații în gena NPM1 și mutația FLT3-ITD, a reieșit că FLT3-ITD are incidență mai mare comparativ cu mutațiile în NPM1. Mutația FLT3-ITD prezintă două variabile, dimensiunea insertului, respectiv rația alelică; ambele variabile influențează semnificativ evoluția bolii. Gena WT1 este supraexprimată la majoritatea pacienților testați, fapt ce a fost asociat cu un prognostic nefavorabil. Mutația FLT3-ITD are incidență mai mică comparativ cu expresia ridicată a genei WT1. Toți pacienții purtători ai mutației FLT3-ITD prezintă și supraexpresia genei WT1; acești parametri sunt importanți pentru a face inferențe asupra evoluției bolii; asocierea celor doi factori are un prognostic nefavorabil. În vederea stabilirii unei corelații mai eficiente între aberațiile genetice și evoluția bolii, este recomandată optimizarea metodelor prezentate și asocierea rezultatelor obținute cu tabloul clinic al pacienților. Cu toate acestea, nu trebuie ignorată importanța acestor două metode care oferă date reale în ceea ce privește evoluția bolii.

IDENTIFICAREA CELOR MAI FRECVENTE MUTAȚII ÎNTÂLNITE ÎN NEOPLASMELE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE, Ph NEGATIVE

Liliana-Georgiana Grigore, Maria-Anca Zamfir, Mihaela Dragomir², Silvia Aposteanu², Irina Radu¹, Dănuț Cimponeriu¹, Daniel Coriu²

¹Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Departamentul de Genetică

²Institutul Clinic Fundeni, Departamentul de Hematologie, Laboratorul de Biologie Moleculară

Neoplasmelor mieloproliferative cronice (MPN) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni ce afectează celulele progenitoare hematopoietice multipotente, având ca și caracteristici principale proliferarea clonală a unor celule din măduva osoasă hematogenă, dar și supraproducția unui/mai multor tipuri de celule sangvine mature. Lucrarea s-a axat pe studierea grupului de neoplasme mieloproliferative cronice, Ph negative, format din: Policitemie vera, Trombocitemie esențială și Mielofibroză primară. Scopul acestui studiu a fost identificarea celor mai frecvente mutații descrise la acești pacienți, printr-o metodă simplă, rapidă și eficientă financiar. Cele mai frecvente mutații întâlnite în acest caz sunt: mutația JAK2 V617F și mutațiile în exonul 9 al genei CALR (tip I (c.1092_1143del), tip II (c.1154_1155 insTTGTC)). Analiza rezultatelor obținute în acest studiu a permis formularea următoarelor concluzii; ARMS-PCR poate fi utilizată pentru detecția mutației JAK 2 V617F; această mutație este prezentă la ambele sexe, mai ales la persoane cu vârsta mai mare de 50 de ani. Metoda bazată pe screening PCR a permis identificarea celor două mutații din exonul 9 al genei CALR; acestea sunt prezente, ca și mutația JAK2 V617F, mai frecvent la persoanele în vârstă; în plus s-a observat că mutația tip II este mai frecventă decât mutația tip I. După confirmarea rezultatelor prin secvențiere, s-a ajuns la concluzia că cele două variante tehnice de PCR (ARMS-PCR și Screening PCR) pot fi utilizate cu succes în diagnosticul molecular al neoplasmelor mieloproliferative cronice, Ph negative, fiind metode simple, extrem de sensibile și cost eficiente. Ca perspectivă de viitor, se poate avea în vedere elaborarea unui protocol prin care să se realizeze testarea simultană a mutațiilor în ambele gene.

ABERAȚII CROMOZOMIALE DOBÂNDITE IDENTIFICATE LA PACIENȚII CU LEUCEMIE ACUTĂ LA DIAGNOSTIC: PREVALENȚĂ ȘI VALOARE PROGNOSTICĂ

Guzun Doina², Coriu Daniel^{1,2}, Jordan Dumitru¹, Jordan Cerasela^{1,2}

1. University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest, Romania;

2. Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

Leucemia acută reprezintă una dintre cele mai agresive boli hematologice. Analiza citogenetică are un rol important în evaluarea pacienților diagnosticați cu leucemie acută.

Achiziția anomaliilor citogenetice în măduva osoasă a pacienților cu leucemie acută nu este aleatorie. Majoritatea anomaliilor citogenetice sunt asociate cu caracteristicile clinice și morfologice ale bolii. În plus, anomaliile citogenetice, joacă un rol important în stabilirea prognosticului și tratamentului pacienților cu leucemie acută.

Această prezentare oferă informații actualizate privind prevalența celor mai frecvente anomalii citogenetice prezente în leucemia acută și asocierii dintre cariotip și evaluarea prognosticului pacienților cu leucemie acută.

POLIARTRITA REUMATOIDA ASOCIATA MIELOMULUI MULTIPLU

Ruxandra Irimia*, ***Adreea Jercan****, ***Diana Preda****, ***Monica Popescu****, ***Didona Vasilache****, ***Coriu Daniel*****, ***Sorina Badeliță****

*Fundeni Clinical Institute, Bucharest

** Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Poliartrita reumatoidă este o boală autoimună caracterizată prin distrucția progresivă a articulațiilor mici cât și a altor organe. Pacienții care suferă de PR par să aibă un risc crescut de a dezvolta mielom multiplu. Stimularea îndelungată a sistemului imunitar, rezultată ca urmare a bolilor autoimune, poate induce proliferarea plasmocitelor aberante, ducând la apariția MGUS și mai apoi a MM.

Prezentăm experiența unui singur centru cu 5 pacienți de sex feminin diagnosticați între 2015 și 2016 cu patologie malignă plasmocitară și PR, cu vârste cuprinse între 56 și 78 de ani. O pacientă a fost diagnosticată cu MGUS, 3 pacienți cu MM stadiul I și II și una prezintă amiloidoză. Tratamentul specific hematologic a primit doar pacienta cu AL. MGUS nu are indicație de tratament iar cazurile de mielom multiplu nu au prezentat nici un criteriu CRAB pentru a iniția tratamentul specific MM. Toate pacientele au primit tratament pentru PR.

Este important să se decidă care dintre boli reprezintă urgență de tratament și să se inițieze tratamentul specific conform ghidurilor de specialitate.

Începerea tratamentului pacienților cu mielom multiplu trebuie să se ia în considerare numai în prezența cel puțin un criteriu CRAB. Corticoterapia folosită în tratamentul PR ajută la încetinirea evoluției MM.

SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ

TEMERI ȘI PREOCUPĂRI PENTRU IMPLEMENTAREA UNUI SISTEM DE CALITATE BAZAT PE “CERINȚELE DE BUNĂ PRACTICĂ” ÎN CENTRE DE TRANSFUZIE ȘI UNITĂȚI MEDICALE

*A. Dobrotă¹, G. Hanganu², L. Flor³, C. Botea⁴, A. Necula⁵, V. Halmagi⁶, L. Pacurariu⁷, C. Posea⁸,
D. Crăciun⁹, V. Hafner¹⁰*

¹CRTS Constanța, ²CTS Ploiești, ³CTS Brașov, ⁴Infoworld, ⁵INHT, ⁶CTS Deva, ⁷CTS Arad, ⁸CTSM București, ⁹CTS Buzău, ¹⁰Școala Europeană de Transfuzie, Milano, Italia

Introducere:

Directiva 2005/62/CE stabilește cerințele minime cu privire la standardele și specificatiile Comunitare pentru sistemele de calitate implementate în centrele de transfuzie sanguină și unități de transfuzie din spitale. Pentru asigurarea unui nivel ridicat de calitate și securitate a componentelor sanguine și medicamentelor derivate din plasma, echivalent la nivel comunitar, a fost elaborat un ghid de bune practici pentru înțelegerea, interpretarea și implementarea acestor standarde și specificații. Directiva 1214/2016/CE introduce obligația statelor membre de a lua în considerare, în elaborarea Bunelor Practici aplicabile la nivel național, acest ghid, “Cerinte de Buna Practica cu privire la standardele și specificațiile pentru implementarea sistemului de calitate în centrele de transfuzie sanguină și unitățile de transfuzie din spitale”, publicat în ediția a 19-a a Ghidului privind prepararea, utilizarea și asigurarea calității componentelor sanguine, al EDQM-CoE. Ministerul Sănătății va adopta documentul prin ordin de ministru.

Material și metoda: Având în vedere obligativitatea transpunerii și implementării documentului „Cerinte de Buna Practica” până la 15 februarie 2018, ca și dificultățile anticipate cu privire la procesul de implementare în centrele de transfuzie și unitățile de transfuzie din România, grupul de specialiști, autori ai lucrărilor prezentate în cadrul sesiunii educaționale, și-a propus abordarea principalelor teme/ cerințe din perspectiva practicii transfuzionale, aducând exemple din experiența personală și a instituțiilor pe care le reprezintă. Explicații cu privire la implementarea unui sistem de calitate, managementul echipamentelor, calificarea și validarea spațiilor, echipamentelor, sistemelor, aplicațiilor informatice și a reactivilor, controlul de calitate a componentelor sanguine produse în diferite centre de transfuzie, ca și impactul noilor reglementări asupra securității pacienților vor fi furnizate în timpul sesiunii.

Rezultate: Autorii estimează că abordarea din perspectiva practică a diferitelor teme va genera o desfășurare interactivă a sesiunii educaționale, permițând astfel și implicarea participanților prin schimburile de opinii și experiența cu privire la temele abordate.

Concluzii: Implementarea noilor reglementări prevăzute în documentul “Cerinte de Buna Practica cu privire la standardele și specificațiile pentru implementarea sistemului de calitate în centrele de transfuzie sanguină și unitățile de transfuzie din spitale” constituie o provocare pentru persoanele responsabile. Procesul ar putea fi facilitat prin crearea unei rețele ad-hoc de specialiști pe diferitele domenii vizate, care să asigure într-un context colegial și informal consiliere și schimb de experiență; audituri periodice vor permite evaluarea stadiului implementării, eventuale corectii de etapă sau identificarea unor soluții de îmbunătățire.

SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ SESIUNE COMUNICĂRI

CENTRELE DONATORILOR DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE: RECOMANDĂRI ȘI CERINȚE PENTRU O PRACTICĂ STANDARDIZATĂ

A. Dragomirișteanu, F. Neagu**, M. Popa**, L. E. Grijac**

*RNDVCSH, **CTSMB

Unul dintre obiectivele Asociației Mondiale a Donatorilor de Măduvă este de a stabili recomandări, standarde și proceduri acceptabile la nivel internațional pentru căutarea și identificarea de donatori de celule stem hematopoietice neînrușiți pentru pacienții care au nevoie de transplant.

Această lucrare prezintă recomandările și procedurile pentru recrutarea de donatori voluntari de celule stem hematopoietice. Aceste cerințe internaționale sunt în conformitate cu Directivele europene în domeniul transfuziei de sânge și a transplantului de țesuturi și celule, precum și cu reglementările naționale în vigoare. Cerințe pentru o practică standardizată se referă la:

1. Ce este un centru al donatorilor de celule stem hematopoietice?
2. Funcții și responsabilități
3. Dotările necesare pentru a recruta voluntari
4. Expertiza și pregătirea personalului implicat în recrutarea donatorilor de celule stem hematopoietice
5. Gestionarea dosarului de donatori voluntari și a datelor personale ale donatorilor

ROLUL LABORATORULUI HLA ÎN MEDICINA TRANSFUZIONALĂ

M. Duțescu, L. Ulea, O. Toma, O. Șerban, R. Caisân

INHT

Sistemul HLA, sistem major de histocompatibilitate în transplantarea de organe și țesuturi, are aplicabilitate și în medicina transfuzională. Transfuzia de trombocite este una din principalele beneficiare ale testării imunizării pacienților față de antigenele HLA și, mai puțin frecvent, față de antigenele trombocitare specifice. Aproximativ 30% din pacienții politransfuzati, în principal bolnavi cu boli hematologice maligne, prezintă anticorpi împotriva antigenelor HLA de clasa I. În rutină, pacienții trebuie investigați pentru stabilirea antigenelor HLA clasa I și pentru determinarea anticorpilor anti HLA specifici de clasa I cât și a anticorpilor împotriva antigenelor specifice trombocitului. Tehnicile folosite sunt tehnici de testare ADN - biologie moleculară SSP/SSO și tehnici pentru determinarea anticorpilor prin tehnologia LUMINEX. Administrarea de concentrate trombocitare testate / compatibilizate ar putea preveni allo-imunizarea la pacienții la care necesitatea unui suport transfuzional susținut este previzibilă. De asemenea, la pacienții allo-imunizați, ar putea evita transfuziile ineficiente de trombocite, prin evitarea antigenelor față de care pacienții sunt imunizați. Un al doilea domeniu important îl reprezintă investigarea reacțiilor adverse severe de tip TRALI, urmând protocolul specific laboratorului. În aceste cazuri, stabilirea unui diagnostic corect presupune coroborarea datelor clinice cu rezultatele testărilor pentru allo-anticorpi și pentru antigenele HLA și HNA, atât la pacient cât și la toți donatorii implicați. Alte domenii sunt: investigarea reacțiilor febrile non hemolitice post-transfuzionale prin determinarea anticorpilor clasa I și II la pacient, investigarea reacțiilor de tip purpură post-transfuzională prin testarea allo-imunizării anti-trombocitare specifice la pacient și a antigenelor trombocitare specifice atât la pacient și donator, investigarea reacțiilor post-transfuzionale severe de tip GVHD asociate cu transfuzia prin testarea antigenelor HLA de clasa I și II atât la pacient cât și la donatorii implicați.

REGISTRUL NAȚIONAL AL TALASEMIEI MAJORE - IMPORTANȚA ȘI PERSPECTIVE

F. Vlădăreanu, M.D.Voicu, L.Nițu, C.I.Calotă

INHT

Registrul National al Talasemiei majore este o baza de date ale pacientilor cu talasemie majora din Romania care colecteaza informatii din centrele care au in evidenta si tratament acesti pacienti. Definitia Organizatiei Mondiale a Sanatatii cu privire la registrul pacientilor se refera la o serie de documente care contin informatii despre anumite persoane, adunate intr-un mod sistematic si cuprinzator pentru a servi unor obiective stiintifice,

clinice și politice prestabilite. Nu interesează atât cantitatea datelor colectate, care pot fi minime sau mai extinse, ci mai degrabă continuitatea înregistrărilor. Asadar, Registrul Național al Talasemiei este o aplicație electronică, un sistem organizat de colectare, stocare, retragere, analiză și diseminare a informațiilor despre această patologie; cuprinde date personale, demografice - vârstă, sex, domiciliu, date de diagnostic de laborator, tratament chelator și transfuzional și un sumar al datelor biologice.

PROBLEME ÎNTIMPINATE LA DEPISTAREA RH-ULUI ÎN CAZUL DONATORULUI "X" (STUDIUL DE CAZ)

A. Zagrean

CTS București

Introducere: Depistarea factorului Rh D este un criteriu deosebit de important în analizele efectuate donatorilor de sânge. Prezența unor variante slabe de Rh D, mai greu de identificat, impune metode speciale de diferențiere. Recurgerea din ce în ce mai des la anticorpi monoclonali proveniți din diferite linii celulare pot crea probleme de interpretare mai ales în cazul variantelor slabe.

Material și metode: S-au efectuat analizele de rutină folosind macrometoda cu reactivi monoclonali Anti D (monoBlend) pe placă cât și micrometode pe linia semiautomată Ortho Workstation cu cartele Ortho Bio Vue ABO/D și Linia Semiautomată DiaMed cu DiaClon ABO/Rh for patients cât și cartele ID Coombs Anti Ig G și ser ID DiaClon Anti D pentru D slab folosite pentru confirmarea Rh negativ și a variantelor D weak și D partial.

Rezultate: Cazul nr. 1. - O donatoare X în vârstă de 45 de ani, mama a unui copil de 4 ani, grup sanguin O, Rh pozitiv a prezentat DAI pozitiv. La investigații s-a dovedit a prezenta un antigen D slab care s-a imunizat în urma sarcinii.

Cazul nr. 2. - Un donator X în vârstă de 51 ani s-a prezentat la CTS în luna mai. Cunoscut ca grup sanguin A, Rh pozitiv va prezenta prin macrometoda pe placă aglutinare de 3+ dar prin micrometoda pe cartelele Ortho BioVue 2-3+ și ID DiaMed 3+. La Testul Coombs prin micrometoda cu ser special pentru D slab rezultatul va fi surprinzător negativ!

Concluzii: Rezultatele studiului au ilustrat faptul că, deși rare cazuri întâlnite în populația României, există încă dificultăți în stabilirea exactă a variantelor slabe de factor D. Utilizarea metodei PCR ar fi de mare ajutor.

SOLUȚII EFICIENTE ÎN LABORATORUL DE IMUNOHEMATOLOGIE OFERITE DE AUTOMATELE SWING TWIN SAMPLER ȘI SAXO PENTRU CARTELE ID BIO-RAD

A. Zagrean

CTS București

Introducere: Automatizarea laboratoarelor cu aparatura de ultimă generație oferă o mai mare eficiență dar și o mai mare standardizare a operațiilor și o transmitere a datelor în siguranță.

Material și metode: Sistemul automat Swing Twin Sampler de pipetare în carduri cu gel sau microplaci este mijlocul prin care se poate asigura o pipetare rapidă, standardizată și controlată în laborator.

Sistemul are posibilitatea de a se conecta la cititoarele Bio-Rad ID pentru carduri sau microplaci ceea ce permite realizarea unei configurații adaptate nevoilor laboratorului de imunoematologie

Sistemul Saxo ID II este conceput ca un sistem mixt pentru determinări imunoematologice, ce permite centrifugarea și citirea a 24 carduri cu gel ID Diamed simultan.

Rezultate: Au fost procesate timp de 2 luni un număr de 100 de probe testate pentru ABO, Rh, Fenotip Rh, DAI și proba de compatibilitate. În paralel cu metodele uzuale manuale. Rezultatele s-au dovedit a fi conforme. Unele dificultăți s-au întâmpinat la identificarea eprubetelor provenite de la diferite spitale și având coduri de bare diferite.

Concluzii: Timpul insuficient nu a permis o evaluare, ci mai mult o testare a noii aparaturi care s-a dovedit "prietenosă" și de mare ajutor. Aceasta nu suplinește total tehnicianul de laborator, ci doar îl ajută și îi ușurează munca.

MANAGEMENTUL DONATORILOR DE SÂNGE CU SCREENING POZITIV PENTRU ANTICORPI IREGULARI ANTIERITROCITARI

M. Niculescu, A. Dobrotă

CRTS Constanța

Introducere: Administrarea sangelui total si a unor componente sanguine provenite de la donatori imunizati fata de antigene eritrocitare poate constitui un factor de risc de generare de reactii adverse- hemoliza prin mecanism imunologic- la pacientii transfuzati. Din acest motiv, algoritmul national de testare a donarilor si donatorilor de sange include ca testare obligatorie screening-ul pentru anticorpi iregulari antieritrocitari, la prima, a doua donare si ulterior, daca donatorul declara evenimente imunizante (sarcini, transfuzii, vaccinari, imunizari voluntare). Un rezultat pozitiv impune efectuarea identificarii anticorpilor antieritrocitari depistati. Pe baza rezultatelor obtinute, se decide eliberarea sau nu din carantina a componentelor sanguine, in vederea utilizarii lor in scop terapeutic.

Material si metoda: lucrarea prezinta politica CRTS Cta cu privire la managementul donatorilor si al donarilor provenite de la donatori cu screening pozitiv pentru anticorpi iregulari antieritrocitari, algoritmul decizional stabilit cu privire la destinatia componentelor sanguine obtinute din astfel de donari, ca si masurile aplicate cu privire la eligibilitatea donatorilor respectivi. Este analizata baza de date a CRTS Cta pentru evidentierea impactului politicii adoptate asupra populatiei de donatori si a stocului de componente sanguine, in perioada 2016-2017.

Rezultate: Sunt prezentate rezultatele depistarii si identificarii de anticorpi iregulari antieritrocitari in CRTS Cta, in perioada 2016-2017.

Concluzii: In absenta unei abordari unitare la nivel national, sub coordonarea unui laborator national de referinta in imunohematologie, fiecarui centru de transfuzie ii revine obligatia de a-si stabili politica, algoritmul decizional si procedurile specifice cu privire la managementul donatorilor de sange cu screening pozitiv. Evaluarea riscului pentru pacientii carora li s-ar administra sangele total si/sau componentele sanguine obtinute din donari cu screening pozitiv pentru anticorpi antieritrocitari trebuie sa stea la baza fiecărei decizii privind eliberarea din carantina a acestor produse in scopul utilizarii lor. Rezultatele evaluarii riscului si deciziile se documenteaza; este recomandabil ca acest proces sa fie asumat de catre persoana responsabila.

IMPORTANȚA INTRODUCERII TESTULUI COOMBS DIRECT CA INVESTIGAȚIE DE RUTINĂ ÎN ALGORITMUL DE TESTARE IMUNOHEMATOLOGICĂ DONATORI DE SÂNGE

C. Roșu, E. Savuly, L. Florea, M. Stoian

CTS Brașov

Introducere: Testările imunohematologice urmăresc calificarea imunohematologică atât a donatorilor de sânge cât și asigurarea compatibilității imunohematologice a componentelor sanguine cu primitorii acestora.

Testările imunohematologice efectuate conform algoritmurilor de testare stabilite, specifice pentru diferite categorii de grupuri testate (donatori de sânge, pacienți cu indicație transfuzională, gravide, lehuze, nou-născuți), împreună cu reactivi și aparatură de bună calitate determină creșterea securității transfuzionale.

Dacă ne referim strict la donatorii de sânge, pentru asigurarea securității transfuzionale, în CTS Brașov se aplică în totalitate algoritmul de testare imunohematologică existent în vigoare, atât la predonare cât și postdonare (laboratorul de imunohematologie și eliberarea componentelor sanguine din "carantină").

Cu toate acestea, pentru a rezolva unele cazuri "problemă" de donatori a fost nevoie de un test suplimentar - test Coombs direct- test important pentru cazurile analizate de noi.

Cazuistică: Se analizează 4 cazuri din care 2 au avut test Coombs direct(TCD) -pozitiv și depistajul de anticorpi iregulari (DAI) -negativ iar celelalte 2 au avut TCD+DAI - pozitiv.

Concluzii: Cazurile studiate, prin efectuarea TCD, au arătat: evidențierea sensibilizării eritrocitelor de către autoanticorpi sau de către complement, în AHAI; depistarea reacțiilor hemolitice datorită folosirii unor medicamente, când eritrocitele sunt de asemenea sensibilizate.

Introducerea TCD în algoritmul de testare imunohematologică donatori de sânge asigură un grad crescut de securitate transfuzională.

IMPORTANȚA CERCETĂRII ANTICORPILOR IREGULARI ANTIERITROCITARI PENTRU GRAVIDELE RHD POZITIV, CU ISTORIC TRANSFUZIONAL

C. Zdrengea, A. Sime
CTS Cluj

Introducere. Legislația Ministerului Sănătății, privind transfuzia de componente sanguine labile, precizează că administrarea acestor componente pentru femeile până la vârsta de 45 ani, trebuie să respecte grupa sanguină ABO și Rhesus D, dar și fenotipul Rhesus/Kell. Dintre cele 5 antigene Rhesus cu importanță transfuzională (D, C, c, E, e) cea mai mare putere imunogenă o are antigenul D urmat de antigenul c. Aceste antigene, care pot ajunge prin transfuzie sau sarcină în circulația sanguină pot determina sinteza anticorpilor specifici. În cazul femeilor multipare sau care au primit transfuzii de sânge în antecedente, pot fi prezenți în sânge anticorpi antieritrocitari iregulari din clasa imunoglobulinelor IgG, care trec bariera placentară și declanșează maladia hemolitică a nou-născutului, atunci când pe hematiile fătului antigenul respectiv este prezent prin filiație paternă.

Material și metode. Cazul investigat în laboratorul de Imunohematologie din C.R.T.S.Cluj, un nou-născut și mama acestuia, din clinica Ginecologie "D.Stanca" din Cluj-Napoca. Nou-născutul în vârstă de 4 ore, cu disgnostic de anemie congenitală, hiperbilirubinemie și hepato-splenomegalie. Testele imunohematologice au respectat protocolul I.N.T.S.București pentru lehuze și nou-născuți și au fost efectuate cu micrometoda de hemaglutinare în gel (echipament DiaMed). Lăuza C.C, în vârstă de 30 ani, gestă III cu grupa sanguină A+,C+c-E-e+K- și nou-născutul C.T cu grupa sanguină A+,C-c+E-e+K-. Nou-născutul are un test Coombs direct +4, tip IgG, iar lăuza anticorpi anti-c în titru 1/256.

Pe baza evoluției parametrilor biologici ai nou-născutului în primele 24 ore post-partum și a rezultatelor testelor imunohematologice transmise de C.R.T.S, medicul neo-natolog decide exsanguino-transfuzia, care împreună cu alte măsuri terapeutice să echilibreze nou-născutul.

Rezultate. Din anamneza pacientei C.C a reieșit că aceasta a fost transfuzată în antecedente, în urma unui accident auto, în urgență majoră cu mai multe unități de concentrat eritrocitar O RHD negativ. Compararea rezultatelor mamei și a nou-născutului a relevat cauza maladii hemolitice, anticorpii anti-c ai mamei (pre-existenței sarcinii ca urmare a transfuziilor), care s-au fixat pe antigenul c prezent pe hematiile nou-născutului, distrugându-le. În alegerea sângelui pentru exsanguino-transfuzie s-a ținut seama de anticorpii materni, astfel a fost compatibilizat cu serul mamei o unitate de sânge A+, C+,c-,E-,e+,K-, adică izo-grup ABO/RHD și în fenotipul RH/K al nou-născutului.

Concluzii. Cercetarea anticorpilor iregulari antieritrocitari ar trebui să devină obligatorie, nu numai pentru gravida RHD negativ, ci și pentru gravida cu RHD pozitiv, mai ales dacă există un istoric transfuzional al acesteia.

IMUNIZAREA POST-TRANSFUZIONALĂ CU ANTICORPANTI-D

G. Hanganu, D. Gheorghe, M. Catană, M. Coman, A. Sbarcea, E. Raduță, I. Neagu, F. Mihai, D. Raduță
CTS Ploiești

Introducere. Terapia transfuzionala este de cele mai multe ori terapie esentiala si salvatoare de viata pentru foarte multi pacienti. Insa nu trebuie neglijate riscurile asociate transfuziei, care trebuie evaluate atunci cand se ia decizia de administrare a unui produs sanguin. Evaluarea risc versus beneficiu pentru pacient, trebuie sa fie preocuparea permanenta a medicului prescriptor. Disponibilitatea in produse de sange, care sa acopere toate grupele de sange in sistemul ABO si Rh trebuie sa fie o preocupare continua a Unitatilor de Transfuzie si a Centrelor de Transfuzie, pentru a evita situatii nefericite si iremediabile pentru pacient, ca in anumite cazuri de imunizare ca si in urmatorul caz.

Material : Prezentare de caz. Pacienta P.E. de 28 de ani se prezinta in martie 2009 cu stare generala alterata, sangerari vaginale, paloare accentuata, dureri abdominale accentuate, la sectia chirurgie a spitalului X. Se pune diagnosticul de abdomen acut, cu suspiciunea de sarcina extruterina. Deoarece in spitalul X nu exista sectie de ginecologie, la solicitarea familiei pacienta este transferata la un spital intr-un oras mai mare, in care exista sectie de ginecologie. In salvare simptomatologia se agraveaza.

Ajuns la spitalul Y. pacienta este consultata de ginecolog care confirma suspiciunea de sarcina ectopica si decide interventia chirurgicala. Deoarece interventia a fost temporizata, iar hemoragia a fost importanta si sangerarea intraoperatorie foarte mare, hemoglobina pacientei a ajuns la 6,0 g/dl.

Tabloul sanguin al pacientei arata Leucocite 25000/mmc, Trombocite 576000.mmc, Hb 6,0 g/dl, VSH 100 mm/1h. Medicul recomanda pentru inceput, tratament transfuzional cu 4 unitati CER izogrup, izoRh.

Probele pretransfuzionale arata grup O, Rh D negativ. Datorita gradului de urgenta si imposibilitatii de temporizare a transfuziei pacienta primeste in timpul interventiei chirurgicale 1 unitate CER O negativ (singura existenta in UTS) si apoi 3 unitati O pozitiv. A doua zi mai primeste inca 2 unitati CER O pozitiv. Se externeaza vindecata chirurgical, peste 7 zile.

Cu prilejul unei campanii de donare de sange, P.E. se prezinta pentru a dona, la chestionar si la interviul cu medical, aceasta semnaleaza existenta unor transfuzii in antecedente. Este respinsa temporar pentru hemoglobina 11,5 g/dl in momentul prezentarii, dar se recolteaza probe de sange, doar pentru studiul imunizarii post-transfuzionale.

Se efectueaza CAI pe casete Bio Vue, cu panel de 3 eritrocite ficinate, rezultat pozitiv. Se face apoi, identificarea anticorpilor cu panel Resolve si se identifica anticorp anti D. Se face titrarea anticorpilor efectuand dilutii binare: 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024, 1/2048, 1/4096, 1/8192, 1/16384, 1/32786, 1/65536, 1/131072.

Se testeaza dilutiile si se constata ca ultima dilutie cu reactie pozitiva este 1/131072.

Concluzie: transfuzia de sange in urgenta salveaza pacientul, dar in situatiile in care nu se poate respecta macar compatibilitatea grup ABO si factor D, impactul imunologic este dramatic. Medicii prescriptori trebuie sa puna in balans mereu riscul versus beneficiul pacientului, iar UTS ar trebui sa aiba disponibil in stoc suficienta masa eritrocitara Rh negativ.

EXAMENUL CLINIC ȘI DE LABORATOR LA DONATORUL DE SÂNGE- ROL ESENȚIAL ÎN CREȘTEREA SECURITĂȚII ȘI SIGURANTEI TRANSFUZIONALE

F. Neagu, A. Olteanu-Pană

CTS București

Ghidul de Bune Practici in domeniul transfuzional descrie principiile pe care trebuie să se bazeze creșterea calității activității desfășurate în centrele de transfuzie sanguină.

Ca principiu general, responsabilitatea calității acestor activități revine tuturor persoanelor care desfașoară și se implică în procesele caracteristice centrelor de transfuzie.

Securitatea și Siguranța Transfuzionala, la nivel de centru de transfuzie sanguină, se realizează începând cu promovarea donărilor benevole sau voluntare și neremunerate, continuă cu informațiile ce trebuie furnizate potențialilor donatori, evaluarea medicală cu stabilirea eligibilității pentru donare, testarea de laborator pre și post donare, procesarea componentelor sanguine și depozitarea lor până în momentul expedierii către spitale. În Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București, evaluarea medicală este realizată de către medici conform cerințelor Directivei 2005/62/CE.

Testele de laborator care se efectuează predonare constituie un alt element important pentru stabilirea eligibilității la donare și pentru evaluarea perioadei de repaus între două donări, personalizate pentru fiecare individ în parte. Pe baza rezultatelor de la aceste testări se fac și recomandările referitoare la regimul alimentar sau de efort fizic, la necesitatea unor testări suplimentare, până la următoarea sesiune de donare.

Devine absolut necesară armonizarea și implementarea unor proceduri pentru stabilirea eligibilității la donarea de sânge, care să fie respectate în toate centrele de transfuzie sanguină din țară de către toate persoanele responsabile din aceste centre.

REAȚIILE ADVERSE ALE DONATORILOR DE SÂNGE DIN CTS BUZĂU ȘI CTS PLOIEȘTI

**G. Hanganu, **D. Crăciun, *B. Dragomir, *D. Gheorghe, *M. Catană, *M. Coman, *E. Raduță, *I. Neagu, *F. Mihai, *D. Raduță*

**CTS Ploiești, **CTS Buzău*

Introducere. Donatorii de sange tolereaza in mod normal foarte bine donarea, dar ocazional pot sa apara reactii adverse de severitate variabila in timpul sau la sfarsitul donarii. Reactiile adverse care apar la donatori sunt locale si sistemice. Este important sa cunoastem aceste reactii si sa facem tot posibilul sa le evitam sau sa le preintampinam.

Material si metoda. Studiul a fost facut pe donatorii prezentati la CTS Ploiesti, CTS Buzau in primele 6 luni ale

anului care au dezvoltat reacții adverse și a avut ca scop identificarea cauzelor care a determinat aceste reacții, profilul donatorului predispus la dezvoltarea de reacții adverse cu scopul propus de a găsi cai să prevenim probleme similare ulterioare.

Scopul acestui studiu a fost de a estima frecvența și tipul evenimentelor adverse, diferențiind tulburările ușoare de reacțiile mai severe și măsurând timpul de recuperare a stării de bine a donatorului. În acest mod este posibil să se monitorizeze și să se îmbunătățească salile de donare și contextul ambiental. Cele mai frecvente sunt reacțiile locale și au impact mai ales asupra donatorului. De obicei, apar hematoame datorate extravazării sangelui, cauzat de plasarea incorectă a acului în timpul puncției venoase, de cele mai multe ori fiind însă cauzate de graba donatorului de a opri compresia locului de puncție. Durerea, hiperemia și edematierea se pot dezvolta la locul extravazării.

Reacțiile sistemice, spre deosebire de reacțiile locale, au un impact total nedorit atât asupra donatorului însuși, cât și asupra celorlalți donatori prezenți în sala de donare. În cele mai multe cazuri, acestea sunt reacții vasovagale, ce pot fi declanșate de durerea puncției, și mai mult de impactul emoțional, donatorul fiind impresionat de sangele său, sau de un alt donator cariua i s-a făcut rău, sau prin anxietatea și starea de tensiune asociată donării, etc.

Reacțiile sistemice pot să apară la primii mililitri donati, după o cantitate relevantă, la finalul donării, sau după un interval relativ de timp, când există posibilitatea nedorită ca donatorul să fie parazit centrul de transfuzie, și să cadă, acesta reacție putând fi însoțită și de un traumatism. De cele mai multe ori apare paloare, transpirație, amețeli, tulburări gastro-intestinale, hipotensiune și bradicardie. Intervenția terapeutică trebuie să fie rapidă, altfel reacția vasovagală, va progresa în sincopă, de severitate variabilă, care poate să fie complicată de apariția spasmelor musculare tonico-clonice, însoțite de pierderea controlului sfincterelor. Reacțiile sistemice pot apărea în timpul donării de sânge total sau în timpul procedurilor de afereză.

Concluzii. Investigarea reacțiilor adverse observate, analiza lor periodică poate aduce informații importante pentru managementul donării de sânge. Reducerea numărului de reacții adverse are un efect benefic asupra donatorilor, care pot fi mult mai ușor fidelizați. Implementarea și respectarea riguroasă unui set de reguli care să guverneze comportamentul personalului și să îmbunătățească calitatea intervențiilor pentru rezolvarea cât mai rapidă a reacțiilor adverse, este obligatorie.

VIRUSUL ZIKA, O NOUA PROVOCARE ÎN TERAPIA TRANSFUZIONALĂ

G. Hanganu, B. Dragomir, D. Gheorghe, M. Catană, A. Sbarcea, M. Coman, E. Raduță, I. Neagu, F. Mihai, D. Raduță

CTS Ploiești

Introducere. Virusul Zika a fost identificat pentru prima dată în 1947 la maimuțele Rhesus în pădurea Zika din Uganda, iar primele cazuri umane au fost notificate în 1952 în Uganda și Tanzania. Vectorul principal este țânțarul. Virusul Zika face parte din familia Flaviviridae, principala cale de transmitere fiind prin *Aedes aegypti*. Date clinice pentru infecția cu virus Zika: erupție și/ sau febră și cel puțin una dintre următoarele simptome: artralgie sau artrită sau conjunctivită (non-purulentă /hiperemica) sau mialgie, nou născut cu microcefalie, născut de mama care indeplinește criteriile epidemiologice, persoana care prezintă semne și simptome neurologice pentru sindromul Guillain Barre care a prezentat în antecedente de erupție și/ sau febră și cel puțin una dintre simptomele: artralgie, artrită sau conjunctivită hiperemica sau mialgie.

Criterii de laborator: Detectia de anticorpi specifici Zika IgM în ser, sau pentru caz confirmat: detectia ADN viral dintr-o probă recoltată în context clinic, detectia Ag viral în context clinic. Izolarea virusului Zika în context clinic; Detectia de anticorpi specifici de tip IgM într-o probă de ser și confirmarea prin neutralizare; Seroconversia de 4 ori a titrului de anticorpi specifici Zika.

Viremia este scurtă, permitând depistarea virală prin biologie moleculară, în sânge, în primele 5 zile de la debutul simptomelor. Durata și nivelul viremiei la persoanele asimptomatice este încă necunoscută. Deoarece nivelul viremic scade în timp, un test PCR negativ efectuat pe o probă de ser recoltată la 5-7 zile de la debutul simptomelor nu poate exclude infecția și de aceea testele serologice ar trebui luate în calcul. Anticorpi specifici de tip IgM pot fi depistați prin reacții de tip ELISA sau imunofluorescență în intervalul de 4-5 zile de la debutul simptomelor. Anticorpi specifici de tip IgM pentru flavivirusuri pot fi depistați pe o perioadă de 2-3 luni de la debut, uneori mai mult.

Diagnosticul de infecție recentă poate fi susținut prin seroconversie sau printr-o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor specifici Zika în seruri pereche. Întrucât există o importantă rată a reacțiilor încrucisate a anticorpilor

de tip IgM/ Ig G cu alte flavivirusuri (Denga, West Nile) este necesara efectuarea unor teste de laborator pentru confirmarea infectiei cu virus Zika.

Concluzie. Avand in vedere aceste dificultati de diagnostic serologic pentru multe state in care sunt epidemii cu febra Denga, cu virus Chikungunya care dau simptomatologie asemanatoare, care sunt transmise tot prin intepatura de tantar, si care se pot transmite si prin produsele de sange, masuri de respingere a donatorilor care provin din zone afectate sau care au calatorit in aceste zone trebuie implementate. De asemenea testari care sa asigure ca produsele de sange sunt sigure trebuie luate. Testarile ADN-ului sunt insuficiente data fiind perioada scurta a viremiei. O selectie riguroasa a donatorilor bazata pe date epidemiologice poate fi folositoare. Evitarea transfuziei pe cat posibil, cu evaluarea balantei risc-beneficiu pentru pacient, ramane si in acest caz un corolar pentru medicul prescriptor.

EVALUAREA CASTIGULUI ADUS DE TESTELE COMBinate ANTIGEN – ANTICORP IN TRIEREA SEROLOGICA A DONARILOR DE SANGE PENTRU HIV-1 SI HCV

A. Necula
INHT

Introducere: Imbunatatia continua a tehnologiilor pentru depistarea infectiilor cu HIV si HCV, de la cele bazate exclusiv pe detectia anticorpilor pana la cele pentru detectia acizilor nucleici virali, a avut ca scop principal reducerea ferestrei serologice pentru detectia cazurilor de infectie acuta/recenta sau cronica silentioasa, care genereaza riscul rezidual de transmitere prin transfuzie a HIV si HCV. Testele combinate, care detecteaza anticorpii si antigene specifice au fost dezvoltate ca o alternativa la testarea acizilor nucleici (NAT). In Romania, in lipsa trierii donarilor prin NAT au fost adoptate testele combinate incepand cu 2002 pentru HIV si 2010 pentru HCV. Prezentam aici o evaluare a castigului adus de testele combinate la trierea donarilor de sange, a contributiei acestora la reducerea riscului rezidual de transmitere prin transfuzie a HIV si HCV, precum si a limitelor acestei tehnologii in securizarea antivirala a donarilor de sange.

Metode: Au fost analizate retrospectiv cazurile confirmate cu infectie HIV-1 si HCV din perioada 2006-2016 si respectiv 2010-2016. Infectiile recente au fost identificate conform algoritmului de confirmare, care include un test imunoenzimatic combinat Ag-Ab de linia a doua si un imunoblot LIA. Discriminarea reactivitatii antigen-anticorp s-a facut cu un test suplimentar pentru detectia Ag p24 HIV-1, si pentru detectia anticorpilor specifici HCV. Probele disponibile trimise la confirmare si de seroteca au fost testate retrospectiv pentru ARN viral. Castigul adus de testele combinate este apreciat prin procentul de probe cu ARN detectabil, exclusiv pozitive pentru Ag p24 HIV-1 si negative pentru anticorpi anti-HCV.

Rezultate: 6/371 donatori la prima donare (DPD) si 4/128 donatori cu donari repetate(DDR) au fost exclusiv detectabili prin Ag p24. Aceste cazuri reprezinta 30% si respectiv 11% din cazurile de infectie recenta identificate la cele doua categorii de donatori. In mod suplimentar au fost detectate 6 cazuri pozitive pentru ARN HIV-1 intre probele de seroteca ce corespund donarilor anterioare seronegative de la DDR pozitivi. In mod similar pentru HCV au fost exclusiv detectate prin componenta antigenului de capsida HCV, 5/1408 cazuri de DPD si 4/29 cazuri de DDR, reprezentand 0.36% si respectiv 13.8% din cazurile confirmate pentru cele doua categorii de donatori. In cadrul anchetelor de hemovigilenta au fost detectate 2 probe de seroteca seronegative si pozitive pentru ARN HCV, precum si o proba provenind de la un DDP cu ALT crescut.

Concluzii: Aparent castigul adus de testele combinate este mai important pentru HIV-1(2%) comparativ cu HCV(0.63%). Trierea donarilor cu teste combinate a dus la identificarea suplimentara a 10 cazuri cu infectie HIV-1 si 9 cazuri cu infectie HCV, prevenind transmiterea prin transfuzie a acestor virusuri. Luind in considerare contextul epidemiologic local si reducerea ferestrei serologice atribuita testelor combinate, se poate aprecia ca utilizarea acestora a contribuit la reducerea riscului rezidual de transmitere prin transfuzie a cu un factor de aproximativ 1.6 pentru HIV-1 si 2.7 pentru HCV, fata de testele anterioare. Introducerea trierii prin NAT ar putea aduce o reducere suplimentara a riscului rezidual cu un factor de 1.6 pentru HIV-1 si 3.0 pentru HCV, in raport cu testele combinate.

PREVALENTA ANTICORPILOR ANTI-HBc LA DONATORII CU ALT CRESCUT

A. Necula, A. Popescu*, I. Rachita**, M. Hoinarescu***
*INHT, **CTSMB

Introducere: Prezenta anticorpilor anti-HBc, in absenta AgHBs, este caracteristica unei infectii vindecate cu

HBV, dar poate semnala un caz în a doua fereastră negativă în raport cu AgHBs, la finalul unei infecții acute înainte apariției anticorpilor anti-HBs sau o infecție oculta cu HBV(OBI) în cazul asocierii cu o viremie detectabilă. Deoarece portajul AgHBs reprezintă până în 10% din cazurile de infecție cu HBV, prevalența anticorpilor anti-HBc completează datele privind circulația reală a HBV într-o populație dată. Anterior am comunicat pentru donatorii la prima donare (DPD) din București, alături de portajul AgHBs, prevalențe ale anticorpilor anti-HBc de 37% în 2001 și 23% în perioada 2006-2009. La momentul respectiv nu s-a înregistrat nici o diferență între DPD neselectați și cei cu valori crescute ale ALT. Prezenta comunicare reevaluează datele privind markerii de expunere la HBV în rândul DPD cu ALT crescut din perioada 2010-2016.

Metode: În perioada considerată, au fost raportate de către Centrul de Transfuzie al Municipiului București 5862 de donari de la DPD cu valori crescute ale ALT, negative pentru AgHBs și anticorpi anti-HCV. Unitățile de sânge au fost rebutate și trimise pentru testare suplimentară ce a inclus un test de triere de linia a doua pentru AgHBs și anti-HCV/AgHCV, anti-HBc și anti-HBs. Pentru toate cazurile cu ALT crescut se recomandă urmărirea serologică pe o perioadă de 3 luni pentru a acoperi o eventuală fereastră serologică negativă pentru infecția cu HBV și/sau HCV.

Rezultate: Prevalența globală a anticorpilor anti-HBc a fost de 15.2% variind de la 20.7% în 2010 la 10.3% în 2016. Ponderile cazurilor cu anti-HBc izolat, care pot include potențiale cazuri de infecție recentă sau OBI, și a celor asociate cu anticorpi anti-HBs nu au variat semnificativ de-a lungul perioadei, menținându-se în jur de 18% și respectiv 82%. În paralel s-a înregistrat o scădere a portajului AgHBs în populația generală de donatori de sânge, de la 2.57% în 2010 până la 1.24% în 2016.

Diferențe semnificative în prevalența anti-HBc au fost puse în evidență între categoriile de vârstă, cu valori extreme la cei peste 45 ani (29.6%) și cei sub 25 ani (2.67%) ($p < 0.0001$), variația în timp în cadrul aceleiași categorii de vârstă fiind nesemnificativă.

Concluzii: Deoarece nu sunt disponibile alte date demografice, cu excepția vârstei și a sexului, nu putem asocia tendința de scădere marcată a portajului și expunerii la HBV, în această categorie de DPD, decât cu declinul general al prevalenței infecției cu HBV în rândul populației tinere ca urmare a implementării programelor de prevenție, și în special a vaccinării specifice, dar și cu îmbunătățirea procesului de selecție a donatorilor. Această tendință de scădere are un efect direct și favorabil asupra reducerii riscului rezidual de transmitere prin transfuzie a HBV. Extrapolarea acestor concluzii asupra tuturor donatorilor de sânge trebuie validată printr-o investigație pe donatori neselectați.

RECOLTAREA DE CONCENTRAT TROMBOCITAR DE AFEREZĂ CU APARATUL TRIMA ACCEL

E. Negoită

CTS București

Introducere: Studiul analizează caracteristicile donatorilor și a donării prin afereză cu separatorul celular Trima Accel V6.

Scop: Cunoașterea procedurii de recoltare de concentrat trombocitar cu separatorul TRIMA Accel și a criteriilor de selecție a donatorilor pentru donarea la acest aparat.

Material și metodă: Lotul de studiu a fost alcătuit din 25 de donatori cu donări repetate prin afereză, la care s-au înregistrat 215 sedințe de recoltare de trombocite prin afereză, pe durata a 12 luni.

Dintre acestea, 90 de recoltări au fost efectuate cu separatorul TRIMA Accel și 125 de recoltări cu aparatul Haemonetics MCS+.

S-au analizat caracteristicile donatorilor - vârsta, înălțimea, greutatea, numărul de trombocite pre-donare, hematocritul și caracteristicile procedurii de recoltare - durata, volumul sanguin procesat, anticoagulantul consumat și concentrația de trombocite recoltată estimată.

Rezultate: În lotul studiat, 11 donatori (44%) au preferat donarea la ambele aparate Trima și Haemonetics MCS+, 5 donatori (20%) au preferat să doneze la aparatul Trima și 9 donatori (36%) au preferat donarea cu aparatul Haemonetics MCS+.

Durata medie a procedurii a fost de 37,7 minute, media volumului sanguin procesat a fost de 1812,5 ml și media concentratului trombocitar a fost de $2,13 \times 10^{11}$.

Concluzii: Selecția donatorilor pentru recoltarea de trombocite prin afereză cu separatorul TRIMA Accel ar trebui să îndeplinească anumite caracteristici clinice și biologice.

INDICAȚIILE CLINICE ALE COMPONENTELOR SANGUINE IRADIATE

C. Posea, R. Luciu*, A. Bălan *, M. Dobreanu**, D. Gosa**

* CTSMB, ** INHT

Componentele sanguine (CS) iradiate sunt prescrise pentru a preveni reacția grefa-contra-gazda (RGCG) la categoriile de pacienți susceptibile de a dezvolta acest tip de reacție. Riscul de apariție a RGCG depinde de numărul și viabilitatea lîfocitelor existente în componentul sanguin, de sistemul imunitar al pacientului precum și de gradul de incompatibilitate dintre sistemul HLA al primitorului și donatorului. Iradierea CS se face folosind echipamente cu radiații gamma sau X.

Intrucat RGCG este o complicație letală a transfuziei medicii prescriptori trebuie să identifice pacienții cu risc de RGCG și să aibă la dispoziție ghiduri naționale pentru indicațiile CS iradiate.

PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ ȘI PLASMA EXCHANGE

G. Hanganu, B. Dragomir, D. Gheorghe, M. Catană, M. Coman, E. Raduță, I. Neagu, F. Mihai, D. Raduță

CTS Ploiești

Introducere. Schimbul terapeutic de plasma este o procedura medicală tot mai des folosită în ultima perioadă, procedura medicală ce implică un consum crescut de PPC.

Plasma proaspătă congelată este folosită în schimbul terapeutic, mai ales în tratamentul pentru purpură trombotică trombocitopenică. Schimbul terapeutic de plasma este indicat doar în situațiile în care este evident beneficiul adus pacientului, care trebuie pus în balanță cu riscurile asociate aferezei terapeutice.

Boala este fie dobândită (autoimună), sau prin deficit congenital de factor von Willebrand. Cele mai multe cazuri de boală apar prin inhibiția enzimei ADAMTS13, o protează responsabilă de clivarea multimerilor de factor von Willebrand, în unități mai mici.

Schimbul plasmatic terapeutic, folosind PPC pentru a înlocui ADAMTS13, este tratamentul de elecție și trebuie început cât mai curând posibil după ce diagnosticul este suspectat, în mod ideal în termen de 4-8 ore, timpul de inițiere a tratamentului fiind foarte important.

Material : Prezentare de caz. Pacient în vârstă de 30 ani, este adus în UPU cu stare generală alterată, după un episod de pierdere a stării de conștiință, fără semne de focar neurologic, cu examen neurologic normal, sindrom febril, echimoze pe toracele posterior stângă, cu purpură la membrele inferioare. Analizele efectuate în urgență arată anemie moderată și trombocitopenie severă, LDH crescut, valori crescute ale creatininei și transaminazelor.

Având în vedere examenul clinic și paraclinic, coroborate cu starea de agitație psihomotorie, care necesită sedare profundă, se ridică suspiciunea de PTT și se transferă de urgență, în ATI pentru continuarea investigațiilor și inițierea tratamentului.

Diagnosticul suspionat este confirmat. Pacientul prezintă tegumente palid-icterice, este febril, 38,5 C, sindrom hemoragipar cutanat fără organomegalie, fără adenopatii periferice, pulmonar normal. Hematologic prezintă: anemie- Hb 7,2g/dl, reticulocite -3,18%, frotiu de sânge periferic- poikilocitoză, schizocite, microsferocite, limfocite reactive, eritroblasti 4/100 elemente, LDH= 129UI/L, Tbil= 1,6, Trombocite=9000/mm³, amilaza= 125UI/L, TGP=65 U/L, creatinina=1,53 mg/dl, acid uric=8,4 mg/dl, fără sindrom biologic inflamator, Hematurie și proteinurie, coagulograma infirmă CID.

Marșerii virali arată Ag HBs negativ, a-HCV negativ, HIV ag/ac= pozitiv.

Dozarea enzimei ADAMTS 13 confirmă diagnosticul. Se confirmă diagnosticul de PTT și se inițiază terapie cu PPC, CER, corticoterapie, antibioterapie, hidratare. Se inițiază terapia cu PEX, care determină evoluția favorabilă. Se fac 7 sedințe cu PEX cu 20-22 PPC izogrup, izoRh zilnic, concomitent cu corticoterapie, se administrează CER, 4 unități izogrup, izoRh, antibioterapie, terapie anti agregantă, PPC 3U/zi simultan cu PEX, iar starea pacientului se ameliorează clinic și paraclinic.

Concluzii. Având în vedere că una din indicațiile cele mai importante ale aferezei terapeutice este Purpură trombotică trombocitopenică, boala ce trebuie tratată în 4-6 ore, aceasta fiind o urgență medicală, trebuie în mod obligatoriu să existe o rezervă suficientă de plasma în orice UTS.

Luând în seamă multitudinea indicațiilor schimbului terapeutic de plasma, din ce în ce mai mult folosit în spitale, și cantitatea mare de PPC necesară, centrele de transfuzie trebuie să cunoască această necesitate și să fie pregătite în permanentă cu cantități mari de Plasma, să poată face față acestor solicitări.

HEMOFILIA A DOBÂNDITĂ – IMPLICAȚII TRANSFUZIONALE – PREZENTARE DE CAZ

A. Alexe, A. Ursachi*, I. Voican**, I. Dumitru*, AM Vlădăreanu**, H. Bumbea**

*UTS – Spitalul Universitar de Urgență București

**Clinica de Hematologie – Spitalul Universitar de Urgență București

Introducere. Hemofilia A dobândită este o afecțiune hemoragipară rară care este cauzată de apariția de autoanticorpi policlonali IgG anti-factor VIII. Este o afecțiune care apare mai frecvent la vârstnici, fiind secundară bolilor autoimune, a afecțiunilor maligne, iar în restul de cazuri fiind considerată idiopatică. Acești pacienți prezintă risc crescut de sindroame hemoragipare severe amenintatoare de viața impunând stabilirea rapidă a diagnosticului și asigurarea suportului transfuzional.

Caz Clinic. Un pacient în vârstă de 81 de ani cunoscut cu hipertensiune arterială aflat în tratament cu metildopa se prezintă la camera de gardă SUUB pentru tulburări de deglutiție și vorbire datorate unui hematom de planșeu bucal fuzat în baza limbii. De asemenea pacientul prezenta de circa 1 săptămână hematurie macroscopică. La prezentare valorile hemogramei – leucocite 8900/μL, trombocite 214 000/μL, hemoglobină 10.3 g/dL, iar testele de coagulare au evidențiat prelungirea aPTT 101.3 sec (VN: 28.9–38.1 sec), valoare PT 85% (VN: 70-120%) cu INR discret crescut 1.15 (VN: 0.9-1.1). Pacientul a fost diagnosticat cu hemofilia A formă dobândită pe baza investigațiilor de coagulare suplimentare – activitate FVIII – 3-5% și determinare titru inhibitorilor de factor VIII – 7U Bethesda. Pe parcursul internării pacientul a prezentat un episod de durere abdominală însoțit de scăderea hemoglobinei – de la 9 la 6.7 g/dL, evidențiindu-se hematom retroperitoneal pe examenul CT. Pacientul a necesitat tratament cu factor VIIa recombinant în doză terapeutică, tratament substitutiv cu masă eritrocitară, și a urmat tratament imunosupresor cu azatioprina și puls-terapie cu metilprednisolon. În laboratorul de imunohematologie, în vederea asigurării tratamentului transfuzional, au fost întâmpinate dificultăți în stabilirea grupei de sânge și a fenotipului, de asemenea s-a observat pozitivarea DAI-ului și a TCD-ului. Au fost necesare teste suplimentare – spălare eritrocite, diluții seriate – pentru rezolvarea problemelor întâmpinate și asigurarea de masă eritrocitară compatibilă.

Concluzii. Hemofilia A dobândită este o afecțiune autoimună rară asociată cu complicații hemoragipare amenințatoare de viață, impunându-se precizarea cât mai rapidă a grupei de sânge și găsirea de unități de sânge compatibil pentru a asigura suportul transfuzional vital. Datorită prezenței autoanticorpilor policlonali în aceste cazuri sunt necesare teste suplimentare pentru stabilirea grupei de sânge și determinarea compatibilității produselor de sânge. Stabilirea diagnosticului și controlul complicațiilor cât mai rapid este critic, acestea necesitând o colaborare strânsă între medicii clinicieni și medicii de laboratorul de imunohematologie.

PARTICULARITĂȚI ALE SINDROMULUI ANEMIC LA ADOLESCENȚI – CAZUISTICA INSTITUTULUI NAȚIONAL DE HEMATOLOGIE TRANSFUZIONALĂ

I. Constantinescu, F. Vladareanu, M. D. Voicu, V. Glavan
INHT

Introducere – Adolescența fiind o perioadă dificilă, care poate presupune multiple probleme de sănătate, am încercat să conturăm câteva particularități ale anemiei la această vârstă.

Material și metoda: Am studiat pacienții cu vârste cuprinse între 11 și 19 ani, care s-au prezentat în decursul unui an calendaristic (iunie 2016-iunie 2017) la Laboratorul de Diagnostic Hematologic al Institutului Național de Hematologie Transfuzională. La acești pacienți au fost luați în considerare următorii parametri hematologici: hemoleucograma completă cu indici eritrocitari și frotiu de sânge periferic; sideremie cu capacitate totală de legare a fierului (CTLF) și coeficient de saturatie (CS); feritina serică; electroforeza hemoglobinei; test de rezistență osmotică eritocitară.

Rezultate: Din totalul de 5000 pacienți care s-au prezentat în perioada menționată, 337 (6.74%) erau adolescenți cu vârste cuprinse între 11 și 19 ani. Dintre aceștia, 283 aveau diferite tipuri de anemii (83.94%) și numai 54 au venit pentru alte modificări hematologice. S-a remarcat o predominanță a sexului feminin (174 fete-61.64%, 109 băieți-38.56%).

În funcție de gradul de severitate al anemiei am întâlnit: 191 cazuri – anemii ușoare – Hb peste 10 g/dl (67.49%); 85 cazuri – anemii moderate – Hb între 8 – 10 g/dl (30.03%); numai 7 cazuri (2.47%) - anemie severă – Hb sub 8 g/dl (toate aceste 7 cazuri fiind anemii feriprive).

În funcție de etiologie, am stabilit următoarele categorii:

1. anemie feripriva – 88 cazuri (31.09%) cu o neta predominanta feminina (81 fete si 7 baieti), avand drept cauze: perioadele de crestere rapida; metroragii juvenile la fete; carente alimentare; prezenta *Helicobacter pylori* – foarte frecvent intalnit in colectivitatile de copii si adolescenti.

2. talasemii minore si variante - 161 cazuri beta- talasemii minore, 6 cazuri alfa talasemii si 4 cazuri hemoglobinopatie lepore – in total 171 cazuri (60.42) – 83 fete si 88 baieti.

Aceste cazuri au fost fie talasemii nou diagnosticate, fie cazuri mai vechi diagnosticate in prima copilarie si urmarite annual. Frecvent ne-am confruntat cu o scadere a hemoglobinei cu 1-2 g/dl fata de valorile din anii anteriori, scadere explicate fie prin supra-adaugarea unei componente feriprive (legata de varsta), fie prin intensificare hemolizei, declansate de factori emotionali si/sau de suprasolicitatea scolara.

3. sferocitoza ereditara – 15 cazuri (5.30%)

4. alte anemii 9 cazuri (3.18%) – alte tipuri de anemii hemolitice, carente vitaminice, anemii para-inflamatorii.

Concluzii: Anemia este frecvent intalnita la adolescenti. Exista o neta predominanta a sexului feminine (atat in general cat si in grupul reprezentat de anemiile feriprive). Pe de alta parte, in adolescenta se pot agrava anemiile congenitale diagnosticate anterior.

EVOLUTIA COMPLIANTEI LA TRATAMENTUL CHELATOR DE FIER LA PACIENTII CU TALASEMIE MAJORA LA 8 ANI DE LA INTRODUCEREA TERAPIEI ORALE-EXPERIENTA INHT

F. Vlădăreanu, M.D. Voicu, L. Nițu, C.I. Calotă

INHT

Introducere: Transfuziile regulate si tratamentul chelator de fier reprezinta tratamentul de baza in cazul talasemiei majore. Acumularea progresiva a fierului secundara transfuziilor cronice duce la multiple insuficiente de organ.

Compliance la tratamentul chelator de fier este definita ca modalitatea in care comportamentul pacientilor coincide cu prescriptia medicului si anume cu schema care cuprinde doza de chelator si modul de administrare.

Scop: Analiza factorilor care influenteaza compliance la tratamentul chelator.

Material si metoda: Lotul de studiu cuprinde 95 pacienti cu β talasemie majora aflati in evidenta INHT in tratament transfuzional si chelator cronic.

Sunt 91 pacienti in tratament chelator oral cu Deferasirox, in doze variind de la 500mg/zi la 2500mg/zi, functie de greutate, necesarul transfuzional si incarcarea cu fier si 4 pacienti aflati in tratament chelator injectabil cu Deferoxamina in doze de 2000mg/zi.

Monitorizarea incarcarii cu fier si eficienta tratamentului chelator de fier a fost realizata prin determinarea periodica (semestrială sau trimestrială) a feritinei serice, iar pentru un numar de 50 pacienti si prin metode imagistice (Ferriscan).

Rezultate: Pe un studiu anterior al complianței pacientilor la chelatorul injectabil, realizat in anul 2006, aproximativ pe acelasi lot de pacienti, media complianței a fost de 71%. Prin introducerea in anul 2008 a tratamentului chelator oral, s-au inregistrat progresiv indici superiori ai complianței, imbunatatire legata in principal de disparitia factorilor de ordin practic ai administrării chelatorului (durere la locul injectiei, restrictionarea activitatilor, proces consumator de timp) si ai celor psihologici (afectarea relatiilor sociale si familiale).

Accesul la metodele imagistice de evaluare a supraincarii cu fier a permis o evaluare mai corecta a nivelului real al depozitelor de fier, oferindu-i pe de o parte clinicianului posibilitatea sa ajusteze dozele si, pe de alta parte, pacientului sa constientizeze efectele supraincarii cu fier si sa-l motiveze sa adere la tratament.

Concluzii: O buna compliance la tratamentul chelator asigura o supravietuire indelungata, o reducere semnificativa a complicatiilor supraincarii cu fier si o calitate buna a vietii.

Desi prin introducerea tratamentului chelator oral s-a inregistrat o imbunatatire a complianței evaluata prin reducerea nivelelor supraincarii cu fier si a numarului si severitatii complicatiilor, este foarte importanta identificarea tuturor aspectelor/factorilor implicati in cresterea complianței si constientizarea pacientilor si a familiilor acestora in legatura cu beneficiile tratamentului.

ASPECTE PSIHLOGIGE IDENTIFICATE LA PERSOANELE CU TALASEMIE MAJORĂ*V. Irimia**, *F. Onețiu***, *C. Mălăescu***, *A. Bugner***

*INHT, ** București

Introducere. Talasemia majoră este o boală cronică severă, cu multiple restricții fizice și sociale, ceea ce poate conduce la manifestarea unei palete largi de efecte emoționale adverse. Obiectivul prezentului studiu a fost de a investiga, în cazul persoanelor diagnosticate cu talasemie majoră, atât prezența sau absența trăirilor și ideilor anxioase, cât și a mecanismelor de apărare declanșate inconștient, pentru a identifica în ce măsură situația problematică este reevaluată și resemnificată, căpătând un sens acceptabil pentru această categorie de persoane.

Material și metode. Studiul corelațional a inclus un număr de 34 de pacienți diagnosticați cu talasemie majoră, selectați prin metoda eșantionării de conveniență. Acești pacienți se află în evidența INHT "Prof.dr. C.T. Nicolau" București și urmează, ritmic, o schemă transfuzională. Conceptele teoretice utilizate în studiul nostru sunt asociate anxietății și strategiilor de rezolvare a situației problematice. Pentru testarea ipotezelor, am aplicat participanților un chestionar de 31 de itemi de evaluare a trăirilor și ideilor anxioase și de identificare a mecanismelor de apărare. Chestionarul include scale din Inventarul de anxietate Burns (B.A.I.) și Inventarul Falikowski al mecanismelor de apărare (D.M.I-AF).

Rezultate. Analiza preliminară a răspunsurilor a evidențiat existența unei legături între anxietate ca idei și trăiri și o parte din mecanismele de apărare (proiecție, identificare, izolare, negare) la persoanele cu talasemie majoră participante la studiu.

Concluzii. Toate afecțiunile somatice determină un evantai de fenomene și stări psihologice, care necesită susținere terapeutică. Fără această susținere, pacientul poate dezvolta noi simptome sau chiar o a doua stare morbidă, determinată de teama sa față de boala de fond. Rezultatele acestui studiu pot fi un punct de pornire în conștientizarea necesității suportului psihologic, susținut și permanent, la pacienții cu talasemie majoră, cu scopul de a diminua o parte din efectele psihosomatice dezvoltate pe fondul bolii lor și de a crește calitatea vieții acestor pacienți.

IMPORTANȚA FACTORULUI PSIHOGEN ȘI DIFERENȚIEREA LUI ÎN DIVERSE BOLI CARDIO-VASCULARE ÎN SECȚIA "CONSULTAȚII DONATORI" DIN CTS.*L. Corobcean*

CTSMB

Factorul psihogen, în special în zilele de azi, are o mare influență asupra omului. Studiile medicale și psihologice au evidențiat interdependența inimă - factor psihogen. Astfel ca cercetările au condus către aplicații practice în cele două specialități, totul bazat pe o gândire modernă cu orientare bio-psihosocială în practica medicală. S-au realizat, în acest sens, cercetări referitoare la etiopatogenia psihosomatică a hipertensiunii arteriale și a bolii cardiace ischemice, astfel ca s-a mers spre observarea și analiza mai atentă donatorilor de sânge în secția "Consultații Donatori" din CTS București. Aceasta a scos în evidență NOTA de valoare și referința în diferențierea Factorului Psihogen în diversele boli cardio-vasculare prin anumite metode de abordare.

Depistarea și constatarea corectă a stării de sănătate a donatorului ajută la o evaluare rapidă și îndrumarea țintă și eficientă a pacienților cardiaci sau a celor "în devenire".

În concluzie, lucrarea se adresează psihologilor clinicieni, corpului medical – în special cardiologilor, internistilor și medicilor de familie - cât și publicului larg, care cuprinde un număr mare de bolnavi cardiaci, spre a preveni sau înceteni instalarea unei boli cardiace.

STUDIUL FACTORILOR PSIHLOGICI IMPLICATI ÎN DONAREA DE SANGE; REZULTATE LA 1 AN DE LA APLICAREA STUDIULUI DONOFORIA*V. Irimia¹*, *C. Mălăescu²*, *A. Toiu²*, *F. Onețiu²*, *I. Mierloiu²*, *R. Sfetcu^{2,3}*

1 INHT; 2 Asociația RESURSE; 3 Universitatea Spiru Haret

Introducere: DONOFORIA reprezintă un studiu observațional de tip cohortă, cu urmărirea participanților pentru o perioadă de timp de 1 an de zile, și care evaluează impactul pe care completarea unui chestionar privind

donarea de sânge îl are asupra comportamentului ulterior de donare. În anul 2016, un chestionar de 29 de itemi fundamentat pe Teoria Comportamentului Planificat (TCP), a fost completat de 1322 de participanți. Respondenții au fost predominant femei (64,4%), din mediul urban (82,1%), cu studii superioare finalizate cu diplomă de licență sau master (64,4%), angajați (70%) și cu o vârstă medie de 32,72 ani (SD = 7,97). Dintre aceștia, un procent de 69,1% dintre respondenți nu a donat sânge niciodată; 20,8% dintre ei au donat o singură dată și 10,1% reprezintă donatori cu donări multiple.

Material și metode: În 2017, un al doilea chestionar a fost construit pentru a evalua experiența de donare a respondenților în anul ce a trecut de la completarea primului chestionar. Chestionarul a fost ramificat în funcție de răspunsul oferit la prima întrebare, fiind alcătuit din 6 întrebări pentru non-donatori, respectiv 11 întrebări pentru cei care au donat în anul anterior. Pentru ambele categorii sunt incluse întrebări deschise privind motivele pentru care respondenții au/ nu au donat sânge, mesajele cheie pe care o campanie pro-donare trebuie să le includă, dar și schimbările necesare în procesul de donare pentru a crește numărul donărilor de sânge.

Rezultate: Analiza parțială a răspunsurilor a evidențiat, printre motivele enumerate de donatori: boala unei persoane apropiate, responsabilitatea socială, curiozitatea sau conștientizarea nevoii de sânge din spitale. Non-donatorii au predominant motivații legate de o serie de probleme de sănătate (de ex. alergii, boli imunologice), de sarcină și alăptare, de absența unor centre specializate în localitatea de proveniență sau chiar absența altor motive. Aproximativ 1 din 5 respondenți apreciază că simpla completare a chestionarului a jucat un rol în decizia de a dona sânge. Opiniile privind mesajele cheie ale unor campanii pro-donare și schimbările necesare la nivel sistemic diferă între cele două categorii de respondenți ca nivel de specificitate și complexitate, non-donatorii având sugestii mai generice, prin comparație cu cei care au avut cel puțin o experiență de donare.

Concluzii: Intervenții minimale, precum expunerea la un chestionar privind comportamentul de donare, pot avea un efect asupra deciziei de donare.

GRUPE SANGUINE RARE – DONATORI CU GRUPE RARE

**C. Bichis, **V. Halmagi, *D. Horvat*

*CTS Hunedoara, **CTS Deva

Introducere: Pe langa cele 11 sisteme eritrocitare comune cu importanta practica(transfuzie, sarcina) genetica si topochemica, se mai semnaleaza si o serie de sisteme eritrocitare, ca variatii genetice, cunoscute generic sub denumirea de grupe sanguine rare – In aceasta categorie se includ sisteme rare ca de exemplu Wr, Do, Yt, antigene private (Bi, Sw etc.), sisteme publice sau de inalta frecventa (Vel, Ge, Cr, Sd etc.), combinatii rare de antigene comune (Rh, K, Jk, MNSO), antigene corelate cu HLA (Bg, Ch, Ro), cat si antigene corespunzatoare anticorpilor HTLA.

In cazul prezentei de grupe rare la primitori de sange, selectia de sange compatibil, ridica probleme deosebite.

Scop: Constituirea unei baze de donatori permanenti, la care sa se cunoasca o larga paleta de fenotipuri eritrocitare cat si specificitatea eventualilor anticorpi antieritrocitari.

Material, metode:

Determinarea fenotipului eritocitar extins, cat si a specificitatii anticorpilor iregulari anti eritrocitari, pe un lot de donatori permanenti. In cazuri deosebite, studii genetice pentru eviendtierea grupelor rare.

In cazul primitorilor de sange cu probe pozitive fata de test panelul de eritrocite test, cat si la probele de compatibilitate, efectuarea de fenotipare extinsa, genotipare, studii de familie.

Rezultate: Se prezinta rezultatele fenotiparilor extinse pe un lot de donatori, frecventa unor contributii antigenice rar intalnite, comparativ cu unele zone din Europa. Se prezinta de asemenea cazuri de primitori politransfuzati cu anticorpii regulari antieritrocitari.

Concluzii: Constituirea unei baze de donatori permanenti cu fenotipare eritocitara extinsa si cu grupe rare, este o necesitate pentru asigurarea compatibilitatii transfuzionale la pacientii cu grupe rare.

SECȚIUNEA ASISTENTE MEDICALE

REACTII POST-TRANSFUZIONALE.

Loredana Lenus Onet

Unitatea de transfuzie, Spitalul Judetean de Urgenta, Bacau

Transfuzia este una dintre cele mai uzuale proceduri de salvare a vietii. Ea reprezinta o terapie periculoasa pentru ca se asociaza cu complicatii severe, unele letale.

Tipuri de reactii adverse ale transfuziei:

1.Imunologice

2.Infectioase

3.Fizice

4.Biochimice

Reactiile imunologice pot fi:

- datorate antigenelor eritrocitare: reactii hemolitice acute (imEDIATE)sau tardive ;
- datorate antigenelor leucocitare: reactii febrile, leziune pulmonara acuta (TRALI), imunizare in sistemul HLA,reactie grefa contra gazda ;
- datorate antigenelor trombocitare: purpura post-transfuzionala si izoimunizare;
- datorate proteinelor plasmatiche: reactii de hipersensibilitate

Complicatiile infectioase ale transfuziilor au devenit mai rare, desi teama fata de aceste complicatii ramane principala preocupare atat a pacientilor, cat si a clinicienilor. Incidenta infectiilor legate de transfuzii s-a redus substantial, datorita unei trieri mai bune a donatorilor, cat si a testarii sangelui recoltat.

Complicatiile fizice ale transfuziei sunt hipotermia si suprîncarcarea cardiaca asociata transfuziei.Aceasta din urma este a doua cea mai comuna cauza de mortalitate asociata transfuziei.

Complicatiile biochimice ale transfuziei apar ca urmare a constituentilor din solutiile de prezervare si a efectului de conservare. Sunt mai frecvente in transfuzii mari, la viteze >90ml/min cand, progresiv se instaleaza hipocalcemie, hiperkaliemie si acidoza .

Luând toate aceste complicații în calcul, putem fi de acord cu faptul că transfuzia de sânge este asociată cu o morbiditate considerabilă (pe primul loc fiind situate reacțiile imunologice). De prea multe ori însă hemotransfuzia este unica intervenție salvatoare, astfel încât nu ne rămâne decât obligația de a încerca să reducem riscurile la minim.

IMPORTANȚA PROFILAXIEI LA COPILUL CU HEMOFILIE. PREZENTARE DE CAZ.

A. Coconeș, M. Prepeșiță, E. Ciupercovici, I. Comșa

Spitalul Clinic de Copii Brașov- secția hematologie - oncologie

Introducere: Hemofilia A și B, sunt afecțiuni hemoragice caracterizate prin deficitul factorilor de coagulare VIII(hemofilia A) și respectiv IX (hemofilia B). Hemofilia A reprezintă 85% din totalul hemofiliilor și se manifestă prin episoade hemoragice spontane și prelungite, uneori amenințătoare de viață.

Profilaxia la hemofiliici este foarte importantă având influență asupra dezvoltării normale a copiilor și cu impact socio-economic pe perioadă îndelungată.

Obiectivele profilaxiei in hemofilie vizează prevenirea accidentelor hemoragice și creșterea calității vieții.

Sublinierea importanței profilaxiei pentru pacienți, prin prezentarea unui caz clinic.

Material și metodă: Am efectuat evaluarea stării de sănătate a unui pacient cu hemofilie A formă severă, înainte și după introducerea profilaxiei.

Rezultate: Înainte de introducerea profilaxiei pacientul a prezentat numeroase episoade hemoragice, urmate de complicații. După introducerea tratamentului profilactic, pacientul nu a mai prezentat episoade hemoragice severe care să necesite internare și nu a dezvoltat anticorpi inhibitori.

Concluzii: Impactul deosebit de favorabil asupra calității vieții, prin prevenirea invalidității și accidentelor hemoragice cu risc vital și reducerea numărului de spitalizări.

REACTII ADVERSE IN TIMPUL SI POSTDONARE DE SÂNGE - EXPERIENȚE CTS-MB -

N. Acatrinei, I. Coman, A. Ignat, F. Meliaca
CTS Bucuresti

Consiliul Europei definește donarea voluntară și neremunerată astfel: ”Donarea este considerată benevolă și neremunerată atunci când o persoană donează sânge, plasmă sau alte componente celulare din proprie dorință și nu primește nici o plată în bani sau altă formă echivalentă”.

Definiția donării de sânge – este donarea a 450-500 ml de sânge total. Sângele total este sângele venos prelevat de la un singur donator în condiții de asepsie, recoltat într-un recipient autorizat, închis, conținând un volum adecvat de soluție anticoagulantă și de conservare, sterilă și apirogenă.

Recomandările făcute donatorilor ca pregătire în vederea donării de sânge sunt foarte importante pentru finalizarea cu succes a actului donării.

Nerespectarea recomandărilor și ascunderea unor afecțiuni duc la dezvoltarea unor stări patologice în timpul și postdonării de sânge.

În CTS-MB s-a realizat clasificarea reacțiilor posibile în timpul și postdonare.

Recomandări privind conduita medicală în cazul apariției reacțiilor adverse.

Scopul activității personalului medical este de a scădea numărul de incidente neplăcute. Acest deziderat poate fi realizat printr-o selecție riguroasă, comunicare eficientă și monitorizare atentă a donatorului în timpul și postdonare.

COMPLICAȚII RARE DUPĂ TRANSPANTUL DE CELULE STEM: BK VIRUS ȘI CISTITĂ HEMORAGICĂ

Radu Daniela, Bostan Loredana, Toma Elena, Niculita Oana Otilia
Clinica de Pediatrie, IC Fundeni, Bucuresti

Definiție: Transplantul de maduva osoasă este procesul prin care maduva osoasă hematogenă (bolnavă) a pacientului este distrusă sub tratament chimioterapic și/sau radioterapie și este apoi înlocuită cu maduva osoasă (celule stem hematopoietice) prelevate de la un donator sau de la pacient.

Obiectivele transplantului: Înlocuirea hematopoiezei nefuncționale sau maligne.

Infecțiile virale reprezintă complicații majore ale TCSH, însă cu o incidență mai redusă decât infecțiile fungice și bacteriene. Prezintă însă o evoluție gravă și mortalitate ridicată.

Concluzii : Reactivarea virală apare la pacienții cu imunosupresie combinată pentru GVHD. Monitorizarea BKV este importantă pentru stabilirea diagnosticului de Cistită hemoragică postransplant. Datorită frecvenței reduse a BKV, detectia virală se efectuează în momentul apariției simptomatologiei.

COMUNICAREA VESTILOR PROASTE PACIENTILOR CU CANCER

Balanescu Simona, Cioflan Petruta, Niculita Oana Otilia
Clinica de Pediatrie, IC Fundeni, Bucuresti

A ști să comunici eficient o veste proastă pacientului tău reprezintă o abilitate esențială în lumea medicală, cu atât mai mult cu cât te vei confrunta cu această situație de foarte multe ori de-a lungul carierei tale.

Comunicarea defectuoasă, mai ales în ceea ce privește pacienții suferinzi de cancer, stă la baza unor evoluții clinice și psiho-sociale negative, incluzând un management mai defectuos al durerii, o reacție mai slabă la tratament, inducerea unor stări de confuzie referitoare la evoluția bolii și frustrări legate de incapacitatea de a lua o decizie autonomă.

În ceea ce ne privește, dificultățile aparute în comunicare pot duce la insatisfacție profesională și creșterea nivelului de stres ce apar concomitent cu plângerile venite din partea pacienților.

Orice tip de informație care alterează modul în care pacientul își vede viitorul reprezintă o veste proastă. Modul în care pacientul reacționează la vestile proaste poate fi influențat de contextul său psiho-social.

De ce ne este greu să comunicăm o veste proastă?

Principalul motiv pentru care transmiterea unei vesti proaste este atât de dificilă este anticiparea reacției negative a pacientului și a modului în care aceasta va fi afectat de schimbările survenite în viața sa.

Asociația Medicală Americană a stabilit în anul 1847 primul său cod de etică medicală, care prevedea următoarele:

„Viata unei persoane bolnave poate fi scurtată nu doar prin fapte, ci și prin vorbele sau comportamentul cadrelor medicale. Este, de aceea, o datorie sacră să îl protejeze pe acesta cu respect și să se evite toate actele care au tendința de a descuraja sau deprima pacientul și starea sa de spirit.”

Metoda celor 6 pași SPIKES

SPIKES (setting up, perception, invitation, knowledge, emotions, summary) reprezintă un protocol împărțit în 6 etape prin care cadrul medical transmite o veste proastă pacientului într-o manieră cât mai eficientă. Procesul dezvoltării vestilor proaste poate fi privit ca o încercare de a realiza următoarele ținte:

- Adunarea informațiilor despre pacient pentru a determina așteptările și cunoștințele acestuia în legătură cu boala sa;
- Furnizarea de informații adaptate nivelului de înțelegere al pacientului;
- Reducerea impactului emoțional;
- Stabilirea unei strategii de tratament împreună cu pacientul.

Recomandări generale

- Trătați pacientul în același mod în care v-ați dori să fiți tratat.
- Documentați-vă riguros în legătură cu istoricul medical al pacientului, cu situația sa prezentă și opțiunile de tratament pe care le are.
- Nu îi spulberați speranța. Evoluția metodelor de tratament din ultimele decenii poate fi un aliat de succes în sprijinirea încrederii unui bolnav. De asemenea, nu oferiți false speranțe, dar discutați despre alternative posibile de terapie.
- Fiți deschis către dialog și acceptați propunerile rezonabile ale pacientului - de exemplu, alăturarea unui membru al familiei la discuție.
- Păstrați-vă optimismul.
- Folosiți notițe despre particularitățile cazului.

Adaptați-vă comportamentul în funcție de fiecare pacient, ținând cont de situația vulnerabilă în care se află!

INFECȚIILE NOSOCOMIALE ÎN HEMATO-ONCOLOGIE

Toporaș Elena, Nica Angela, Niculiță Oana Otilia

Sectia Pediatrie 2, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Definiție: Infecții dobândite în cursul spitalizării/ingrijirilor medicale acordate bolnavului și care, la admiterea sa în serviciul medical nu se afla în perioada de incubație a bolii/ la debut.

Prevenirea și controlul infecțiilor nosocomiale

Toate infecțiile intraspitalicești urmează un model epidemiologic de baza, care dacă este înțeles și recunoscut din timp ajută la instaurarea unor măsuri eficiente de prevenire și control al bolilor. Procesul epidemiologic nu poate fi declansat în absența unei surse infectioase; ulterior, infecția urmează moduri de transmitere predictibile, pentru răspândirea într-o colectivitate. Rezervorul infectios poate proveni din mediul exterior: o sursă de apă contaminată, vizitatorii, pacienții bolnavi sau purtători, personalul medical. Speciile patogene se pot răspândi cel mai adesea, de la un pacient la altul, prin intermediul mainilor murdare. În alte cazuri, transmiterea infecțiilor pe calea aeriană se poate realiza prin intermediul fragmentelor de spută; picăturile infectioase sunt răspândite prin tuse sau strănut. Orice intervenție chirurgicală, ce induce un stres considerabil pentru organismul bolnav, poate contribui la creșterea susceptibilității în fața infecțiilor nosocomiale.

Astfel, rolul acțiunilor de supraveghere și control epidemiologic, este acela de a identifica potențialele pericole pentru sănătatea pacienților și de utilizare a antisepticelor și dezinfectanților specifici. Deoarece infecțiile incruștate (infecții transmise de la un pacient la altul, prin intermediul mainilor murdare) au o pondere considerabilă în rândul infecțiilor nosocomiale, igienizarea corectă a mainilor (apa, săpun, dezinfectant cutanat), reprezintă cel mai eficient mijloc de prevenire a îmbolnăvirilor. În toate secțiile de terapie intensivă, precum și în cadrul blocului operator, se recomandă utilizarea intensă a agenților de spălare a mainilor ce conțin substanțe cu rol antiseptic. De asemenea, se recomandă utilizarea soluțiilor antiseptice pentru spălarea mainilor, înainte și după fiecare examinare clinică a unui pacient.

Concluzii: Incidența colonizării cu bacterii MR în rândul pacienților cu malignități hematologice și tumori solide internate în clinica noastră a fost de 50 %. Sepsisul cu bacterii MR a survenit la pacienți neutropenici care

primisera chimioterapie intensive pentru forme de boala cu risc crescut sau recidive. Tratamentul empiric cu antibiotic trebuie adaptat in concordant cu rezultatele obtinute in urma acestui studio. Screeningul pentru bacterii MR este parte integranta din eforturile de prevenire si gestionare in viitor a infectiilor cu acest tip de bacterii.

MABTHERA/RITUXIMAB SC. MANAGEMENTUL ADMINISTRĂRII ANTICORPILOR MONOCLONALI anti-CD20

Livia Neacșu

Spitalul Clinic Colțea, București

MabThera/Rituximab a revolutionat tratamentul malignitatilor hematologice. Este aprobata in 140 tari pentru 3 indicatii hematologice: LF, DLBCL si LLC. 4 milioane de pacienti tratati in afectiuni oncologice .19 ani de experienta si succes. Aprobarea administrarii subcutanate a necesitat dezvoltarea unei noi formule a produsului. MabThera/Rituximab sc este o molecula activa ca si MabThera/Rituximab pentru administrare intravenoasa . Doza fixa de administrare SC(1400mg/11,7 ml). Mai rapid si mai usor de preparat decat IV. Adminstrarea mai rapida si mai facila a MabThera/ Rituximab SC aduce beneficii pentru pacienti si personalul medical. Înainte de a începe administrarea subcutanată a injecțiilor de MabTher/Rituximab a, tuturor pacienților trebuie să li se administreze întotdeauna în prealabil, o doză completă de MabThera/ Rituximab administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, utilizând MabThera/ Rituximab forma farmaceutică intravenoasă. Dacă pacienții nu au fost apti să li se administreze o doză completă de perfuzie intravenoasă de MabThera/ Rituximab înainte de a face trecerea la administrarea subcutanata, ei trebuie să continue următoarele cicluri de tratament cu MabThera/Rituximab forma farmaceutică intravenoasă până când este administrată cu succes o doză intravenoasă completă. Prin urmare, trecerea la MabThera/ Rituximab forma farmaceutică subcutanată se poate face numai în al doilea sau în următoarele cicluri de tratament. Pacienți prezintă unele reacții adverse în locul în care a fost administrată injecția cu medicamentul MabThera/Rituximab SC sau în jurul acestuia. Aceste reacții adverse locale includ durere, inflamație, învinețire, sângerare, înroșire a pielii, mâncărime și erupții cutanate. În studiile clinice, au fost observate reacții legate de administrare la până la 50% dintre pacienții tratați cu MabThera/Rituximab forma farmaceutică subcutanată. Reacțiile care apar în interval de 24 de ore de la injectarea subcutanată constau în primul rând în prurit, eritem, erupții cutanate tranzitorii și reacții la locul injectării, cum sunt durere, inflamație și roșeață și au fost în general ușoare sau moderate (grad 1sau 2) și de natură tranzitorie.

MANAGEMENTUL ADMINISTRĂRII ANTICORPILOR MONOCLONALI anti-CD20: GAZYVARO/OBINUTUZUMAB

Livia Neacșu

Spitalul Clinic Coltea, Bucuresti

GAZYVARO/OBINUTUZUMAB este singurul anticorp monoclonal cu superioritate dovedită față de MabThera în tratamentul de linia întâi al leucemiei limfatice cronice .În timpul administrării intravenoase a perfuziilor cu GAZYVARO/OBINUTUZUMAB poate apărea hipotensiunea arterială, ca simptom al RAP. Prin urmare, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu medicamente antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu GAZYVARO/OBINUTUZUMAB și în decursul primei ore după administrare .Premeđație administrată înainte de perfuzia GAZYVARO/OBINUTUZUMAB este esentiala pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor legate de administrarea perfuziei la pacienții cu LLC. Profilaxia trebuie realizată prin hidratare adecvată și administrarea de uricostatice sau de alternative terapeutice adecvate cum este o urat-oxidază începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea administrării în perfuzie a GAZYVARO/OBINUTUZUMAB conform practicii standard. Pacienții trebuie să continue să primească în mod repetat profilaxie înainte de fiecare perfuzie administrată ulterior, dacă se consideră că este necesară. După 6 cicluri de tratament cu GAZYVARO/OBINUTUZUMAB pacienții cu LLC obțin o remisiune rapidă și profundă, care duce la o perioadă de control al bolii de aproximativ 4 ani, liberă de tratament.

CE SUNT EFECTELE ADVERSE ?

Livia Neacșu, Cristina Șerban
Spitalul Clinic Colțea, București

Un studiu clinic este un proiect de cercetare care determină eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța noilor molecule care vor deveni noi medicamente.

Eveniment advers - orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament;

Reacție adversă - orice răspuns nociv și nedorit la un medicament pentru investigație clinică, oricare ar fi doza administrată;

Eveniment advers grav sau reacție adversă gravă - orice eveniment sau reacție adversă care, oricare ar fi doza, cauzează moartea, pune în pericol viața participantului, necesită o spitalizare sau o prelungire a spitalizării, provoacă o dizabilitate ori o incapacitate, importante sau durabile, ori provoacă o anomalie sau o malformație congenitală;

Reacție adversă neașteptată - o reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile despre medicament, de exemplu Broșura investigatorului pentru un medicament pentru investigație clinică neautorizat ori rezumatul caracteristicilor produsului în cazul unui medicament autorizat.

**THE XXIVth NATIONAL CONFERENCE OF CLINICAL HEMATOLOGY
AND TRANSFUSION MEDICINE
October, 4th - 8th SINAIA, INTERNATIONAL HOTEL**

ABSTRACTS

CONTENTS

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION

SCIENTIFIC SESSION	69
BONE MARROW TRANSPLANTATION SESSION	77
ORAL PRESENTATIONS SESSION	79
PEDIATRIC HEMATOLOGY SESSION.....	87
POSTERS SESSION	91

TRANSFUSION MEDICINE SECTION

SCIENTIFIC SESSION	111
ORAL PRESENTATIONS SESSION	113
NURSES SECTION	127

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION SCIENTIFIC SESSION

AUTOPHAGY. PROCESS, FUNCTION AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS.

L. Petrov, Laura Urian

Oncological Institute „Ion Chiricuta” Cluj Napoca, department of Hematology

Autophagy is a process of cellular self-degradation in which portions of the cytoplasm are sequestered within cytosolic double-membrane vesicles and delivered to the lysosomal vacuole.

This process occurs in all eukaryotic cells and is partly a stress response. Autophagy is induced during starvations and hypoxia.

Autophagy is the primary mechanism for removing damaged organ cells which may have a direct impact on ageing.

The role of autophagy in cancer is one that highly researched and relieved.

Autophagy may serve as a tumor suppressive mechanism during tumor genesis. Excessive autophagy even work as a pro-survival pathway.

Elements of the autophagic machinery have attracted recently considerable attention as a potential target for the development of novel approaches for the treatment of malignancies.

Similar to apoptosis autophagy is programmed cell death mechanism, but it is distinguished by a self catabolic process involving lysosomal protein degradation of cellular components. Under different circumstances autophagy can either inhibit or promote malignant cell survival.

Strategies exploiting autophagy, either for activating or inhibiting it could find a broad application for innovative treatment of hematologic malignancies.

CURRENT ASSESSMENT OF DIAGNOSIS AND MODERN TREATMENT IN POLYCYTEMIA VERA.

Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță

University of Medicine and Pharmacy"Victor Babeș" Timișoara

Introduction. Polycythemia vera (PV) is a clonal disorder of hematopoietic stem/progenitor cells. Over the past century, PV has undergone substantive changes in its concept and diagnostic criteria. The most compelling innovation had been the introduction of JAK2V617F and “similar” mutations (involving JAK2 exon 12) (1). The landmark discovery of the autonomously activated JAK/STAT signaling pathway contributed for the clinical development of the first target drug, the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. **Description.** These findings constituted the backbone for the 2016 revision of WHO criteria, where changes regarded the threshold level of hemoglobin/hematocrit, the upgrade of bone marrow biopsy to major criterion, and the abandonment of endogenous erythroid colony assay as minor criterion. Subnormal erythropoietin levels remain the only accessory criterion (2,3). Diagnosis of transformation to post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF) and of transformation to accelerated and blastic phase disease in PV, have been outlined by International Working Group Myeloproliferative neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) expert consensus (4) . Polycythemia vera is associated with reduced life expectancy, because of hematologic progression and cardiovascular events. Major thrombotic events are transient ischemic attacks, stroke, myocardial infarction, deep venous thrombosis or pulmonary embolism, peripheral arterial and venous thrombosis (1). The pathogenetic link between symptoms and clonal myeloproliferation is sustained by an abnormal release and signaling of inflammatory cytokines through the deranged JAK/STAT pathway. The goals of therapy in PV are to reduce the risk of first and/or recurrent thrombosis, prevent bleeding events, minimize the risk of evolution to post-polycythemia vera myelofibrosis and acute leukemia (AL), and ameliorate the symptom burden.

The current risk stratification, informing therapeutic decisions, is designed to estimate the likelihood of developing thrombotic complications, and not necessarily the overall survival (1). Age of 60 years or over and history of previous thrombosis are used to classify patients into a low-(neither present) or high- (either present) risk category. An important element for risk stratification is the comprehensive assessment of additional risk

factors for thromboembolism, including smoking, hypertension, diabetes, abnormal lipid levels, and obesity (5). The first objective of treatment is to reduce the hematocrit and associated blood viscosity to minimize the risk of thrombosis (1,6). How to maintain the target hematocrit level depends on the risk category. For low-risk patients, phlebotomy is still the cornerstone of treatment. For patients at high risk, cytoreduction with hydroxyurea or interferon- α is recommended. Cytoreduction is indicated in low-risk patients to control progressive leukocytosis and thrombocytosis, symptomatic splenomegaly and/or disabling symptoms. Hydroxyurea was associated with a significantly lower rate of thrombosis compared with the phlebotomy (7). Most patients do well with hydroxyurea for the entire duration of their disease (1). Patients who are not controlled with therapy or develop an intolerance may switch from hydroxyurea to interferon. There is growing interest in the use of interferon- α as first-line agent (1). The mechanisms by which interferon- α induces responses in PV have not yet been clarified. Interferon has pleiotropic activities, including effects on immune modulatory cells, inhibition of apoptosis, induced expression of pro-apoptotic genes, a direct antiproliferative effect on hematopoietic progenitor and possibly stem cells (8). The JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib has been approved for the treatment of patients with PV who are refractory to, or intolerant of, hydroxyurea, patients with baseline splenomegaly and phlebotomy dependence (9). The use of an alternative cytotoxic agent must be evaluated carefully, particularly in younger subjects, due to the increased risk of leukemia associated with alkylating agents after hydroxyurea (10,11). The RESPONSE trial demonstrated superiority of ruxolitinib versus best-available therapy (BAT) in controlling hematocrit without phlebotomy and reduction of enlarged spleen volume; hematocrit and spleen volume responses were maintained in 89% and 98% of patients, respectively (12). Less phlebotomies were required in the ruxolitinib arm to maintain hematocrit less than 45%, and the number of cardiovascular events was lower. Due to a greater knowledge of disease pathophysiology, earlier diagnosis and improved management, it might be assumed that the median survival of patients with PV will continue to improve mainly because of a reduction of life-threatening thrombosis (6,13), but the rate of progression to PPV-MF or AL/MDS (acute leukemia/myelodysplastic syndrome) has remained unchanged over the years (1). Understanding the molecular basis of transformation that will help identify surrogate markers and develop effective therapeutic strategies represent urgent unmet needs. The reduction/elimination of the JAK2V617F allele might not necessarily be indicative of cure. While elimination of JAK2V617F mutated cells certainly constitutes a goal for novel therapies, the impact of molecular responses on the natural history of disease remains uncertain (1).

Conclusions. After the discovery of aberrantly activated JAK/STAT signaling as the basic pathogenetic defect, PV has entered the arena of personalized medicine. It remains uncertain how to transfer this new information into the daily management of the individual patient.

Bibliography:

1. Alessandro M, Vannucchi. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica* 2017, Volume 102 (1) 18-29
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405
3. Prchal JF, Axelrad AA. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1974;290(24):1382.
4. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia*. 2008;22(2):437–438.
5. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446–2452.
6. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly-annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507–2513.
7. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol*. 1986;23(2):132–143.
8. Kiladjian J-J, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;117(18):4706–4715.
9. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426–435.

10. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7): 2664–2670.
11. Björkholm M, Derolf ÅR, Hultcrantz M, et al. Treatment-Related Risk Factors for Transformation to Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Myeloproliferative Neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2410–2415.
12. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with Polycythemia Vera: 80 Week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821–829.
13. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–2232.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS AS TARGET THERAPY IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

G. Oltean

Internal Medicine Clinic 1 – Hematology, University of Medicine and Pharmacy of Tg-Mures, Emergency County Clinical Hospital Tg-Mures

The immune system plays a significant role in controlling and eradicating cancer. Some types of immune system cells, such as T cells, and some cancer cells, wear proteins that help keep immune responses in check and can help T cells from killing cancer cells. **Immune checkpoints (ICP)** are key molecules in the immune system that limit normal autoimmunity, but also limit immune surveillance in cancer, allowing tumor escape (1). These molecules need to be activated or inactivated to start an immune response. Tumor cells wear proteins that reveal the cells' cancerous nature. Sometimes these cells commit an identity theft, arraying in proteins of normal cells. T cells, deceived by these normal-looking proteins, may allow the tumor cell to go unmolested. When these proteins are blocked, the brakes on the immune system are released and T cells can kill cancer cells. Examples of **ICP proteins found on T cells** or cancer cells include the programmed death 1 (PD-1) protein receptor, and the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) protein on T cells. On tumor cells there are ligand proteins, such PD-L1 or PD-L2 (for PD-1), and B7-1/B7-2 (for CTLA-4), respectively. The binding of PD-L1 to PD-1, or the binding of B7-1/B7-2 to CTLA-4 keep T cells from killing tumor cells which evade endogenous antitumor immunity. Blocking these bindings with an ICP inhibitor (anti-PD-L1 or anti-PD-L1; anti-B7-1/B7-2 or anti-CTLA-4), allows T cells to kill tumor cells. T cells survey the microenvironment and became activated when tumor antigens are recognized. **T cell activation** is complex and occurs only after interaction between T cell receptor (TCR) and antigen in the context of MHC (signal 1), plus CD28 (on T cell) costimulation by the engagement with B7 molecules on the antigen-presenting cell (signal 2) (2). After activation, T cells express ICP such as CTLA-4 and PD-1 that regulate distinct inhibitory pathways. The function of PD-1 is completely distinct from the function of CTLA-4: PD-1 does not interfere with costimulation, but interferes with signaling mediated by the T cell antigen receptor. PD-1/PD-L1 pathway acts to protect cells from T cell attack. Tumor cells are responsive for expansion of regulatory T cells and stroma cells with secretion of inhibitory cytokines (2,3,4,5).

ICP inhibitors, monoclonal antibodies targeting the receptors or ligands involved in CTLA-4 and PD-1 pathways, can reverse tumor-induced T-cell suppression mediated by inhibitory ligands. ICP inhibitory molecules/drugs are considered as new targets for cancer immunotherapies: PD-1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab); PD-L1 inhibitors (avelumab, atezolizumab, durvolumab); CTLA-4 inhibitors (ipilimumab). It is necessary to distinguish between an immunogenic tumor microenvironment (TME) (comprised of infiltrating T cells, cytokines, memory T cell markers, PD-L1 expression) and a non-immunogenic TME (that lacks these components). Patients with immunogenic tumors would be treated with ICP inhibitors; patients with non-immunogenic tumors would receive combination therapies designed to create an immunogenic TME that would respond to treatment better. Conventional cancer therapies (chemotherapy, radiation etc.) lead to tumor cell death and release of antigens to initiate activation of T cells, which may then migrate into tumor tissues (to create an immunogenic TME) (2). ICP inhibitors do not target the tumor cell, but target molecules involved in regulation of T-cells. They remove inhibitory pathways that block effective antitumor T cell response (2). The first promising clinical results with ICP blockade therapy were in solid tumors (melanoma, lung, renal, head and neck, urothelial cancers).

Hematologic malignancies offer a particularly target for immunotherapy with ICP inhibitors (3). PD-1 pathway expression markers (PD-1, PD-L1, PD-L2) has been found in multiple myeloma (MM), acute myeloid

leukemia (AML), Hodgkin lymphoma (HL), non-Hodgkin lymphomas (NHL): follicular lymphoma (FL), DLBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), CLL/SLL, anaplastic large-cell lymphoma, and angioimmunoblastic T-cell lymphoma) (1). Marker expression can be present on tumor cells or on the infiltrating lymphocytes within the surrounding TME. **Lymphomas** are targets for ICP inhibition, as they reside in lymphoid organs with immune cell infiltrates that can activate strong immune responses, and express inhibitory ligands (4). In **HL**, the malignant RS cells exploit the PD-1 pathway to evade immune detection. In classic HL, alterations in chromosome 9p24.1 region increase the abundance of PD-L1 and PD-L2 ligands. This amplification also involves the JAK2 locus, with increased activity of the JAK/STAT pathway and overexpression of PD-L1 and PD-L2. Epstein-Barr virus infection, common in HL, can lead to PD-L1 overexpression on the tumor cell surface (5,6). HL may have genetically vulnerability to PD-1 blockade. Upregulation of the ICP pathway PD-1/PD-L1 is a key oncogenic driver of HL (7). PD-1 blockade with nivolumab, pembrolizumab, or pidilizumab has demonstrated significant therapeutic activity and a favorable safety profile in patients with relapsed or refractory HL who relapse after HDT and autologous SCT or who failed brentuximab vedotin (BV) treatment (5,8). HL stands out among all lymphomas, with its high responsiveness to PD-1 blockade (>70% overall response rate). The combination of anti-CTLA-4 ipilimumab and BV in relapsed HL demonstrated promising activity and support the combination of ICP inhibitors and antibody-drug conjugate or cytotoxic therapy. Combination ICP inhibitors therapy (nivolumab+ipilimumab) could improve the clinical outcomes (9). In **NHL**, the PD-L1 expression on the surface of DLBCL cells is uncommon, except PMBCL, whose biology is much more similar that of HL. Nivolumab can lead to durable complete remission in PMBCL refractory to multiple lines of therapy (10). FL does not express PD-L1 on tumor cells, but there are different populations of PD-1+ T cells in the TME of FL. PD-1 inhibitors (pidilizumab, nivolumab) demonstrated clinical activity in patients with DLBCL and FL. Genetic analysis reveals frequent 9p24.1/PD-L1/PD-L2 alterations and increased expression of the PD-1 ligands in primary CNS lymphoma and in primary testicular lymphoma; PD-1 blockade with nivolumab demonstrated activity in relapsed/refractory cases (11).

MM cells overexpress 3 inhibitory receptors: CTLA-4, PD-1, and KIR (killer Ig-like receptor). PD-L1 is expressed on cellular subset in the bone marrow TME of MM, particularly increased in relapsed/refractory disease and associated with greater tumor burden. Malignant plasma cells express surface ligands for inhibitory KIR that contribute to NK-cell immune dysfunction in MM (12). Expression of PD-L1 on MM cells and of PD-1 on marrow infiltrating T lymphocytes are potential markers for efficacy of PD-1 blockade (13). CTLA-4 inhibitor (ipilimumab) and PD-1/PD-L1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab) demonstrated encouraging results in combining with other agents (lenalidomide) in relapsed/refractory MM (12). In **CLL**, PD-1 pathway is critical to inhibit immune surveillance. PD-1 and PD-L1 expression in TME are promising biomarkers to select Richter transformation patients for PD-1 blockade. Pembrolizumab was clinically active, with acceptable safety profile, in CLL patients with Richter transformation (14). Pidilizumab showed clinical benefit with a minimal response in pretreated **AML** (1). The safety and optimal timing of ICP inhibitors therapy **prior or following allogeneic SCT** remains unknown (9). Ipilimumab was evaluated in patients with hematologic malignancies who relapse after allogeneic SCT. These patients can achieve durable responses with ICP blockade (15). ICP blockade via anti-PD-1 was associated with a high OR rate in HL after allo-SCT. This therapy can be complicated by rapid onset of severe and treatment-refractory GVHD (16). Different ICP may be blocked or stimulated simultaneously (17).

Combination ICP inhibitory therapy may be of interest for a better outcome, with the combination of CTLA-4 and PD-1 blockade (5). An immunogenic TME correlates with clinical benefit for patients treated with anti-PD-1 or anti-PD-L1. In a non-immunogenic TME, anti-CTLA-4 therapy can drive T cells into the tumor and induce expression of PD-L1; by creating an immunogenic TME this may be responsive to anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy, which provides a strong rationale for combination therapy (2). ICP inhibitors may be combined with other types of immunotherapy: cellular immunotherapy as chimeric antigen receptor (CAR) T cells, tumor vaccines, or oncolytic viral therapy (5). The combination strategies permit regulation of multiple signaling pathways (8).

Adverse effects (AE) related to ICP inhibitors are associated with elevated levels of inflammatory cytokines released by activated T-cells (immune-related toxicity). The most common AE, in patients treated with anti-CTLA-4, involve gastrointestinal tract (diarrhea/colitis), skin (maculopapular, erythematous rash or pruritus, vitiligo), liver (elevation of serum liver transaminases and/or bilirubin, inflammatory hepatitis) and endocrine system (hypopituitarism, adrenal insufficiency, hypothyroidism, hypogonadism). Agents targeting the PD-1/PD-L1 pathway are better tolerated, with a more favorable toxicity profile (fatigue, decreased appetite,

diarrhea, nausea, dyspnea, constipation, vomiting, rash, pyrexia and headache, thrombocytopenia, neutropenia) (6,10,18). The reduced toxicity with PD-1/PD-L1 inhibitors could be explained by their different site of ICP interaction (peripherally, at tumor site), compared to anti-CTLA-4 agents (mostly centrally, in the lymphoid organs) (18).

PD-1 marker expression is a potential predictor of prognosis. In classical HL, it is a stage-independent negative prognostic factor for overall survival (OS). In FL, PD-1 expression is an independent poor prognostic factor, and its expression on tumor-infiltrating lymphocytes is associated with improvements in progression-free survival (PFS) and OS (1). In MM, higher soluble PD-L1 levels at diagnosis were associated with poorer OR to treatment and shorter PFS (12).

Conclusions. Immunotherapy is revolutionizing oncology, and hematologic malignancies are among the most fertile grounds to employ this strategy. ICP inhibitors, alone or in combination, can be used in frontline therapy or in early salvage treatment, to increase response rates and deepen remissions. The high response rate, favorable side effect profile, and potential durability recommend ICP inhibitory therapy for relapsed or refractory hematologic malignancies, especially for malignant lymphomas.

Selected references:

1. Bryan LJ, Gordon LI – Releasing the brake on the immune system: The PD-1 strategy for hematologic malignancies. *Oncology*. 2015;29(6):1-8.
2. Sharma P, Allison JP – The future of checkpoint therapy. *Science*. 2015;348(6230):56-61.
3. Armand Ph – Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood*. 2015; 125(22):3393-3400.
4. Lulla P, Heslop HE – Checkpoint inhibition and cellular immunotherapy in lymphoma. *Int ASH Hematology*. 2016;390-396.
5. Novakovic BJ – Checkpoint inhibitors in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Hematol*. 2015;96:335-343.
6. Ansell SM, Lesokhin AM, Borello I et al. – PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
7. Lin RJ, Diefenbach CS. – Checkpoint inhibitors in Hodgkin's lymphoma: Saving the best for last?. *Oncology*. 2016;30(10):914-920.
8. Bosworth T. – Checkpoint inhibitors in hematologic cancer: an overview from ASH 2015. <http://www.medscape.com/viewcollection/33560>. (access 11 Jul 2017).
9. Kumar A. – The emerging role of checkpoint inhibitor therapy in Hodgkin lymphoma. *Oncology*. 2016;30(10):921-922.
10. Wright Z, Brown A – High-grade neutropenia in a patient successfully treated with nivolumab for refractory primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2017;1(17):1306-1308.
11. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A et al. – PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(23):3071-3073.
12. Badros A, Hyjek E, Ma N et al. – Pembrolizumab, pomalidomide and low dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017. DOI 10.1182/blood-2017-03-775122.
13. Benson Jr M - Checkpoint inhibition in myeloma. *ASH Hematology*. 2016;528-533.
14. Ding E, La Plant BR, Call TG et al. - Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017;129(26):3419-3427.
15. Goodman AM, Rust M, Costello C et al. – A 60-year-old man with progressive anemia while receiving checkpoint blockade therapy for relapsed myelofibrosis. *Oncology*. 2017;31(2):122-128.
16. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M et al. – PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017;130(2):221-228.
17. Armand Ph – Checkpoint blockade in lymphoma. *ASH Hematology*. 2015;69-73.
18. Gelao L, Criscitiello C, Eposito A et al. – Immune checkpoint blockade in cancer treatment: a double-edged sword cross-targeting the host as an „innocent bystander“. *Toxins*. 2014.6(3):914-933.

VISCERAL THROMBOSES IN MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Iulia Ursuleac

Fundeni Clinical Institute; Faculty of General Medicine, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy

Myeloproliferative neoplasms present a high risk for arterial and venous thrombosis. 2/3 of the thrombosis cases can occur before the diagnosis for hematological disease is set. Visceral thromboses and especially splanchnic thromboses (suprahepatic, mesenteric, portal, splenic vein) represent a complication that can occur in all types of myeloproliferative disorders; the thrombosis can be clinically manifesting or can be incidentally diagnosed on imagistic analyses or only at necropsia (1.7% of the cases, Sekhar et al 2013). There is a wide range in the proportion of cases with splanchnic thromboses and myeloproliferative neoplasms, based on studies and diagnostic criteria; in literature is described an incidence between 5 and 70%. 74% of the patients diagnosed with suprahepatic and portal vein thromboses have developed the thrombotic complication before the diagnosis of the myeloproliferative neoplasm. (Smalberg et al 2012). The risk for splanchnic thromboses is evaluated to be between 1 and 4% a year and 25% thrombotic risk throughout the patients' lifetime (Trebicka et al, 2016). The risk factors for splanchnic thrombosis are: the presence of JAK2V617F mutation, use of oral contraceptives, associated thrombophilic status, pancytosis, high grade of hepatic fibrosis and pre-existing portal hypertension. Anatomic particularities of the splanchnic circulation, additional risk factors (vascular endothelium lesions, local platelet activation, microparticles) and classical risk factors (comorbidities - diabetes, hypertension, dislipidemia; smoking, obesity) also contribute to visceral thrombosis development. The diagnosis is based on various clinical signs (abdominal discomfort, localised or diffuse abdominal pain, intestinal paresis, ascitis, rapidly progressive hepatic encephalopathy) associated with biological abnormalities - liver impairment (cellular or organic), cholestasis. Imagistic diagnosis is set by Doppler echography, angio-CT/MRI. Therapeutical basis is represented by anticoagulant therapy simultaneously with specific hematological treatment and measures of prophylaxis for recurrences and reestablishment of circulatory flow (thrombolysis, angioplasty, intrahepatic transjugular porto-systemic shunt etc). Recurrences' prophylaxis is essential, data suggests chronic anticoagulation simultaneous with therapeutic control of the myeloproliferative neoplasm. Pathogenetic mechanism and risk factors are various; studies suggest the coexistence of complex pathogenic links, self-supporting and involving a particular hepatic abnormality (microcirculatory or endothelial) overlapping the hematological pathology.

MULTIPLE MYELOMA RELAPSE / REFRACTORY - THERAPEUTIC OPTIONS

Coriu Daniel

University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila" Bucharest, Romania;
Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

In the past 20 years, significant advances have been made in multiple myeloma therapy. This allowed the 5-year survival rate to improve from 34.8% (1998-2001) to 44.6% (2006-2009) in both autotransplant eligible and non-eligible patients. These favorable results are due to the introduction in first-line treatment of modern agents: immunomodulatory agents (IMiDs) and protease inhibitors (IPs). Despite these advances, 25% of patients with MM die in the first 3 years of diagnosis, and for the rest of patients disease relapse, sooner or later. Using an other therapeutic line will allow for a transient response, after which the disease will returns back. Thus the treatment free interval becomes shorter and the disease finally becomes refractory to treatment.

For patients with relapsed / refractory multiple myeloma, new therapeutic agents have recently been discovered: the second generation of proteasome inhibitors (carfilzomib, Ixazomib, Oprozomib); Histone deacetylase inhibitors (panobinostat); Anti-CD38 monoclonal antibodies (Daratumumab and SAR650984), anti-CD138 (BT062), anti-CS1 (Elotuzumab); kinesin spindle protein inhibitor (filanesib); nuclear protein exportin 1 (selinexor); Bcl 2 inhibitors (venetoclax); PD1 inhibitors (pembrolizumab); Adoptative T Cell Immunotherapeutic strategies (Marrow Infiltrating Lymphocytes – MILs, chimeric antigen receptor - CAR-T cells). Phase 2/3 studies conducted with these new drugs indicate favorable outcomes.

The availability of these new agents, with proven effectiveness in relapse / refractory multiple myeloma, creates the premises of a change in dogma in the natural evolution of this disease - using novel agents in the first line of therapy will allow a long-lasting complete remission, even cure.

THERAPY WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS (TKIs) IN CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Andrei Coliță

UMF Carol Davila, Colțea Hospital

Chronic myeloid leukemia (CML) is a proliferative disorder of hematopoietic stem cells characterized by: uncontrolled growth of myeloid cells, erythroid cells, and platelets in the bone marrow and peripheral blood, the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome, result of t(9;22) (identified in 95% of CML cases) leading to the formation of a fusion BCR-ABL gene (oncogene) that codes for the BCR-ABL fusion protein, an abnormal tyrosine kinase that causes the transformation of a hematopoietic progenitor into a malignant clone. The natural evolution of the disease consists in the 3 phases: chronic (CP), with a median survival of 3-5 years, followed by progression to accelerated phase (AP) (median survival 1-2 years) and/or blastic phase (BP) (survival < 1 year).

Since the early 2000's the treatment with imatinib revolutionized the outcome of CML patients with over 80% surviving at 10 years. In the last years, second and third generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been used showing faster and deeper cytogenetic and molecular responses, lower progression rates but without significant survival benefit.

There are now several TKI available for the treatment of CML:

- first line : imatinib, dasatinib, nilotinib
- second line: (imatinib), dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
- presence of T315I mutation, any line : ponatinib

In first line, the optimal choice of TKI treatment must be weighed according with a multitude of aspects, some concerning the drugs: efficacy, benefits and risks of each agent, cost as well as patient-specific factors: risk status, age, comorbidities, adherence, mutations, aims of therapy. Currently used TKIs in first line are imatinib (400-800 mg/day), nilotinib (300 mg twice daily) and dasatinib (100 mg/day).

Second line therapy is considered in patients intolerant to first line TKIs or in case of resistance according to ELN, NCCN or ESMO guidelines. In chronic phase, nilotinib is administered at a dose of 400 mg twice daily, dasatinib at 100 mg/day, bosutinib initially with 400 mg/day and increase to 500 mg/day if tolerate and ponatinib at 30 mg/day with dose adjustments to 15 mg/day according to tolerability and efficacy.

Of the TKI treated patients, 40-50% of those achieving deep molecular remission may discontinue treatment without relapse. Currently, studies are underway to investigate the conditions under which TKIs therapy can be safely discontinued and as well as modalities to increase the proportion of patients stopping treatment.

Allogeneic stem cell transplantation remains an option for cure in eligible patients, failing multiple TKI therapy lines.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION BONE MARROW TRANSPLANTATION SESSION

“FIRST CONGRESS OF THE ROMANIAN SOCIETY OF BONE MARROW TRANSPLANTATION (SRTM), BUCHAREST, 19-21.06.2017” - SHORT DESCRIPTION, OBJECTIVES, ACHIEVEMENTS

Alina Tănase¹, Anca Coliță¹, Teodora Arghirescu², Erzebeth Benedek Lazar³, Zsofia Varady¹, Mihaela Andreescu⁴, Andrei Coliță⁵, Horia Bumbea⁶, Ciprian Tomuleasa⁷, Oana Crăciun¹, Laura Ștefan¹, Alexandra Ionete¹, Carmen Călugăroiu¹, Cristina Zaharia¹, Georgiana Safta¹, Delia Dimă⁸, Adela Ranete¹, Aurora Dragomirișteanu⁹

1 Institutul Clinic Fundeni

2 Universitatea de Medicina si Farmacie “Victor Babes” Timisoara, Clinica Pediatie III

3 Clinica de Hematologie si Transplant Medular – SCJU Tg.Mures

4 Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti

5 Spitalul Clinic Coltea, Bucuresti

6 Spitalul Clinic Universitar de Urgenta Bucuresti

7 Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu Cluj Napoca, Romania

8 Institutul Oncologic “Prof.I.Chiricuta” Cluj

9 RNDVCSH

During the period 19-21.06.2017 was held in Bucharest, the first Congress of the Romanian Society of Bone Marrow Transplantation (SRTM) which brought together professionals in the field of bone marrow transplantation in the country or abroad to present their results and experience, and to have a direct exchange of information. TCSH being a complex procedure with interdisciplinary implications, the debate addressed to clinical specialists in hematology (adults and children), laboratory hematology, medical oncology, anesthesia and intensive care, radiotherapy, medical genetics, and other fields. In the preamble of the Congress works were heard messages of greeting and appreciation from the Ministry of Health, Prof. Dr Florian Bodog, Minister, the Presidential Administration by Assoc. Prof. Dr Diana Paun, State Councillor, Academy of Medical Sciences through Prof. Dr. Irinel Popescu, as well from College of physicians and Romanian Society of Hematology. In the same frame were awarded diplomas of doctors that with courage, enthusiasm and determination, tenaciously founded concerted activity of bone marrow transplantation in Romania: Prof.Dr. Margit Serban, Prof.Dr. Dan Colita, Prof. Dr. Constantin Arion, Conf.Dr. Erzebeth Benedek. Invited by SRTM, renowned professors in the field, from Europe and the US have presented topics of interest: Prof. Dr. Stefan Ciurea-MD Anderson Cancer Center, Houston, Prof. Dr Peter Dreger-Heidelberg University, Prof Dr Gabriel Ghiaur-Johns Hopkins Hospital Baltimore, Prof dr Arnon Nagler-Tel Aviv University. In the end Congress works held a round table designed for increasing efforts to register a growing number of volunteer donors of hematopoietic stem cells in the National Register with this profile.

CONDITIONING REGIMENS USED IN AUTOTRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS.

Andrei Coliță^{1,2}, Cecilia Ghimici¹, Raluca Manolache¹, Florentina Grădinaru¹, Doina Barbu¹, Silvana Angelescu^{1,2}, Nicoleta Berbec^{1,2}, Alexandra Ionete³, Alina Tănase³, Anca Roxana Lupu^{1,2}

¹ Colțea Clinical Hospital,

² UMF Carol Davila,

³ Fundeni Clinical Institute

The study presents the experience of the Bone Marrow Transplantation Compartment at Coltea Clinical Hospital in the stem cell autotransplantation of patients with malignant lymphoma between December 2013 and July 2017. A total of 32 patients aged between 19 and 63 years (median of 40 years) were transplanted. According to the diagnosis the patients were: Hodgkin's Lymphoma (HL) - 17 cases, Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) - 15 cases (Diffuse B- Cell Large NHL - 5 cases, Mediastinal - 2,

Mantle Cell NHL 5, Plasmablastic 1).

Three different conditioning regimens were used to carry out the transplantation procedures because of the unavailability of some chemotherapy drugs included in the classical conditioning scheme (BEAM). The conditioning regimens used were BEAM (Carmustin, Etoposide, AraC, Melphalan), LEAM (Lomustin, Etoposide, AraC, Melphalan) and CLV (Cyclophosphamide, Lomustin, Etoposide). Patients were treated as follows: BEAM regimen - 16 cases (13 HL, 3 NHL), LEAM - 3 cases (1 HL, 2 NHL), CLV - 13 cases (5 HL, 8 NHL).

The analysis of patients' outcome showed no differences between the three groups of patients in terms of engraftment period, mucositis and febrile syndrome. Infectious complications were 6 cases in the BEAM group and 5 in the CLV group. In the group of patients receiving CLV there were 3 cases with hepatic cytolysis with transaminases > 2 x normal. Three cases with haemophagocytic syndrome, 1 case with toxic encephalopathy, 1 grafting case, 2 post-transplant relapses (HL) and 2 cases with secondary neoplasms were reported in the BEAM group. In the CLV group there was 1 relapse (plasmablastic NHL) and in the LEAM 1 case with engraftment syndrome.

In our experience, the 3 conditioning regimens were used with similar results in patients with malignant lymphomas. There was no evidence of inferior outcome or greater toxicity in patients receiving LEAM or CLV conditioning regimens.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION ORAL PRESENTATIONS SESSION

OVERLAP SYNDROMES (MYELOYDYSPLASTIC/MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS): UPDATE ON DIAGNOSIS, PATHOGENESIS AND MANAGEMENT.

Dan Coliță, Adriana Coliță, Aurelia Tatic, Didona Vasilache, Camelia Dobrea, Cerasela Jordan, Mihaela Dragomir, Anca Gheorghe, Mihaela Cârstea, Daniel Coriu

Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation

In 2016, the WHO formulated the last classification of the myeloid neoplasms and acute leukemias.¹ Here, we present the category of the “overlap syndromes”, a group of 5 diseases [the chronic, myelomonocytic leukemia (CMML), the atypical chronic myeloid leukemia (aCML), the juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), the myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPL-RS-T) and the myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms unclassifiable (MDS/MPN-U)], which combine traits of the dysplasia with cytopenias in combination with those of myeloproliferation.¹

These diseases arise from monoclonal multipotent stem cells as is argued by the model of the repartition of only a single glucose-6-dehydrogenase isoenzymes in the malignant cells.

Although they can appear at any age, their incidence increases in a significant progression after 40 years of age. MDS/MPN have 3 distinctive features: the dysplastic traits of the cells in any one of the 3 lineages, an ineffective hematopoiesis and the propensity to evolve towards the acute myeloid leukemia. The identification of dysplasia on the smears of blood and bone marrow is crucial. The microscopic tableau evidences figures as karyorhexis, hypo-/hyperlobulation of the nuclei, hypoagranularity, ring sideroblasts, micromegakaryocytes, which are highly suggestive or even characteristic. The cytochemistry is mandatory for the demonstration of the Auer rods, the PAS positivity of the ring sideroblasts or the granularity. If the bone marrow aspirates are not diagnostic (in hipoplasia or fibrosis), appears the necessity to do a bone biopsy.³

The ineffective hematopoiesis is suggested by the contrast between the riches of the marrow cellularity and the poverty the peripheral cytopenia. This is the effect of the ineffective hematopoiesis provoked by the intramedullary deaths of the immature hematopoietic precursor cells.

The dysplasia is characteristic and essential to diagnosis – but it is only an epiphenomenon. The essential abnormality and event is the neoplastic transformation in AMLs. The presence of several myeloblasts on the blood and bone marrow smears, some of them having Auer rods, is a permanent alarm signal for it. These AMLs are often refractory to conventional treatment and so, their patients are candidates to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The rate of MDS/MPN transformation in AML is not very clear in present.

The myeloproliferative facet is more general and includes an unwell condition, systemic signs (temperature, night sweats, bone pains, fatigue, weight loss, abdominal distension). The hepatomegalia or splenomegaly occurs in approximately 5-10% of cases.²

The cytogenetic and molecular findings are very large and nonspecific: aneuploidies (+8, +9, -7, -18), partial deletions (7q-, 13q-, 20q-), a multitude of mutated genes (~ 30 in some studies). A small subset of cases (~1%) express fusion genes which involve diverse tyrosine-kinases, but, very meaningful for the entire group of MDS/MNP diseases is the absence of BCR-ABL translocation.³

Most recurrent molecular mutations affect genes implied in fundamental, deep cellular seated, mechanisms as the transcription, splicing, signaling and epigenetic. The diverse combinations of these mutational genes is presumed to be the explanation of the duality of the MDS/MPN phenotype (3). The most significant mutations involve RUNX1, CEBPA (for the transcription genes), SRSF2, U2AF35, SF3B1, ZRSR2 (for splicing), NRAS, JAK2, CBL, SETBP1 (for signaling), DNMT3A, TET2, ASXL1, EZH2 (for epigenetic) and STAG2 (for the cohesin complex of proteins that hold the sister chromatids together). Most of them confer an unfavourable prognostic fate.⁵ The association of SRSF2 with TET2 mutations has been found to be highly specific for the monocytosis from CMML, whit SF3B1 presage the presence of ringed sideroblasts together with the association of JAK2 which are thought to provoke the thrombocytosis in the completion of the tableau of MDS-RS-T.⁴

The WHO diagnostic criteria of MDS/MPNs impose an obligatory requirement: no BCR-ABL fusion or PDGFR fusion gene. Other criteria are the type of myeloid subset which predominates in the PB: e.g. the persistent (> 3 mo.) peripheral blood monocytosis suggest the CMML or JMML (in function of the age), the

dysplastic granulocytes for a CML, the thrombocytosis and ringed sideroblasts for the MDS-RS-T.¹

Till now no consensus score of prognostic was formulated, but it is admitted that MDS/MPNs have a general poor prognosis.

The treatment attempts were suggested from the experiences acquired from trials designed for the other MDS categories and are directed in principal to lighten the dominant symptoms (e.g. the anemia, the infectious complications or the hemorrhagic events). Hypomethylating agents (azacitidine, decitabine) are reserved for important cytopenias. Some hopes were formulated after the administration of lenalidomide in MDS-RS-T cases complicated with organomegaly and severe hematologic abnormalities. Case with constitutional symptoms and aggressive course of the myeloproliferation can be approached with topoisomerase inhibitors (etoposide, topotecan) cytosin arabinoside.

The allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells can be tried in cases complicated with AML in the attempt to attain the cure. The results are limited and modest. The age of the patients may be a major restriction against other aggressive trials.³

Brief bibliography:

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R & col.: The updated WHO classification of Hematological malignancies. The 2016 revision of WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, 127 (20), 2391;
2. Clara JA & col.: Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms overlap syndrome. *Cancer Biol Med*, 2016. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0043;
3. Padron E: Surveying the landscape of MDS/MPN research: overlap among overlap syndromes? *Amer Soc Hem Hematology educ. book*, 2015, p.349;
4. Mughal TI, Cross NCP, Padron E & col.: An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterisation of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 2015, 100 (9), 1117;
5. Zoi K, Cross NCP: Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN unclassifiable. *Int J Hematol*, 2015, 101, 229, doi: 10.1007/s 12185-014-1670-3.

SPLANCHNIC THROMBOSES IN MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS - EXPERIENCE OF THE HEMATOLOGY CENTER OF FUNDENI CLINICAL INSTITUTE

*Julia Ursuleac**, *Roxana Drăgan*, *Alexandru Bardeş*, *Ana Enache*, *Andreea Trifu*, *Emilia Niculescu-Mizil***, *Dan Coriu**

Fundeni Clinical Institute, Department of Hematology

*Faculty of General Medicine, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy

**Provita Medical Center

Myeloproliferative disorders are known to cause splanchnic thromboses. Risk factors for thromboses in myeloproliferative neoplasms are: age > 60 years, previous thromboses, JAK2V617F mutation positivity, associated thrombophilic status, pancytosis, and classical risk factors (obesity, dislipidemia, diabetes, smoking, use of oral contraceptives)

Background & aims Evaluating risk factors for splanchnic thromboses in a group of patients with myeloproliferative neoplasms, unicentric analysis over 5 years (2012-2017) in Fundeni Hematology Clinic.

Methods Clinical and epidemiological retrospective study of 24 cases of patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms and visceral thromboses.

Results Clinical and epidemiological data: 24 patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms and visceral thromboses (18 women, 6 men) of median age 37.5 years (20-81 years): 2 cases of polycythemia vera, 8 essential thrombocytosis, 6 primary and secondary myelofibrosis, 8 unclassified myeloproliferative disorder. In 19 cases JAK2V617F mutation was present, 1 case negative and 4 were not tested. 19 patients with suprahepatic vein thrombosis, the majority positive for JAK2V617F mutation (15 cases). Portal vein thrombosis was found in 10 cases, 9 of them positive for JAK2V617F mutation, and associations of suprahepatic vein thrombosis with portal vein thrombosis was found in 9 cases. We have also found one case of splenic vein thrombosis, one case of abdominal aorta thrombosis and one case of superior mesenteric artery thrombosis. Pancytosis (Ht>44%,

Le $>$ 11.000/mm³, Tr $>$ 450.000/mm³) was found in 5 cases, association of Ht $>$ 44% and Tr $>$ 450.000/mm³ in 4 cases. We identified the following as additional risk factors for thrombosis: smoking (6 cases), dislipidemia (3), use of oral contraceptives (2), thrombophilia (5). Two or more risk factors were present in 4 cases. Anticoagulant therapy was associated with cytoreductive therapy in 20 cases and 4 patients required only anticoagulant therapy. Recurrent thromboses were found in 2 cases. Death caused by progression of hematological disease occurred in 4 cases; 2 patients did not present for follow-up examinations and all the other patients are hematologically stable under specific treatment. Due to progressive hepatic disease, 3 patients received liver transplants.

Conclusions Presence of splanchnic thrombosis is highly suggestive for the diagnosis of myeloproliferative neoplasms - 13 of our patients were diagnosed simultaneously for both pathologies, and in 9 patients the thrombotic episode occurred after the diagnosis of hematological disease. In the studied group of 24 cases, JAK2V617F mutation was identified in 19 cases. Most frequent myeloproliferative neoplasms were essential thrombocytemia and unclassified myeloproliferative disorder, 8 cases each. Cytoreductive therapy associated with anticoagulant therapy represented therapeutical option for 20 cases. The evolution of thrombosis depends on the therapeutical response of the hematological disorder and also on the possibility for correcting the associated risk factors.

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: THE ACCOMPLISHMENTS IN DIAGNOSIS AND THERAPEUTICS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

V. Musteață

Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, State University of Medicine and Pharmacy „N. Testemitanu”; Institute of Oncology; Chisinau, Republic of Moldova

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is the most common myeloproliferative malignancy of hematopoietic system, which comprises 15 – 20% of all leukemia cases in adults, being considered in the advanced phases as a severe disease. The late detection, the growing morbidity of a workable population and the increased rate of disability may be assumed as the actual issues of the Public Health in the field of leukemias.

Materials and methods: This cohort study comprised 126 patients with different phases of CML who had been treated and followed up at the PMSI Institute of Oncology during 2004 – 2016 years. The following research methods were applied: epidemiologic, descriptive statistics, data transfer, comparative, graphic, clinico-analytic and cohortative. The type of chronic myeloproliferative disorder was identified according to the 2016 Revision of WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. The chronic phase was diagnosed in 114 (90.5 \pm 2.32%) cases, the accelerated and acute phases – in 12 (9.5 \pm 2.02%). The majority of patients (82 sau 65,1%) were qualified and approved for the Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), and 8 (6,3%) – for the Novartis Oncology Access Tasigna® (NOAT) Program. Results: The patient age ranged from 14 to 81 years (average – 46.1 \pm 2.13 years). The age groups of 30 – 39 (17.9 \pm 4.20%), 40 – 49 (27.4 \pm 4.89%) and 50 – 59 (19.0 \pm 4.31%) years have been markedly dominated in the structure of the investigational cohort, that indicates the predominant involvement of the workable population. The rate of Ph-positive cells ranged between 20 – 100%, being more than 75% in the majority of patients (72.7%). The quantitative real-time PCR of the peripheral blood cells revealed the large variations of the chimeric BCR/ABL p210 transcript: 21.84–100% IS. The diagnosis was asserted within the first 3 months from the disease onset in the majority of cases (69.0 \pm 5.07%), followed by the patients (17.9 \pm 4.20%) diagnoses within the 3 – 5 months. The total working capacity lost was registered in the majority of patients (67.9 \pm 5.10%) and included mostly the degree 2 of disability (60.7 \pm 5,33%), that characterized CML as a disabling disease. Nevertheless, the complete hematologic response (CHR) was obtained in 97 (77.9%) CML patients. The CHR was achieved in 85.1% of cases within 1 – 2 months of the therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and outruned ($p < 0.05$) the remission rate obtained with non-TKIs chemotherapy and interferon-alpha. The major cytogenetic response developed under the treatment with TKIs in 76.9% of patients with the CHR. The complete eradication of the Ph-chromosome bearing marrow cells clone was registered in 26.3% of cases within 12 – 18 months of the treatment. The majority of patients (80%) achieved only minor cytogenetic response (Ph-chromosome range: 60 – 100%) under the treatment with the conventional non-TKIs chemotherapy. The overall 3-year survival proved to be lower ($p < 0.05$) in males (51%) than in females (66%), that suggested the female gender as a favorable prognostic factor. The 2-year relapse-free survival rate proved to be much higher ($p < 0.05$) in patients treated with TKIs (81%), than in patients treated with the conventional non-TKIs chemotherapy and interferon-alpha (20.5%).

The 3-year survival turned to be slightly higher ($p>0.05$) in urban (61%) than in rural (56%) population. **Conclusions:** CML charges mainly the workable individuals of the male gender, with a slight prevalence of the urban population within the morbidity structure. The diagnosis is commonly asserted in the late chronic phase because of the delayed addressability of patients and the absence of screening at the level of the primary medical care. The supply of CML patients with TKIs within the frame of GIPAP and NOAT has considerably improved the rates of hematologic, cytogenetic and molecular responses, as well as the overall and relapse-free survival, contributing essentially to the increase of the life expectancy, their physical and socio-professional rehabilitation.

FDG PET-CT IN POST-TRANSPLANT ASSESSMENT OF PATIENTS WITH HODGKIN DISEASE

Catalin Mazilu, Mirela Gherghe, Teodora Cristica, Tudor Ciprut

PET-CT Department, Affidea Fundeni

INTRODUCTION: Lymphomas are the most frequent hematological malignant disorders which implies lymph nodes. Hodgkin disease is one of the most frequent malignancies in young population. Early detection of recurrences/residual disease in different intervals after medullar transplant has an essential role in establishing the opportunity and therapeutic attitude.

MATERIAL AND METHOD: In our presentation we will try to show the role of Fusion Imaging Technique PET-CT, in post-transplant follow-up in case of complete remission/suspected recurrence/residual disease. PET-CT scan was performed using a GE Discovery IQ scanner at 60 minutes following iv administration of 2-3,7 MBq/kg of ^{18}F -FDG, with use of contrast agent in all cases excepting allergic antecedents, with a scan range from tentorium to proximal third of thighs.

RESULTS: PET-CT scan was performed post transplant for histological-proven Hodgkin disease and also due to clinical new signs and requests of doctors. Comparison with other imaging techniques (mainly CT with iv contrast agent, MRI) were made when this type of scans was performed with maximum 45 days before PET-CT scan. For our patients, the median follow-up duration between the end of transplant and relapse/ new tracer uptake in residual lesion was calculated.

CONCLUSIONS: Negative PET-CT study after medullar transplant is an predictor of good prognosis. Diagnostic accuracy of PET-CT in post-therapy period is superior compared with CT with contrast agent.

TREATMENT WITH RUXOLITINIB FOR MYELOID MYELOFIBROSIS - THE EXPERIENCE OF FUNDENI CLINICAL INSTITUTE

Ana-Maria Moldovianu, Răzvan Stoia, Radu Niculescu, Manuela Crișan, Iulia Ursuleac, Sorina Badeliță, Leny Caban, Mariana Vasiliță, Mihaela Cîrstea, Camelia Stăncioaica, Alexandru Bardas, Daniel Coriu

Fundeni Clinical Institute, Department of Hematology

Myeloid myelofibrosis is a malignant hematologic disease characterized by clonal transformation of the stem cell precursors resulting in medullary myelofibrosis and extramedullary hematopoiesis. In the last three years, in our institution, 43 patients diagnosed with primary or secondary myelofibrosis were treated with ruxolitinib.

Patients were stratified into risk groups according to the dynamic international prognostic scoring system. We analyzed the patient data regarding the dose of ruxolitinib, required support treatment including transfusions, required concomitant medication, treatment tolerance, side effects and causes of death.

The response evaluation was done by assessing the evolution of constitutional symptoms and splenomegaly.

We compared our results with specialty literature data. Even there are no studies demonstrating the impact of ruxolitinib treatment on overall survival in myelofibrosis patients, its benefits on reducing splenomegaly and improving the constitutional symptoms make ruxolitinib the best available therapy as a symptomatic treatment.

EXTRACELLULAR VESICLE-CARRIED microRNA-19b AS A PREDICTIVE MARKER FOR THERAPY-NAIVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA INTO RICHTER SYNDROME

Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Bobe Petrushev¹, Ancuta Jurj¹, Laura Pop¹, Delia Dima¹, Ioana Rus¹, Mihnea Zdrenghea¹, Angelica Dascalescu³, Horia Bumbea⁴, Andrei Colita⁴, Alina Tanase⁴, Anca Lupu⁴, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Bogdan Fetica², Grigore Gafencu¹, Willy Micu¹, Sonia Selicean¹, Vlad Mosoiu¹

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

³Grigore T Popa University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania

⁴Carol Davilla University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

The clinical outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is sometimes unpredictable. Cytogenetic abnormalities cannot explain the clinical heterogeneity of CLL and additional supportive data was reported from the detailed definition of the molecular background of CLL chromosomal aberrations. CLL clinical evolution may manifest through distinct clinical stages that extend from a pre-malignant condition known as monoclonal B-cell lymphocytosis to standard CLL and later on even to progression into an aggressive lymphoma known as Richter's syndrome (RS). No consistent data has shown the role of prognostic markers in foreseeing the clinical evolution a CLL patient. Among various biomarkers (such as CD38, chromosomes abnormalities, ZAP-70, TP53), microRNAs (miRs) were identified as great potential biomarkers for CLL, who's dysregulation could be linked to the clinical evolution and therapy outcome. Extracellular vesicles containing miRNAs are one of newly described biomarker transporters that regulate the physiology and function of CLL cells. Therefore, in the present research we aimed to investigate the potential role of microRNAs as biomarkers in the development of a RS, refractory to all lines of conventional chemotherapy.

THEORETICAL BASIS OF OPTIMAL THERAPY FOR INDIVIDUAL PATIENTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. A MATHEMATICAL APPROACH

Vlad Mosoiu^{1,2}, Lorand Parajdi³, Delia Dima², Adrian Trifa^{1,2}, Radu Precup³, Ciprian Tomuleasa^{1,2}

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

³School of Differential Ecuations, Babes Bolyai University, Cluj Napoca, Romania

Chronic myeloid leukemia (CML) is a very good example of a disease caused by a specific and acquired genetic abnormality: the reciprocal translocation of genetic material from the breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22 to the Abelson gene (ABL) on chromosome 9, thus cause the appearance of the Philadelphia chromosome. This genetic abnormality will lead to the synthesis of an abnormal fusion protein, the BCR-ABL protein, a very active tyrosin kinase that further stimulates the genesis and progression of a malignant cell, called the leukemic clone of CML. During the last few decades, it has spent a lot of cohort to understand and control hematologic processes and diseases. Most mathematical models that had been built have tried to reproduce by differential equations the evolution processes of the hematopoiesis. As many other biological processes whose growth obeys to morphological and physiological constraints, the blood cell production is a self-limiting process. Consequently, the basic tools of mathematical models are differential equations involving sigmoid functions as is the case of the logistic model and of the equations that use Hill functions.

1. The results are applicable whenever estimates of the corresponding kinetic parameters are available as exact as possible.
2. Several theoretical indicators of the degree of illness are considered and used to plan and pursue the treatment. These are connected with routine laboratory assays, specifically with the BCR-ABL percentage.
3. Specific drugs are suppose to change patient's values of the kinetic parameters in order to decrease the degree of illness.
4. To each treatment protocol corresponds a cumulated toxicity, a total amount of drug and a total cost. A mathematical formula of the total toxicity/dose/cost is proposed in this paper without changing its expression when some of the drugs are not used. The main goal in this paper is to prescribe optimally the doses of the available drugs in order to reduce to a minimum the total toxicity/dose/cost guaranteeing a desired outcome. In

this respect, three optimization procedures are obtained. One for one-drug therapy resembling imatinib treatment, and two multi-drug therapies for two to three drugs at the same time.

5. It is theoretically proved in this paper that combined therapies are more efficient than one-drug protocols in the sense that the more concomitant drugs are used, the less the toxicity/dose/cost will be.

6. Our results could give inspiration for further pharmaceutical research and clinical practice.

HYSTIOCYTIC SARCOMA - CASE REPORT.

Laura Mazilu, Andra Suceveanu, Doina Tofolean, Luminita Micu, Andreea Daniela Gheorghe

"Ovidius" University of Constanța, Clinical Emergency County Hospital "Sf. Apostol Andrei" Constanța

Histiocytic sarcoma is a rare condition with unknown aetiology, in some cases it is associated with follicular lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Clinical features of histiocytic sarcoma varies depending on the organs involved. Most patients present symptoms due to unifocal or multifocal extranodal disease, most commonly involving the intestinal tract, skin and soft tissues, but any organ including bones, lymph nodes, liver, spleen, lung and central nervous system may be involved. Solitary lymph node involvement was observed in less than 20% of cases.

We present the case of a 71-year-old patient presenting in the Surgery department for lower abdominal pain, marked physical asthenia, CT scan of the abdomen showing two intra-peritoneal tumors, 53/37 mm and 55/48 mm in the right iliac fossa, tangent to small bowel, from which it does not keep the demarcation limit; lymph nodes with 14 / 9mm diameter interaortocav, right and left iliac region, raising the suspicion of an intestinal tumor. The surgical intervention is performed by excising the tumor with intention of oncological radicalization and iliac and paracaval lymphadenectomy. Histopathological examination and immunohistochemistry place the diagnosis of histiocytic sarcoma, CD68 positive, CD4 positive, S100 weak positive. Osteomedullary biopsy is negative for medullary histiocytic infiltrates. Pre-therapeutic CT scan shows lymph nodes with a minimum axial diameter of 9 -13 mm, located preaortic, interaortocav, retrocav and iliac bilateral, with dimensions 15/19 and 22/42 mm on the right side, with central necrosis and between 12/16 and 17/23 mm on the left side. Chemotherapy is initiated and patient received CHOP 6 cycles, the imaging evaluation after 3 cycles of chemotherapy reveals a partial response. Posttherapeutic imaging assessment at 3 months shows progression of disease through adenopathy. Second line of chemotherapy is initiated, type ICE. The treatment is stopped because the patient present major haematological and renal toxicity, neutropenia grade 4 CTCAE 4.0 and acute renal insufficiency. In February 2017, Cyclophosphamide 50 mg daily is initiated. Subsequent imaging evaluations reveal partial response of abdominal adenopathies, and from a clinical point of view a very good quality of life.

In conclusion, diagnosis of histiocytic sarcoma is difficult, and is based on the pathological assessment of the tissue involved and interpreted in a clinical context. There is no standard treatment regime for patients with histiocytic sarcoma.

CO-STIMULATORY AXES AND ANTIGEN PRESENTATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

I. Antohe^{1,2}, Angela Dăscălescu^{1,2}, Mihaela Zlei³, I. Ivanov⁴, Adriana Sireteanu⁴, Cătălin Dănăilă^{1,2}, P. Cianga⁵

1. University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iași, Hematology Department

2. Hematology Department, Regional Oncology Institute, Iași

3. Immunophenotyping Department, Regional Oncology Institute, Iași

4. Molecular Diagnostic Department, Regional Oncology Institute, Iași,

5. University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iași, Immunology Department

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive malignancy of the hematopoietic stem cell whose management remains challenging due to disease relapse or primary refractoriness. The therapeutic arsenal of AML has been recently revitalized by the emergence of targeted molecular therapies (eg. FLT3 inhibitors), novel transplant strategies and immune-directed therapies (checkpoint inhibitors, adoptive cellular transfer therapies). More than ever, a deeper understanding of AML immune biology is necessary to identify the patients most likely to benefit from such therapies.

The functional integrity of the class II MHC (major histocompatibility complex) antigen presenting

machinery and the expression of B7 co-stimulatory molecules on leukemic myeloblasts have been correlated with favorable outcomes in AML patients. However, immune-related prognostic factors are not yet considered when managing AML cases.

Material and methods. We conceived an investigation algorithm of the expression of the MHC II dependent antigen presenting machinery and co-stimulatory or co-inhibitory B7 receptors on malignant myeloblasts.

We analyzed the bone marrow samples of 10 newly diagnosed, non-treated AML patients. The expression of CD74, CLIP, HLA-DR, HLA-DM and B7 family receptors (CD80, CD86, CD273, CD274, CD275, CD276, B7-H4) on leukemic myeloblasts was investigated by flow cytometry.

Results and discussion. We defined several main co-stimulatory and co-inhibitory axes including B7 molecules on leukemic blasts and their counterpart receptors on BM T cells and investigated their relevance with respect to the integrity of the antigen presentation machinery and classic AML prognostic factors. Our preliminary results show that only 2 patients express CLIP on more than 10% of the tumor cells, while CD86, but not CD80 is found on more than 10% of the tumor cells. The pattern of B7 molecules expression may provide valuable insight into the immune evasion strategies of malignant cells and may complement classic prognostic factors in the future.

Conclusion. Advancements in the field of immune surveillance in AML have become imperative in the era of immune therapies. An improved understanding of the role of B7 receptors in leukemic myeloblasts anticipates their future therapeutic modulation in the setting of adoptive cellular therapies or allogeneic stem cell transplant.

LIGHT-CHAIN DEPOSITION DISEASE: DIAGNOSIS AND TREATMENT CHALLENGES

*Sorina Badelita**, *Andreea Jercan**, *Ruxandra Irimia**, *Diana Preda**, *Monica Popescu**,
*Didona Vasilache**, *Coriu Daniel***

*Fundeni Clinical Institute, Bucharest

** Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Light-chain deposition disease is characterized by deposition of nonamyloid monoclonal light chains in multiple organs. It is a rare disease caused by overproduction of kappa chains and very rarely lambda chains by a single clone of plasma cells. LCDD can occur in any organ but kidneys are always involved as a rapidly progressive glomerulonephritis or acute tubulointerstitial nephritis. The diagnosis of LCDD requires staining for kappa and lambda light chains. LCDD should be distinguished from other monoclonal proteins associated diseases like Fanconi syndrome, cryoglobulinemia, myeloma cast nephropathy and amyloidosis.

We present a single center experience with 10 cases of LCDD diagnosed between 2015 and 2017. We assessed the patients using the same investigations used in the case of amyloidosis. All patients were diagnosed following renal biopsy.

Nine of them had kappa LCDD and one presented lambda LCDD. All of them were treated based on Bortezomib regimens. One patient underwent ASCT .

Bortezomib is the main drug used to treat LCDD. A hematologic CR/VGPR is associated with an improved renal outcome. Auto stem cell transplant can be performed despite advanced chronic kidney disease. Overall survival was better in LCDD as compared to Amyloidosis and Myeloma.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION PEDIATRIC HEMATOLOGY SESSION

CYTOKINE RELEASE SYNDROME – DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Anca Coliță

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy

Fundeni Clinical Institute, Pediatric Hemato-oncology and Bone Marrow Transplantation, Bucharest

Cytokine release syndrome (CRS) represent a constellation of inflammatory symptoms resulting from elevated levels of cytokines including IL-6, IFN and TNF- α , usually induced by therapeutic antibodies binding to T-cell receptors with secondary activation of T-cells. CRS is the most common adverse event associated with novel immunotherapies (bispecific T-cell engagers (blinatumomab), chimeric antigen receptors (CAR)T-cells (CART-19) or monoclonal antibodies (rituximab). Symptoms can range from mild and flu-like to severe multi-organ system failure and death. Onset and severity of symptoms depend on type of agent and level of immune cell activation, but there are some contributing factors as disease type, tumor burden, T-cell dose.

CRS may also be associated with findings of macrophage activation syndrome/hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), and the physiology of the syndromes may have some overlap.

Common clinical manifestations of CRS include fever \pm rigors, malaise, fatigue, anorexia, myalgias, arthralgias, nausea, vomiting, and headache and so on. Table 1 shows the symptoms typically reflected on different organs.

Table 1. Clinical aspects of CRS

Organ System	Symptoms
Constitutional	Fevers (hallmark) \pm rigors, malaise, fatigue, anorexia, myalgias, arthralgias
Skin	Rash
Gastrointestinal	Nausea, vomiting, diarrhea
Respiratory	Tachypnea, hypoxemia
Cardiovascular	Tachycardia, hypotension, widened pulse pressure, increased cardiac output (early), diminished cardiac output (late)
Coagulation	Elevated D-dimer, hypofibrinogenemia \pm bleeding
Renal	Azotemia
Hepatic	Elevated transaminases, hyperbilirubinemia
Neurologic	Headache, mental status changes, confusion, delirium, aphasia, hallucinations, tremor, altered gait and coordination, seizures

Circulating cytokine levels could potentially serve as biomarkers to diagnose and quantify severity of CRS, but there few limitations because requires certified assays, which are not readily available in most hospitals and correlation between inflammatory cytokine levels and severity of CRS is still unclear. There are reported correlation between significantly elevated ferritin levels and CRS, but definitive cut-off level of ferritin is not yet established. Rising level of IL-6 is a strong predictor of CRS and changes in IL-6 level precede elevation of CRP, but real time measurement of IL-6 is not readily available in most hospitals. C reactive protein (CRP) represents an acute phase reactant that is synthesized by the liver in response to elevated IL-6. CRP assay is rapid, inexpensive, and available in most hospitals, CRP level of $\geq 200\text{mg/L}$ is linked to CRS with good sensitivity and specificity. CRP can also be elevated during infection.

CRS management include work-up to exclude infection or other cause, fluid resuscitation and vasopressors, antipyretics, broad spectrum antibiotics, supplemental oxygen, tocilizumab +/- corticosteroids.

CARDIAC SIDE EFFECTS SECONDARY TO ANTHRACYCLINE TREATMENT IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

Radu Letiția¹², Gheorghiu Ioana¹³, Oprescu Alina⁴, Dorobanțu Dan⁴, Beldiman Andra², Bica Ana-Maria², Zaharia Cristina¹², Safta Mihaela¹², Șerbanică Andreea¹², Constantinescu Ileana¹², Dima Ileana², Popescu Bogdan¹⁴, Arion Constantin¹², Coliță Anca¹²

¹“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

²Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

³“V.Gomoiu” Hospital, Bucharest, Romania

⁴“Prof. C.C.Iliescu” Institute for Cardiovascular Diseases, Bucharest, Romania

INTRODUCTION: Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common malignancy in children. Anthracyclines (AC), commonly used in standard treatment, are responsible for type 1, irreversible cardiac damage, caused by direct cellular toxicity involving myocytes, induction of ischemia due to vasoactive side effects, thrombogenesis or vascular toxicities, interference with cellular membrane channels, induction of myocardial inflammation. Chemotherapy-induced cardiotoxicity can be divided into acute, early-onset and late-onset progressive cardiomyopathy, clinically manifested by myocardial contractility dysfunction and/or abnormal heart rhythms. Presently, the gold standard for cardiotoxicity detection is serial echocardiography. Cardiac biomarkers are an alternative, being operator-independent and non-invasive.

OBJECTIVES: The aim of this study was to monitor troponin I (TnI) and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) levels and to determine the role of conventional and tissue-doppler imaging (TDI) echocardiography in detecting acute and early-onset AC-induced cardiotoxicity in paediatric patients with ALL, treated according to standard chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS: This prospective study has begun in February 2015 in our department, after being approved by Fundeni Clinical Institute Ethics Committee. We enrolled patients 1 to 18 years of age, newly diagnosed with ALL and treated with BFM-ALL IC 2002 protocol. Blood for biomarkers analysis was obtained at diagnosis, one hour after the first AC administration, before the last AC administration, one hour after the last AC administration and one year after diagnosis. A complete echocardiological examination, including TDI, was performed at diagnosis, after the entire AC dose was administered and at one year after the diagnosis. We evaluated both global systolic function parameters (ejection fraction-LVEF, left ventricular outflow tract-VTI/LVOT, tricuspid annular plane systolic excursion-TAPSE), diastolic function parameters (early filling velocity-E, late filling velocity-A, deceleration time-TDE, isovolumic relaxation time-TRIV), but also longitudinal contractility in lateral wall of right ventricle, peak tricuspid annular velocity (SVD), septal wall of left ventricle, peak septal mitral annular velocity (SS) and lateral wall in left ventricle, peak lateral mitral annular velocity (SL). The statistical analysis was performed using SPSS Statistics 24.

RESULTS: Between February 2015 and August 2017, 38 patients finished the study protocol: 16F and 22M; 21p 1-5 years and 17p 6-16 years, 7p T-cell ALL and 31p B-cell ALL, 10p TEL-AML1, 3p E2A-PBX1 and 1p BCR-ABL1; 34p prednisone good responses and 4p poor responders. Risk groups: 17p standard, 15p intermediate and 6p high.

We observed a significant difference in TnI before and after the last dose of AC, with a high increase between baseline and after the last dose of AC. The correlation between TnI and the cumulative dose of AC was positive, but weak. The analyses for H-FABP showed insignificant variance in all 5 time points. The results regarding the systolic function were: LVEF was not modified after treatment; TAPSE and VTI/LVOT were affected throughout therapy, only VTI/LVOT recovered after a few months and both were not dose-dependent; SVD decreased after treatment and remained decreased, not correlated with AC dose; SL and SS decreased after therapy and returned to pre-treatment values, in a dose-dependent fashion. In patients with a LVEF decrease of more than 5% between baseline and one year after diagnosis, we found a significantly lower SVD at one year after diagnosis and SS at end of therapy. Diastolic dysfunction was shown by the decline in E and TRIV after treatment, with the return to initial value after several months. The alteration in TDE and A were not statistically significant. We didn't obtain any statistically significance between haematological features and both echocardiographic parameters and biomarkers.

CONCLUSIONS: In this study, we found TnI levels to be correlated with the administration of AC. Meanwhile, H-FABP does not appear to be useful to detect or monitor doxorubicin-induced cardiotoxicity; therefore, we decided to stop the evaluation of this biomarker. Even though clinical manifestations of cardiotoxicity were not encountered, we found different grades of systolic and/or diastolic dysfunction in most of

our patients. Subclinical damage is difficult to show using standard methods, more sensitive techniques being needed, such as TDI, in order to reveal subtle dysfunctions. Due to known anthracycline cardiotoxicity, it is mandatory for patients to benefit from a cardiological evaluation before initiating chemotherapy and also during treatment to identifying patients at risk for developing heart damage during treatment for ALL, but also amongst long-term survivors. Further prospective clinical trials are needed.

NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS - RISK FACTORS AND OUTCOME; SINGLE CENTER EXPERIENCE

Cristina Zaharia, Ana Maria Bica, Letiția Elena Radu, Mihaela Safta, Oana Rizea, Andreea Șerbanică, Andra Beldiman, Anca Coliță
Fundeni Clinical Institute, Pediatric Clinic, Bucharest

Background: Neutropenic enterocolitis (NE) is a severe and potentially fatal complication of neutropenic patients that usually affects the cecum but can extent to the entire colon. NE appears especially in immunocompromised patients undergoing chemotherapy for malignancies such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), also in severe aplastic anemia (SAA).

Aims: This study evaluates the incidence of NE in a single Pediatric Hematology Center, the risk factors associated with this disease, the treatment plan and the outcome.

Methods: All pediatric patients diagnosed with NE between January 2015 and January 2017 in Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania was included in this study. The diagnosis was based on clinical signs, ultrasonography tests and laboratory results. All patients were initially screened for bacterial colonization (rectal sample, pharyngeal/ nasal tests, urine cultures). Repeated determinations of C reactive protein levels (CRP) were used for NE follow-up.

Results: Between January 2015 and January 2017, 9 pediatric patients were diagnosed with NE: 6 patients had ALL, 3 had SAA. The incidence of NE was 0.36% in ALL patients (1629 ALL admissions in 2 years), 1.88% in SAA patients (159 admissions in 2 years). The 6 patients with ALL had male predominance (F:B = 2:4), median age 8 (range 3y-13y) and received cytarabine based chemotherapy in 5/6 and total body irradiation (TBI) plus cyclophosphamide in 1/6. SAA patients had male predominance (F:B= 1:2), median age 14y (12y-14y). 5/6 ALL patients presented severe neutropenia when symptoms appeared (day 6 to day 19 after chemotherapy). All patients with SAA had severe neutropenia at diagnosis, and symptoms appeared during first 2 months after diagnosis in 2 of the cases, and in one case symptoms started in day 6 after initiation of conditioning regimen (thiotepa, melphalan, fludarabine) for stem cell transplantation. 7/9 patients were switched to i.v. nutrition, all received intensive hydration and broad-spectrum antibiotics (most frequent combination was Meropenem-Linezolid ± Tigecycline). 3/9 patients had negative bacterial screening tests. The rest of the patients, 3/9 had Enterococcus Vancomycin resistant, 1/9 had Escherichia Coli extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), 1/9 Enterobacter ESBL, Klebsiella carbapenem resistant and Clostridium, 1/9 Clostridium difficile, Rotavirus, Adenovirus. Ultrasonography imaging was performed to 8/9 patients showing important thickening of the cecum ranging from 6 mm to 23 mm. CRP levels were high in all patients, ranging from 21 to 267 at the onset of symptoms. Two patients died: one needed emergency surgery for acute appendicitis and peritonitis, followed by severe respiratory and metabolic complications leading to death, the other with acute bowel perforation leading to septic shock and death. The other 7 patients had favorable outcomes, with resolution of symptoms and normalization of inflammatory tests and regression of inflammatory changes in the cecum.

Conclusion: NE is a potentially fatal complication in neutropenic patients undergoing chemotherapy for malignancies or with SAA. Intensive hydration, parenteral nutrition and broad-spectrum antibiotics are required in the treatment plan. Male sex, colonization with multi-resistant bacteria, cytarabine and TBI seems to be adverse prognostic factors. If NE is complicated with perforation of the intestinal wall, the outcome is poor. Abdominal pain associated with fever in neutropenic patients should always raise the suspicion of NE and energetic therapeutic measures should be started immediately.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION POSTERS SESSION

THE THERAPEUTIC RESULTS OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA.

Hortensia Ionita, Despina Calamar Popovici, Claudiu Ionita, Maria Iordache, Mihai Ionita, Dacian Oros, Cristina Sorica, Miruna Samfireag, Ioana Ionita

University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara, Department of Hematology, Timișoara

Background. Multiple myeloma is a malignant plasma cell disorder, characterized by malignant plasma infiltration of the bone marrow and is associated with an increased level of monoclonal protein in the blood and/or urine. The development of new agents with potent anti-tumor activity has considerably improved the survival of MM patients.

Aim. Retrospective evaluation of the effect and safety of combination of bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in the treatment of relapsed/refractory myeloma patients.

Patients and Methods. 55 patients were treated for median of five 28-day PAD cycles (1-8). Bortezomib was given at 1.3 mg/m² (days 1, 4, 8,11), doxorubicin at 9 mg/m² (days 1-4) and dexamethasone 20 mg po (days 1-4, 8-11).

Results. 53 patients were evaluable for efficacy and safety, 59% had refractory disease and 41% were relapsed. The median age was 63 years (39-73), 56% were male, 44% female. Median time from diagnosis was 16 months (2-98) and median number of prior therapy lines was 1 (1-3): 70% had undergone conventional chemotherapy, 15% Alkerane and Dexamethasone and 15% were autografted. Overall response rate of 60% was observed, 30% of patients achieved a complete response (CR), 25% a very good partial response (VGPR), 24% a partial response (PR). Stable disease (SD) was observed in 21%. The most common grade 3-4 toxic effects were neutropenia 11%, thrombocytopenia 15%, anemia 11%, infections 13%, peripheral neuropathy 8% and gastrointestinal disturbances 5%.

Conclusion. The combination of bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) is well tolerated in patients with relapsed and refractory MM

THE IMPACT OF RENAL DISEASE ON THE SURVIVAL OF PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTIPLE MYELOMA.

Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Monica Pescaru¹, C. Jinca¹, Ruxandra Steflea², C. Tiplea¹, Hortensia Ionita¹

¹University of Medicine and Pharmacy Victor Babeş Timisoara, Hematology Department

²Emergency Children Hospital Louis Turcanu Timisoara

Introduction:

Multiple myeloma (MM) is a clonal B-cell disease characterized by the accumulation of malignant plasma cells in the bone marrow which leads to anemia, renal failure and lytic bone lesions. The incidence of renal failure still remains increased in patients diagnosed with multiple myeloma despite the new therapies.

Materials and Methods:

The study included 80 patients diagnosed with MM between January 2011- January 2016 who developed renal disease. The primary analysis was to estimate the incidence of developing renal failure depending on the first line therapy type and as well as according on the type of immunoglobulin secreted.

Results:

A total of 80 patients were included in the study. Median age at diagnosis was 64 years and the majority were women (61%). Median OS was estimated at 37 months while the median PFS was 6,8 months. A more detailed analysis revealed a relationship between the first line of therapy administered and the incidence of renal disease: the majority of patients (57%) who developed renal disease were treated according to the VAD regimen as a first line therapy, followed by Bortezomib-based therapy (31%) and Alkeran-based therapy (12%). Another analysis revealed a relationship between renal disease and the type of monoclonal component secreted. Renal disease was most often diagnosed in patients who presented IgG secretory MM (53%), followed by IgA secretory MM (43%) and IgM secretory disease (6%).

Conclusion:

Even if there are a lot of novel agents used to treat MM, none of them proved to cure this disease. However they brought a lot of benefits in what concerns the prognosis of MM. Patients diagnosed with MM who developed renal disease after treatment present a lower OS. Moreover this study reveals that the incidence of developing renal disease is more increased in patients who were diagnosed with IgG secretory MM and also in patients who were treated according to VAD-regimen as a first-line therapy.

ANALYSIS OF INFLUENCING FACTORS THAT CONTRIBUTE TO THE SURVIVAL OF PATIENTS NEWLY DIAGNOSED WITH MULTIPLE MYELOMA.

Ema Budai¹, Ioana Ionita¹, Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Monica Pescaru¹, Martha Ifrose², Miruna Samfireag², C. Tiplea¹, M. Theodosiou², Hortensia Ionita¹.

¹ University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes", Timisoara

² Municipality Emergency Hospital of Timisoara, Department of Hematology

Background: Multiple Myeloma (MM) is a disease which spread is steadily increasing, it is characterized by malignant proliferation of plasma cells derived from a single clone that invades the bone marrow. Despite the novel agents introduced, its survival is influenced by the initial type and status of patient's disease.

Aims: This study aims not only to analyze factors influencing the survival of patients newly diagnosed with MM, but also to determine the tumor load and thus its progression and extending rate while focusing on the average survival rate.

Methods: We performed a retrospective analytical study on a group of 192 patients diagnosed with MM between 2006-2016. Disease staging and treatment were established after the collection of clinical, biological, hematological, immunological and imaging data.

Results: The average age of patients at diagnosis was 60 years old (range 42-78 years), almost equal gender ratio, with a longer survival rate noticed in males. 48% of patients were diagnosed in the stage III of the disease, this being one of the parameters with a negative prognostic. Lytic bone lesions were present in 62% of patient. Bone marrow analysis indicates that the level of plasmocyte was over 60% for 42% of patients which is considered as a category with negative the prognostic impact, moreover, 36 of patients experienced plasmablastic morphology. Beta 2 microglobulin is an independent negative prognostic factor, but at levels below 3.5 mg / dl, patients showed longer survival rate (p = 0.04). Creatinine values above 2 mg / dl were noted in 28% of patients, with a median survival time of 12 months. 26% of patients had a serum albumin level of under 3.5 g / dl which carries unfavorable prognosis. Creatinine above 2 mg / dl in combination with over 60% plasmocytes, significantly influence survival (11 months). A high beta 2 microglobulin level and a low albumin level stands at 12 cases (p= 0.002). The presence of anemia on diagnosis (77.08%) wasn't an individual predictive factor. Medium overall survival of the entire group was 33 months represented by Kaplan-Meier curves. The combination of ISS and FISH should be used for risk stratification. This includes following makers: serum beta 2 microglobulin, serum albumin t(4;14), 17p13 and 1q21 by FISH. Using this combination, high-risk patients will survive less than 2 years, despite novel agents.

Conclusions: - The compliance of the risk group and the analysis of the right parameters have a great importance in evaluating the prognosis thus improving the survival rate. Combination of independent prognostic factors provide more information than any one factor alone.

SURVIVAL OF PATIENTS DIAGNOSED WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA.

O. Potre¹, Cristina Sorica¹, Monica Pescaru¹, C. Jincea¹, Ruxandra Steflea², C. Tiplea¹, Hortensia Ionita¹

¹University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara, Hematology Department

²Emergency Children Hospital Louis Turcanu Timisoara

Introduction

The long-term prognosis in multiple myeloma (MM) is poor. Even if there were made a lot of progresses in the MM treatment, its curability still remains a challenge. However, the new therapies based on proteasome inhibitors led to significant improvements in the prognosis of this disease.

Material and Methods

This is a retrospective study on 77 patients diagnosed with MM between March 2011 and March 2016 in the

Hematology Department of Timisoara. From the total number of patients, 45 (58,44%) relapsed after first line therapy. The first line therapy was based on administration of Bortezomib or Alkeran together with Dexamethasone. The choice for the second line therapy was Bortezomib with Dexamethasone.

Results

Median age at diagnosis was 62 years and the majority were males (73%). Median OS was of 48,6 months. Median PFS was of 7,3 months. The type of the first therapy line proved to influence both OS but also PFS. From the total patients, 54 (70,1%) were treated with Bortezomib-based therapy in the first line while 23 (29,9%) followed an Alkeran-based therapy. By analysing survival according to the type of treatment used as a first-line, it was noticed that patients who followed Bortezomib-based therapy had a median OS of 42,5 months while in case of those treated with Alkeran-based regimens, the medium OS was of 28,3 months. There also were differences regarding PFS. Patients who were treated with Bortezomib-based regimens has a median PFS of 6,4 months while those who followed Alkeran-based therapy had a median PFS of 5,1 months. From the total of 54 patients treated with Bortezomib and dexamethasone in the first line, 28 (51,85%) relapsed while in case of those treated with Alkeran and Dexamethasone (23) relapse was presented in 17 (73,91%) cases. Patients who relapsed were treated with Bortezomib and Dexamethasone with low rate of complete response (28.7%). The majority (57,6%) presented refractory disease or death (13,7%).

Conclusion

Survival of patients diagnosed with MM is still reduced, besides the novel therapeutic agents and it is influenced both by the choice of treatment but also by the response to therapy.

HODGKIN LYMPHOMA FROM DIAGNOSIS TO THERAPY. CLINICAL CASE PRESENTATION.

¹Cristina Sorica, ¹ O. Potre, ¹Monica Pescaru, ¹Diana Lighezan, ¹Ema Budai, ²Miruna Samfireag, ²Ioana Pascu, ²Marta Ifrose, ¹Hortensia Ionita

¹University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes", Timisoara

²Municipality emergency hospital of Timisoara, Department of Hematology

INTRODUCTION

Management of Hodgkin lymphoma (HL) continues to develop and researchers are running a variety of studies with the purpose of identifying factors that influence both disease evolution but also response to treatment.

CASE REPORT

A 46 years old female patient went to the Emergency Room in 2013 for abdominal pain. There was no history of hematological disorders.

Physical examination revealed recurrent febrile episodes and nocturnal sweats with weakness and fatigue.

Peripheral blood smear examination didn't reveal any abnormalities. Coagulation tests were normal. Erythrocyte sedimentation rate was increased (70 mm/h). CT scan revealed a retroperitoneal tumor of 8,5/6,5 cm and multiple abdominal and pelvic adenopathies. Patient was admitted in the Surgery Department and exploratory laparotomy was performed and it was taken biopsy from a lymph node. Histopathology examination and immunohistochemistry tests confirmed the diagnosis of nodular sclerosis HL stage IIIB and patient was admitted in the Hematology Department. Bone marrow aspirate showed no infiltrate. Treatment with ABVD was initiated and 5 cycles were administered followed by PET-CT scan that revealed disease progression. It was switched to a second line treatment with BEACOPP and 8 cycles were administered with poor response. After that, treatment with Brentuximab was initiated and after 16 applications, in June 2017 PET-CT scan was performed, revealing a partial remission.

CONCLUSIONS

Even though there were made important progresses regarding therapy in HL, a disease considered to have an increased curative potential, there still are many cases that prove to be refractory to any treatment.

THE IMPACT OF CERULOPLASMIN AND BCL-2 ON THE RESPONSE TO TREATMENT AND SURVIVAL OF PATIENTS DIAGNOSED WITH HODGKIN LYMPHOMA. EXPERIENCE OF A SINGLE CENTER.

Monica Pescaru¹, Cristina Sorica¹, O. Potre¹, C. Jinca¹, Ruxandra Steflea², C. Tiplea¹, Hortensia Ionita¹

¹University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara, Hematology Department

²Emergency Children Hospital Louis Turcanu Timisoara

Introduction:

In the last years there were made important steps forward in the Hodgkin lymphoma (HL) diagnosis and treatment. However there are some negative factors such as increased ceruloplasmin levels and bcl-2 expression that still have a negative impact on the prognosis of HL.

Materials and Methods:

We have analyzed data regarding 108 patients diagnosed between January 2011 and March 2016 with HL, who presented increased ceruloplasmin levels and bcl-2 expression at diagnosis. Immunohistochemistry was performed at diagnosis in order to detect the presence of bcl-2 expression and increased ceruloplasmin levels. All patients followed ABVD as a first line therapy. PET/CT was used to evaluate response to treatment.

Results:

Median age at diagnosis was 42 (20-74) years and the majority of patients were male (73%). The median overall survival (OS) was of 32 months and the median progression free survival (PFS) was of 14 months. The overall response (OR) was 92,4% with 39,8% in complete remission (CR) and 52,6% partial remission (PR). At the end of the follow-up, 66 patients are alive from which 28 in CR and 38 relapsed.

Conclusions:

Data from literature reveals that bcl-2 expression and increased ceruloplasmin levels have a negative influence on the prognosis of HL. This study confirms the negative impact that these two parameters have on the survival and response to treatment of patients diagnosed with HL.

PRIMARY MEDIASTINAL NON-HODGKIN LYMPHOMA. DIAGNOSIS AND TREATMENT. CLINICAL CASE PRESENTATION.

¹O. Potre, ¹Cristina Sorica, ¹Monica Pescaru, ¹Diana Lighezan, ¹Ema Budai, ²Miruna Samfireag, ²Ioana Pascu, ²Marta Ifrose, ¹Hortensia Ionita

¹University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes", Timisoara

²Municipality emergency hospital of Timisoara, Department of Hematology

INTRODUCTION

Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), that arises in the thymus, represents a distinct entity with unique morphological patterns and a molecular gene-expression signature very similar to nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.

CASE REPORT

A 25 years old male patient, without significant medical history, was admitted in October 2016 in the Gastroenterology Department for upper abdominal pain with posterior extension, accentuated by excessive alcohol consumption. He also presents dry cough refractory to symptomatic treatment and dyspnea.

Biological exams were normal. Urology examination excluded obstruction. Abdominal ecography was normal. CT scan revealed a tumor of 11/9 cm on the left lung lobe. Tumor biopsy was performed and histopathological exam together with immunohistochemistry tests established the PMBCL stage IVBx diagnosis. The patient is admitted in the Hematology Department where treatment with R-CHOP was initiated. Six applications were administered and at the end, CT scan was performed for evaluating response to treatment. It revealed no response to treatment, with slight progression of the tumor mass. Tumor biopsy was performed again and it confirmed the initial diagnosis. Radiotherapy was initiated totalizing 20 sessions with no response (CT scan evaluation revealed disease progression with kidney and pancreatic infiltration). Therapy according to ESHAP protocol was initiated and until now, only one cycle was administered, well tolerated.

CONCLUSIONS

Although PMBCL is more common in females, it also develops in male population. It is an aggressive

lymphoproliferation, with poor prognosis due to its poor response to the first line of chemotherapy and increased relapse rate. The particularity of this case is not only that this type of lymphoma was diagnosed in a young male but also that it has an increased resistance to treatment.

SARCOIDOSIS-LYMPHOMA SYNDROME, SIMILARITY IN AFFECTION, DIFFICULTIES IN DETERMINING TUMOR EXTENSION. CASE PRESENTATION.

Victor Tomacinschi^{1,2}, *Natalia Sporîș*^{1,2}, *Vasile Musteață*^{1,2}, *Iulia Colesnic*², *Nina Sghibneva*^{1,2}, *Elena Covalschi*^{1,2}

1. State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova
2. Institute of Oncology, Hematology Clinic, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction: Sarcoidosis is a systemic pathology of unclear genesis that affects young and middle-aged adults.

(1) The association of sarcoidosis with chronic lymphoproliferative diseases has been sporadically described during the 20th century. The article underlying this syndrome is that of Hans Brincker in 1986, which carries out the analysis of 17 cases, in which the coexistence of sarcoidosis with other malignant lymphoproliferative tumors was acknowledged, while also attributing the name of association syndrome. (3) Given the relatively rare coexistence in the general population, studies on the incidence of this association in the population are not available. The association between sarcoidosis and lymphoma has been described with a frequency of lymphoma at least 5.5-11 times higher in patients with sarcoidosis, according to some reports. (4) Three types of association of sarcoidosis-lymphoma syndrome are described. The first type is the classic, primary described by Brincker, which is characterized by the onset of lymphoma after months or years after the onset of sarcoidosis. The second type describes the synchronous occurrence of sarcoidosis with lymphoma, in which the interval between the occurrence of sarcoidosis and diagnosis of lymphoma, and vice versa, does not exceed 12 months. (5) The third type described is characterized by the occurrence of sarcoidosis at an interval of 12 months and longer after the diagnosis of lymphoma. (6) The aim of this article is to present a clinical case where the association of these two nosological entities was detected.

Presentation of the case: We present the case of a 50-year-old patient with an uncomplicated heredocolateral anamnesis, which in november 2015 noticed the appearance of erythematous lesions, erithema nodosum like, on the skin of the both forearms and legs associated with subfebrility, that's why she was referred to the phthisiopulmonologist with suspicion of tuberculosis of the skin. After the histological examination of the erythematous lesions in association with the data obtained from the imaging examinations, the diagnosis was established: Sarcoidosis of the skin and bilateral hilar lymph nodes. Radiological stage I (after Scadding) (diagnosis reconfirmed in the subsequent review of the preparations in connection with the diagnosis of lymphoma). Corticotherapy with Prednisolone 20 mg orally for 3 months was administered, Corticotherapy with Prednisolone 20 mg per os for 3 months was administered with gradual dose reduction until complete corticosteroid discontinuation in december 2016. A complete remission of sarcoidosis was obtained. Hematologist consultation is requested in may 2017 due to the occurrence of peripheral adenopathy associated with subfebrility (37.2-37.5oC) and pronounced sweating. It decided to perform lymph node biopsy, where we get the conclusion: Histopathological appearance with immunohistochemical tests supports the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. A real challenge for us was determining the area of lymphoma spreading. Following clinical and instrumental examinations (CT, USG), tumor adenopathies were determined in cervical, supraclavicular and axillary areas bilaterally, hilar lymph nodes with extension in lung tissue bilaterally, also lymph nodes of hepatic hilum and of the retroperitoneum. The involvement of hilum lung lymph nodes with the extension in both lungs could represent both the tumor site and a recurrence of sarcoidosis. A biopsy of the hilar lymph nodes, could determine the genesis of lymphadenopathy, but the patient refused it categorically. By joint consultation with the phthisiopulmonologist, angiotensin converting enzyme (ACE) titration was decided. (within the limits of existing methods in the republic) ACE has been found to be within the normal range of 27 U / L (N = 12-68 U / L), so it has been decided that hilar adenopathies with pulmonary involvement to be considered as lymphoma-affected areas.

Conclusion: The case is interesting because it describes the diagnosis of a rare and still quite controversial entity, Sarcoidosis-Lymphoma Syndrome. Also, it presents a diagnostic dilemma, having as example the overlapping areas of two pathologies. The possibility of diagnostic maneuver was limited by deprivation of the histological differentiation of the genesis of lymphadenopathy. Literature data show that even the use of PET-CT with the classic 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) tracer can not differentiate between the two entities, both of

which have similar metabolic activity. In differentiation it is useful L- [3-18F] α -methylthiostyrosine (FAMT) as a radiotracer for PET-CT, that accumulates in the case of tumor lesions but does not accumulate / have very low accumulation in inflammatory lesions such as sarcoidosis. (7)

NEXT-GENERATION SEQUENCING-BASED CHARACTERIZATION OF THE INVASION BY ANATOMICAL CONTIGUITY IN A PRIMARY OSSEOUS DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.

Bobe Petrushev¹, Laura Pop¹, Ancuta Jurj¹, Rares Buiga^{1,2}, Bogdan Fetica², Delia Dima², Mariana Chitic², Ioana Rus², Cosmin Lisencu^{1,2}, Mihai Muresan^{1,2}, Grigore Gafencu¹, Sonia Selicean¹, Vlad Moisoiu¹, Wilhelm Micu¹, Daiana Temian¹, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Ciprian Tomuleasa^{1,2}

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

Primary bone lymphoma is now a well-known entity, described in the World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone as a malignancy of the lymphoid tissue with at least one mass within bone, without involvement of supraregional lymph nodes or other extranodal sites. In the current paper, we describe the complete characterization of the mutational landscape of a diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma of the tibial plateau. This is the first molecular characterization for the invasion by anatomical contiguity for a primary bone lymphoma and while we only characterized one case and further deep sequencing analyses are required, we can explain the clinical dismal evolution of the patient by correlating them with the genetic landscape of this type of lymphoma.

FROM HODGKIN LYMPHOMA TO HAIRY CELL LEUKEMIA. CLINICAL CASE PRESENTATION.

²Ioana Pascu, ¹Cristina Sorica, ¹O. Potre, ¹Monica Pescaru, ¹Diana Lighezan, ²Marta Ifrose, ¹C. Tiplea, ²Miruna Samfireag, ¹Hortensia Ionita

¹University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes", Timisoara

²Municipality emergency hospital of Timisoara, Department of Hematology

INTRODUCTION

The incidence of a second cancer in patients with history of hematological diseases is raised and it varies according to the type of treatment administered in the past.

CASE REPORT

A 44 years old male patient, with history of posttraumatic left humeral fracture, was admitted in January 2012 in the Surgery Department due to a soft tissue tumor on the left arm.

Biological investigations revealed an increased Erythrocyte sedimentation rate (47 mm/h) and increased LDH values (638 U/L). Blood smear examination and coagulation tests revealed no abnormalities. Biopsy from tumor was performed and histopathological examination together with immunohistochemistry tests established a Nodular-lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) diagnosis. Patient was further admitted in the Hematology Department. Bone marrow biopsy didn't reveal signs of infiltration. CT scan reveals small cervical lymphadenopathies. Treatment with ABVD was initiated and 4 cycles were administered followed by a PET-CT scan that revealed complete remission maintained until November 2015, when the PET-CT scan reveals multiple lymphadenopathies with metabolic activity and splenomegaly. Bone marrow biopsy was performed and based on the histopathological examination and immunohistochemistry tests, diagnosis of hairy cell leukemia was established. Treatment with Litak was initiated and complete remission was obtained.

A PARTICULAR CASE OF HAIRY CELL LEUKEMIA.

¹Monica Pescaru, ¹Cristina Sorica, ¹O. Potre, ¹Diana Lighezan, ²Sonia Cismas, ¹Ema Budai, ²Miruna Samfireag, ²Ioana Pascu, ²Marta Ifrose, ¹Hortensia Ionita

¹University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes", Timisoara

²Municipality emergency hospital of Timisoara, Department of Hematology

INTRODUCTION - Hairy cell leukemia is a chronic leukemia with a high rate of response to treatment, a low

relapse rate but with an increased infectious potential.

CASE REPORT

A 70 years old male patient with history of arterial hypertension, is admitted in the Hematology Department with neutropenia that lasts for an year.

Clinical examination didn't reveal any abnormalities. Complete blood count reveals leucopenia with grade 3 neutropenia. Bone marrow aspirate suggests a lymphoproliferation but it also reveals the presence of atypical lymphocytes with plasmacytoid features in proportion of 50%. Bone marrow biopsy was performed and the histopathological exam together with immunohistochemistry tests revealed a hairy cell leukemia diagnosis. Imagistic investigations didn't reveal bone lesions. Immunoelectrophoresis didn't show abnormal monoclonal proliferation. Treatment with Litak was initiated and well tolerated, without any complication. In the present, patient is in complete remission.

CONCLUSIONS

Taking age in consideration, the patient tolerated treatment very well and presented no complications. The particularity of this case is the presence of a benign monoclonal gammopathy.

THE EVOLUTION OF PATIENTS SUFFERING FROM MIELODISPLAZIC SYNDROME IN THE CLINICAL EXPERIENCE OF TIMISOARA'S HEMATOLOGY CLINIC

Paula-Romina Dragan¹, Florica Ghilezan¹, Diana Ursescu¹, Miruna Samfireag¹, M. Theodosiou¹, Ema Budai², Florina Molin¹, Ioana Ionita², Hortensia Ionita²

1. Municipal Emergency Clinical Hospital Timisoara, Romania

2. The Victor Babes University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania..

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) involve a group of myeloid disorders with both dysplastic and proliferative features, affecting the normal hematopoiesis, which becomes inefficient; this damage leads to decreased values of one or more type of blood cells.

Materials and methods: We describe a group of 23 patients, who were diagnosed with MDS in the Hematology Clinic from Timișoara, in the first 6 months of 2017.

Results: We evaluated 23 patients – 11 men and 12 women - 21 from the urban area and 2 from the rural area; the mean age at presentation was 67 years. We present the clinical pathological correlations by blood profile, peripheral blood smear details, bone marrow examinations features and the cytogenetic analysis.

Conclusions: The evolution of MDS is fluctuant, from anemia, thrombocytopenia to Acute Myeloid Leukemia (AML). The occurrence of infections and hemorrhages represents common causes of a bad prognosis.

PHILADELPHIA POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A RARE ENCOUNTER. CASE PRESENTATION.

Cornel Dragan¹, Felicia Mihai¹, Meilin Omer¹, Mihaela Popescu¹, Daniela Georgescu¹, Oana Patrinoiu¹, Viola Popov¹, Mihaela Andreescu¹, Anca Roxana Lupu²

1-Colentina Clinical Hospital, Bucharest

2-Coltea Clinical Hospital, Bucharest

The Philadelphia chromosome (Ph) or breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) fusion gene is more common in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) than in those with precursor B-acute lymphoblastic leukemia (ALL); however, Ph+ acute myeloid leukemia (AML) has also been reported. AML has an incidence of 3.7 per 100,000 individuals, with anemia, bleeding, fever and bone pain as its typical symptoms. Currently, the standard therapy for AML consists of chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation. In this presentation we would like to illustrate the case of a 59 year old gentleman diagnosed with M7 AML, according to the FAB classification which associated the Philadelphia chromosome cytogenetic abnormality admitted to the Hematology Department of Colentina Clinical Hospital Bucharest. He received standard “7+3” induction chemotherapy which achieved only a partial remission. This was followed by another course of induction chemotherapy which resulted in a complete remission. By this time we obtained funding for the TKI inhibitor therapy and we commenced the maintenance treatment with Imatinib 600mg. Continuing any form of chemotherapy represented a challenge due to the reactivation of the hepatitis

B+D virus so we decided to continue with the TKI inhibitor only. With conventional chemotherapy the BCR-Abl transcript has fallen from 100% to 27%. At 3 months of Imatinib treatment the BCR-Abl level is 4%. The management of this case represented a challenge for our team because we were faced with a young patient with poor prognosis cytogenetics, with a hepatitis B+D virus infection and liver impairment who did not achieve complete remission after the first induction course. Surprisingly, he maintained the complete response only on Imatinib, and furthermore, the BCR-Abl transcript has improved dramatically. Philadelphia positive AML is a very rare condition, and it is associated with a poor prognosis. The further management of this case remains challenging because we need to identify the best strategy for assuring the best long term survival.

SYNTHETIC LETHAL MECHANISMS APPLIED IN ACUTE MYELOID LEUKAEMIA CHEMOTHERAPY.

Grigore Gafencu¹, Anuța Jurj¹, Laura Pop¹, Sonia Selicean¹, Cristina Selicean¹, Roxana Ola³, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Bobe Petrushev¹, Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Gabriel Ghiaur⁴

¹Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute, Cluj-Napoca, Romania

³Yale University School of Medicine, Yale, CT, USA

⁴The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA

Introduction. Acute myeloid leukaemia (AML) is a malignancy in need of new therapeutic options. The current standard of care chemotherapy, leads to complete remission (CR) in the vast majority of adult patients under the age of 60. In contrast, CR rates in patients over the age of 60 reaches only 40–60%. While achievement of a CR is an important stepping stone in the treatment of AML, the majority of these patients experience relapse and die of their disease without adequate consolidation chemotherapy. In this presentation, we will illustrate as a proof of principle how a combination of daunorubicin and olaparib, a PARP inhibitor, exploiting the vulnerabilities generated by DNMT3A, NPM1 and PTEN mutations in AML blasts, could prove to be an alternative to daunorubicin with cytarabine, in an in vitro AML model. **Material and methods.** Two human AML cell lines THP1 (PTEN, MLL mutant) and OCI/AML3 (NPM1, DNMT3A mutant) were expanded in standard in vitro culturing methods (RPMI1640, fetal bovine serum 10% and MEM, fetal bovine serum 20% at 37°C 5%CO₂) and then treated with olaparib (0.3-37.5μM), daunorubicin (0.7-2.8μM) and cytarabine 100μM for 48 and 72 h. The treated blasts were then subjected to an MTS assay to assess viability and to a quantification via flow cytometry of DNA damage (γH2AXphosphoS139 foci), cell cycle stage and CD11b, CD14 expression. **Results.** The combination olaparib and daunorubicin generated more DNA damage and a more differentiated phenotype than daunorubicin and cytarabine and proved to be non-inferior from a cytotoxicity point of view notably for PTEN mutant blasts as well as to DNMT3A and NPM1 mutated blasts. **Conclusions.** These in vitro results show promise in investigating a PARP inhibitor containing regimen for AML, exploiting a synthetic lethal phenomena in PTEN and DNMT3A/NPM1 mutant blasts, but further research is mandated, notably in an in vivo AML model.

ATYPICAL CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN A DOWN SYNDROME PATIENT - CASE PRESENTATION.

Dorina Petra, G. Oltean, Adriana Habor, Marcela Candea, I. Macarie, Smaranda Demian

Medical Clinic I, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Targu Mureș

Introduction: Atypical chronic myeloid leukemia is a rare form of myeloproliferative neoplasm characterized by the predominant proliferation of the granulocyte series. Bone marrow is hypercellular with granulocyte predominance in all stages of maturation, with or without dysplasia of the erythroid and megakaryocyte series, minimal basophilia and absence of BCR-ABL rearrangement.

Case presentation: We present the case of a 40 year old man in emergency hospitalization in february 2017 with respiratory infection, severe anemia, bone pain and splenomegaly (+3 cm below costal record). As comorbidity, there is Down syndrome. Laboratory analyses reveal a severe form of macrocytic anemia (3.90 g / dl), leukocytosis (34.100 / mmc), leukemia deviation left to myeloblast, no hiatus, 3% blasts, 5-7% basophils, thrombocytopenia (45.000/mmc), normal leukocyte alkaline phosphatase (48) and high lactate dehydrogenase (347 u / l). Bone marrow aspiration was white. Bone marrow biopsy shows granulocyte series hyperplasia,

increased eosinophils and histiocytes, megakaryocytes in variable numbers, grade II bone fibrosis and blasts below 10%. The molecular evaluation was negative: BCR-ABL, JAK2 V617F mutation, calreticulin mutations and thrombopoietin receptor mutations. The treatment consisted mainly of transfusions, allopurinol and comorbidities, without the introduction of cytoreduction. After discharge from the hospital, the patient presented bronchopneumonia with acute respiratory failure, enterocolitis with *Clostridium Difficile* and reversible pancytopenia. At the moment, the patient is monitored, without cytoreduction and transfusions are administered when necessary. Differential diagnosis and treatment problems are discussed.

Conclusions: Atypical chronic myeloid leukemia remains a challenge of diagnosis and therapy, in our case difficult to distinguish from primary myelofibrosis. The particularity of the case is the occurrence of atypical chronic myeloid leukemia in a patient with Down syndrome.

Cuvinte cheie: chronic myeloid leukemia, Down syndrome, BCR-ABL negative.

RESPONSE TO TREATMENT AND THE PARTICULARITIES OF A CHRONIC MYELOID LEUKEMIA CASE WITH LONG-STANDING EVOLUTION.

Martha Ifrose², Cristina Sorica¹, O. Potre¹, Ioana Pascu², Diana Lighezan², Miruna Samfireag², Monica Pescaru¹, Ema Budai¹, Ioana Ionita¹, Hortensia Ionita¹

¹University of Medicine and Pharmacy „Victor Babes”, Timisoara

²Municipality Emergency Hospital of Timisoara, Department of Hematology

Introduction. CML is a clonal affection of pluripotent haematopoietic stem cells. The finding of a hyperleucocytosis with the left hand deviation of the granulocyte series in a patient with splenomegaly, accompanied by anemia, thrombocytosis, basophilia are suggestive criteria for this condition. Also the presence of the Philadelphia chromosome and / or the bcr / abl rearrangement confirms the diagnosis, having a proven pathogenic role. Chronic myeloid leukemia is the first malignant condition describing a cytogenetic abnormality and the first condition in which a targeted molecular treatment has been applied. The objective of the treatment was to prevent the progression of the disease and thus to ensure a normal survival. Tyrosine kinase inhibitor therapy should be continued indefinitely. The choice of the treatment, decision to change from one treatment to another, depends strongly on the treatment response, especially the degree of cytogenetic response.

Case report. We present the case of a 54-year-old female patient who is in the Timisoara Hematology Clinic registry from April 1996 with the diagnosis of CML in chronic phase and chromosome Ph1 positive. The patient presented with an influenced general condition, pale skin and sclera, asthenia, weight loss, abdominal meteorism and early satiety feeling and the clinical examination revealed splenomegaly. The haemoleucogram showed leukocytosis with left-hand deviation of the granulocyte series, anemia, thrombocytosis and mild basophilia, and the cytogenetic exam revealed the positive Philadelphia chromosome. She initially had cytoreductive treatment with Hydrea. Interferon therapy was subsequently instituted which was not well tolerated, patient experienced nausea, vomiting, dry skin but was obtained complete cytogenetic remission. Since September 2002 she had treatment with Glivec 400 mg / day with good evolution, the patient gets noncompliant and has decided by herself not to follow the recommended dosages and even interrupt the treatment periodically. In April 2016 bcr / abl = 12.730% IS. Cytogenetic, molecular and haematological recurrence is observed.

Due to the loss of cytogenetic remission, secondary side effects and the administration of a large number of capsule once/day for Glivec treatment, in 2016 switching to Dasatinib 100 mg / day is decided.

The patient has digestive intolerance, leukocytosis with neutrophilia, anemia, reasons why she returns to the initial treatment with Glivec. The patient then presented to our clinic for clinical and biological re-evaluation, the evaluation of the treatment response with the assessment of the disease evolution and the specialized treatment schedule, and from June 2017 for personal reasons patient decided to be treated for her condition at the regional clinic.

Conclusions. The case presented may be considered a therapeutic success due to prolonged survival of the patient and the use of the tyrosine kinase inhibitor that radically changed the course of this disease.

Molecular monitoring is indispensable in patients with chronic myelogenous leukemia because the increase in bcr / abl transcriptional levels is an early indication of the loss of therapeutic response, which implies the need to change the therapeutic strategy.

Non-compliance and discontinuation of the treatment that is of particular importance for quality of life, besides clinical studies, causes loss of cytogenetic, molecular and hematologic response.

EVALUATION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS.

Ioana Ionita, Claudiu Ionita, Despina Calamar Popovici, Dacian Oros, Maria Iordache, Mihai Ionita, Violeta Todorescu, Ovidiu Potre Oncu, Diana-Luisa Lighezan, Hortensia Ionita

University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara, Department of Hematology, Timișoara

Background. Thrombotic complications are major cause of morbidity and mortality in patients with myeloproliferative disorders. The incidence of thrombotic events in myeloproliferative disorders does not correlate significantly with gender or platelet counts, but rather with age and a history of cardiovascular disease and/or thromboembolic events.

Aim. We performed a retrospective study on a group of patients with myeloproliferative disorders, especially Essential thrombocythemia (ET), classified according to WHO 2008 guidelines on treatment response and complications occurring in these patients.

Methods. We retrospectively studied 170 patients, 72 male and 98 female with a median age of 58 years (35-85) that were hospitalized in the Hematology clinic between 2003-2016. Thrombosis at diagnosis were present in 63/170 patients. Median platelet count was $785 \times 10^9 / L$ ($600-2180 \times 10^9 / L$), splenomegaly was present 76 patients, and fibrosis in 58 patients. Patients were treated with Hydroxyurea (HU) (65 patients), 68 patients received anagrelide, 37 patients received interferon- α . Low-dose aspirin were used in polycythemia vera (PV) patients, and in essential thrombocythaemia (ET).

Results. Hemoglobin level and platelet count was similar in the 2 groups of patients (group of patients who received only HU and the group of patients who received anagrelide, interferon). The number of leukocytes in the blood (WBC) and platelet count was not correlated with thrombosis at the time of diagnosis. There were found the following risk factors: Hypertension 33.5%, smoking 18.2%, obesity 15%, diabetes mellitus 7.3%. The investigation of thrombotic markers revealed: JAK2 mutation 36%, elevated homocystein level 8%, Factor VIII elevation 9%, Protein S deficiency 10%, Factor V Leiden mutation 7%, Fibrinogen 12%, antiphospholipid antibody syndrome 6.5%, Lupus anticoagulans 4.2%, Factor IX elevation 3.4%, AT III deficiency 1.8%, Protein C deficiency 0.8%, prothrombin mutation 1.3%. Thrombotic events consisted of 34 arterial thrombosis (16 coronary disease, 12 stroke, 6 intestinal infarct) and 29 venous thromboses (20 deep and 6 splanchnic vein thrombosis, 3 cerebral sinus thrombosis).

Conclusion. There is an increased incidence of thrombotic events in myeloproliferative diseases. They are influenced by the presence of thrombogenic risk factors and thrombotic markers.

BCR-ABL NEGATIVE CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS AND PREGNANCY. EXPERIENCE OF THREE MEDICAL CENTERS FROM ROMANIA.

Emilia Niculescu-Mizil^{1,3}, Anca Ilea², Camelia Dobrea³, Didona Vasilache³, Violeta Moraru³, Valentina Uscătescu³, D. Coriu³, Otilia Georgescu³, Adriana Coliță³, D. Coliță³, R. Crăciun⁴

^{1,3}Provita Diagnosis and Treatment Center, Bucharest

²Ritus Biotec – Laboratory of Molecular Biology, Codlea

³Hematology and Bone Marrow Transplantation Center from Fundeni Clinical Institute, Bucharest

⁴Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

⁵City Hospital, Ploiești

INTRODUCTION. Classical BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) are clonal disorders of hematopoietic pluripotent stem cells, and they are most frequently represented by Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET) and Primary Myelofibrosis (PMF). MPNs incidence is increasing due to wider use of automatic cell counters, improved WHO diagnostic criteria, and the use of the JAK2-V617K mutation as a screening test. 10-25% of patients are under 40, the age of procreation and pregnancy is a challenging issue for both patient and doctor. Risk assessment of pregnancy is very important for an efficient management of pregnancy and birth. **MATERIAL AND METHODS.** Between 2002 and 2016, 12 pregnant patients were followed in three Romanian medical centers, of whom seven with ET (one with two pregnancies), two with PV, one with PMF and one with unclassified MPN. **RESULTS.** The median age was 27. Seven cases required cytoreduction with α -Interferon, two were treated with Enoxaparinum (Clexane®) + Aspirin and three received only Aspirin. Four births were spontaneous, six required caesarean, and two stillbirths were recorded.

Pregnancy was more common in ET in concordance with the literature. 83.3% of pregnancies were successful and no pregnant woman died. **CONCLUSIONS.** Keys to success are assessing risk factors at onset and in dynamics, careful monitoring, and collaboration between specialists. National and international registries and databases are necessary to improve the healthcare of pregnant women with MPNs.

A CASE STUDY OF PROLONGED CYTOPENIAS FOLLOWING TKI TREATMENT.

Chitic M¹, IC Rus¹, Tomuleasa C¹, Patiu M¹, Trifa A³, Selicean C¹, Dima D

- 1- "Ion Chiricuta" Cancer Institute, Hematology department
- 2- "Ion Chiricuta" Cancer Institute, Molecular biology department
- 3- "Ion Chiricuta" Cancer Institute, Genetics department

Introduction. CML is a myeloproliferative neoplasm with a growing incidence in the general population due to the successful implementation of the TKI inhibitors, beginning with Imatinib in the 1990s. Despite the optimism brought by the targeted therapies, there still remains a group of patients whose management can be difficult by virtue of the side effects generated by the medication or the resistance of the disease to the novel therapies.

Case presentation. We present a case of a 69-years old CML female patient diagnosed in chronic phase in 2003. The patient was treated with interferon, imatinib and dasatinib, with poor tolerance and secondary cytopenia. As a result, a decision was made to treat with nilotinib. The initial blood tests were performed weekly and then once at two weeks. The patient presented in our clinic after one month of treatment with severe thrombocytopenia and progressive leucopenia with severe neutropenia which persisted for 2 months. We performed two bone marrow aspirates which showed trilinear dysplasia. A karyotype was performed which displayed no Philadelphia chromosome (present at diagnosis), instead the patient exhibited der(2)del(2)(p14)add(2)(q37.1) and a monosomy of X chromosome (45 X). The BCR-Abl transcript was 46 % (stationary from the last examination). **Management and Outcome.** In our hematological ward we treated the pancytopenia with supportive measures with blood and platelet transfusions.

Discussion: Secondary cytopenias post TKI treatment pose a challenge for the clinician and can be life-threatening because of the bleeding/infection risks. Usually, these cytopenias are explained by the fact that the BCR-Abl clone is predominant in the bone marrow, whereas the normal stem cells are in a quiescent state. Also, it would be appropriate in the future to study whether TKIs can trigger dysplasia in the bone marrow.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA- TREATMENT AND EVOLUTION IN THE CLINICAL EXPERIENCE OF TIMISOARA'S HEMATOLOGY CLINIC.

Elena-Cristina Fenes¹, Ioana Ionita², D. Oros², Despina Calamar², Ruxandra-Severa Buriman¹, M. Theodosiou¹, Catalina Hategan¹, Florina Molin¹, Ema Budai², Hortensia Ionita²

1. Municipal Emergency Clinical Hospital Timisoara, Romania
2. The Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara

Purpose: We analyzed the evolution and response to treatment for 77 patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia treated by the Hematology Clinic belonging to the Timisoara Municipal Emergency Hospital between January 2015 and July 2017. All information has been retrieved from the patient observation sheets from the hospital archive.

Material and methods: The patients come from both urban and rural backgrounds, clinical phases A, B, and C and diagnosed with CLL based on symptoms, objective clinical exam, complete blood count, bone marrow aspiration and immunophenotyping from peripheral blood, CT scan. The following parameters have been evaluated: gender, age, background, exposure to toxic environment, stage of disease at the moment of diagnostic, related diseases (or lack thereof), complications, disease evolution, treatment and response to treatment. Statistic data has been compiled using Microsoft Excel.

Results and discussions: The most used treatment for LLC is polichemotherapy, because of the increase in response to treatment and life expectancy. In current stage, most patients (35.82%) have been treated using R-FC therapy. The following therapies have been also used: COP, CHOP, CVP, R-CV, R-DHAP Alemtuzumab, Obinutuzumab, Ibrutinib, Rituximab, Clorambucil.

Conclusions: Following the 77 cases of CLL considering response to treatment, we have obtained the following data: 32.84% have had partial remission, 17.9% full remission, 17.91% progressive disease, 25.37% stationary

disease and 5.97% relapse. The evolution of the disease from the moment of diagnosis is between a few months and 16 years. The average life expectancy is between 1 and 5 years for 46.27% of patients.

THE EXPERIENCE OF HEMATOLOGY DEPARTMENT FROM TIMIȘOARA IN PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP) TREATED WITH ROMIPILOSTIM (N-PLATE).

Miruna Sanfireag¹, Diana Lighezan², Cristina Sorică², O. Potre², Ioana Pașcu¹, Martha Ifroșe¹, Ema Budai², Ioana Ioniță², Hortensia Ioniță²

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

2 Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, România

Introduction: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder defined by expanded platelet destruction and by inadequate production, without another identified fundamental disorder. However, the diagnosis of ITP in daily clinical practice is still based on differential diagnosis because of the deficiency of laboratory tests that can diagnose autoimmunity in ITP. This study was initiated in order to evaluate the safety and efficacy of Romiplostim (N-plate) in patients treated in the Hematology Department from Timișoara, who were refractory to other treatments such as corticosteroids (CS) or immunoglobulins.

Materials and methods: Adult patients, treated with N-plate, diagnosed with PTI in their adulthood but in their early childhood as well, were eligible for this analysis, being identified using our Assessment Service database. Clinical data was entered and statistically evaluated with the IBM SPSS Statistics programme, version 16.0.

Results: In this analysis, we enrolled a total of 10 patients, who are currently following an N-plate prescription: 20% (n=2) are from the rural area and 80% (n=8) from the urban area. The gender report (masculine/feminine) was 1:4, and the mean age at presentation was 39,6 years. Of the total of 10 patients, all of them were suitable for the second line of therapy, N-plate, after being refractory to CS; half of the patients underwent splenectomy.

The median baseline platelet count was $5,8 \times 10^3 /\mu\text{L}$ before the first administration, which increased after 1 month of N-plate treatment, approaching to an average of $57,5 \times 10^3 /\mu\text{L}$ thereafter.

Conclusions: ITP is described as the inability of maintaining the platelet count above $20 \times 10^3 /\mu\text{L}$.

N-plate dosing, effectiveness and safety in our analysis seemed comparable with the information obtained from other clinical studies performed worldwide.

THE CORRELATION BETWEEN THE INCIDENCE OF THROMBOSIS AND THE PRESENCE OF THE TROMBOPHILIC STATUS.

M. Theodosiou¹, Ioana Ioniță², D. Oros², Despina Călămar², Ema Budai², Catalina Hategan¹, Elena Feneș¹, Ruxandra Buriman¹, Andrada Marinița¹, Nedelcu Mirela¹, Hortensia Ioniță²

1. Municipal Emergency Clinical Hospital Timisoara, Romania

2. University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes" Timisoara, Romania

Introduction: The thrombophilia term is most often used to describe disorders, genetic in nature, that predispose the patient to venous thrombosis, that might include deep vein thrombosis or pulmonary embolus.

Aims: This study aims to assess the correlation, if any, to the presence of specific genetic mutations of thrombophilia and incidence of thrombosis.

Materials and methods: This study includes 30 patients, out of which 6 presented deep vein thrombosis in the brain, 6 presented deep vein thrombosis in the lower extremities, 4 presented with pulmonary embolus and 14 presented miscarriages that might have been attributed to thrombosis. There was no age or sex restriction in the inclusion of these patients, the age ranged from 25 to 50. The patient must have presented an instance of thrombosis and must have the genetic mutation profile of thrombophilia tested: Factor V (Leiden), Factor II G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor XIII V34L, PAI-1 4G/5G,

Results: Factor V (Leiden) mutation is present in 20%, Factor II is present in 26,6%, MTHFR C677T and MTHFR A1298C are present in 86,6%, Factor XIII V34L is present in 40%, PAI-1 4G/5G is present in 73,3% of patients included in the study. Female was the predominant gender in the study representing 73,3% of all cases. The patient ages vary from 25 to 50 years old. The most frequent complication was miscarriage (possibly because of fetal growth restriction/ fetal placental thrombosis) with a 46,6%, deep vein thrombosis represents 20% of complications, furthermore 20% of patients were first diagnosed with cerebrovascular accident and 13,3% were complicated with pulmonary embolus.

Conclusion: The most frequent mutations are represented by the MTHFR A1298C and PAI-1 4G/5G. There was no correlation between specific thrombophilia mutations and a specific thrombosis location. The predominant gender affected by thrombosis was the female sex. The presence of two or more thrombophilia mutations in a patient increases the risk of thrombosis. Patients with comorbidities are more likely to develop thrombosis in combination with thrombophilia.

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA–DIAGNOSIS DIFFICULTIES

Diana Dascalu¹, Nicoleta Berbec¹, Mihaela Lebedenco¹, A. Garaiman¹, M. Marian¹, Marina Danila¹, Anca Roxana Lupu¹

¹Department of Hematology, Coltea Clinical Hospital, Bucharest, Romania

Introduction. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare blood disorder characterized by increased mortality rate and requires a rapid diagnosis. The ADAMTS 13 test is a very important step in the diagnostic pathway. The study aims to establish a probability score, without the ADAMTS 13 metalloprotease test being required, because this investigation is not most of the time available.

Methods and Materials. TTP patients diagnosed from March 2015 until present have been included in a single centered study and retrospectively analysed. The ADAMTS13 activity level was measured for all of the patients, along with : thrombocytopenia, reticulocytosis, hemolytic anemia-Coombs test, serum creatinine and LDH level (TRACCL protocol), each criterion was scored with one point and a TRACCL score of 5 points associated with a high probability of TTP.

Results. The ADAMTS13 test was positive for all of the patients. Laboratory studies revealed low platelet count, reticulocytosis, hemolytic anemia-Coombs test negative, serum creatinine, an increased LDH level. The renal dysfunction was absent at one patient. The patients have been treated before the diagnosis of certainty. In 75% of the patients, hematological and renal dysfunctions occurred before the neurologic dysfunctions, which are related to a higher mortality rate. One TTP patient presented neurological symptoms at the beginning of the disease evolution, but had no renal lesions (TRACCL=4 points, because of the absence of renal lesion).

Conclusion. At the moment, ADAMTS13 test is the most specific diagnostic test that could provide the highest probability of TTP, but which is not an easy test to obtain, especially when the TTP therapy is an emergency. Our goal is to assess the importance of this score in the diagnostic and therapeutic management of these patients. We want to achieve a better prognostic and a lowered mortality rate due to neurological damage. For a higher specificity and sensibility, TRACCL Score /Protocole needs improvements with regard to the number of the given points for each compounding criterion. TRACCL (trombocytopenia, reticulocytosis, hemolytic anemia-Coombs test, serum creatinine, LDH).

CAUSES OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN THE HEMATOLOGY CLINIC. SINGLE CENTER EXPERIENCE.

Mihai Ionita, Ioana Ionita, Maria Iordache, Despina Calamar, Dacian Oros, Violeta Todorescu, Claudiu Ionita, Ovidiu Potre-Oncu, Cristina Sorica, Ioana Pascu, Hortensia Ionita

University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara, Department of Hematology, Timișoara

Background. Iron deficiency anemia (IDA) is the common nutritional deficiency worldwide. The studies concerning various causes of IDA in adult men are rare, although it is assumed that chronic gastrointestinal blood accounts for the majority.

Aim of the study is to evaluate retrospectively adult men with IDA that were hospitalized in our Hematology Clinic.

Methods. One hundred seventy male with IDA were enlisted at this study from January 2005 to december 2015. Anemia was defined as Hg<13g/dL using the WHO criteria. IDA was considered present if serum ferritin was 15ng/mL combined with serum iron concentration <30ug/dL with a transferrin saturation of <10%. Complete physical examination, the history of the disease and fecal occult blood test (FOBT) of three spontaneously passed stools was done in all patients. All patients had complete blood count, serum and total iron binding capacity, and a serum ferritin level. Most patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD). Colonoscopy was performed if lesion that caused IDA was not found, and/or FOBT was positive. The abdominal CT scan were performed according to clinician's recommendation together with other tests related with blood lost.

Results. The median age was 65 (range 30 to 85) years old. 130 of 170 (76.47 %) men with IDA had symptoms such as fatigue, dizziness, or digestive complaints. The history of prior gastrectomy, hemorrhoid, that probably had caused IDA were reported in 28 (16.47%), 36 (21.17%), patients, respectively. FOBT was positive in only 64 (39.41%) subjects. 157 (92.35%) patients underwent EGD. The most common findings from EGD were gastritis (37 patients) and peptic ulcer (28 patients). Fifty one (30%) patients were found to have upper gastrointestinal disorders (13 patients with erosive gastritis, 12 gastric ulcer, 11 duodenal ulcer, 15 gastric cancer. Seventy one (41.76%) patients underwent colonoscopy. That showed 35 clinically important lesions that probably caused IDA; colon cancer in 12 patients, colon polyp in 10 patients and hemorrhoid in 13 patients. Concerning malignant lesions which are responsible for IDA, the malignant lesions were found more frequent in patients older than 50 years accounting for 22.5 % and patients younger than 50 years 16.8 %.

Conclusions: This study demonstrated that gastrointestinal blood loss is the main cause of IDA in adult men, and that there is a high rate of malignancy in men older than 50 years.

MANAGEMENT OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA. SINGLE CENTER EXPERIENCE.

Claudiu Ionita, Ioana Ionita, Maria Iordache, Despina Calamar-Popovici, Violeta Todorescu, Dacian Oros, Mihai Ionita, Marta Iftode, Hortensia Ionita

University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara, Department of Hematology, Timisoara

Background: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is characterized by the production of autoantibodies to red blood cell surface antigens with destruction of red blood cells by complement and reticuloendothelial system; usually idiopathic, it is also associated with infection, lymphoproliferative disorders, autoimmune diseases, and some drugs.

Aims: To evaluate in this study the clinical, biological and therapeutic aspects of AIHA.

Methods: We presented this retrospective study about 102 cases of AIHA observed in the our hematology clinic, over a period of 10 years (2003-2016). We have tried to describe the clinical aspects of AIHA and evaluate the management of AIHA.

Results: There were 40 men and 62 women with a mean age of 47 years [21-80]. Regarding the medical history, 10 patients were with hypertension of whom 3 were receiving Methyldopa, 12 patients were diabetic, 8 had thyroid dysfunction and 17 had a history of autoimmune disease. The clinical aspects of discovery were an anemic syndrome in 79 of patients, mainly due to paleness and asthenia found in 75 and 62 patient respectively. Physical examination revealed icterus in 78 causes, splenomegaly in 45 causes, hepatomegaly in 15 cases, lymph node in 13 cases and fever in 29 cases. The blood tests revealed that anemia was normocytic in 43 cases and macrocytic in 59 cases. There were biological signs of hemolysis hyperbilirubinemia in 64 patients, high LDH rate in 75 patients. Direct Coombs test was positive for IgG in 73 cases, C3 in 12 cases, IgG+C3 in 17 cases. AIHA was idiopathic in 55 cases and secondary to lymphoproliferative disorders in 20 cases, autoimmune disorders in 24 cases, 3 cases were secondary to Methyldopa. The therapeutic consisted of transfusion in 62 cases and all patients underwent a corticosteroid treatment in addition to folic acid therapy in 74 cases and etiological treatment in the non idiopathic cases.

The patients that were resistant or relapse therapy were treated by splenectomy, immunosuppressive drugs (azathioprine, cyclophosphamide) and anti CD20 monoclonal antibody

Immunosuppressive therapy was prescribed in 18 patients, anti-CD20 monoclonal antibody were prescribed in 8 patients and splenectomy was performed in 22 patients and intravenous immunoglobulins in 13 patients.

Conclusions: Glucocorticoids and/or intravenous immunoglobulins are the mainstay of the treatment in the majority of patients with warm AIHA. When these treatments fail, patients often require cytotoxic drugs or splenectomy.

DIAGNOSTIC PROTOCOL OF PATIENTS WITH EOSINOPHILIA.

Diana Lighezan¹, Cristina Sorică¹, Miruna Samfireag², O. Potre¹, Monica Pescaru¹, Ioana Ioniță¹, Rodica Lighezan¹, Hortensia Ioniță¹

1. “Victor Babeş” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara

2. County Hospital Timișoara

INTRODUCTION: The causes of acquired hypereosinophilia are heterogeneous in nature and can be divided

in primary causes (clonal or idiopathic) and secondary hypereosinophilia includes parasitic, allergic, autoimmune, inflammatory conditions and malignancies.

PURPOSE:

Establishing a diagnostic protocol will be of great importance in facilitating the differential diagnosis between primary and secondary causes of hypereosinophilia.

MATERIALS AND METHODS:

A retrospective study was conducted with the inclusion of 12 patients who had an elevation of absolute eosinophil count (> 500 cells / μ L). The data collected included complete blood count, blood smear, fresh stool microscopy, serological tests for different bacterial or parasitic infections, total IgE, specific IgE, bone marrow biopsy with cytogenetic and molecular techniques.

RESULTS:

Out of the 12 patients, 4 were diagnosed with secondary hypereosinophilia: 3 caused by parasitic infections and one by allergy. The parasitic cause was confirmed through fresh stool microscopy, anti-parasitic serology and total IgE, whereas specific IgE revealed the allergic cause. Bone marrow biopsy, cytogenetics and RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) excluded primary, clonal hypereosinophilia. In absence of any clonal or secondary cause, the remaining 8 patients were diagnosed with hypereosinophilic syndrome.

CONCLUSION:

While the hypereosinophilic syndrome remains mainly a diagnosis of exclusion, a protocol with multiple steps, using modern investigations, is necessary for the accurate diagnosis of acquired hypereosinophilia.

KEYWORDS: Hypereosinophilia, diagnostic protocol.

TRANSTHORACIC ULTRASONOGRAPHY FOR THE IMMUNOCOMPROMISED PATIENT. A PILOT PROJECT THAT INTRODUCES TRANSTHORACIC ULTRASONOGRAPHY FOR THE FOLLOW-UP OF HEMATOLOGICAL PATIENTS IN ROMANIA.

Ioana Rus^{1,2}, Delia Dima², Mariana Chitic², Tiberiu Taf², Ciprian Tomuleasa^{1,2}

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

In the past decade, there has been significant progress in clinical hematology with the discovery of targeted molecules and thus the achievement of both hematologic and molecular responses. Nevertheless, chemotherapy remains the treatment of choice for many types of hematological malignancies. Aggressive chemotherapy leads to immunosuppression, accompanied by a high rate of infections and an increased rate of treatment-related mortality. Invasive fungal infections as well as more common bacterial and viral infections are frequent in immunocompromised patients as they are difficult to diagnose and treat. Pleuropulmonary infections in immunocompromised patients are diagnosed using clinical examination, imaging and laboratory tests. Many laboratory tests are run for several days before a final result is given and are expensive. Computer tomography is a reliable technique, but it is encumbered by high irradiation and high cost, and can assess lesions larger than 1 cm. Transthoracic ultrasound is a modern method, used in the diagnostic algorithm of pleuropulmonary pathology. It allows the diagnosis of small lesions, can be performed at the patients' bedside, with acceptable costs and no irradiation. A fast, informed and accurate medical decision is essential for a favorable outcome in immunosuppressed patients with an adjacent infection. In the current case series we present the implementation of a new protocol for the follow-up of immunocompromised patients using transthoracic ultrasonography, of great potential use in the clinic.

FIBROBLAST DYNAMICS AS AN IN VITRO SCREENING PLATFORM FOR ANTI-FIBROTIC DRUGS IN PRIMARY MYELOFIBROSIS.

Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Sonia Selicean¹, Grigore Gafencu¹, Delia Dima², Ioana Rus², Bobe Petrushev¹, Cristian Berce¹, Laura Pop¹, Ancuta Jurj¹, Mihnea Zdrengea^{1,2}, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Gabriel Ghiaur³, Stefan Ciurea⁴

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

³The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁴MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Although the cause for bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis remains controversial, it has been hypothesized that it is caused by extensive fibroblast proliferation under the influence of cytokines generated by the malignant megakaryocytes. Moreover, there is no known drug therapy which could reverse the process. We studied the fibroblasts in a novel system using the hanging drop method, evaluated whether the fibroblasts obtain from patients are part of the malignant clone or not and, using this system, we screen a large library of FDA-approved drugs to identify potential drug candidates that might be useful in the treatment of this disease, specifically which would inhibit fibroblast proliferation and the development of bone marrow fibrosis. We have found that the BM fibroblasts are not part of the malignant clone, as previously suspected and two immunosuppressive medications-cyclosporine and mycophenolate mophetil, as most potent suppressors of the fibroblast collagen production thus potentially inhibitors of bone marrow fibrosis production in myelofibrosis.

SEROPREVALENCE OF BARTONELLA SPECIES, COXIELLA BURNETII AND TOXOPLASMA GONDII AMONG PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: A PILOT STUDY IN ROMANIA.

Messinger CJ¹, Gurzau ES^{2,3}, Breitschwerdt EB^{4,5}, Tomuleasa CI^{6,7}, Trufan SJ⁸, Flonta MM⁹, Maggi RG^{4,5}, Berindan-Neagoe I⁶, Rabinowitz PM⁸.

¹Yale University, New Haven, CT, USA.

²Environmental Health Center, Cluj-Napoca, Romania.

³Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

⁴Intracellular Pathogens Research Laboratory, Center for Comparative Medicine and Translational Research, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA.

⁵Galaxy Diagnostics, Research Triangle Park, NC, USA.

⁶Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

⁷Oncology Institute Ion Chiricuta, Cluj-Napoca, Romania.

⁸Center for One Health Research, Department of Environmental and Occupational Health Sciences, University of Washington, Seattle, WA, USA.

⁹Microbiology Laboratory, Infectious Diseases Hospital, Cluj-Napoca, Romania.

Patients receiving immunosuppressive cancer treatments in settings where there is a high degree of human-animal interaction may be at increased risk for opportunistic zoonotic infections or reactivation of latent infections. We sought to determine the seroprevalence of selected zoonotic pathogens among patients diagnosed with haematologic malignancies and undergoing chemotherapeutic treatments in Romania, where much of the general population lives and/or works in contact with livestock. A convenience sample of 51 patients with haematologic cancer undergoing chemotherapy at a referral clinic in Cluj-Napoca, Romania, was surveyed regarding animal exposures. Blood samples were obtained and tested for evidence of infection with Bartonella species, Coxiella burnetii and Toxoplasma gondii, which are important opportunistic zoonotic agents in immunocompromised individuals. 58.8% of participants reported living or working on a farm, and living or working on a farm was associated with contact with livestock and other animals. 37.5% of participants were IgG seroreactive against one or more of five Bartonella antigens, and seroreactivity was statistically associated with living on farms. Farm dwellers were 3.6 times more likely to test IgG seroreactive to Bartonella antibodies than non-farm dwellers. 47.1% of the participants tested T. gondii IgG positive and 13.7% tested C. burnetii IgG positive, indicating past or latent infection. C. burnetii IgM antibodies were detected in four participants (7.8%), indicating possible recent infection. These results indicate that a large proportion of patients with haematologic

cancer in Romania may be at risk for zoonotic infections or for reactivation of latent zoonotic infections, particularly with respect to Bartonella species. Special attention should be paid to cancer patients' exposure to livestock and companion animals in areas where much of the population lives in rural settings.

ANTIBODY CONJUGATED, RAMAN TAGGED HOLLOW GOLD-SILVER NANOSPHERES FOR SPECIFIC TARGETING AND MULTIMODAL DARK-FIELD/SERS/TWO PHOTON-FLIM IMAGING OF CD19(+) B LYMPHOBLASTS.

Ancuta Jurj¹, Sanda Boca², Timea Simon-Nagy², Andra Tatar², Delia Dima³, Vlad Moisoiu¹, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, Simion Astilean², Ciprian Tomuleasa^{1,2}

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Babes Bolyai University, Cluj Napoca, Romania

³Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

In this Research Article, we propose a new class of contrast agents for the detection and multimodal imaging of CD19(+) cancer lymphoblasts. The agents are based on NIR responsive hollow gold-silver nanospheres conjugated with anti-CD19 monoclonal antibodies and marked with Nile Blue (NB) SERS active molecules (HNS-NB-PEG-antiCD19). Proof of concept experiments on specificity of the complex for the investigated cells was achieved by transmission electron microscopy (TEM). The microspectroscopic investigations via dark field (DF), surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS), and two-photon excited fluorescence lifetime imaging microscopy (TPE-FLIM) corroborate with TEM and demonstrate successful and preferential internalization of the antibody-nanocomplex. The combination of the microspectroscopic techniques enables contrast and sensitivity that competes with more invasive and time demanding cell imaging modalities, while depth sectioning images provide real time localization of the nanoparticles in the whole cytoplasm at the entire depth of the cells. Our findings prove that HNS-NB-PEG-antiCD19 represent a promising type of new contrast agents with great possibility of being detected by multiple, non invasive, rapid and accessible microspectroscopic techniques and real applicability for specific targeting of CD19(+) cancer cells. Such versatile nanocomplexes combine in one single platform the detection and imaging of cancer lymphoblasts by DF, SERS, and TPE-FLIM microspectroscopy.

MICRORNA-BASED PANEL FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE PRIMARY SITE FOR CANCERS OF UNKNOWN PRIMARY ORIGIN.

Ciprian Tomuleasa^{1,2}, Bobe Petrushev¹, Cristina Ivan³, Xinna Zhang³, Rares Buiga^{1,2}, Tudor Ciuleanu^{1,2}, Ioana Berindan-Neagoe^{1,2}, George Calin³

¹Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

²Ion Chiricuta Oncology Institute Cluj Napoca, Romania

³MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Almost one every three patients with advanced tumors have distant metastasis at the time of clinical diagnosis. For the most cases, the primary tumor site is identified immediately, within a few days. But for some patients, the primary lesion cannot be found after the initial clinical assessment of the patient. These cases are called cancers of unknown primary origin (CUPs), a clinical diagnosis very difficult to manage by physicians due to the absence of a standard-of-care for the initial therapeutic regimen, as well as due to the impossibility to include these cases in randomized clinical trials. The metastatic tumors included in the current analysis were lung carcinomas. We analyzed the data published in the papers shown in Tabel 1. The total number of cases included in the meta-analysis is 1754. For lung carcinomas, a panel formed by specific miRNAs was identified: miRNA-150, let-7i and miRNA-194.

This panel could be used easily both in the clinic and in the pathology department. Should a patient be diagnosed with a CUP after the initial work-up, physicians have a wide variety of internal organs as potential candidates for the site of origin, including the liver, lung or the reproductive organs. MicroRNA-194 or let-7i are highly expressed in the lung and a simple RT-PCR analysis for this miR from the peripheral blood could validate this hypothesis and help the diagnostician investigate the lung using modern techniques such as computer tomography, or even justify highly invasive procedures such as a mediastinoscopy or thoracoscopy. A complete diagnosis is often accompanied by a more malignancy-tailored with great impact in therapy.

EFFICACY AND INFLUENCE OF IRON CHELATION THERAPY ON RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS.

Silvia Stanciu, Pop Stefan Vlad, Andrada Pârvu, Andrea Zsoldos, Carmen Seleş¹, Anca Vasilache¹, Tunde Torok¹, Mihnea Zdrengea, Laura Urian, Cristina Truica², Adriana Todinca², Sterian Pop⁴, Petrov Ljubomir¹, Anca Bojan¹

1- "Prof. dr. Ion Chiricuță" Oncological Institute, Cluj-Napoca

2- Baia-Mare County Hospital

4- Satu-Mare County Hospital

Chelation therapy is recommended for transfused patients that have an elevated serum ferritin level (over 1000 microg/l), evidence of iron overload or received over 20 units of red blood cell transfusions (RBCT). Deferasirox showed efficacy and safety in maintaining or reducing body iron (assessed by liver iron concentration or serum ferritin). Iron chelation therapy was associated with hematopoiesis improvement in transfusion-dependent patients and interruption of Deferasirox treatment of transfusions dependent myelodysplastic patients produced loss of erythroid response.

Aim of the study: to assess the results of Deferasirox efficacy, side effects and to study if the number of RBCT decreased after starting Deferasirox.

We have done a retrospective, transversal study including all the adult politransfused patients treated with Deferasirox in three counties Hematology Departments of Nord-West Romanian hospitals. Criteria of Deferasirox treatment: over 20 RBCT, serum ferritine level over 1000 microg/l.

We created a data collection sheet including: demographics, information on patients' disease, serum ferritine level at start of and during treatment, Deferasirox dose, data about dose modification, adverse effects of Deferasirox and their management, reasons for treatment discontinuating, evaluation of commorbidities that could increase serum ferritine level, number of RBCT before and after starting the treatment.

We included 40 politransfused patients treated with Deferasirox, age average 63. The diagnosis included mielodysplastic syndromes, thalassemia, other anemias. Myelodysplastic patients were treated with low dose chemotherapy, epigenetic treatment, RBCT and bethatalasemic/anemic patients were transfused. The baseline value of ferritine was between 1075 - 6187 microg/l. Deferasirox dose: 20-30 mg/kg. There was a significant reduction in serum ferritine from baseline for all the patients. Ferritine median at start, 3631 microg/l decreases at 1537 microg/l after 6 months of treatment and at 994 microg/l after 12 months of treatment. There were 8 patients that had descendent levels of ferritine, but during infectious episodes the ferritine increases for a short period of time.

Digestive adverse events appeared in three cases (two cases of diarrhea and one case of digestive hemorrhagic episode). In all these cases the treatment was temporarily discontinued. In three cases, treatment was stopped because low ferritin level (under 500 microg/l).

RBCT were administered before (mean 2.43 units/month) and after starting Deferasirox (mean 1.39 units/month), the difference is statistically significant (Student Test, $t(39)=6.98$, $p<0.001$). After starting Deferasirox treatment mean number of RBCT decreased, mean of differences (95% CI) was 1.04.

We analyzed the group of 23 patients treated with Deferasirox less than 12 months, and the patients treated more than 12 months, 15 patients. In both groups the difference of RBCT means (before and after the start of the treatment) are statistically significant (for the patients treated less than 12 months: Student Test, $t(23)=8.12$, $p<0.001$ and for the patient treated more than 12 months: Student test, $t(15)=3.03$, $p=0.008$).

Analyzing our group of 40 patients, Deferasirox proves to be effective and safe. Adverse effects that determined a temporary stop of the treatment were mild/medium short time digestive reactions. The number of red blood cell transfusion significantly decreased after starting Deferasirox treatment.

THE IMPORTANCE OF WT1 TRANSCRIPT LEVEL QUANTIFICATION AND NPM1 MUTATIONAL STATUS DETERMINATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIAS

Maria-Anca Zamfir, Liliana-Georgiana Grigore, Mihaela Dragomir², Silvia Aposteanu², Irina Radu¹, Dănuț Cimponeriu¹, Daniel Coriu²

¹Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Departamentul de Genetică

²Institutul Clinic Fundeni, Departamentul de Hematologie, Laboratorul de Biologie Moleculară

Acute myeloid leukaemias are a heterogenous group of malignant diseases affecting the myeloid progenitor

cells of the myeloid lineage. These are the most common malignancies affecting the myeloid line in adults. Also, they constitute 10-15% of total leukemia encountered in children. The purpose of the study was to develop a method for simultaneous detection of mutations in the NPM1 gene and the FLT3-ITD mutation and to monitor minimal residual disease using as marker the WT1 gene in patients with acute myeloid leukemia. Analyzing the results obtained from simultaneous detection of the mutations in the NPM1 gene and the FLT3-ITD mutation, FLT3-ITD appeared to have higher incidence compared to mutations in NPM1. The FLT3-ITD mutation varies concerning the insert size or allelic ratio; both significantly influence the progression of the disease. The WT1 gene is over-expressed in most of the tested patients and this fact has been associated with an unfavorable prognosis. In order to establish a more effective correlation between genetic aberrations and disease progression, it is recommended to optimize these methods and to associate the results obtained with the clinical picture of the patients. However, the importance of these two methods should not be ignored, both provide real data on the evolution of the disease.

THE IDENTIFICATION OF THE MOST COMMON MUTATIONS DETECTED IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS, Ph NEGATIVE

Liliana-Georgiana Grigore, Maria-Anca Zamfir, Mihaela Dragomir², Silvia Aposteanu², Irina Radu¹, Dănuț Cimponeriu¹, Daniel Coriu²

¹Universitatea din București, Facultatea de Biologie, Departamentul de Genetică

²Institutul Clinic Fundeni, Departamentul de Hematologie, Laboratorul de Biologie Moleculară

Chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) are a heterogeneous group of disorders affecting multipotent hematopoietic progenitor cells, with major features as the clonal proliferation of cells in the haematogenous bone marrow and the overproduction of one or more mature blood cell types. The thesis focused on the study of chronic myeloproliferative neoplasms, Ph negative, as: Polycythemia vera, Essential thrombocythemia, Primary myelofibrosis and the purpose was to detect the most common mutations described in these patients by a simple, rapid and cost-effective method. The most common mutations encountered in this cases are: JAK2 V617F mutation and mutations in exon 9 of the CALR gene (type I (c.1092_1143del), type II (c.1154_1155 insTTGTC)). The analysis of the results obtained in this study allowed us to conclude the following: ARMS-PCR can be used to detect JAK 2 V617F mutation; this mutation is presented in both male and females, mostly in patients over 50 years old. The method based on PCR screening allowed the identification of the two mutations in the exon 9 of CALR gene; these CALR mutations, as well as the JAK2 V617F mutation, are more common in the elderly patients; in addition, type II mutation is more frequent than type I mutation. The results were confirmed by DNA sequencing and they showed that the two PCR technical variants (ARMS-PCR and Screening PCR) can be used successfully in the molecular diagnosis of chronic myeloproliferative neoplasms, Ph negative, being simple, extremely sensitive and cost-effective methods. As a forward-looking perspective, it may be taken into account to develop a protocol for simultaneous detection of mutations in both genes.

ACQUIRED CHROMOSOME ABERRATIONS ARE PRESENT IN THE BONE MARROW OF MOST PATIENTS WITH ACUTE LEUKAEMIA AT DIAGNOSIS: PREVALENCE AND PROGNOSTIC VALUE.

Guzun Doina², Coriu Daniel^{1,2}, Jordan Dumitru¹, Jordan Cerasela^{1,2}

1.Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Romania;

2.Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

Acute leukemia represents one of the most aggressive hematological disease. In the evaluation of the patients newly diagnosed with acute leukemia, cytogenetic analysis is one of the most important component.

Acquired chromosome aberrations, present in the bone marrow of most patients with acute leukemia, are not random, most of them are associated with morphological and clinical characteristics of the disease. Furthermore, cytogenetic abnormalities play a crucial role in the evaluation of prognosis and for the use of the targeted treatment.

This presentation offer current information on the prevalence of the most common abnormalities in acute leukemia, and on the association between karyotype and prognostic outcome of acute leukemia patients.

RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH MULTIPLE MYELOMA

*Ruxandra Irimia**, *Adreea Jercan **, *Diana Preda**, *Monica Popescu**, *Didona Vasilache**,
*Coriu Daniel***, *Sorina Badeliță**

*Fundeni Clinical Institute, Bucharest

** Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Rheumatoid Arthritis is a chronic autoimmune disease characterized by progressive destruction of the small joints as well as other organs and systems. Patients suffering from RA appear to have an increased risk of developing Multiple Myeloma. Chronic immune stimulation tends to induce proliferation of malignant plasma cells leading to development of MGUS and later MM.

We present a single center experience with 5 female patients diagnosed between 2015 and 2016 with plasma cell dyscrasia and RA, with ages ranging from 56 to 78 years. One patient was diagnosed with MGUS, 3 patients had MM stages I and II and one had amyloidosis. Only the patient with amyloidosis received hematological treatment. MGUS does not require any specific treatment. The patients with MM did not meet the CRAB criteria. All the patients received treatment for RA.

It is important to decide which illness is more aggressive and to decide to start a treatment only according to the existing guidelines.

Multiple myeloma treatment should be taken in consideration only in the presence of at least one positive CRAB criteria. Corticoid therapy used for RA is beneficial for slowing down the progression of multiple myeloma.

SECTION TRANSFUSION MEDICINE SCIENTIFIC SESSION

FEARS AND CONCERNS REGARDING THE IMPLEMENTATION OF A QUALITY SYSTEM BASED ON “GOOD PRACTICES GUIDELINES” IN BLOOD ESTABLISHMENTS AND HOSPITAL BLOOD BANKS

A. Dobrota¹, G. Hanganu², L. Flor³, C. Botea⁴, A. Necula⁵, V. Halmagi⁶, L. Pacurariu⁷, C. Posea⁸, D. Craciun⁹, V. Hafner¹⁰

¹CRTS Constanta, ²CTS Ploiesti, ³CTS Brasov, ⁴Infoworld, ⁵INHT, ⁶CTS Deva, ⁷CTS Arad, ⁸CTSM Bucuresti, ⁹CTS Buzau, ¹⁰Scoala Europeana de Transfuzie, Milano, Italia

Introduction: Directive 2005/62/EC is setting up minimal requirements regarding standards and specifications for quality systems to be implemented in blood establishments and hospital blood Banks. Guidelines of Good Practices for the implementation of quality systems have been elaborated in order to ensure a high quality and safety level, equivalent in the Community, both for blood and blood components and for plasma derived products. Directive 1214/2016/EC is introducing a binding requirement for MS to provide blood establishments and Hospital Blood Banks with good practice guidelines with regards to standards and specifications for the implementation of quality system; while developing the guidelines, MS should take into consideration the Good Practice Guidelines document drawn by an ad-hoc expert group and published in the 19th edition of the CoE Guide. Romanian Ministry of Health will adopt this document as a mandatory requirement.

Material and method: The Good Practice guidelines have to be transposed and implemented at national level up to 15th of February 2018. It is foreseen to be a difficult process. It is the reason why the authors registered for the educational session have decided to address the main topics from a practical perspective, bringing in their own expertise with regards to the implementation of European standards for quality systems in blood transfusion services. Theoretical and practical lectures regarding general principles for the implementation of a quality system, management of critical equipments, qualification and validation of facilities, equipments, systems, software, reagents, critical analysis of the outcomes of quality control of blood components performed in different blood establishments, as well as the impact of the new regulation on patients' safety will be provided during the session.

Results: The authors expect an interactive session, allowing participants to interfere with the lecturers and Exchange opinion and experiences from practice.

Conclusions: The implementation of the new requirements foreseen by the Good Practice Guidelines document is a challenge for responsible persons in Blood establishments and Hospital Blood Banks. The implementation process might be facilitated by the self-selection of an ad-hoc group of experts on different targeted fields which would ensure a collegial and informal support and expertise; regular twin- audits will provide the background for the evaluation of the ongoing process, corrections or improvements. Professional networking will be a must to achieve an equivalent level of quality and safety of blood components, donors, patients and staff at national level.

TRANSFUSION MEDICINE SECTION ORAL PRESENTATIONS SESSION

CENTERS OF DONORS OF HAEMATOPOIETIC STEM CELLS: RECOMMENDATIONS AND REQUIREMENTS FOR A STANDARDIZED PRACTICE

A. Dragomirișteanu, F. Neagu**, M. Popa**, L. E. Grijac**

*NRVDHS, **BTC Bucharest.

One of the objective of World Marrow Donor Association is to establish internationally acceptable recommendations, standards and procedures in the search for unrelated hematopoietic stem cell donors on behalf of patients in need of transplantation.

This paper presents recommendations and procedures for the recruitment of new volunteer donors. The international requirements take into European Directive in the field of blood and tissues and cells transplant and the national legal framework in place.

The requirements for a standardized practice described the following aspects:

1. What is a Hematopoietic Stem Cells Donor Centre
2. Functions and responsibilities
3. The facilities needed to recruit volunteers
4. The expertise and training of personnel involved in hematopoietic stem cells donor recruitment
5. The management of the volunteer donor file and the donors' data

THE HLA LABORATORY IN TRANSFUSION MEDICINE

M. Duțescu, L. Ulea, O. Toma, O. Șerban, R. Caisân

NITH

HLA, the major histocompatibility system in transplantation of organs and tissues has applicability in transfusion medicine. Platelet transfusion is one of the main beneficiaries of testing for patients' immunization against the HLA antigens and, less frequently, against the specific thrombocyte antigens. About 30% of multiply transfused patients, mainly patients with haematological malignancies, have antibodies against HLA class I antigens. In routine, patients should be tested for HLA class I antigens and also screened for anti-HLA class I antibodies and anti-platelet specific antibodies. Techniques used are DNA testing techniques - molecular biology SSP/SSO and techniques for antibody identification using LUMINEX technology. The administration of tested / compatible platelet concentrates could prevent allo-immunization in patients where the need for sustained transfusion support is predictable. Also, in allo-immunized patients, it could avoid ineffective platelet transfusions by avoiding the HLA antigens to which the patients are allo-immunised. A second important area is the investigation of severe TRALI-type adverse reactions following the laboratory specific protocol. In these cases, establishing a correct diagnosis involves corroborating clinical data with test results for HLA and HNA allo-antibodies and antigens testing, both in the patient and in all the donors involved. Other areas are: Investigation of post-transfusion non-haemolytic febrile reactions by detecting the patient's class I and II antibodies; the investigation of post-transfusion purple-type reactions by testing anti-platelet specific allo-immunization in patient's sera together with testing the thrombocyte specific antigens, in both patient and donor; the investigation of a severe post-transfusion reaction GVHD type associated with transfusion by testing HLA class I and II antigens both in the patient and the donors involved.

THE NATIONAL REGISTER OF MAJOR THALASSAEMIA -IMPORTANCE AND PERSPECTIVES

F. Vlădăreanu, M.D.Voicu, L. Nițu, C.I. Calotă

NITH

The National Register of Major Thalassaemia is a database of patients with major thalassaemia in Romania that collects information from different centers that have in evidence and treatment all these patients. The

definition of the World Health Organization on the Patient Register refers to a series of documents that contain information about certain individuals, gathered in a systematic and comprehensive manner to serve predetermined scientific, clinical and policy objectives. It does not interest always the amount of data collected, which may be minimal or more extensive, but rather the continuity of the records. Therefore, the Talasemia National Register is an electronic application, an organized system for collecting, storing, withdrawing, analyzing and disseminating information about this pathology; it includes personal, demographic, age, gender, home, laboratory diagnostic data, chelating and transfusion treatment, and a summary of biological data.

PROBLEMS ENCOUNTERED WITH RH DETECTION IN CASE OF DONOR X (CASE STUDY)

A. Zagrean

BTC Bucharest

Introduction: Detection of Rh factor is a particularly important criterion in blood donor assays. The presence of weaker Rh D variants, more difficult to identify, require special differentiation methods. More frequent use of monoclonal antibodies from different cell lines can create problems in the interpretation, especially in the case of weak variants.

Material/Method: Routine analyzes were performed using the monoclonal anti-D (monoBlend) monoclonal reagent on plate and micrometode on the Ortho Workstation Semiutomatic Line with Ortho Bio Vue ABO / D and Semiautomatic Line DiaMed with DiaClon ABO / Rh for patients and ID cards Coombs Anti IgG and DiaClon Anti D for D weak used for confirmation of Rh negative, partial D and D weak variants.

Results:

Case nr.1: A 45-year-old donor, the mother of a 4-year-old child, blood group O, Rh positively presented DAI positive. Investigations have been shown to present a weak D antigen that has been immunized after pregnancy.

Case nr.2: An donor X at the age of 51-year-old came to the CTS on may. Known as group A, Rh positive will show on the macrometode (plate agglutination) : 3+ and on micrometode on the Ortho BioVue cards : 2-3 + and ID DiaMed cards : 3+ At the Coombs Test micrometode with serum for D weak the result will be surprisingly negative!

Conclusions: The results of the study illustrate there are still difficulties in accurately establishing weak Factor D variants and the PCR method would be very useful.

EFICIENT SOLUTIONS IN THE IMMUNOHEMATOLOGY LABORATORY OFFERED BY SWING TWIN SAMPLER AND SAXO FOR THE BIO RAD ID-CARDS

A. Zagrean

BTC Bucharest

Introduction: Laboratory automation with high-performance equipment offers greater efficiency, but also greater standardization of operations and secure data transmission.

Material/method: The Swing Twin Sampler pipette system in gel or microplate cartridges is the means to ensure rapid, standardized and laboratory-controlled pipetting.

The system has the ability to connect to the Bio-Rad ID cards or microplate readers, which allows for a configuration tailored to the needs of the immunohematology lab

The Saxo ID II system is designed as a mixed system for determinations Immunohematological, which allows centrifuging and reading of 24 ID Diamed gel cards simultaneous.

Results: A number of 100 samples tested for ABO, Rh, Rh, DAI and the compatibility test were processed for 2 months in parallel with the usual manual methods. The results turned out to be in line. Some difficulties have been encountered in identifying tubes from different hospitals and having different bar codes.

Conclusions: Insufficient time has not allowed an evaluation but a test of the new device that has proven "friendly" and of great help. This instruments will not replace the lab technician but just helps his works.

MANAGEMENT OF BLOOD DONORS WITH POSITIVE SCREENING FOR ANTI-ERYTHROCYTES IRREGULAR ANTIBODIES

M. Niculescu, A. Dobrotă

*BTC Constanța

Introduction: Administration of whole blood or blood components obtained from blood donors with irregular antibodies to red cells antigens may represent a risk for severe adverse haemolytic reactions. That is why mandatory screening for anti-erythrocytes irregular antibodies is foreseen by the national testing algorithm for blood donors and donations. A positive result requires antibody identification. Decision regarding the release of corresponding blood components for clinical use is taken based on antibody specificity and the type of blood component.

Material and method: the paper introduce the BE of Constanta policy with regards to the management of blood donors and donations with positive screening for anti-erythrocytes irregular antibodies, the decision algorithm for the outcome of the respective blood components, as well as the measures taken with regards to donors' eligibility. Analysis of information provided by the BE database is done to estimate the impact of the current policy on donors' pool and blood supply, for 2016-2017.

Results: Results of screening for irregular antibodies, specificities identified and decision measures based on risk assesment are presented.

Conclusions: Given the absence of a national reference laboratory for immunohaematology to guide decision –making in BEs for the situation adressed and the lack of a common approach at national level, each BE has to establish its own policy for decision-making with regards to release of blood components with irregular antibodies for clinical use. Risk assesment for patients receiving whole blood or blood components obtained from donations with positive screening for irregular antibodies should be done each time and be the basis of their release or discharge. Risk assesment results and decision taken should be documented; it is adviceble for this this critical process to be under the responsible person responsibility.

THE IMPORTANCE OF THE INTRODUCTION OF THE STRAITGHT FORWARD COOMBS TESTS AS PART OF THE USUAL CONTROL PROTOCOL FOR THE IMUNOHEMATOLOGICAL TESTING OF THE BLOOD DONORS

C. Roșu, E. Savuly, L. Florea, M. Stoian

BTC Brașov

Introduction: The imunoheematological tests are following to qualify both the donors as well as to assure the compatibility of the blood components with the receivers.

The imunoheematological testings done in complet according with the established testing algorithms, adapted to every testing group blood donors, patients with transfusion indicated treatments, pragnant women,confiements after birth, new born babies, together with the reactives and the high end quality equipment has as a by product the incresed safety of the transfusional process.

If we are reffering strictly to the blood donors, in order to insure the transfusional safety, at CTS Brasov are applied the testing imunoheematological algoritms to day, completly both in the pre blood donation process as well as the post donation procedures- the imonoheematological laboratory and the relesing of the blood found in quarentine products.

All these been said , in order to resolve some difficult cases of donors types the use of the Coombs direct test was needed to be applied so that the determination could have been proved.

The case study: In order to determine the relevance of the Coombs direct testing there are analized four cases from wich two are done through Coombs direct testing TCD-positive and the detecting of the iregular antibodies DAI-negative and the other two had TCD + DAI - positive.

Conclusion: The studied cases, done through the TCD testing, showed that: the outlaining of the sensitization of erythrocytes done by the antibodies or the complement in AHAI; the detection of the haemolytic reactions through the use of medicine, when the erythrocytes are also sensitized.

The introduction of TCD in the imunoheematological testing algoritm for the blood donors ensure a higher degree of transfusional safety.

THE IMPORTANCE OF RESEARCH IRREGULAR ERYTHROCYTE ANTIBODIES FOR PREGNANT RHD POSITIVE WITH TRANSFUSION HISTORY

C. Zdrengea, A. Sime

BTC Cluj

Introduction. In the legislation of Health Ministry, the transfusion of labile blood components states that the management of these components for women up to age of 45 years, must comply with blood group ABO and Rhesus D and phenotype Rhesus / Kell. Of the five Rhesus antigens important in transfusion (D, C, c, E, e) the powerest immunogen is the D antigen followed by c antigen. These antigens that can get by transfusion or pregnancy in the blood circulation may result in the synthesis of antibodies specific. When multiparous women or who have received blood transfusions in their history, may have present in the blood irregular erythrocyte antibodies. Class IgG immunoglobulins, which cross the placental barrier and triggers the disease, hemolytic of the newborn, when the red cells of the fetus antigen is present by filiation paternal.

Material and methods. Case investigated in Imunohematological laboratory of BTC Cluj studies of a newborn and his mother, from Gynecology Clinic "D.Stanca" in Cluj-Napoca. Newborn diagnose was congenital anemia, hyperbilirubinemia and hepatosplenomegaly. Imunohematological tests follows the protocol for newborns and confinement after birth and were carried out with the gel micromethod hemagglutination (DiaMed equipment). CC postpartum female, aged 30 years old, gesture III blood group A +, C +c- E -e+ K- and newborn CT blood group A +, C-c+E- e + K-. The newborn has a four direct Coombs test, IgG and anti-c 1/256 titer. Based on biological parameters evolution newborn within 24 hours postpartum and test results submitted BTC, neonatolog decides exsanguino-transfusion, which along with other therapeutic measures to balance the newborn.

Results. CC resulting from medical history revealed that she was transfused in history, following a car accident in major emergencies with several units of red cells a RHD negative. Comparing the results maternal and newborn revealed the cause of the hemolytic disease with anti-c from the mother (pre-existence of pregnancy due to transfusion), which were fixed on c antigen present on newborn's erythrocytes and destroying them. In the selection of blood for exsanguino-transfusion, take account the maternal antibodies, so it was made compatible with the mother's serum unit of blood A +, C+ c- E- e +, K-, namely iso-group ABO / RHD and phenotype RH / K of the newborn.

Conclusion. Research findings erythrocyte irregular antibodies should be compulsory not only for pregnant RHD negative but also for the pregnant with positive RHD, especially if there is a history of its transfusion.

POST-TRANSFUSION IMMUNIZATION WITH ANTI-D ANTIBODY

G. Hanganu, D. Gheorghe, M. Catană, M. Coman, E. Raduță, I. Neagu, F. Mihai, D. Raduță

BTC Ploiești

Introduction . Transfusion therapy is often essential and life-saving therapy for many patients. However, the risks associated with transfusion should not be neglected and should be assessed when deciding whether to administer a blood product. Risk-versus-benefit assessment for the patient must be the preoccupation of the prescribing physician. Availability in blood products that covers all blood groups in the ABO and Rh systems should be a continuing concern of Transfusion Units and Transfusion Centers to avoid unfortunate and irreversible situations for the patient as in some cases of immunization as in the next case.

Material : Case presentation . Patient P.E. 28 years of age in March 2009 with altered general condition, vaginal bleeding, accentuated pain, abdominal pain in the X-ray surgery department. Diagnosis of the acute abdomen with the suspicion of extruder pregnancy is made. Because there is no gynecology department in X hospital, at the request of the family, the patient is transferred to a hospital in a bigeger city, where there is a gynecology department. In rescue, the symptoms worsen. Arrived at Y. the patient is consulted by the gynecologist who confirms the suspicion of ectopic pregnancy and decides the surgery. Because the intervention was timed and hemorrhage was important and very high intra-operative bleeding, the patient's hemoglobin reached 6.0 g / dl. The patient's blood picture shows Leucocyte 25000 / mmc, Platelets 576000.mmc, Hb 6.0 g / dl, VSH 100 mm / 1h. The doctor first recommends transfusion therapy with 4 units CER same type, same Rh.

Pre-transfusion samples show group O, Rh D negative. Because of the degree of urgency and the impossibility of transfusion timing, the patient gets 1 unit CER O negative (the only one in UTS) during the surgery and then 3 units O positive. The next day he gets another 2 units CER positive. It is surgically cured

externally, over 7 days.

On the occasion of a blood donation campaign, P.E. is presenting to give blood. In the questionnaire and in the medical interview, it signals the existence of past transfusions. It is temporarily rejected for hemoglobin 11.5 g/dl at the time of presentation, but blood samples are collected only for the study of post-transfusion immunization.

CAI are performed on Bio -Vue cassettes, with 3 ficyn erythrocyte panel, positive result. The antibody titers were identified by doing the batch dilutions: 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1 / 256, 1/512, 1/1024, 1/2048, 1/4096, 1/8192, 1/16384, 1/32786, 1/65536, 1/131072.

The dilutions are tested and the last positive reaction dilution is 1/131072.

Conclusion: Emergency blood transfusion saves the patient, but in situations where ABO and factor D group compatibility cannot be respected, the immunological impact is dramatic. Prescribing physicians should always balance the risk versus patient benefit, and UTS should have available enough stock of Rh negative erythrocyte.

BLOOD DONOR CLINICAL AND LABORATORY EXAM - ESSENTIAL ROLE IN THE ENHANCEMENT OF TRANSFUSION SECURITY AND SAFETY

F. Neagu, A. Olteanu-Pană

BTC Bucharest

The Good Practice Guide in the Transfusion Area describes the principles on which the quality of work carried out in blood transfusion centers should be based.

As a general principle, the responsibility for the quality of these activities lies with all persons who carry out and engage in the processes characteristic to the transfusion centers.

Transfusion Safety at the Blood Transfusion Center level is achieved starting with the promotion of voluntary and unpaid donations, continuing with the information to be provided to potential donors, medical assessment with donor eligibility, pre and post donation testing, processing blood components and storing them until dispatch to hospitals.

At the Bucharest Blood Transfusion Center, medical evaluation is performed by doctors according to the requirements of Directive 2005/62 / EC.

Laboratory pre-donation tests are another important element for determining eligibility for donation and for assessing the rest period between two donations, personalized for each individual. Based on the results of these tests, recommendations are also made for the nutritional diet or physical effort, the need for additional testing, until the next donation session.

It becomes absolutely necessary to harmonize and implement procedures for determining eligibility for blood donation, procedures to be respected in all blood transfusion centers in the country by all those responsible in these centers.

BLOOD DONOR SIDE EFFECTS FROM BTC BUZĂU AND BTC PLOIEȘTI

***G. Hanganu, *D. Crăciun, *B. Dragomir, *D. Gheorghe, *A. Sbarcea, *M. Catană, *M. Coman,**

***E. Raduță, *I. Neagu, *F. Mihai, *D. Raduță**

***BTC Ploiești, **BTC Buzău,**

Introduction. Blood donors normally tolerate donation very well, but occasional side effects of variable severity may occur during or at the end of the donation. The adverse reactions that occur to donors are local and systemic. It is important to know these reactions and to do our best to avoid or prevent them.

Material and method. The study was done on the donors presented at CTS Ploiesti, CTS Buzau in the first six months of the year that developed adverse reactions and aimed at identifying the causes that caused these reactions, the profile of the donor prone to developing adverse reactions with the aim to find the ways to prevent similar problems later.

The purpose of this study was to estimate the frequency and type of adverse events, differentiating the mild disturbances from the more severe reactions and measuring the recovery time of the donor's wellbeing. In this way it is possible to monitor and improve the donation halls and the surrounding environment. The most common are local reactions and have a particular impact on the donor. Blood extravasation usually occurs due to incorrect needle insertion during venous puncture, but is often caused by the donor's rush to stop compression of

the puncture site. Pain, hyperemia and edema may develop at the site of extravasation.

Systemic responses, unlike local reactions, have a completely undesirable impact on both the donor himself and the other donors present in the donation room. In most cases, these are vasovagal reactions that can be triggered by puncture pain, and more by the emotional impact, the donor being impressed by his blood, or by another donor who has been harmed, or by anxiety and malaise, tension associated with donation, etc.

Systemic responses can occur in the first milliliters donated, after a relevant amount, at the end of the donation, or after a relative time, when there is an undesirable possibility that the donor has left the transfusion center, and fall, this reaction may be accompanied of a trauma. Palpitations, sweating, dizziness, gastrointestinal disorders, hypotension and bradycardia often occur. The therapeutic intervention should be rapid; otherwise the vasovagal reaction will progress to syncope, of varying severity, which may be complicated by the occurrence of tonic-clonic muscle spasms, accompanied by loss of control of the sphincters. Systemic reactions may occur during total blood donation or during apheresis procedures.

Conclusions. Investigating adverse reactions observed, their periodic analysis can bring important information for blood donation management. Reducing the number of side effects has a beneficial effect on donors, which can be much easier, loyal. Robust implementation and adherence to a set of rules governing the behavior of staff and improving the quality of interventions to tackle adverse outbreaks as quickly as possible is mandatory.

ZIKA VIRUS, A NEW CHALLENGE IN TRANSFUSION THERAPY

G. Hanganu, B. Dragomir, D. Gheorghe, M. Catană, M. Coman, A. Sbarcea, E. Raduță, I. Neagu, F. Mihai, D. Raduță

BTC Ploiești

Introduction. The Zika virus was first identified in 1947 in the Rhesus monkeys in the Zika forest in Uganda, and the first human cases were reported in 1952 in Uganda and Tanzania. The main vector is mosquito. Zika virus is part of the Flaviviridae family; the main route of transmission is through *Aedes aegypti*.

Clinical data for Zika virus infection: rash and / or fever and at least one of the following symptoms: arthralgia or arthritis or conjunctivitis (non-purulent / hyperemic) or myalgia, newborn with microcephaly born to the mother meeting the epidemiological criteria who has signs and symptoms of neurological syndrome for Guillain Barre syndrome, who presented a history of rash and / or fever and at least one of the symptoms: arthralgia, arthritis or hyperemic conjunctivitis or myalgia.

Laboratory Criteria: Detection of Zika IgM specific antibodies in serum, or for confirmed case: detection of viral DNA from a sample harvested in clinical context, viral Ag detection in clinical context. Zika virus isolation in clinical context; Detection of IgM specific antibodies in a serum sample and confirmation by neutralization; 4-fold seroconversion of Zika specific antibodies.

Viremia is short, allowing viral detection by molecular biology in the blood within the first 5 days of onset of symptoms. The duration and level of viraemia in asymptomatic individuals is still unknown. Since the viral level decreases over time, a negative PCR test performed on a serum sample taken 5-7 days after the onset of symptoms cannot rule out the infection, and therefore serological tests should be considered. Specific IgM-type antibodies can be detected by ELISA or immunofluorescence reactions within 4-5 days of onset of symptoms. IgM specific antibodies to flavivirus can be detected over a period of 2-3 months after onset, sometimes more.

Diagnosis of recent infection can be sustained by seroconversion or a 4-fold increase in Zika specific antibody titer in serums. Since there is an important rate of cross-reactions of IgM / IgG type G antibodies with other flaviviruses (Denga, West Nile), it is necessary to perform laboratory tests to confirm Zika virus infection.

Conclusion. Considering these serological diagnostics difficulties for many Denga fever epidemics, Chikungunya viruses that give similar symptoms, which are also transmitted through the mosquito sting, and which can also be transmitted through blood products, rejection measures Donors coming from affected areas or traveling in these areas must be implemented. Also tests to ensure that blood products are safe must be taken. DNA tests are insufficient given the short period of viraemia. A rigorous selection of donors based on epidemiological data may be useful. Avoiding transfusion as much as possible with the risk-benefit balance for the patient remains a corollary for the prescribing physician.

EVALUATION OF THE YIELD OF COMBINATION ANTIGEN-ANTIBODY TESTS IN SCREENING BLOOD DONATIONS FOR HIV AND HCV

A. Necula
NITH

Background: Continuous improvement of technologies for identifying HIV and HCV infections, from those based exclusively on antibody detection to those for nucleic acid detection, was mainly aimed at reducing the serological window for the detection of acute/recent and chronic silent infections, which generate the residual risk of transfusion transmitted HIV and HCV. Combined tests which detect specific antibodies and antigens were developed as an alternative to nucleic acid testing (NAT). Lack of NAT screening of blood donations, conducted to introduction of combined tests in Romania, starting with 2002 for HIV-1 and 2006 for HCV. We present here an evaluation of the yield of combined tests in screening blood donations, their contribution at reducing the residual risk for transfusion transmitted HIV and HCV infections, as well as the limits of this technology in antiviral safety of blood donations..

Methods: The confirmed HIV-1 and HCV cases registered throughout 2006-2016 and 2010-2016 respectively were reviewed. Recent infections were identified according to the confirmation algorithm which includes a second-line Ag-Ab combined immunoassay and a LIA type immunoblot. Discrimination between antigen-antibody reactivity was performed with a supplemental test for HIV-1 p24 antigen and an anti-HCV test. The available samples received for confirmation and repository samples were retrospectively tested for viral RNA. The yield of combined tests was assessed by the percent of samples with detectable RNA, exclusively positive for HIV-1 p24 Ag and negative for anti-HCV antibodies.

Results: 6/371 first time blood donors (FTBD) and 4/128 repeat blood donors (RBD) were only HIV-1 p24 Ag positive. These cases represent 30% and 11% of the recent infection cases identified in the two donor categories respectively. Additional 6 HIV-1 RNA positive cases were detected among the repository samples derived from the previous seronegative donations from positive RBD. Similarly for HCV, 5/1408 cases among FTBD and 4/29 cases among RBD were only detected by the HCV core antigen, accounting for 0.36% and 13.8% of all confirmed cases in the two donor categories respectively. During the look-back investigations 2 additional seronegative and HCV RNA positive repository samples were identified. Another seronegative and HCV RNA positive case was detected in one FTBD with an elevated ALT value.

Conclusions: Apparently the overall yield of combined tests is more important for HIV-1 (2%) infections as compared to HCV (0.63%). Screening of blood donations with combined tests yielded the additional detection of 10 cases of HIV-1 infection and 9 cases of HCV infection, preventing the transmission of these viruses by transfusion. Taking into account the local epidemiological context and the reduction of window period assigned to combined tests it would be estimated that their use might have contributed to the reduction of the residual risk by a factor of 1.6 for HIV-1 and 2.7 for HCV, as compared to previous tests. Introduction of NAT screening might further reduce the residual risk by a factor of 1.6 for HIV-1 and 3.0 for HCV, as compared to combined tests.

PREVALENCE OF ANTI-HBc ANTIBODIES AMONG BLOOD DONORS WITH ELEVATED ALT LEVELS

*A. Necula**, *A. Popescu**, *I. Răchită***, *M. Hoinărescu***

*NITH, **BTC Bucharest

BACKGROUND: Presence of anti-HBc antibodies, without HBsAg, is a characteristic of past HBV infection, but can also be found in the second negative window with respect to HBsAg, at the end of acute infection before anti-HBs antibodies are elicited, or in occult HBV (OBI) infection in association with detectable viremia. Since the HBsAg carrier state represents up to 10% of HBV infections, anti-HBc prevalences supplements the data on the real spread of HBV in a given population. Previously we reported for first time blood donors (FTBD) in Bucharest, anti-HBc prevalences of 37% in 2001 and 23% in period 2006-2009. At the time no difference was recorded between unselected FTBD and those with elevated ALT levels. The present report is an update on HBV exposure markers in FTBD with elevated ALT values during 2010-2016.

METHODS: During the period under consideration, in Bucharest Blood Transfusion Center, 5862 donations from FTBD were reported with abnormal ALT values, negative for HBsAg and anti-HCV. The blood units were

discarded and sent for supplemental testing which included second line screening tests for HBsAg and anti-HCV, anti-HBc and anti-HBs. A three months follow up for was recommended for cases with elevated ALT, to cover for a potential negative-window infection with HBV and/or HCV.

RESULTS: The global prevalence of anti-HBc antibodies was 15.2%, ranging from 20.7% in 2010 to 10.3% in 2016. The proportion of isolated anti-HBc cases, which can include potential recent infections or OBI, and of those associated with anti-HBs antibodies did not significantly differ over time, remaining around 18% and 82% respectively. In the meanwhile an important decrease of carrier state was registered in the overall population of blood donors, from 2.57% HBsAg in 2010 to 1.24% in 2016.

Significant differences in anti-HBc prevalence were evidenced between age groups, with extreme values for those over 45 (29.6%) and those under 25 years old (2.67%) ($p < 0.0001$), but variation within the same age group was not significant over time.

CONCLUSIONS: Since other demographic data are not available, except for age and sex, we cannot associate this decreasing trend of carrier state and past HBV infection among this category of FTBD but with the general decline of HBV infection prevalence in younger generations, as a result of implementation of prevention programs, mainly with specific vaccination, but also with donor selection process improvements. This decreasing trend has a direct and positive influence on the reduction of the residual risk of transfusion transmitted HBV infection. Extrapolation of these conclusions on all blood donors has to be validated in an investigation on unselected donors.

HARVEST THROMBOCYTE CONCENTRATE WITH TRIMAACCEL DEVICE

E. Negoia

BTC Bucharest

Introduction: The present study analyses particularities of donors and the apheresis procedure using TRIMA Accel V6.

Aim: Knowledge of collection procedure of platelet concentrate by TRIMA Accel and the donor's selection criteria to donate on this automated system.

Material and method: The study group consisted in 25 donors with repeated platelet donation by apheresis, respectively 215 apheresis platelets collections in a 12 month interval.

90 apheresis platelets collections were performed using TRIMA Accel separator and 125 collection using Haemonetics MCS+.

The following parameters were analyzed: donor characteristics – age, height, weight, pre-donation platelets count, haematocrit and also procedure characteristics – duration, volume of processed blood, needed volume of anticoagulant, and estimated platelet concentrate collected.

Results: In the study group, 11 donors (44%) chose to donate at both instruments, Trima and Haemonetics, 5 donors (20%) preferred only Trima system and 9 donors (36%) preferred Haemonetics system.

Blood collection mean time was 37,7 minutes, mean processed blood volume was 1812,5 ml and mean platelet concentration was $2,13 \times 10^{11}$.

Conclusions: Selection of donors for apheresis platelet collection using TRIMA Accel should fulfill certain clinical and biological criteria.

CLINICAL INDICATIONS FOR IRRADIATED BLOOD COMPONENTS

C. Posea, R. Luciu*, A. Bălan*, M. Dobreanu**, D. Goşa**

*BTC Bucharest, **NITH

The irradiated cellular blood components are indicated in order to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) in susceptible patient. The risk to develop TA-GVHD depends on the number and viability of lymphocytes in the blood components, the recipient's immune system and the degree of HLA donor-patient disparity. Blood components can be irradiated using either gamma radiation or X-rays.

As TA-GVHD is a lethal complication of transfusion is necessary to identify at-risk patients and to elaborate national guidelines on the use of irradiated blood components in order to provide healthcare professionals.

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND PLASMA EXCHANGE

G. Hanganu, B. Dragomir, D. Gheorghe, M. Catană, M. Coman, E. Raduță, I. Neagu, F. Mihai, D. Raduță
BTC Ploiești

Introduction. The therapeutic exchange of plasma is a medical procedure that has been increasingly used lately, the medical procedure involving increased PPC consumption. Frozen fresh plasma is used in the therapeutic exchange, especially in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasma therapeutic exchange is only indicated in situations where the benefit to the patient is obviously to be balanced against the risks associated with therapeutic apheresis. The disease is either acquired (autoimmune), or congenital deficiency of von Willebrand factor. Most cases of the disease arise by inhibiting the ADAMTS13 enzyme, a protease responsible for cleavage of von Willebrand factor multimers, in smaller units. Plasma therapeutically, using PPC to replace ADAMTS13, is the treatment of choice and should be started as soon as possible after the diagnosis is suspected, ideally within 4-8 hours, the time to initiate treatment is very important.

Material: Case presentation. A 30-year-old patient is brought to the UPU with altered general condition after an episode of loss of consciousness, with no signs of neurological focus, with normal neurological examination, febrile syndrome, left thoracic bumps, limb purpura lower. Emergency analyzes show moderate anemia and severe thrombocytopenia, elevated LDH, elevated creatinine and transaminases. Considering the clinical and para-clinical examination, coupled with the psychomotor agitation that requires deep sedation, the suspicion of PTT is lifted and urgently transferred to ATI for further investigation and initiation of treatment. The suspicious diagnosis is confirmed. The patient exhibits pale yellow icteric skin is febrile, 38.5 C, cutaneous hemorrhagic syndrome without organomegaly, without peripheral adenopathy, normal pulmonary. Hematologic findings: Hemoglobin - Hb 7.2g / dl, reticulocytes -3.18%, peripheral blood smear - poikilocytosis, schizocytes, microsferocytes, reactive lymphocytes, erythroblasts 4/100 elements, LDH = 129UI / L, Tbil = 1.6 Thrombocytes = 9000 / mmc, amylase = 125U / L, TGP = 65 U / L, creatinine = 1.53 mg / dl, uric acid = 8.4 mg / dL without inflammatory biological syndrome, Hematuria and proteinuria, CID. Viral markers show Ag HBs negative, HCV negative, HIV ag / ac = positive. Dosage of the ADAMTS 13 enzyme confirms the diagnosis. Confirm the diagnosis of PTT and initiate it with PPC, CER, corticotherapy, and antibiotherapy, and hydration. PEX therapy is initiated, which results in favorable progression. There are 7 sessions with PEX with 20-22 PPC, daily, corticotherapy, CER, 4 units, antibiotherapy, anti-aging therapy, PPC 3U / day simultaneously with PEX and the patient's condition improves clinically And Para clinic.

Conclusions. Since one of the most important indications of the therapeutic apheresis is thrombocytopenic thrombotic purpura, the disease to be treated in 4-6 hours, this being a medical emergency, there must necessarily be a sufficient reserve of plasma in any STD.

Taking into account the multitude of indications of therapeutic plasma exchange, increasingly used in hospitals, and the large amount of PPC needed, transfusion centers need to know this need and be permanently prepared with large amounts of Plasma to be able to do To these requests.

ACQUIRED HEMOPHILIA A – TRANSFUSIONAL IMPLICATIONS – A CASE REPORT

A. Alexe, A. Ursachi*, I. Voican**, I. Dumitru*, A.M. Vlădăreanu**, H. Bumbea**

*Transfusion Unit – University Emergency Hospital Bucharest

**Hematology Department – University Emergency Hospital Bucharest

Introduction. Acquired hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by polyclonal IgG autoantibodies direct against factor VIII. AHA is more frequent in the elderly, being associated with autoimmune disease and malignant disorders, and in the rest of cases considered idiopathic. Patients with AHA have a high risk of severe, life threatening hemorrhages, thus rapid diagnosis and transfusional support need to be provided.

Case report. A 81 year old male diagnosed with arterial hypertension receiving treatment with methyl dopa presented to the emergency department for deglutition & speech disorders and the physical examination revealed a floor of the mouth hematoma which extended to the tongue base. The patient also presented macroscopic hematuria for 1 week. The complete blood count revealed – WBC 8900/μL, PLT 214 000/μL, Hg 10.3 g/dL, the coagulation assays revealed a prolonged aPTT 101.3 sec (range: 28.9–38.1 sec), a PT value of 85% (range: 70-120%) with a slightly elevated INR 1.15 (range: 0.9-1.1). The patient was diagnosed with AHA based

on supplemental coagulation assays – FVIII activity – 3-5% and FVIII inhibitor determination – 7U Bethesda. The patient furtherer presented abdominal pain with a fall in Hg level – from 9 to 6.7 g/dL, the patient being diagnosed with a retroperitoneal hematoma. The patient received FVIIa recombinant therapy, transfusion therapy, and immunosuppression therapy with methylprednisolone puls-therapy and azathioprine. In the immunohematological laboratory, in order to provide transfusion therapy, difficulties were encountered while blood typing and phenotype determination, also the patient showed positive irregular antibodies and positive direct antiglobuline test. Further teste were necessary – washed erythrocytes and serial dillutions – in order to provide crossmatched blood products.

Conclusions. Acquired hemophilia A is a rare autoimmune disease which is frequently associated with life-threatening hemorrhages, requiring fast ABO/Rh typing and fast crossmatched blood products identification in order to provide vital transfusion therapy. Due to the presence of polyclonal autoantibodies supplemental tests are required in these cases for ABO/Rh typing and blood products crossmatching. The rapid diagnosis and complication management is critical for patient with AHA, which requires a tight collaboration between clinical physicians and immunohematology physicians.

ANEMIC SYNDROME IN TEEN – AGERS – CASES OF THE NATIONAL TRANSFUSION HAEMATOLOGY INSTITUTE

I. Constantinescu, F. Vlădăreanu, M. D. Voicu, V. Glăvan
NITH

Introduction: Adolescence is a difficult age, that can involve various medical conditions. That's why we have tried to draw a few features of anemia at this age.

Material and method: We have studied patients aged between 11 and 19 years that attended the Laboratory of Haematological Diagnosis during one year (June 2016 – June 2017). In these patients, we have performed : total blood count, with peripheral blood smear; serum iron, TIBC and saturation coefficient (CS); serum ferritin; haemoglobin electrophoresis; osmotic fragility.

Results: Out of 5000 patients that attended the Laboratory of Haematology Diagnosis in the period mentioned above – 337 were teen-agers, aged between 11 and 19 years (6,74%); 283 of them (83,4%) had various types of anaemia and only 54 came for other haematological conditions. We have noticed a female prevalence (174 girls – 61,44% vs 109 boys – 38,56%).

According to the severity of the anaemia, we have encountered:

- 191 cases (67,49%) – mild anaemias with Hb >10 g/dl
- 85 cases (30,03%) – average anaemias with Hb between 8-10 g/dl
- Only 7 cases (2,47%) – severe anaemias with Hb <8 g/dl (all these 7 cases being iron – deficiency).

According to the etiology, we have established the following types:

1. iron – deficiency anaemia – 88 cases (31.09%), with a female prevalence (81 girls and 7 boys); the causes of iron – deficiency were: rapid growth; metrorrhagia (in girls); food deficiencies; presence of *Helicobacter pylori* – very frequent in children and teen-agers.

2. thalassaemia minor and variants : 161 cases of beta-thalassaemia minor, 6 cases of alpha-thalassaemia minor, 4 cases of haemoglobinopathy Lepore – totally 171 cases (60,42%) - 83 girls and 88 boys. These cases were either newly-diagnosed thalassaemias, or cases diagnosed in early childhood that we surveyed every year. Frequently, we have noticed a decrease of the haemoglobin level with 1-2 g/dl compared to the values of the previous year; we explain this decrease either by iron-deficiency, or by a more intense haemolysis, triggered by emotional factors or by overwork at school.

3. hereditary spherocytosis -15 cases (5,30%)

4. other anaemias – 9 cases (3,18%) – other types of haemolytic anaemias, vitamins deficiencies, “para-inflammatory” anaemias.

Conclusions : Anaemia is frequent in teen-agers. There is a female prevalence (general prevalence and also in the iron-deficiency group of anaemias). In teen-agers, an anaemia previously diagnosed might become more severe.

EVOLUTION OF COMPLIANCE WITH IRON CHELATION THERAPY IN PATIENTS WITH MAJOR THALASSAEMIA IN 8 YEARS AFTER THE INTRODUCTION OF ORAL IRON CHELATOR – NITH EXPERIENCE

F. Vlădăreanu, M.D.Voicu, L. Nițu, C.I. Calotă

NITH

Introduction: Regular transfusions and iron chelation therapy are the basic treatment for major thalassaemia. Progressive iron accumulation secondary of chronic transfusions leads to multiple organ failure.

Compliance with iron chelation therapy is defined as the way in which patient behavior coincides with physician's prescription, namely with the scheme that includes the dose of chelator and the mode of administration.

Purpose: Analysis of factors that influence compliance in iron chelation therapy.

Material and Method: The study group includes 95 patients with major thalassaemia registered in INHT in transfusion and chronic chelation. There are 91 patients in the oral chelator regimen of Deferasirox at doses ranging from 500mg / day to 2500mg / day based on weight, transfusion requirements and iron loading, and 4 patients in Deferoxamine injectable chelator therapy at 2000mg / day . The iron loading monitoring and iron chelation treatment efficiency was performed by periodic (quarterly) determination of serum ferritin, and for a number of 50 patients by imaging methods (Ferriscan).

Results: In a previous study of patient compliance with an injectable chelator, conducted in 2006, approximately in the same group of patients was 71%. By introducing oral chelation therapy in 2008, indices of compliance have been progressively improved, mainly due to the disappearance of the chelator administration factors (injection site pain, restriction of activities, time consuming process) and those psychological (affecting social and family relationships). Access to iron overload imaging methods allowed for a more accurate assessment of the actual level of iron deposits by giving the clinician the opportunity to adjust the dose and, on the other hand, the patient to become aware of the effects of iron overload and motivate him to adhere to treatment.

Conclusions: A good compliance with chelating treatment provides long-term survival, a significant reduction in iron overload and a good quality of life. Although the introduction of oral chelation therapy has shown improvement in assessed compliance by reducing levels of iron overload and the number and severity of complications, it is very important to identify all aspects / factors involved in increasing compliance and awareness of patients and their families about the benefits of treatment .

PSYCHOLOGICAL ASPECTS IDENTIFIED IN PERSONS WITH THALASSEMIA MAJOR

V. Irimia, F. Onețiu**, C. Mălăescu**, A. Bugner***

*NITH, ** Bucharest

Introduction. Thalassaemia major is a severe and chronic disease, with multiple physical and social restrictions, which may lead to the manifestation of a wide range of adverse emotional effects. The aim of the current study was to investigate, in persons diagnosed with thalassaemia major, the presence or absence of anxious feelings and thoughts, as well as the unconsciously triggered mechanisms of defense, in order to identify how the problematic situation is reassessed and resigned, getting an acceptable sense for this category of people.

Material and methods. The correlative study was performed on a population consisted of 34 patients diagnosed with thalassaemia major that were selected by convenience sampling method. These patients are registered with the NITH "Prof.dr. C.T. Nicolau" Bucharest and they are rhythmically following a transfusion scheme. The theoretical concepts used in our study are associated with anxiety and problem-solving strategies. To test the hypotheses, a 31-item questionnaire was applied to the study participants, in order to assess the anxious feelings and thoughts and to identify the defense mechanisms. Data collection tools include scales from Burns Anxiety Inventory (B.A.I.) and the Defense Mechanisms Inventory developed by Anthony Falikowski (D.M.I.-AF).

Results. The preliminary analysis of responses revealed a relationship between anxiety as ideas and feelings and a part of the defense mechanisms (projection, identification, isolation, denial) in people with thalassaemia major participating to the study.

Conclusions. All somatic disorders cause a range of phenomena and psychological states, which require therapeutic support. Without this support, the patient can develop new symptoms or even a second morbid

condition, caused by his fear of the main disease. The results of this study can be a starting point in awareness of the necessity of sustained and permanently psychological support in patients with thalassemia major, in order to reduce some of the psychosomatic effects developed on the background of their illness and to increase the quality of life of these patients.

THE IMPORTANCE OF THE PSYCHOGENIC FACTOR AND ITS DIFFERENTIATION IN VARIOUS CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE "DONORS' CONSULTATIONS" DEPARTMENT OF BLOOD TRANSFUSION CENTER

L. Corobcean
BTC Bucharest

The psychogenic factor, especially nowadays, has a great influence on humans. Medical and psychological studies have highlighted an interdependence between heart and Psychogenic Factor. Research has led to practical applications in the two specialties, all based on modern thinking with bio-psycho-social orientation in medical practice. Medical research has been carried out on psychosomatic etiopathogenesis of hypertension and ischemic heart disease. On this line, we went to the closer observation and analysis of blood donors in the "Donors' Consultations" Department of Blood Transfusion Center, Bucharest. This highlighted the value and reference in the differentiation of Psychogenic Factor in various cardiovascular diseases through certain approaches. Finding and establishing the correct health of the donor helps to quickly assess and target the patients with cardiovascular diseases or budding patients.

In conclusion, the paperwork is addressed to clinical psychologists and different medical specialities - especially cardiologists, internists and family doctors -, and the general public, which includes a large number of cardiac patients to prevent or stop the installation of a heart disease.

PSYCHOLOGICAL FACTORS INVOLVED IN BLOOD DONATION; ONE-YEAR FOLLOW-UP RESULTS OF THE DONOFORIA STUDY

V. Irimia¹, C. Mălăescu², A. Toiu², F. Onețiu², I. Mierloiu², R. Sfetcu^{2,3}
1NITH; 2RESURSE Association; 3Spiru Haret University

Background: DONOFORIA is a cohort observational study, following-up the participants for a 1-year period, and which is assessing the impact of completing a donation questionnaire on their subsequent donation behavior. In 2016, a 29-item questionnaire based on Theory of Planned Behaviour (TCP) was completed by 1322 participants. Respondents were predominantly women (64.4%), from an urban setting (82.1%), having completed a bachelor or master degree (64.4%), employed (70%) and with a mean age of 32.72 years (SD = 7.97). Among these, 69.1% have never donated blood; 20.8% of them donated once and 10.1% are repeated donors.

Material and methods: In 2017, a second questionnaire was built to evaluate the respondents' donation experience during 1-year period after completing the first questionnaire. The questionnaire was branched out according to the answer given to the first question, consisting of 6 questions for non-donors and 11 questions for those who donated the previous year. Both categories include open questions about reasons why the respondents donated / not donated blood, the key messages a pro-donation campaign should include, and the changes needed in the donation process, in order to increase the donations volume.

Results: Partial analysis of responses highlighted, among the reasons listed by donors: a close person's illness, social responsibility, curiosity or awareness of the blood need in hospitals. Non-donors have predominantly motivations related to a range of health problems (eg: allergies, immunological diseases), to pregnancy and breastfeeding, to the absence of specialized centers in the place of origin or even the absence of other reasons. Approximately 1 in 5 respondents believe that just filling in the questionnaire played a role in the decision to donate blood. The views on the key messages of pro-donation campaigns and the changes needed at the systemic level are different between the two categories of respondents as a level of specificity and complexity, non-donors having more generic suggestions, compared to those who have had at least one donation experience.

Conclusion: Minimal interventions, such as exposure to a donation behavior questionnaire, may have an effect on the donation decision.

RARE BLOOD GROUPS – DONORS WITH RARE BLOOD GROUPS

**C. Bichis, **V. Halmagi, *D. Horvat*

*BTC Hunedoara, **BTC Deva

Background: Besides the important erythrocytic systems, involved in transfusion, pregnancy, genetics, there are a lot of erythrocytic systems included in 11 called rare blood groups. In this category are included rare antigens, private or public systems, HLA, correlated or antigens correlated with HTLA antibodies. It is very difficult to give compatible blood for the recipients with a rare blood group.

Aim: To form a data base of regular donors with various common and rare blood group antigens.

Material, methods:

Regular donors: Extended antigens phenotyping, detection and specificity of irregular antierythrocytic antibodies against a large variety of erythrocytes, genotyping and family studies for rare group.

Blood receivers: With positive antibody tests and compatibility test against large variety of samples extended phenotype, genotyping studies.

Results: There are presented the results in extended antigen phenotyping of a number of regular donors, the frequency of various common or rare antigens combinations, and 2 cases of polytransfused receivers with irregular antierythrocytic antibodies.

Conclusions: The extended erythrocytic phenotyping on a lot of regular donors is very important for the selection of compatible blood in special cases.

NURSES SECTION

ADVERSE EFFECTS DURING AND POST BLOOD DONATION - BTC BUCHAREST EXPERIENCE -

N. Acatrinei, I. Coman, A. Ignat, F. Meliaca

BTC Bucharest

The Council of Europe defines voluntary and unpaid donation as follows: "Donation is considered benevolent and unpaid when a person donates blood, plasma or other cellular components to his or her own desire and receives no payment in cash or other equivalent form."

The definition of blood donation - is the donation of 450-500ml of total blood. Total blood is the venous blood taken from a single donor under aseptic conditions, harvested in an authorized, enclosed container, containing a suitable volume of anticoagulant and preservative solution, sterile and non-pyrogenic.

Recommendations made to donors as blood donation preparation are very important for the successful completion of donation.

Failure to observe the recommendations and hide some illnesses may lead to the development of pathological conditions during and post-donation of blood.

CTS-MB made the classification of possible reactions during and post blood donation

Recommendations on medical conduct in the event of adverse reactions

The goal of medical staff is to reduce the number of unpleasant incidents. This can be done through a rigorous selection, effective communication and careful monitoring of the donor during and post-donation.