

**A XXVI-a CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ DE HEMATOLOGIE CLINICĂ ȘI
MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ
25 – 29 septembrie 2019, SINAIA, HOTEL “INTERNAȚIONAL”**

CUPRINS

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ	3
SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ	3
SESIUNE TRANSPLANT MEDULAR	8
SESIUNE DE COMUNICĂRI	12
SESIUNE POSTERE	25
SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ	50
SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ	50
SESIUNE DE COMUNICĂRI	52
SECȚIUNEA ASISTENTE MEDICALE	77

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ

OBIECTIVELE TERAPIILOR INOVATIVE ÎN LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ.

Anca Roxana Lupu

Spitalul Clinic Colțea, Clinica Hematologie, București

Ghidurile Workshopului Internațional pentru Leucemia Limfocitară Cronică (iw CLL) publicate în anul 2008, au fost recent revizuite, actualizate și completate ținând cont de progresele înregistrate prin descoperirea peisajului genomic al bolii, prin dezvoltarea testelor genetice relevante în privința prognosticului și răspunsului terapeutic și prin investigarea bolii minime reziduale (MRD).

La acestea se adaugă și disponibilitatea crescută în ultimul timp a noilor agenți terapeutici cu eficacitate fără precedent.

Aceste recomandări includ o versiune revizuită a criteriilor de răspuns iwCLL, o actualizare a utilizării statusului MRD pentru evaluarea și profilaxia bolilor virale în timpul menagementului LLC.

Cu toate acestea, nu există răspunsuri 100% complete în niciuna din aceste terapii vizate, așa că va fi foarte interesant să analizăm combinațiile de terapii multiple țintite pentru a vedea dacă putem induce răspuns complet cu MRD negativ în sânge și măduvă și posibilitate de supraviețuire cât mai lungă fără tratament pentru pacienți.

ROLUL ÎMBĂTRÂNIRII HEMATOPOIEZEI ÎN PATOGENEZA HEMOPATIILOR MALIGNE.

G. Oltean

Clinica Medicină Internă 1 – Hematologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie "George Emil Palade" Târgu-Mureș

Îmbătrânirea este un proces fiziologic divers și complex care interesează toate țesuturile și organele. În sistemul hematopoietic, îmbătrânirea se asociază cu o varietate de modificări ale hematopoiezei și imunității și cu o creștere a prevalenței unor boli hematologice (sindroame mieloproliferative, malignități mieloide acute și cronice). Modificările în potențialul hematopoietic afectează măduva osoasă, cu modificări în compoziția nișelor de celule stem hematopoietice (CSH), scăderea celularității, scăderea formării osoase, creșterea adipogenezei, schimbări în matricea extracelulară, alterarea nivelului de chemokine/citokine, precum și a micromediului medular reglator al procesului de auto-reînnoire a CSH. Numărul CSH crește și

apar alterări în distribuția ciclului celular, în răspunsul la leziunile ADN și în expresia genică. Îmbătrânirea hematopoiezei este rezultatul unei selecții clonale, în timp, a nivelului de CSH; se produce o scădere a producției de eritrocite și limfocite și o virare a hematopoiezei spre creșterea cantității de celule mieloide. Această selecție clonală de CSH (hematopoieza clonală) este pusă în legătură cu mecanismul molecular de scurtare a telomerilor și de reglare a metilării ADN. Alterările care apar în procesul de îmbătrânire a micromediului măduvei osoase induc modificări în hematopoieză. Sunt implicați factori intrinseci și extrinseci care acționează asupra mecanismului de reînnoire a CSH și afectează răspunsul acestora la stres. Leziunile ADN și ale genei p53, în cursul procesului de îmbătrânire hematologică, sunt responsabile de mutații genetice care pot duce la dezvoltarea de hemopatii maligne. În acest context, există două căi prin care leziunile ADN influențează și dirijează procesul de îmbătrânire: repararea deficitară a ADN, cu apariția de mutații și aberații cromozomiale, și persistența leziunilor ADN, cu blocarea transcripției și replicării, responsabile de senescența celulară și apoptosis. Ca atare, compartimentul de CSH se reduce, apare degenerarea tisulară, declinul homeostaziei și îmbătrânirea hematopoiezei. Hematopoieza clonală legată de vârstă/îmbătrânire (ARCH) apare în limfocitele B și T (celule ale sistemului imun), precum și în progenitorii CSH. Modificările în compoziția și funcția limfocitelor B și T reprezintă elementul de bază al îmbătrânirii imune. Menținerea homeostaziei limfocitelor B și T periferice de-a lungul vieții este esențială pentru prezervarea competenței imune la vârsta înaintată. ARCH este pusă în legătură cu vârsta cronologică și cu condiții patologice precum inflamația, boli vasculare, mortalitatea canceroasă și un risc crescut de apariție a hemopatiilor maligne. În prezent se caută posibilități de tratare sau prevenire a ARCH și de reversie a CSH îmbătrânite în cadrul unui proces de reîntinerire a acestora. ARCH reprezintă, în unele cazuri, o stare preleucemică. Mutații descrise în ARCH sunt identificate în leucemiile acute mieloide, sindroamele mielodisplazice, leucemia limfocitară cronică și limfoame cu celule T. Anemia la vârstnici are o etiologie complexă incluzând insuficiența medulară, dar și boli cronice renale, deficiențe nutriționale și procese inflamatorii. Reglarea îmbătrânirii și reîntineririi CSH recunoaște intervenția mai multor cauze și mecanisme: capacitate redusă a CSH de repopulare medulară și de homing, cu o mobilitate crescută, tendință spre diferențierea clonală mieloidă, formarea de nișe hipoxice cu un nivel crescut de specii reactive de oxigen (ROS). CSH îmbătrânite pot fi supuse unui proces de reîntinerire prin nutrienți reductori, purjare de ROS, schimbarea polarității, modulare epigenetică și clearance al celulelor senescente. Factori genetici/moleculari pot modula mărimea și funcția rezervei de CSH pe parcursul procesului de îmbătrânire. Alterarea CSH este responsabilă de creșterea instabilității genomice datorată acumulării de leziuni genetice incluzând scurtarea telomerilor și apariția de mutații somatice similare celor constatate în neoplaziile mieloide legate de vârstă. Modificările funcției CSH legate de vârstă sunt cauzate de leziunile genetice care se acumulează, precum și de modificările epigenetice. Acumularea diverselor forme de leziuni ale ADN în compartimentul CSH se produce pe parcursul îmbătrânirii, mutațiile conferind un avantaj de selecție în aceste clone și contribuie la progresia înspre apariția de hemopatii maligne. Există un avantaj de auto-reînnoire pentru CSH cu prezența mutațiilor DNMT3A și TET2 (care coordonează metilarea ADN în CSH), cu posibilitatea unei evoluții clonale. Analiza epigenomului CSH poate contribui la înțelegerea relației dintre diferiți markeri epigenetici în regiuni distincte ale genomului și influența acestora asupra expresiei genice și comportamentului celular.

Cuvinte cheie: *îmbătrânirea hematopoiezei, hemopatii maligne, hematopoieza clonală, leziuni genetice.*

SINDROMUL DE ELIBERARE DE CYTOKINE. ACTUALITĂȚI ÎN PATOGENEZĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT.**L. Petrov¹, Laura Urian^{1,2}**¹ *Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca*² *Institutul Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj Napoca*

Sindromul de eliberare de citokine (CRS) apare ca un efect al răspunsului imun extrem cu eliberare excesivă de citokine. CRS este o toxicitate severă, care se observă în urma administrării de anticorpi naturali și bispecifici și mai recent în urma tratamentului adoptiv cu celule T. Sindromul s-a observat în infecții sau după anumite medicamente antineoplazice cum ar fi oxiplatina și lenalidomida, în transplantul de celule stem haplo-identice și în reacția grefa contra gazda. CRS se asociază cu nivele circulatorii crescute de citokine proinflamatorii cum ar fi IL6, interferon γ , TNF α , IL1 β , IL8, IL10. Aceste citokine sunt eliberate de limfocitele T, B, NK, monocite și macrofage. Ele activează cascada inflamatorie. De fapt un anumit nivel de CRS poate fi un indicator al efectului antitumoral a tratamentelor imunologice. Distincția între nivelul terapeutic și punctul în care apare CRS sever este de importanță critică. Deși majoritatea pacienților cu răspuns favorabil prezintă cel puțin un anumit nivel de CRS, nu pare să existe o relație între severitatea sindromului și răspunsul clinic. CRS se poate prezenta printr-o varietate de simptome de la simptome pseudogripale la manifestări severe a răspunsului inflamator excesiv. Simptomele moderate includ febră, astenia, cefaleea, erupția cutanată, artralgia și mialgia. Cazurile mai severe se caracterizează prin hipotensiune, febră, șoc, coagulare intravasculară diseminată și insuficiență pluriorganica. Clinic CRS se prezintă prin sindrome nespecifice, făcând diagnosticul dificil. Sindromul de liza tumorală, infecțiile, reacțiile alergice medicamentoase pot simula CRS. Patogeneza CRS nu este complet lămurită. IL6, IL10 și IFN γ prezintă nivele serice crescute. IL6 pare să joace un rol cheie în patogeneza. La pacienții cu CRS la care apare sindromul hemofagocitic sau de activare a macrofagelor se constată nivele crescute și a altor citokine (IL18, IL8, IP10, MIG). Dat fiind că CRS apare ca rezultat direct a nivelurilor suprafiziologice de citokine proinflamatorii, nivelele serice a acestora servesc ca biomarkeri de diagnostic și de cuantificare a severității sindromului. Un sistem propice de gradație este crucial pentru algoritmul de tratament. Gradul 1 de CRS nu necesită întreruperea tratamentului. Se recomandă tratament simptomatic și antibioterapie empirică pentru eventualele infecții concomitente. În CRS gradul 2 se recomandă întreruperea tratamentului. Tratamentul imunosupresiv este opțional. În CRS de gradul 3 se recomandă o intervenție agresivă, imunosupresie cu tocilizumab \pm corticosteroizi. În CRS gradul 4 se impune suport ventilator și vasopresoare plus tratament imunosupresiv (tocilizumab + corticosteroizi). Tocilizumab este un anticorp monoclonal anti semnalizare IL6R. Steroizii sunt frecvent utilizați pentru combaterea răspunsului inflamator. Tratamentul imunosupresiv țintit pentru alte citokine (anticorpi monoclonali anti TNF și anti IL1R: infliximab, respectiv anakiura) sunt alternative terapeutice de luat în seamă.

LIMFOMUL HODGKIN CLASIC RECAZUT/REFRACTAR – NOI ABORDURI TERAPEUTICE.**Cătălin Dănăilă***UMF GrT Popa Iași, Institutul Regional de Oncologie Iași*

Limfomul Hodgkin (LH) clasic, recurent/refractor rămâne o provocare terapeutică. Pacienții cu LH recidivat trebuie încadrați în funcție de factorii lor de prognostic la recadere. Pacienții cu boală refractară, definiți ca progresie în timpul tratamentului de inducție sau în decurs de 90 de zile după terminarea tratamentului, au prognosticul cel mai rezervat. Pentru pacienții care progresează după tratamentul de primă linie, terapia de linia a doua urmată de consolidarea cu transplant autolog de celule stem (TACS) rămâne abordul standardul. Pentru pacienții recidivati cu prognostic foarte rezervat sau boală refractară primară, răspunsul la autotransplant rămâne nesatisfăcător. Pentru acești pacienți, rolul autotransplantul în tandem sau allotransplantul de celule stem rămân de discutat.

Tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat/refractor s-a schimbat semnificativ de la aprobarea bentuximab vedotin (BV) și a inhibitorilor de puncte de control imunitar (nivolumab și pembrolizumab). BV este acum inclus în mod curent în terapia de linia a doua, iar studii în curs evaluează rolul inhibitorilor de puncte de control imunitar și în acesta indicație. După ATCS, terapia de întreținere cu BV ameliorează supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu risc crescut, în timp ce rolul întreținerii post-TACS cu inhibitori ai punctelor de control imunitar este în studiu. Tratamentul cazurilor de LH reevoluează după transplant rămâne o provocare. Deși mulți pacienți obțin o remisiune prelungită a bolii cu inhibitori ai punctelor de control imunitar, majoritatea progresează și necesită terapie ulterioară. Abordări mai noi, incluzând terapia cu celule T himerice anti-CD30 (CarT cell), apar promițătoare. În plus, transplantul allogen de celule stem rămâne o posibilitate. În concluzie, BV și inhibitorii de puncte de control imunitar au ameliorat supraviețuirea pacienților cu LH recidivat/refractor. Cu toate acestea, locul ideal pentru aceste medicamente în cursul tratamentului LH este încă în curs de evaluare.

Cuvinte cheie : Limfom Hodgkin recazut si refractar, autotransplant de celule stem, Brentuximab Vedotin, inhibitori de puncte de control imunitar, Nivolumab, Pembrolizumab

ONTOGENEZA LIMFOIDĂ ȘI LIMFOPROLIFERĂRILE MALIGNE B.

Mihail Badea¹, Daniela Badea², Ana-Maria Patrascu³¹ Secția Hematologie, Spitalul Clinic Municipal Filantropia, Craiova, România² Departamentul de Fiziologie, UMF Craiova³ Ambulatoriu Hematologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova, Romania

Majoritatea malignităților limfoide par a fi asimilate din punct de vedere morfologic, imunofenotipic și de biologie moleculară cu celule identificate de-a lungul ontogenezei limfoide B normale. Acest fapt reprezintă criteriul major folosit în încadrarea malignităților limfoide B în clasificarea REAL/WHO.

Ontogeneza limfoidă B presupune două etape majore. Una în care la nivelul organului limfoid primar (măduva hematogenă) are loc rearanjamentul genetic al genelor ce codifică porțiunile variabile ale lanțurilor ușoare și grele, urmată de concretizarea receptorului pentru antigen (RA) pe suprafața limfocitelor (ly).

După întâlnirea antigenului are loc activarea limfoidă B, proliferarea clonală și intrarea în centru germinativ unde sunt parcurse procesele mutațiilor somatice și cel de switch izotipic, rezultând, fie o celulă B de memorie, fie un plasmablast. Parcurgerea acestor etape este marcată de modificări imunofenotipice și de biologie celulară.

Caracterul multistep al transformării maligne este clar sugerat în gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată/mielomul multiplu (MM), limfocitoza monoclonală B/leucemie limfatică cronică (LLC), iar din punct de vedere al evoluției luăm în discuție fenomenul de transformare histologică a limfoproliferărilor B de mică malignitate și relația LLC/sindrom Richter.

Caracterul clonal al proliferării este obligatoriu pentru stabilirea malignității unei limfoproliferări: rearanjamentul genetic cu caracter clonal al porțiunii variabile a lanțului greu; restricția k/λ; identificarea unui peak monoclonal seric; identificarea aceleiași anomalii citogenetice; identificarea aceleiași izoenzime glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza.

Limfoproliferările cu celulă B cu origine pre centru germinativ sunt Limfomul de manta și aproximativ 50% din cazurile de LLC/Limfomul difuz cu celulă mică B (SBCL) cu receptor nemutant. În cadrul limfoproliferărilor cu celulă de origine în centrul germinativ intră Limfomul Burkitt, limfom cu celula mare B (DLBCL) de centru germinativ, Limfoamele foliculare și Limfoamele de zonă marginală. Cealaltă jumătate din LLC/SBCL cu receptor mutant, DLBCL cu fenotip activat și MM sunt limfoproliferări ce își au originea într-o celulă post centru germinativ.

Lucrurile sunt însă complicate de unicitatea procesului de transformare malignă, astfel că și în limfoproliferări cu aceeași încadrare WHO sunt identificate subtipuri distincte în ceea ce privește biologia moleculară (LLC mutant/non-mutant, iar DLBCL origine în centru germinativ/post centru germinativ precum și caracterul double hit sau double expresor) cu impact asupra prognosticului, a răspunsului la terapie și a supraviețuirii globale.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE TRANSPLANT MEDULAR

TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE, ÎN INSTITUTUL CLINIC FUNDENI LA MAJORAT – 18 ANI DE EXPERIENȚĂ ÎN HEMOPATIILE MALIGNNE ȘI NONMALIGNNE ALE ADULTULUI

Alina D. Tănase¹, Zsofia Varady¹, Oana Crăciun¹, Laura Stefan¹, Lavinia Lipan¹, Adela Ranete¹, Carmen Călugarioiu¹, Alexandra Ionete¹, Minodora Asan¹, Camelia Dobrea², Ileana Constantinescu², Ana Moise², Cătălin Serban², Anca Gheorghe², Codruța Popa², Ileana Dima², Valentina Uscătescu², Ruxandra Tulbure³, Gabriela Droc³, Dana Tomescu³, Ioana Lupescu⁴, Duțescu Monica⁵, Dragomirișteanu Aurora⁵, Anca Coliță¹, Carmen Orban³

1 Centrul pentru Transplant Medular ICFundeni

2 Laboratorul de analize medicale ICFundeni

3 Secțiile de Anestezie Terapie Intensivă ICFundeni

4 Secția de Radiologie ICFundeni

5 Registrul Roman al Donatorilor Voluntari de celule Stem Hematopoietice

Activitatea de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) a început în anul 2001, sub coordonarea Prof Dr Dan Colita și Prof dr Constantin Arion, cu prima autogrefa pentru un limfom malign la adult; Prima allogrefa în ICF a fost efectuată la un copil în anul 2003, activitatea crescând încet în primii ani, ajungând la o sută de transplanturi în 2008. O influență importantă și pozitivă a fost colaborarea cu Fundația Jose Carreras- filiala germană/Universitatea din Regensburg, începută în 2004 și continuată 10 ani. Transplanturile alogeneice cu donator neînrudit au fost începute în 2013, odată cu funcționarea Registrului Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice din România iar primul haplotransplant a fost efectuat în 2015. Până în iulie 2019 au fost efectuate 1436 de proceduri de TCSH, din care 1029 autotransplanturi și 407 allotransplanturi. În ultimii 3 ani au fost efectuate peste 200 de proceduri pe an, din care aproximativ 80% sunt pentru pacienți adulți. Prezentăm date statistice ale activității la 18 ani de la debut: supraviețuire globală, supraviețuire fără boală, mortalitate legată de transplant – pentru diferite categorii de boli, în funcție de factorii de prognostic.

DUBLU TRANSPLANT DE RINICHI ȘI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE DE LA ACELAȘI DONATOR, PENTRU O PACIENTĂ CU MIELOM MULTIPLU ȘI INSUFICIENȚĂ RENALĂ**Alina D. Tănase¹, Cătălin Baston², Dorina Tacu², Liliana Domnișor², Laura Stefan¹, Adela Ranete¹, Lavinia Lipan¹, Oana Crăciun¹, Ioan Manea², Stefan O. Ciurea³, Ioanel Sinescu²***1 Centrul pentru Transplant Medular ICFundeni**2 Centrul de Uronefrologie si Transplant Renal ICFundeni**3The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, United States*

Rejetul organelor solide posttransplant reprezintă o limitare majoră a succesului transplantului de organ și a supraviețuirii pe termen lung a primitorului. Există foarte puține studii referitoare la transplantul combinat de organe solide și celule stem hematopoietice, datorită limitărilor tehnice, fie legate de dezvoltarea chimerismului mixt, fie a efectuării transplantului de organe solide în momentul citopeniei. Aici descriem prima abordare secvențială cu transplant de rinichi, urmată după 6 luni de transplant de celule stem hematopoietice (HSCT) de la același donator, compatibil HLA, pentru o pacientă cu mielom multiplu și boală renală în stadiu terminal. Regimul de condiționare pretransplant a inclus fludarabină și melfalan 100 mg/m². Pacienta a primit tratament imunosupresor (tacrolimus) după transplantul de rinichi până la condiționarea pentru HSCT și a fost întrerupt cu succes la 10 luni după transplantul de celule stem hematopoietice. Pacienta a rămas în remisiune completă de boală și cu funcție renală normală și chimerism 100% donator, la 2 ani de la transplant. Acest caz ilustrează faptul că o abordare secvențială – transplant de organ solid urmat de transplant de celule stem hematopoietice de la același donator, este fezabilă și poate conduce la o toleranță deplină a organului transplantat pe termen lung.

TRANSPLANTUL AUTOLOG DE CELLULE STEM HEMATOPOIETICE LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU MIELOM MULTIPLU CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ DEPENDENȚI DE DIALIZĂ: EXPERIENȚA CENTRULUI DETRANSPLANT MEDULAR I.C.FUNDENI**Adela I Ranete¹, Zsofia Varady¹, Oana G. Craciun¹, Laura D Stefan¹, Lavinia E Lipan¹, Alina D Tănase¹***¹Centrul de Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti*

Aproximativ 30% dintre pacientii cu mielom multiplu prezinta la diagnostic insuficienta renala, dintre care 5% sunt cu necesar de dializa. Prezenta disfuncției renale este asociata cu un stadiu avansat al bolii și cu mortalitate crescuta legata atat de terapie cat și de boala, pacientii fiind considerati astfel neeligibili pentru procedura de autogrefa de CSP ce presupune doze mari de chimioterapie. Am realizat o analiza retrospectiva a bazei noastre de date din ultimii 4 ani (2014-2018) pentru a identifica pacientii cu mielom multiplu și cu boala renala cronica dependenti de

dializa care au efectuat transplant autolog de CSP. Dintre cele 349 de proceduri efectuate în această perioadă la pacienții cu mielom multiplu, 16 dintre ei au fost cu insuficiență renală în program de dializă (5%). Condiționarea a fost făcută cu Melphalan 140mg/m² la 14 pacienți, în timp ce 2 pacienți au primit Melphalan 200 mg/m². Toți pacienții au greșit, 2 dintre ei au decedat în zilele +22, respectiv +34, principală cauză fiind insuficiență respiratorie acută secundară infecției cu germeni multirezistenți. Trei pacienți au fost pierduți din evidență în ziua +100. În momentul transplantului 1 pacient era cu RC, 5 cu VGPR, 9 cu RP și unul cu boala progresivă. În ziua +100, 7 pacienți au menținut răspunsul obținut înainte de transplant, în timp ce 4 au prezentat o îmbunătățire a răspunsului. Astfel, transplantul autolog poate fi considerat eficient și fezabil la pacienții cu mielom multiplu dependenți de dializă cu o mortalitate legată de procedura de 12.5%, similară cu datele din literatură.

TRANSPLANTUL HAPLOIDENTIC DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE ÎN LIMFOMUL HODGKIN REFRACTAR LA COPIL – EXPERIENȚA I.C. FUNDENI

Anca Coliță, Cristina Georgiana Jercan, Ana Maria Bica, Carmen Călugariu, Alexandra Ionete, Monica Duțescu, Ruxandra Caisân, Codruța Popa, Cătălin Serban, Laura Stefan, Oana Crăciun, Lavinia Lipan, Zsofia Varady, Alina Tănase

Centrul pentru Transplant Medular ICFundeni

Introducere: Limfomul Hodgkin la copil este o afecțiune rară, reprezentând 5% din totalitatea cancerelor la copil, cu rată înaltă de curabilitate (80%) în condițiile protocoalelor moderne. În cazul pacienților cu limfom malign Hodgkin cu recădere chimiosensibilă, autotransplantul de celule stem hematopoietice reprezintă o soluție terapeutică cu rate de răspuns de 50-60%. Pacienții cu forme chimiorefractare de limfom Hodgkin, sau cu recădere postautogrefă, continuă să reprezinte o categorie cu șanse terapeutice deosebit de scăzute. Transplantul haploidentic de celule stem hematopoietice este o soluție rapidă și eficientă în tratamentul malignităților refractare la adult și copil.

Pacienți și metoda: Prezentăm 2 studii de caz în care s-a utilizat transplantul haploidentic în cazul unor pacienți cu limfom Hodgkin refractar/progresiv. Pacienții au fost evaluați pretransplant atât clinic cât și imagistic PET/CT conform protocoalelor institutului. Donatorii haploidentici au fost evaluați clinic și imunohematologic pentru detectarea prezentei anticorpilor anti HLA. Condiționarea pretransplant s-a realizat cu Thiotepa 5mg/kgC, ziua -7, Melphalan 140 mg/m², ziua -6, Fludarabina 40 mg/m²/zi, ziua -5→-2 iar profilaxia reacției de greșă contra gazda s-a realizat cu Tacrolimus 0,15 mg/kg/zi, ziua +5→+180, MMF 15 mg/kg/doză, 3 doze, ziua +5→+100, și ciclofosfamida 50 mg/kgC/zi, în zilele +3, +4 posttransplant. S-au administrat celule stem periferice, recoltate după mobilizare cu factor de creștere. Pacienții au fost monitorizați posttransplant pentru greșă, reactivare infecției virale specifice, chimerism. Evaluarea răspunsului terapeutic s-a realizat prin PET-CT la 100 zile posttransplant.

Rezultate

Caz nr. 1: Pacient de sex masculin, în vârstă de 9 ani, diagnosticat la vârsta de 5 ani cu limfom malign Hodgkin, celularitate mixtă, stadiul IIIB. Evaluarea pretransplant stabilește forma refractară, la a-3a recădere, cu progresie de boală în condiții de tratament de salvare cu cura DHAPx2. A efectuat transplant haploidentic de la sora, în vârstă de 9 ani, cu administrare de $5,15 \times 10^6$ celule CD34/kgC. Grefarea pentru PMN s-a înregistrat în ziua +16, cu chimerism 100% donator în ziua +18, grefarea pentru trombocite în ziua +61. A prezentat reactivare CMV în ziua +25, cu negativare viremie în ziua + 60. Evaluarea PET-CT la 100 zile a confirmat remisunea completă, cu menținere la 1 an de la transplant. A dezvoltat reacție de greață cronică intestinală superioară, formă ușoară.

Caz nr. 2: Pacienta de sex feminin, în vârstă de 18 ani, diagnosticată la vârsta de 17 ani cu limfom malign Hodgkin, celularitate mixtă, stadiu IV B, cu recădere precoce chimio-refractară și progresivă după 2 x DHAP și R-IGEV. A efectuat transplant haploidentic de la var primar, în vârstă de 25 ani, cu administrarea de $7,7 \times 10^6$ celule CD 34/kgC. Grefarea PMN s-a înregistrat în ziua +20, chimerism 97% donator în ziua +25 și 100% donator în ziua + 60. Grefarea pentru trombocite s-a realizat în ziua +84. S-a înregistrat reactivare CMV în ziua +34 cu negativarea viremiei în ziua +66 și reactivare BKV în urina din ziua + 60.

Discuții/concluzii: Condiționarea TMF urmată de administrarea de celule stem haploidentice și profilaxie postransplant cu ciclofosfamida este eficientă în formele refractare de limfom Hodgkin, cu grefare rapidă și stabilă, cu obținerea remisiunii metabolice PET-CT în ziua +100. Reactivarile virale CMV și BKV sunt frecvente și necesită monitorizare atentă și tratament adecvat. Studiile clinice pe loturi mai extinse sunt necesare pentru a confirma eficiența pe termen lung a acestei strategii.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE DE COMUNICĂRI

REMISIUNE FĂRĂ TRATAMENT (RFT) ÎN FAZA CRONICĂ A LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE (LMC-FC) DUPĂ ÎNTRERUPEREA TERAPIEI CU INHIBITORI DE TIROZIN KINAZĂ.

Coliță Adriana, Ursuleac Iulia, Crișan Manuela, Cîrstea Mihaela, Jardan Cerasela, Tălmaci Rodica, Dragomir Mihaela, Coriu Daniel

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

Leucemia mieloidă cronică (LMC) reprezintă un model pentru înțelegerea patogenezei moleculare a leucemiilor umane și cel mai bun exemplu al succesului terapiei țintite. LMC este primul cancer uman în care s-a demonstrat asocierea cu o translocare cromozomială recurentă t(9:22)(q34;q11) și cu un defect molecular specific: formarea genei hibride BCR-ABL1. Gena hibridă are ca rezultat generarea oncoproteinei BCR-ABL1 înzestrată cu activitate tirozin kinazică constitutivă activă care afectează multiple căi de semnalizare intracelulare, induce instabilitatea genomului și este direct responsabilă de leucemogeneză. Inhibitorii tirozin kinaza (TKI) BCR-ABL1, ATP – competitivi, au revoluționat prognosticul pacienților cu LMC prin prevenirea progresiei bolii. Pe baza studiilor urmărind evoluția sub tratament cu TKI a pacienților nou diagnosticați în faza cronică (FC) a LMC, supraviețuirea este de 90% la 5 ani, de 88% la 6 ani, de 86% la 8 ani și de 83-84% la 10 ani (Baccarani 2017). 50% din decese sunt date de progresia leucemiei și 50% apar în remisiune și includ cauze ca toxicitatea și complicații legate de tratament. Speranța de viață a unui pacient cu LMC în fază cronică este aproape identică cu speranța de viață a unui individ non-leucemic, de aceeași vârstă. Inhibitorii de TK aprobați pentru LMC includ: Imatinibul - TKI de primă generație; dasatinib, nilotinib, bosutinib: TKI de generația a 2-a și ponatinib: TKI de generația a 3-a. Dintre factorii de prognostic al evoluției, un rol cheie îl joacă răspunsul molecular. RT-q PCR a devenit “unealta” cea mai importantă în monitorizarea eficienței TKI. În cursul tratamentului, conform ghidurilor (ELN, ESMO, NCCN), la intervale de timp precis stabilite (“milestone”), cu RT-q PCR se măsoară nivelul transcriptului BCR-ABL1. Nivelul răspunsului molecular este raportat la standardul de referință internațional (The International Scale : IS) reprezentat de nivelul de bază al pacienților netratați (IRIS standardized baseline). “Scorurile” de răspuns stabilite: răspuns molecular major/MMR = MR3 ($BCR-ABL1^{IS} \leq 1\%$); MR4.0 ($BCR-ABL1^{IS} \leq 0,01$); MR4.5 ($BCR-ABL1^{IS} \leq 0,0032\%$); MR5 ($BCR-ABL1^{IS} \leq 0,001\%$). DMR (Deep molecular responses) = răspunsul molecular profund cuprinde răspunsurile MR4.0, MR4.5, MR5.0 Obținerea unui ”răspuns optimal” sub tratament, definit ca MMR: $BCR-ABL1 \leq 0,1\%$, este ținta terapiei cu TKI. Tratamentul cu TKI trebuie continuat indefinit. Persistența la majoritatea pacienților tratați cu TKI a unui rezervor de celule stem leucemice quiescent, a căror supraviețuire nu depinde de activitatea BCR-ABL1 reprezintă

o limitare importantă a eficienței TKI existente și impune un tratament pe viață pentru a preveni recăderile și progresia bolii. Creșterea supraviețuirii în boală și creșterea prevalenței a dus la apariția de noi probleme pentru pacienți și medici incluzând efectele secundare ale tratamentului continuu asupra sănătății și calității vieții (QOL), efecte asupra aderenței pe termen lung la tratament și creșterea încărcăturii financiare pentru sistemul de sănătate. Noul concept al “Remisiunii fără tratament” pentru LMC-FC a luat naștere pe baza observațiilor din trialurile clinice. Studiile (STIM, TWISTER, EURO-SKI) au demonstrat că în LMC-FC, pacienții tratați cu TKI, care ating și mențin un răspuns molecular profund (MR4.0, MR4.5)(DMR) pot, după mai mulți ani, să oprească tratamentul fără semne de recădere de boală în ~ 50% din cazuri. La pacienții care recad molecular (pierd MMR), reintroducerea promptă a terapiei cu TKI restaurează rapid răspunsul molecular profund. Recomandările ghidurilor internaționale (ESMO 2017, NCCN 2019.v1) pentru “tentativa” de oprire a tratamentului cu TKI se referă la : 1) Condițiile obligatorii pe care trebuie să le îndeplinească instituțiile medicale care monitorizează pacienții și 2) Criteriile care susțin selectarea pacienților. Pentru monitorizarea în siguranță a “remisiunii fără tratament” instituția medicală trebuie să dețină un laborator de biologie moleculară standardizat internațional pentru RT-q PCR, care poate da rezultate rapide la teste (4 săpt.), care poate repeta testele la fiecare 4-6 săpt. și care poate urmări rapid o eventuală creștere a transcriptului. Criteriile care susțin eligibilitatea pacientului: Scor Sokal la diagnostic mic; transcript BCR-ABL1 tipic (b2a2 sau b3a2); fază cronică a bolii; răspuns optim la terapia de primă linie; durata tratamentului cu TKI > 5 ani; atingerea unui răspuns molecular MR4.5; durata răspunsului molecular profund (MR4 sau MR4.5) peste 2 ani. Factorii care prezic un succes al remisiunii fără tratament: durata terapiei cu TKI și durata DMR înainte de oprirea tratamentului. S-a descris un sindrom tranzitor la 1/3 din pacienții care au oprit TKI cu dureri musculo-scheletale (“TKI Withdrawal syndrome”). Răspunsul molecular profund este mai rapid obținut cu TKI de generația a 2-a decât cu Imatinib. Alegerea primei linii de tratament a dozei, este încă o problemă în dezbateri. Administrarea Imatinibului în combinație cu Interferonul α crește capacitatea de a induce remisiuni moleculare profunde. În durabilitatea remisiunii fără tratament în LMC, un rol important îl joacă sistemul imun. Noul scop al terapiei în LMC este obținerea unui răspuns molecular profund care să permită “remisiunea fără tratament”.

MIELOFIBROZA AUTOIMUNĂ - ENTITATE CLINICO-PATOLOGICĂ LA GRANIȚA DINTRE SPECIALITĂȚI.

Iulia Ursuleac^{1,2}, Camelia Dobrea^{1,2}

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

²*Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București*

Mielofibroza autoimună este o entitate clinico-patologică distinctă, non-clonală, caracterizată prin fibroză medulară, posibilă prezență în ser a autoanticorpilor, fără expresie clinică de boală autoimună clară. Adesea este însoțită de citopenii.

Spre deosebire de neoplasmele mieloproliferative cronice, anomalie clonală mult mai frecvent întâlnită în patologia hematologică, splenomegalia este necaracteristică, iar tabloul hematologic nu include eozinofilie și bazofilie.

În măduva osoasă, fibroza este de tip reticulinic, ușoară sau medie (grad 1 sau 2) și lipsesc caracteristicile histo-patologice întâlnite în mielofibroza primară (megacariocite atipice sau osteomieloscleroza).

Mielofibroza autoimună poate fi primară sau secundară, în cazuri asociate unor boli autoimune cunoscute (lupus eritematos sistemic, sindromul Sjogren, hepatita autoimună, poliartrita reumatoidă) sau altor condiții patologice concomitente (boli endocrine, infecții cronice etc.).

Se poate asocia cu citopenii, eronat interpretate ca anemie hemolitică autoimună sau purpură trombocitopenică imună.

Mecanismul patogenetic presupune existența unor anomalii imune soldate cu eliberarea în cantități mari de citokine pro-inflamatorii (TGF β , IL8, IL2, IL17), activarea sistemului complement și stimularea proliferării non-clonale a fibroblaștilor din măduva osoasă, secreția în exces de substanțe încorporate în matricea extracelulară care duc la promovarea mielofibrozei.

Mecanismul primar pare a fi la nivelul limfocitelor T CD8-pozitive activate aberant de un trigger încă insuficient precizat. Nu există anomalii moleculare asociate cu monoclonalitatea la debut sau în evoluție.

Evoluția bolii este indolentă, adesea fără semne constituționale, cu splenomegalie minimală și citopenii.

Răspunsul la tratamentul imunosupresor este relativ rapid. Corticosteroizii reprezintă prima opțiune terapeutică. În cazul absenței răspunsului la corticoizi sau la recădere (care poate să apară într-un interval de timp variabil după oprirea tratamentului, de la 6 luni până la ani), se poate indica o imunosupresie mai potentă cu azatioprină sau ciclofosfamidă.

Principala provocare este legată de diagnosticul diferențial cu mielofibrozele primare sau alte anomalii maligne asociate cu mielofibroza, dintre care unele sunt hematologice, iar altele sunt non-hematologice. Diagnosticul diferențial poate fi dificil, necesitând un hematopatolog cu experiență, pentru că modificările în aspectul măduvei osoase pot fi destul de greu de diferențiat, iar mielofibroza primară poate să aibă, la rândul ei, manifestări autoimune.

În ceea ce privește tratamentul, sunt în desfășurare studii care utilizează agenți antifibrotici (pirfenidona), agenți anti-citokine (anti-TGF β , anti-citokine pro-fibrotice) și anticorpi monoclonali, care par să aducă rezultate promițătoare.

Având în vedere dificultatea de diagnostic diferențial, este foarte probabil ca o parte din cazurile de mielofibroza autoimună primară să fie subdiagnosticate. Este, așadar, esențială o colaborare foarte strânsă între medicul hematolog sau internist clinician și medicul hematopatolog pentru diagnosticarea corectă a acestei entități.

PATOLOGIA NEOPLAZIILOR MIELOPROLIFERATIVE BCR-ABL1 NEGATIVE.

Camelia Dobrea^{1,2}*1.- Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", Catedra de Hematologie "Fundeni" București;**2.- OncoTeam Diagnostic, București*

Neoplazmele Mieloproliferative (MPNs) sunt boli clonale ale celulei stem hematopoietica caracterizate prin proliferarea celulelor de linie mieloidă. MPN tipice BCR-ABL1 negative includ Trombocitemia Esențială (TE), Mielofibroza primară (MFP) și Polycythemia Vera (PV).

În ultima Clasificare OMS (2016) patologia Biopsiei Osteo-Medulare (BOM) este un criteriu major în diagnosticarea MPN BCR-ABL1 negative. Prezența unor modificări moleculare comune (de ex mutația la nivelul genei JAK2V617F) se reflectă și în unele aspecte patologice comune, mai ales la debutul bolii. Patologia BOM este importantă în diferențierea TE de stadiul prefibrotic/incipient de MFP și de faza pre-policitemică a PV. Patologia BOM este de asemenea importantă pentru gradarea fibrozei și osteosclerozei în MPN. Gradul de fibroză se corelează cu evoluția bolii, nu numai pentru MF primară/secundară dar și pentru PV la diagnostic.

Diagnosticarea MPN BCR-ABL1 negative necesită o abordare complexă, hematologică, patologică și moleculară.

LIMFOMUL DIFUZ CU CELULĂ MARE B – NOI ENTITĂȚI.

Camelia Dobrea^{1,2}*1.- Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", Catedra de Hematologie "Fundeni" București;**2.- OncoTeam Diagnostic, București*

Limfomul difuz cu celulă mare B (DLBCL) este cel mai frecvent subtip de Limfom nonHodgkin (NHL), reprezentând aprox 30% din cazuri. DLBCL se caracterizează printr-o mare heterogenitate clinico-evolutivă și patologică.

Studiile morfologice, biologice și clinice au subîmpărțit DLBCL în variante morfologice, subtipuri moleculare și entități distincte, unele dintre ele cu abordare terapeutică specifică.

Molecular, DLBCL se pot împărți în DLBCL cu celule de tip centru germinativ (GCB), respectiv de tip activat (ABC), conform GEP (Gene Expression Profile) și algoritmului Hans (care reprezintă un surrogat imunohistochimic). Alte subtipuri de limfoame cu celulă mare B sunt stabilite în funcție de localizare (limfom difuz cu celulă mare B primitiv cutanat al piciorului, limfom difuz cu celulă mare B primitiv mediastinal/timic, limfom difuz cu celulă mare B primitiv al SNC, etc), de aspecte patologice specifice (limfom cu celulă mare B bogat în limfocite T reactive/histiocite; limfom cu celulă mare B intravascular, etc) sau sunt asociate unor infecții virale (limfom cu celulă mare B EBV pozitiv; limfom difuz cu celulă mare B HHV8 pozitiv, etc).

Ultima Clasificare OMS (2016) include o nouă categorie de limfoame cu celulă B de grad înalt cu două entități: limfoame cu celulă B de grad înalt cu rearanjare MYC și BCL2 și/sau BCL6 (limfoame dublu/triplu hit) și limfoame B de grad înalt, NOS.

Diagnosticarea noilor entități de limfoame cu celulă B poate fi uneori dificilă, fiind necesară o abordare complexă (hematologică, patologică, imunofenotipică, citogenetică și moleculară).

HEMOPATII MALIGNE: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, VICISITUDINI ȘI TEMPORIZĂRI DIAGNOSTICE.

Musteață Vasile

Disciplina de hematologie, IP USMF "N. Testemițanu", IMSP Institutul Oncologic; Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Limfoamele maligne și neoplaziile mieloproliferative constituie în totalitate cele mai frecvente entități nozologice în structura morbidității prin hemopatii maligne, având în stadiile și fazele avansate o evoluție severă și prognostic rezervat. Diagnosticarea adeseori tardivă a hemopatiilor maligne, creșterea morbidității în populația aptă de muncă și nivelul ponderabil de dizabilitate pot fi considerate ca probleme stringente ale hematooncologiei și sănătății publice. Obiective: Studiarea incidenței prin hemopatii maligne, spectrului de hemopatii maligne cu depistarea tardivă și cauzelor acesteia. Material și metode: În calitate de metode de cercetare au fost utilizate următoarele: epidemiologică, statistica descriptivă, comparativă, clinico-analitică. Tipul hemopatiei maligne a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid revizuite de O.M.S. în anul 2016. Pentru confirmarea diagnosticului a fost utilizate examinările histopatologice, citologice, citogenetice, moleculare și de imunofenotipare. În leucemia mieloidă cronică în scopul determinării cantitative a expresiei genei himerice BCR-ABL de tip 210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real. Prin testul PCR cantitativ au fost investigați 5 produși de transcripție (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2). În caz cu policitemia vera ca criteriul diagnostic major a servit determinarea mutației JAK2 V617F. Rezultate: Numărul pacienților cu hemopatii maligne diagnosticați primar și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017 și 2018 s-a cifrat respectiv la 725, 802 și 613, incidența (cazuri noi la 100000 de populație) fiind corespunzător 17,6, 19,5 și 14,6. În anul 2018 limfomul Hodgkin (C81) a fost diagnosticat în 63 (10,3%) cazuri, limfoamele non-Hodgkin (C82-C85; C88, C96) – în 210 (34,3%), mielomul multiplu și tumori cu celule plasmocitare (C90) – în 59 (9,6%), leucemiile limfoide (C91) – în 92 (15,0%), leucemiile mieloidă (C92) – în 90 (14,7%), alte leucemii (C93 – C95) – în 99 (16,1%). În anii 2016, 2017 și 2018 incidența limfomului Hodgkin a fost respectiv 1,3, 2,2 și 1,5, limfoamelor non-Hodgkin – 5,9, 6,7 și 5,1, mielomului multiplu și tumorilor cu celule plasmocitare – 1,2, 2,2 și 1,4, leucemiilor limfoide – 3,2, 3,5 și 2,2, leucemiilor mieloidă – 2,5, 2,6 și 2,2, altor leucemii – 3,5, 2,4 și 2,4. În primul trimestru al anului 2019 în IMSP Institutul Oncologic au fost luați la evidență și spitalizați 97 pacienți cu hemopatii maligne primar diagnosticate, dintre care 38

(39,2%) au fost depistați în stadiile și fazele avansate ale procesului tumoral. Din totalitatea cazurilor cu hemopatii maligne tardiv depistate limfom non-Hodgkin, st. III-IV a constituit 26 (68,6%), limfom Hodgkin, st. III-IV – 3 (7,8%), mielom multiplu, st. III – 2 (5,2%), leucemie acută – 5 (13,2%), leucemie mieloidă cronică, faza cronică tardivă – 1 (2,6%), policitemia vera, st. IIA – 1 (2,6%). Perioada debutul bolii – confirmarea diagnosticului a variat între 1 – 24 luni, constituind în mediu 5,76 luni. În perioada de 1-6 luni diagnosticul de hemopatie malignă a fost stabilit în 29 (76,3%) cazuri, 7-12 luni – în 7 (18,5%), 13-18 și 19-24 luni – respectiv într-un (2,6%) caz. Perioada debutul bolii – confirmarea diagnosticului în limfoamele maligne a constituit 1,5-24 luni, în mielomul multiplu – 2-5 luni, în leucemiile acute – 1-12 luni, în leucemia mieloidă cronică – 4 luni și în policitemia vera – 6 luni. Majoritatea pacienților (26 sau 68,4%) au fost în vârstă de peste 50 ani. Diagnosticul de hemopatie malignă a fost confirmat la etapa tardivă a evoluției maladiei la 3 (7,8%) copii (leucemie acută – 2, limfom non-Hodgkin – 1). Cea mai frecventă cauză de diagnosticare tardivă a fost adresarea întârziată a pacienților la medic de familie (33 sau 86,8%). Concepțiile diagnostice vage ale medicilor de familie/de sector ca cauza depistării tardive au fost identificate în 11 (28,9%) cazuri, inclusiv 8 (21,1%) cazuri cu adresarea tardivă. Concepțiile diagnostice vage ale medicilor specialiști (neuropatolog, fiziopneumolog, ginecolog) au servit cauza diagnosticării tardive la 4 (10,5%) pacienți. Debutul insidios al leucemiilor acute a fost interpretat ca anemia fierodeficientă. Debutul limfoamelor maligne a fost considerat ca limfadenită reactivă, laringită acută, gastrită, acutizarea hepatitei cronice virale. Concluzii: Incidența hemopatiilor maligne în Moldova nu diferă semnificativ de la indicele respectiv în alte țări europene. Concepțiile diagnostice vage ale unor categorii de medici pot fi explicate de nivelul insuficient al vigilenței oncologice, în pofida disponibilității opțiunilor diagnostice necesare pentru decelarea hemopatiilor maligne. Adresarea tardivă a pacienților la medici de familie este consecința debutului latent și insidios al unor hemopatii maligne.

Cuvinte cheie: hemopatii maligne, incidența, concepția diagnostică.

CLASIFICAREA LEUCEMIILOR ACUTE MIELOIDE BAZATĂ PE MUTAȚII IMPLICATE ÎN HIPOMETILARE. ANALIZA TCGA.

Ciprian Tomuleasa, Sergiu Pasca, Delia Dima, Mihnea Zdrenghea, Anca Bojan

Institutul Oncologic Cluj Napoca – Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj Napoca

Introducere. Leucemia acută mieloidă (LAM) este o malignitate hematologică intens investigată în ultimii ani. Cercetarea translatională a permis o clasificare complexă ce ridică următoarea întrebare: a devenit sau va deveni prea complexă ? Pentru a evita un posibil răspuns afirmativ, soluția ar putea fi clasificarea în funcție de mutațiile genice implicate în metilare și includerea în același grup.

Metode. Data cu cohorta LAM de TCGA a fost download utilizând cBioPortal. Analiza a fost realizată utilizând R 3.5.2.

Rezultate. În funcție de statusul metilant, au fost separate două grupuri. Grupul hipermetilant prezintă status mutațional asemănător, comparativ cu grupul hipometilant.

Concluzie. Prezentul studiu oferă argumente suplimentare pentru clasificarea în funcție de similitudinile metilării, cu potențial clinic.

MICROMECHANICA MEDIATE DE TGF-BETA INTERFEREAZĂ CU PROGRESIA TUMORALĂ ÎN MIELOFIBROZA PRIMARĂ.

Patric Teodorescu, Ciprian Tomuleasa

Institutul Oncologic Cluj Napoca – Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj Napoca

Mielofibroza primară este o afecțiune mieloproliferativă (MPN) Ph-negativă, definită ca și fibroza avansată a măduvei osoase și hematopoieza extramedulară. Fibroza medulară apare datorită proliferării fibroblaștilor sub influența citochinelor din micromediul tumoral, TGF-beta fiind factorul cel mai important. Totuși, rolul micromecanicii în micromediul tumoral nu a fost încă elucidat.

În prezentul studiu, ipoteza de lucru este că micromecanica locală modulează semnalizarea TGF-beta, conducând la proliferare și activarea fibroblaștilor, urmând ulterior progresia mielofibrozei primare. Utilizând linii de fibroblaști izolate de la pacienți cu mielofibroza primară, dar și fibroblaști cu inhibarea receptorilor 1 și respectiv 2 au TGF-beta, am demonstrat că stresul mecanic stimulează sinteza de colagen la pacienții cu mielofibroza.

CALITATEA VIEȚII LEGATĂ DE SĂNĂTATE LA ADOLESCENȚII ȘI ADULȚII TINERI CU HEMOFILIE. STUDIU RETROSPECTIV ȘI CROSS-SECTIONAL, PROIECT ASPIRE.

Emilia Ursu¹, Adina Traila², Simona Cerbu³, Ioana Malita², Mihaela Dutescu², Jenel Marian Patrascu³, Andreea Pascalau¹, Oana Clevet², Adina Teodoriu², Diana Neagu¹, Margit Serban¹

1. *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie*
2. *Centrul Medical de Evaluare, Terapie, Educație medicală și Reabilitare a Copiilor și Adulților tineri, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie*
3. *Universitatea de Medicină și Farmacie "V.Babeș" Timișoara*
4. *Asociația Română de Hemofilie*

Introducere. „Nu poți gestiona ceea ce nu poți măsura“ (Lordul Kelvin, 1883). Trebuie totdeauna să exprimăm rezultatele în unități măsurabile pentru a evalua și compara eficacitatea, dar și eficiența noilor terapii /regimuri și pentru a demonstra utilitatea acestora și în ceea ce privește valorile economice, în special pentru grupul de boli foarte costisitoare, cum este hemofilia.

Obiective. Este un studiu retrospectiv și asociat transversal, realizat într-o perioadă de 6 luni, concentrat pe parametrii concreți și măsurabili obiectivi de sănătate și pe percepția individuală a pacienților.

Pacienți și metodă. Studiul a inclus un grup relativ omogen de 50 pacienți cu hemofilie (PcH), cu formă severă de boală (44 HA, 6 HB). Vârsta medie a grupului de studiu a fost de $35,78 \pm 10,25$ ani, având în comun istoricul tratamentului substitutiv (lipsa profilaxiei și a tratamentului la domiciliu în primii $13,78 \pm 10,25$ ani de viață). În prezent 6 pacienți (12%) sunt tratați în regim profilactic continuu, 30 (60%) în regim de profilaxie de scurtă durată și 14 (28%) on demand. În ceea ce privește statutul social, 4 (8%) sunt studenți, 9 (18%) angajați, 11 (22%) asistați sociali și 26 (52%) cu pensie de boală. Am utilizat mai multe scoruri generice și specifice pentru hemofilie în vederea evaluării impactului statusului articular deteriorat al hemofiliei asupra calității vieții (QoL): sistemul descriptiv EQ-5D (EuroQol-5Domenii), scala analog vizuală EQ EuroQol (EQ-VAS), lista de activități în hemofilie (LAH) și scorul de independență funcțională în hemofilie (FISH).

Rezultate. În condițiile de consum al factorilor de coagulare de $23.519,5 \pm 12,341.77$ UI/pacient/lună și $316,62 \pm 162,56$ UI/kg/lună, calitatea vieții în acest grup de bolnavi a fost influențată negativ. Rezultatele înregistrate cu ajutorul chestionarului EQ5D au evidențiat că cele mai afectate domenii au fost durerea/starea de disconfort ($1,9 \pm 0,36$), limitarea activităților obișnuite ($1,8 \pm 0,53$) și mobilitatea ($1,72 \pm 0,45$). Valorile utilitare exprimate prin evaluarea VAS au fost de $64,3 \pm 17,90$. În aprecierea scorului LAH, valori crescute au fost evidențiate în domeniile Autoîngrijire ($64,8 \pm 28,04$) și Activități casnice ($59,2 \pm 25,7$), și valori mici pentru domeniile Posturii ($44,4 \pm 21,5$) și Funcțiilor picioarelor ($45,9 \pm 26,58$). Conform evaluării FISH, domeniile Schimbare Pozițională - Ghemuit ($1,42 \pm 0,90$) și Locomoție - Alergat ($1,78 \pm 1,16$) au avut cele mai scăzute valori. Majoritatea pacienților noștri sunt cu disfuncționalități severe, 47 (94%) din cazuri prezentând afecțiuni articulare debilitante și cu participare limitată în viața personală, familială, profesională și socială.

Concluzie. Datele noastre prezente subliniază impactul teribil al terapiei inadecvate în hemofilie, servind ca argument în favoarea unei substituții eficiente și cost-eficiente cu factorii de coagulare deficitari.

PROFILAXIA GHIDATA PE FARMACOCINETICA LA PACIENȚII CU HEMOFILIE A UTILIZÂND myPKfit: EXPERIENȚA DIN ROMÂNIA.

Melen Brînză^{1,2}, Daniel Coriu^{1,2}, Valentina Uscătescu^{2,3}, Georgiana Adriana Gherghe³, Elisabeta Chiriac³, Claudia Ciobanu³, Miron Ingrith Crenguța⁴, Mihaela Chincesan⁵, Loredana Botoș⁶, Daniela Voda⁷, Mirela Comșa⁷, Sanda Mischie⁸, Emilia Guran⁹, Elena Tăranu¹⁰

¹ Institutul Clinic Fundeni, Hematologie

² UMF „Carol Davila” București

³ Institutul Clinic Fundeni, Laborator Hemostaza și Fibrinoliza

⁴ Spitalul Clinic de copii Sf. Maria, Iasi

⁵ Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Targu Mures

⁶ Spitalul Judetean de Urgenta Brasov, Hematologie

⁷ Spitalul de Pediatrie Brasov

⁸ Spitalul Judetean Targu Jiu

⁹ Spitalul Judetean Drobeta Turnu Severin

¹⁰ Spitalul Judetean Suceava

Profilaxia standard pe bază de greutate reprezintă modelul actual de tratament utilizat pentru pacienții cu hemofilia A din România. Datorită mai multor factori care influențează eficacitatea acestei terapii (vârstă, greutate, caracteristici metabolice, activitate fizică, farmacocinetică), unii dintre pacienți prezintă în continuare episoade spontane de sangerare articulară. Pentru ei, o terapie personalizată este considerată de mare importanță. myPKFiT[®] este un program dezvoltat pentru a adapta dozele de tratament în conformitate cu farmacocinetica pacientului folosind doar 2 probe de sânge.

Acest dispozitiv a fost utilizat pentru un număr de 26 de pacienți cu hemofilia A severă, care au primit profilaxia cu factorul VIII, din 8 centre de hemofilia. Am avut sprijinul din partea Baxalta (acum parte din Takeda) pentru obținerea dispozitivului myPKFit[®].

Considerăm că regimul de profilaxie cu factor VIII ghidat pe farmacocinetica este mai eficient decât regimul standard cu doze fixe. Permite un control mai bun al episoadelor de sangerare, o scădere a ABR și îmbunătățirea calității vieții. Rezultatele pot fi utile în demonstrarea necesității de creștere a dozei de către autoritățile medicale. Aplicația mobilă s-a dovedit a fi foarte utilă, indicând nivelul factorului în fiecare moment al zilei, permițând pacientului să-și adapteze activitățile fizice în consecință și să îmbunătățească aderența la tratament. Nevoia de numai 2 probe de sânge este convenabilă atât pentru medic, cât și pentru pacient.

CALITATEA VIEȚII CA ENDPOINT SUROGAT ÎN LEUCEMIILE ACUTE: ANALIZA UNUI LOT DE PACIENȚI DIN SECȚIA HEMATOLOGIE A SPITALULUI CLINIC COLENTINA

Daniela Georgeta Georgescu¹, Mihaela Popescu¹, Claudia Despan, Mihaela Andreescu¹, Marius Balea¹, Oana Patrinoiu¹, Geanina Ofițeru¹, Felicia Mihai¹, Horia Bumbea², Aurora Arghir³, Viola Popov¹

¹Sectia Hematologie, Spital Clinic Colentina, Bucuresti

²Catedra de Hematologia a UMF Carol Davila și SUUB

³Institutul National de Cercetare și Dezvoltare în domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale "Victor Babeș", București

Introducere: Calitatea vieții (QOL) este un concept multidimensional care se bazează pe percepția individului asupra stării de bine. Aceasta abordare se referă la o serie de domenii: condițiile materiale de viață, sănătatea, locuirea, locul de muncă, viața de familie, echilibrul între

viața privată și viața profesională, bunăstarea subiectivă. Conform definiției dată de Organizația Mondială a Sănătății în 1998, calitatea vieții este dată de percepțiile indivizilor asupra situațiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile trebuințe, standarde și aspirații. O stare bună de sănătate reprezintă un element esențial pentru a avea o calitate a vieții bună. Starea de sănătate este rezultatul a numeroși factori la nivel individual (vârsta, sexul, mediul rezidențial, educația, ocupația, venitul etc., moștenirea genetică, precum și valorile și alegerile pe care le fac oamenii cu privire la propria stare de sănătate) și social (calitatea serviciilor medicale, precum și accesul la acestea, calitatea mediului înconjurător constituie factori cu influență asupra stării de sănătate). În categoria instrumentelor generice de apreciere a calității vieții există descrise în literatura instrumente precum: MOS-SF-36, WHOQOL-100, Duke Health Profile, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile-136 și unele instrumente specifice pentru bolile cardiovasculare: MACNEW, Seattle Angina Questionnaire. Pentru domeniul neoplaziilor maligne sunt propuse: Rotterdam Symptom Checklist, EORTC QOL-C30, iar pentru domeniul stomatologic: Dental Impact Profile, Oral Health Impact Profile, Oral Quality of Life Inventory, Oral Health-Related Quality of Life, Oral Impact on Daily Performance și pentru pacienții pediatrici PedsQOL-CM-27 și Kindl. Măsurarea QOL este metoda cea mai potrivită în cazurile în care este de așteptat ca o intervenție să afecteze mai multe domenii sau unde impactul nu este cunoscut, iar investigatorii doresc să vadă cum intervenția afectează calitatea vieții. Având în vedere toxicitatea mare a tratamentului în leucemia acută, crește interesul pentru măsurarea beneficiilor tratamentului nu numai în ceea ce privește supraviețuirea, ci și calitatea vieții (QOL). Creșterea supraviețuirii este un obiectiv al terapiei, dar pentru mulți pacienți creșterea calității vieții este mult mai importantă. Calitatea vieții este folosită ca endpoint pentru studiile clinice, ce au dus la aprobarea utilizării a numeroase medicamente, dar relativ puține studii cu pacienți diagnosticați cu Leucemii acute (LA) au încorporat QOL ca obiectiv primar sau secundar. O explicație ar putea fi lipsa unui instrument valid. Un instrument care să obiectiveze succint impactul leucemiei acute și al tratamentului asupra calității vieții ar ajuta investigatorii să încorporeze QOL ca endpoint primar în studii clinice. Principalele instrumente folosite în studii clinice pentru aprecierea calității vieții pacienților cu leucemii acute sunt: Chestionarul EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) alcătuit din 30 de întrebări privind calitatea vieții (EORTC QLQ-C30); Chestionarele de evaluare funcțională a terapiei în cancer (chestionarele FACT), cu modulele: general FACT (FACT-G), modulul adresat pacienților cu leucemie (FACT-Leu) și modulul utilizat în transplantul medular (FACT-BMT); Chestionarul de evaluare a sănătății (formular scurtaț SF-36); Chestionarele obținute prin Sistemul de Informații privind evaluarea prognosticului și evoluției pacienților (chestionarele PROMIS). Scalele de evaluarea a simptomelor sunt utilizate pentru a valorifica modul subiectiv de percepere a calității vieții pentru pacienții cu cancer. Pornind de la ideea că a trăi mai mult nu înseamnă neapărat a trăi mai bine, lucrarea de față își propune să analizeze modul în care pacienții diagnosticați cu Leucemie acută din Secția Hematologie Colentina își apreciază starea de sănătate, în raport cu vârsta, sexul, diagnosticul, tratamentul, complicațiile fiecăruia.

Materiale și metode: Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) (Inventarul de Simptome Rotterdam, alcătuit de Johanna de Haess, în 1990), cu 39 de itemi și 3 subscale, reprezintă scala de evaluare a simptomelor utilizată în această lucrare. Chestionarul este compus din $30+8+1 = 39$ itemi și 3 subscale principale: 1. Scala suferinței fizice (cu 22 de itemi, ex.: M-am simțit obosit(ă).); 2. Scala suferinței psihice (cu 8 itemi, ex.: Am fost foarte nervos, iritabil.); 3. Scala activităților zilnice/cotidiene (cu 8 itemi, ex.: Să urcați scările de la locuință.). Fiecare item

primește un scor cuprins între 1 și 4 puncte. Cu cât scorurile sunt mai mari la primele două scale (1+2), starea de sănătate a pacientului este mai influentată.

La scala activităților zilnice (3), scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului. 4. O apreciere generală a stării de sănătate se poate face pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (exceletă), scorurile mai mari indicând o stare generală mai bună a pacientului. Se poate calcula și un scor global al întregului chestionar, ce poate lua valori între 39–155 puncte. Chestionarul este anonim și se aplică prin interviu sau completare individuală, eventual cu asistență tehnică minimă din partea personalului medical și durează, în medie, 8 minute, cu acordul pacientului. Chestionarul RSCL a fost aplicat unui număr de 31 de pacienți, cu diagnosticul de Leucemie acută, internati în Secția Hematologie a Spitalului Clinic Colentina, în perioada mai 2019 - august 2019. Au fost incluși pacienți cu status de performanță ce a permis completarea chestionarului atât la includere (Chestionarul 1: C1), cât și la un interval median de 30 de zile de la primul interviu (Chestionarul 2: C2). Datele analizate au fost: rezultatele scalelor de evaluare incluse în C1 și respectiv C2, diagnosticul, tipul tratamentului, statusul bolii (răspunsul la tratament), prezența complicațiilor infecțioase și/sau hemoragice, precum și datele demografice: vârsta, sex, deces. Analiza statistică s-a efectuat utilizând sistemul MedCalc Statistical Software Version 18.11.3.

Rezultate și Concluzii: Au fost analizați 31 de pacienți, cu diagnosticul de Leucemie acută, internati în Secția Hematologie a Spitalului Clinic Colentina, în perioada mai 2019 - august 2019, conform chestionarului RSCL. Au fost incluși pacienți cu status de performanță ce a permis completarea chestionarului atât la includere (Chestionarul 1: C1), cât și la un interval median de 30 de zile de la primul interviu (Chestionarul 2: C2). Datele analizate au fost: rezultatele scalelor de evaluare incluse în C1 și respectiv C2, diagnosticul, tipul tratamentului, statusul bolii (răspunsul la tratament), prezența complicațiilor infecțioase și/sau hemoragice, precum și datele demografice: vârsta, sex, deces.

Lotul analizat a cuprins 31 de pacienți cu vârste cuprinse între 21 ani și 90 de ani (mediana 56,4 ani), distribuiți astfel: 5 pacienți cu LAL (16,1%), toți cu vârste sub 65 de ani și 26 pacienți cu LAM (83,8%), cu mediana varstelor fiind 56,1 ani. Distribuția în funcție de sex releva 18 bărbați și 13 femei, raport M/F: 1,38/1. La momentul aplicării primului chestionar (C1), toți cei 5 pacienți cu LAL au primit terapie intensivă, 3 fiind în remisiune completă (RC) și unul cu răspuns parțial (RP), toți 4 în curs de terapie intensivă și unul singur fiind cu progresie de boală și în curs de terapie de salvare. Pacienții cu LAM erau distribuiți astfel: 3 pacienți la diagnostic, 7 pacienți cu răspuns complet (5 sub tratament intensiv și 2 pacienți sub terapie cu agenți hipometilanti), 11 pacienți cu boala stabilă (2 sub tratament intensiv, 8 pacienți sub terapie cu agenți hipometilanti și 1 pacient cu terapie suportivă) și 5 pacienți cu progresie de boală (4 sub tratament intensiv (dintre care 3 pacienți au decedat) și un pacient sub terapie cu agenți hipometilanti). Din lotul analizat la momentul completării C1, 12 pacienți au avut complicații hemoragice, toți fiind cu LAM. 13 pacienți au avut complicații infecțioase, 12 dintre aceștia având diagnosticul de LAM și un pacient cu diagnosticul de LAL, în curs de tratament de consolidare a remisiunii. La momentul aplicării celui de al doilea chestionar (C2), după o medie de aproximativ 30 de zile de la primul interviu, pacienții au fost distribuiți astfel: 5 pacienți cu LAL, 3 fiind în remisiune completă (RC) și unul cu răspuns parțial (RP), toți 4 fiind în curs de terapie intensivă și unul singur fiind cu boala staționară și în curs de terapie de salvare. Pacienții cu LAM erau distribuiți astfel: 7 pacienți cu răspuns complet (4 sub tratament intensiv, un pacient sub terapie low dose, 1 pacient sub terapie cu agenți hipometilanti și 1 pacient cu terapie suportivă), 15 pacienți cu boala stabilă (4 sub tratament intensiv, 7 pacienți sub terapie cu agenți

hipometilanti, 3 sub terapie low dose și 1 pacient cu terapie suportivă) și 4 pacienți cu progresie de boală, dintre care 3 pacienți au decedat, așa cum am menționat.

Din lotul analizat la momentul completării C2, 8 pacienți au avut complicații hemoragice, toți fiind cu LAM. 13 pacienți au avut complicații infecțioase, 12 dintre aceștia având diagnosticul de LAM și un pacient cu diagnosticul de LAL recăzut, în tratament de salvare. În studiul nostru, pe scala de apreciere generală a stării de sănătate s-a obținut un scor mediu de 4,25 pe primul chestionar, respectiv 4,35 pe al doilea chestionar (cu limite între 1 și 7 puncte), ceea ce arată că populația studiată își apreciază calitatea vieții ca fiind "multumitoare". În ceea ce privește punctajele medii obținute pe Scala suferinței fizice și pe Scala suferinței psihice, primul chestionar înregistrează o medie de 51,16 puncte (cu limite între 30 și 120 puncte), în timp ce pe al doilea chestionar întâlnim un punctaj mediu de 53,67 puncte (limite între 30 și 120 de puncte). Cu cât scorurile sunt mai mari, cu atât starea de sănătate a pacientului este mai influențată. Aceste punctaje sunt în concordanță cu percepția generală asupra stării de sănătate, care situează lotul nostru în categoria: "multumitoare". În ceea ce privește dinamica, putem concluziona că între cele două momente la care s-au completat chestionarele, percepția asupra sănătății fizice și psihice s-a deteriorat ușor. Scala activităților zilnice/cotidiene a evidențiat scăderea punctajelor medii de la 20,6 pe primul chestionar, la 17,77 puncte pe chestionarul al doilea (cu limite între 8 și 32 de puncte). Pe scala activităților zilnice, scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului. Analiza lotului nostru indică o percepție negativă asupra calității vieții datorată privării pacientului de la activitățile curente/cotidiene precum și de limitările cauzate de boală. Ținând cont că nu am evidențiat diferențe semnificative între vârstă, sex, tipul diagnosticului, tipul tratamentului, statusul bolii/răspunsul la tratament, prezența complicațiilor infecțioase sau hemoragice, putem concluziona că povara bolii și/sau necesitatea spitalizării/deplasării la spital, ceea ce determină privarea pacientului de la activitățile curente/cotidiene precum și limitările cauzate de boală au avut un impact negativ asupra calității vieții.

Sunt necesare studii suplimentare pentru validarea unui chestionar optim, capabil să valorifice modul subiectiv de percepere a calității vieții pentru pacienții cu cancer. Introducerea unui astfel de chestionar ar contribui substanțial la înțelegerea impactului diagnosticului de leucemie acută și al tratamentului asupra pacienților.

MANIFESTĂRILE CUTANATE ÎN NEOPLAZIILE HEMATOLOGICE: COLABORAREA MULTIDISCIPLINARĂ EXEMPLIFICATĂ ÎN CAZURI CLINICE.

Mihaela Popescu¹, Felicia Mihai¹, Ileana Ghiordănescu², Răzvan Andrei³

¹*Sectia Hematologie, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti*

²*Compartiment Alergologie, Spitalul Universitar de Urgenta Elias, Bucuresti*

³*Departamentul Anatomie Patologica, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti*

Introducere: Manifestările cutanate în neoplaziile hematologice sunt frecvente și polimorfe din punct de vedere al etiologiei și prezentării clinice. Acestea pot apărea ca manifestări ale bolii de bază prin infiltrare cutanată neoplazică, primară, ca în cazul limfoamelor cutanate primitive, în mod particular cele cu origine în celula T, sau al histiocitozelor, sau secundar, ca urmare a diseminării neoplazice la nivelul pielii. Sunt descrise și manifestări cutanate apărute prin

mecanisme imunologice sau ca urmare a unei funcții imune deficitare. Leziunile cutanate se pot prezenta ca infecții, leziuni hemoragice, reacții adverse post-medicamentoase, inclusiv prin mecanism de hipersensibilitate, prurit, prurigo, ihtioza etc.

Pentru stabilirea etiologiei și managementul manifestărilor cutanate din bolile oncohematologice este necesară colaborarea multidisciplinară, hematolog, dermatolog, alergolog, anatomo-patolog, infecționist, radioterapeut, într-un spectru plecând de la biopsia cutanată până la tratamentul specific.

Material și metode: Vom ilustra în cazuri clinice diferite tipuri de manifestări cutanate la pacienți cu neoplazii hematologice, care au reprezentat provocări de diagnostic și tratament. Relativ frecvent medicamentele utilizate, inclusiv medicamentele antineoplazice pot genera reacții de hipersensibilitate. Este esențial pentru managementul bolii de bază, ca medicamentul implicat să fie identificat. De aceea, colaborarea cu medicul alergolog devine foarte importantă, în special în aplicarea protocoalelor de desensibilizare (de exemplu protocol de desensibilizare în 12 pași la Rituximab, protocol de desensibilizare orală de 6 ore la Cotrimoxazol etc.).

Parteneriatul cu colegii alergologi, dermatologi și anatomo-patologi a fost de asemenea util pentru manifestări cutanate de natură inflamatorie, ce se pot asocia neoplaziilor hematologice (de ex. leucemia limfocitară cronică), de tipul sindromului Wells (celulita eozinofilică). Diagnosticul acestei afecțiuni se bazează pe aspectul și evoluția clinică, caracterizată prin recăderi-remisiuni, aspectul histopatologic cu infiltrare eozinofilică dermică fără vasculită, precum și prezența eozinofiliei periferice. Diagnosticul diferențial principal se face cu reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă, managementul celor două situații fiind diferit. NB: remisiunea leucemiei sub tratament specific se poate asocia cu remisiunea leziunilor cutanate din sindromul Wells.

Rezultate: Colaborarea cu alte specialități (dermatologie, alergologie, anatomie patologică etc.) a permis încadrarea etiologică a leziunilor cutanate, cât și gestionarea corectă a tratamentului oncologic, facilitând astfel continuarea în condiții optime a acestuia, până la obținerea remisiunii neoplaziei. Mai mult decât atât, această colaborare a dus la stimularea activității științifice (publicatii, participari la congrese cu lucrări).

Concluzii: Bolile hematologice neoplazice pot fi însoțite de diferite tipuri de manifestări cutanate, care pot complica evoluția acestora. Abordarea multidisciplinară permite diagnosticul corect și aplicarea de metode terapeutice care să permită o supraviețuire fără progresie optimă.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ SESIUNE POSTERE

REZULTATELE TERAPIEI LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ.

Ioana Ioniță¹, Despina Calamar Popovici¹, Claudiu Ioniță¹, Maria Iordache¹, Mihai Ioniță¹, Dacian Oros¹, Aura Ioana Hanci², Apetrei Elena², Hortensia Ioniță¹

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

2. Spitalul Clinic Municipal Timișoara

Introducere. Leucemia acută limfoblastică (LAL) este mai puțin curabilă la pacienții peste 60 de ani, din cauza rezistenței la chimioterapie, o inabilitate relativă a pacienților vârstnici de a se confrunța cu efectele toxice și complicațiile tratamentului, precum și influența comorbidităților.

Scop. Se prezintă experiența Clinicii de Hematologie cu referire la 64 de cazuri consecutive a unor pacienți vârstnici cu LAL în ceea ce privește răspunsul la tratament (studiul retrospectiv) în perioada 2010-2017.

Metode. Vârsta medie a pacienților a fost de 68 de ani (interval 61-85 ani). Clasificarea FAB L2/L1: 54/10; media WBC a fost de $17 \times 10^9/L$ (intervalul 2-189); raportul Bărați / Femei a fost: 28/36. Patruzeci și nouă de cazuri (76,56 %) au aparținut liniei celulare B și 15 (23,43%), liniei celulare T (stadiul pre-T). Cromozomul Philadelphia a fost prezent la 14 pacienți (21,87%).

Din cei 64 de pacienți aflați în evidență, 40 pacienți (vârsta medie 65 ani, intervalul 61-75, status bun de performanță și fără factori de comorbiditate), au primit un tratament intensiv, cum ar fi protocoalele LAL la tineri. Restul de 24 pacienți mai în vârstă (vârsta medie 78 ani) și cei cu comorbidități cardiace severe, pulmonare, renale și hepatice, s-a utilizat o chimioterapie blândă, inclusiv prednison, vincristin, 6-mercaptopurina și methotrexat.

Rezultate. 14 pacienți (35 %) din grupul tratat cu scop curativ au decedat în timpul fazei de inducție; 30 pacienți (70%) au răspuns complet (RC) în prezent, 6 pacienți sunt în viață. Din cei 21 pacienți care primesc tratament mai puțin intensiv și de susținere doar 6 au obținut un răspuns complet (RC), de scurtă durată, ceilalți pacienți au avut recidivă precoce și deces.

Concluzii. Rezultatele studiului au demonstrat că modelele imunofenotipice a pacienților sunt importante pentru supraviețuire și prognostic. De asemenea pacienții mai tineri, care pot tolera un tratament agresiv, ar putea beneficia de această abordare, deoarece există posibilitatea realizării unei supraviețuiri mai prelungite.

EVALUAREA COMPLICAȚIILOR TROMBOTICE ÎN SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE.

Claudiu Ioniță¹, Ioana Ioniță¹, Despina Calamar Popovici¹, Dacian Oros¹, Mihaela Delamarian², Florica Ghilezan², Mihai Ioniță¹, Alexandru Grozăvescu², David Vladuț Răzvan², Hortensia Ioniță¹

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

2. Spitalul Clinic Municipal Timișoara

Introducere. Complicațiile trombotice sunt cauza majoră a morbidității și mortalității la pacienții cu sindroame mieloproliferative cronice. Incidența evenimentelor trombotice în sindroamele mieloproliferative cronice se corelează mai ales cu vârsta, antecedente de boli cardiovasculare și/sau evenimente tromboembolice. Dozele mici de aspirină reduc riscul de complicații trombotice la acești pacienți.

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

Metoda. Am studiat retrospectiv 180 pacienți (pts), 78 (43,3%) pacienți de sex masculin și 102 (56,6 %) pacienți de sex feminin cu o medie de vârstă de 60 ani (35-85) care au fost spitalizați în Clinica de Hematologie între anii 2011-2018. Trombozele la diagnostic au fost prezente la 65/180 pacienți. Valoarea medie a trombocitelor a fost $792 \times 10^9/L$ ($600 - 2103 \times 10^9/L$), splenomegalia a fost prezentă la 78 (43,3%) pacienți, iar fibroză medulară la 58 (32,2%) pacienți. Pacienții au fost tratați cu Hydroxyuree (HU) (70 pts-38,8%), 72 (40%) pacienți au primit anagrelide, 43 (23,80%) 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 apariția trombozei la diagnostic. S-a constatat în lotul studiat următorii factori de risc: hipertensiune 35%, fumat 22%, obezitate 19%, diabet zaharat 8%. De asemenea investigarea markerilor trombotici a relevat: Mutația JAK2 47%, nivelul crescut al homocisteinei 10%, factorul VIII crescut 12%, deficiența de proteina S 10%, mutația Factorului V Leiden 10%, Fibrinogen 14%, sindrom antifosfolipidic 8%, anticoagulant lupic 5%, Factorul IX crescut 4%, deficiența III AT 2%, deficiență de proteina C 1%, mutația protrombinei 2%. Evenimentele trombotice au constat în 36 tromboze arteriale (16 coronariene, 14 cerebrale, 6 intestinale) și 32 tromboze venoase (22 tromboze venoase profunde, 6 de venă splanhnică, 4 tromboză de sinus cerebral).

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

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU ANEMIE HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ. STUDIUL RETROSPECTIV.

Mihai Ioniță¹, Ioana Ioniță¹, Dacian Oros¹, Despina Calamar Popovici¹, Maria Iordache¹, Cristina Potre², Claudiu Ioniță¹, Violeta Todorescu¹, Ovidiu Potre¹, Miruna Sanfireag², Alexandru Brad², Hortensia Ioniță¹

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

2. Spitalul Clinic Municipal 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 se poate asocia cu o infecție, boală limfoproliferativă, boli autoimune și cu anumite medicamente.

Scop. Ne propunem în acest studiu să evaluăm aspectele clinice, biologice și terapeutice în AHAI.

Metode. Am efectuat un studiu retrospectiv asupra 110 cazuri de AHAI care au fost tratate în Clinica de Hematologie pe o perioadă de peste 10 ani (2004-2018). Am prezentat aspectele clinice ale AHAI și am evaluat managementul AHAI în clinica noastră.

Rezultate. Am analizat 45 pacienți sex masculin și 67 sex feminin cu o medie de vârstă de 48 ani (21-78). În ceea ce privește anamneza 12 pacienți au prezentat hipertensiune arterială din care 3 au fost tratați cu Methyldopa, 14 pacienți au prezentat diabet, 10 pacienți au prezentat disfuncții tiroidiene iar 20 pacienți au prezentat istoric de boli autoimune. Aspectele clinice la diagnostic au fost: existența unui sindrom anemic la 82 pacienți relevat de paloare și astenie. Examenul fizic a relevat icter în 84 cazuri, splenomegalie în 49 cazuri, hepatomegalie în 16 cazuri, adenopatii în 15 cazuri și febră în 30 de cazuri. Testele hematologice relevă o anemie normocitică în 45 cazuri și macrocitică în 63 cazuri. Au fost prezente semne biologice de hemoliză: hiperbilirubinemie la 68 pacienți, LDH crescut la 77 pacienți. Testul Coombs direct a fost pozitiv pentru IgG la 77 cazuri, C₃ la 14 cazuri, IgG+C₃ la 19 cazuri. AHAI a fost idiopatică în 58 cazuri și secundară bolilor limfoproliferative la 4 cazuri, bolilor autoimune în 25 cazuri, 3 cazuri au fost secundare tratamentului cu Methyldopa. Au fost administrate transfuzii la 65 cazuri, pacienții au urmat corticoterapie la care s-a adăugat și acid folic în 76 cazuri și tratamentul etiologic în cazurile non-idiopatice. Pacienții care au fost rezistenți sau recădere la prima linie terapeutică au urmat: splenectomie, tratament imunosupresiv (azathiopina, ciclofosfamida) și anticorpi monoclonali anti CD₂₀. Terapia imunosupresivă a fost utilizată la 24 pacienți, anticorpii monoclonali anti CD₂₀ la 8 pacienți și splenectomia s-a efectuat la 24 pacienți, iar imunoglobulinele intravenoase la 14 pacienți.

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

LIMFOM NON HODGKIN ASOCIAT CU ADENOCARCINOM GASTRIC. PREZENTARE DE CAZ.

Corina-Alina Ardelean¹, Cristina Potre², O. Potre², Ema Borși², Miruna Samfireag², Hortensia Ioniță², Ioana Ioniță²

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

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

Introducere: Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori originare din țesuturile limfoide, în principal de ganglioni limfatici. Aceste tumori pot rezulta din translocațiile cromozomiale, infecții, factorii de mediu, imunodeficiență și inflamație cronică. Manifestările clinice ale LNH variază în funcție de localizarea procesului limfomatos, rata creșterii tumorii, funcția organului fiind compromisă de procesul malign.

Caz clinic: Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 81 ani care se prezintă în Clinica de Hematologie din Timișoara în 07.2018, cunoscut în antecedente cu adenocarcinom gastric tubulo-papilar G2, adenom de prostată, diabet zaharat tratat cu antidiabetice orale. La examenul obiectiv, se decelează tegumente și mucoase palide, fără sindrom hemoragiar cutaneo-mucos, cu adenopatii axilare bilateral palpabile superficiale, splenomegalie (16 cm), obezitate grad I, echilibrat cardio-respirator, fără semne de iritație meningeana. Investigațiile biologice decelează leucocitoză cu limfocitoză (Leucocite: 31.410/mm³, Limfocite: 27.940/mm³), anemie hipocromă, microcitară formă moderată (Hb : 9.1 g/dl) ridicându-se astfel suspiciunea unei leucemii limfoproliferării cornice de tip leucemie limfatică cronică. S-au efectuat multiple investigații printre care: 1 imunofenotipare (analiza de sange periferic descrie limfocite 81% cu 74% limfocite B cu imunofenotip de zona marginală, dintre care 41% cu coexpresia CD 5 respectiv 2 aspirat medular coxal (concluzie : infiltrat medular limfocitar; fier medular absent); 3 Computer Tomograf : Torace + Abdomen + Pelvis + substanță de contrast care a decelat margini ganglionare infracentrice periaortocave, pe baza rezultatelor, în 07.2018 se stabilește diagnosticul de Limfom non hodgkin de zonă marginală CD 20 + stadiul IV B. În 09.2018, se decide inițierea tratamentului Polichimioterapic (PCT) tip R-CVP (Rituximab + Ciclofosfamidă + Vincristin + Prednison), adenocarcinomul gastric asociat nereprezentând o contraindicație, pacientul efectuând VIII aplicații în perioada 09.2018 - 03.2019.

În .11.2018 pacientul efectuează - Computer tomograf 4 regiuni + substanță de contrast după IV aplicații de PCT tip R-CVP decelându-se multiple adenopatii, cea mai mare fiind de 8 mm axilar stang, de asemenea se efectuează gastroscopie de reevaluare rezultand o reducere în dimensiuni a formațiunii tumorale față de examinarea anterioară de 5-6 cm;

Concluzii: La finalizarea tratamentului, pacientul efectuează PET/CT (05.2019) care nu se evidențiază adenopatii latero cervicale, mediastinale, hilare, pulmonare supra sau inframezocolice respective pelvine metabolic active. Evoluția pacientului a demonstrat un răspuns favorabil susținut la tratamentul cu R-CVP. La ultima reevaluare (05.2019) hemoleucogramă în parametrii cvasinormali (Leucocite: 4.550/mm³; Limfocite: 1.280/mm³, Hb.: 12.6 g/dl), pacientul urmând să revină pentru o nouă reevaluare în septembrie 2019. LNH este o boală complexă; evaluarea precoce a pacientului și investigațiile efectuate au fost necesare pentru un diagnostic corect; astfel, pacientul nostru a primit tratamentul într-un stadiu incipient.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A GANGLIONILOR LIMFATICI ABDOMINALI ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ.

Veronica Feghiu, Maria Robu, Sanda Buruiană, Maria Popescu, Victor Tomacinschii, Cristina Dudnic, Dumitrița Urescu

Disciplina de hematologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă un grup de tumori maligne care se dezvoltă din celulele țesutului limfatic situate extramedular, neomogene din punct de vedere biologic, morfologic, clinic, a prognosticului și răspunsului la tratament. Evoluția clinică diferă nu numai în funcție de tipul morfologic, dar și de localizarea primară a LNH. Una din localizările primare ale LNH sunt ganglionii limfatici abdominali. La copii debutul LNH în ganglionii limfatici abdominali este una dintre cele mai frecvente localizări primare și constituie până la 25,4-45,0%. La adulți, afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali atinge 7,6-8,2%. Depistarea precoce a LNH cu debutul în ganglionii limfatici abdominali este dificilă din cauza lipsei simptomelor clinice la dimensiunile mici ale tumorii. Diagnosticul, de obicei, se stabilește în stadiile avansate, când dimensiunile tumorii sunt mari, ce influențează negativ asupra rezultatelor tratamentului și prognosticului.

Material și metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv a unui lot de 65 pacienți, diagnosticați cu limfoame non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali și tratați în Departamentul Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, cu vârsta cuprinsă între 2 și 73 de ani. Copii au fost 15, cu o medie de vârstă de 7 ani. Adulți – 53, cu o medie de vârstă de 51 ani.

Rezultate: LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 40-59 de ani (50,8%). Cu aceeași frecvență au fost diagnosticate LNH cu debutul în ganglionii limfatici abdominali la copii și persoanele cu vârsta de peste 60 ani (23,1 și 23,1% respectiv). Rar au fost înregistrate la vârsta de 19-39 de ani (3,0%). În toate grupurile de vârstă au predominat pacienții de sex masculin. La copii și persoanele cu vârsta 19-39 de ani, au fost diagnosticate doar LNH de tip agresiv, care au predominat și la pacienții cu vârsta 40-59 de ani. LNH indolente au fost constatate la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani (42,5%), preponderent în grupul de vârstă de peste 60 de ani (53,9%). Independent de tipul LNH și vârstă, la etapele inițiale în procesul tumoral au fost interesați ganglionii limfatici inghinali (50,0%) și mediastinul (31,1%). La majoritatea pacienților cu LNH indolente a avut loc o consecutivitate în extinderea procesului tumoral în ganglionii limfatici la distanță după cei regionali (71,4%). Această consecutivitate a avut loc cu mult mai rar în LNH agresive (35,1%). Metastaze extranodale au fost înregistrate la 52 pacienți urmăriți până la stadiul IV. La copii frecvent au fost diagnosticate determinările în sistemul nervos central (SNC) (100%). La adulți au predominat metastazele în ficat (80,0%), splină (64,4%), iar la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani, frecvent a avut loc și interesarea măduvei oaselor (48,8%), care s-a dezvoltat doar în LNH indolente. Luând în considerație determinările frecvente în SNC la copii, este necesar de inclus în programul de tratament și măsurile de profilaxie a afectării SNC.

Concluzii: Particularitățile clinice evidențiate vor contribui la optimizarea personalizată a terapiei și conduitei în perioada de dispensarizare a pacienților cu limfoame non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali.

RATA DE SUPRAVIEȚUIRE LA TRATAMENT ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU MIELOM MULTIPLU.

Ema Borși^{1,2}, Cristina Potre^{1,2}, O. Potre^{1,2}, Miruna Samfireag^{1,2}, Oana Sarău², Larisa David², Alina Ilie², A. Grozăvescu², Ioana Ioniță^{1,2}, Hortensia Ioniță^{1,2}

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

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

Introducere: Avansurile terapeutice din ultimii ani au dus la rezultate semnificativ îmbunătățite pentru pacienții cu mielom multiplu (MM). Cu toate acestea, în practica clinică de rutină la nivel mondial, nu există standarde în managementul tratamentului MM nou-diagnosticat sau recidivat / refractar. Înțelegerea disponibilității și eficacității regimurilor de tratament este esențială.

Material și metodă: În acest studiu au fost incluși 107 pacienți diagnosticați cu MM în perioada ianuarie 2016-iunie 2019. Scopul studiului a fost evaluarea ratei de supraviețuire la tratament în cazul pacienților cu MM. Această primă analiză specificată s-a axat pe modelele de tratament regional.

Rezultate: Vârsta medie a fost de 63 de ani (intervalul 42-77), au fost diagnosticați în timpul testelor de sânge / examenelor radiologice; alte motive comune pentru pacienți au fost durerea osoasă (37%), slăbiciunea / oboseala / anemia (16%) și problemele renale (8%). Media de supraviețuire în timpul terapiei cu linia 1/2/3 au fost de 43.4 / 35.6 / 18.3 luni. În general, regimurile triplete au dominat dubletele (53% vs 24%). Bortezomibul a fost cel mai frecvent utilizat (68%). Terapia cu Lealidomidă/Thalidomidă a fost preferată la recadere (32%). Pacienții au primit o medie de 2 tratamente anterioare. 50% din pacienții care au primit un inhibitor de proteazom (IP) la prima linie, au primit din nou o schemă bazată pe IP pentru linia a 2-a. 32% dintre pacienți au primit un medicament imunomodulator la linia a 2-a.

Concluzii: Nu există un standard de tratament datorită diferențelor în ceea ce privește disponibilitatea medicamentelor. Datele noastre confirmă utilizarea IP și a medicamentelor imunomodulatoare ca bază a terapiei în MM, dominând astfel tratamentul pe bază de Bortezomib și Lenalidomidă/ Thalidomida. Agenții de nouă generație sunt utilizați mai puțin frecvent și mai ales în liniile ulterioare de terapie, dar cu îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu MM.

SPECTRUL COMPLICAȚIILOR LA PACIENȚII CU HEMOFILIE.

Cristina Dudnic, Maria Robu, Victor Tomacinschii, Veronica Feghiu, Dumitrița Urescu

Disciplina de hematologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Hemofilia este o afecțiune determinată genetic care se caracterizează prin sinteza cantitativ diminuată a unuia din factorii plasmatici : FVIII (hemofilia A) sau FIX (hemofilia B). Tratamentul în hemofilie are o evoluție remarcabilă. În ultimii ani, progresele în purificarea proteinelor, biochimia proteinelor, screening-ul donatorilor, inactivarea virală, secvențierea genelor, clonarea genelor și producția de proteine recombinante au redus considerabil complicațiile determinate de maladie, îmbunătățind calitatea vieții pacienților cu hemofilie.

Material și metode: Studiu retrospectiv. Au fost studiate aspectele clinice, tratamentul și complicațiile la 106 pacienți cu diagnosticul de Hemofilie, care sunt la evidență în Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic din Republica Moldova, cu vârsta cuprinsă între 18 și 73 de ani, cu o medie de vârstă de 37 de ani.

Rezultate: Majoritatea pacienților (90 din 106 – 85%) au fost cu hemofilia A și doar 16 (15%) cazuri – hemofilia B. La persoanele cu hemofilia A mai frecvent au fost constatate formele grave (55,6%), iar în cazurile de hemofilie B au predominat formele medie și ușoară (56,2%), preponderent ușoară (43,7%). Indiferent de forma hemofiliei, au predominat persoanele cu vârsta tânără 18 – 30 de ani (38,7%), după care a urmat vârsta de 31 – 40 de ani (20,7%) și foarte rar cu vârsta de peste 50 de ani (12,3%). În baza acestor date, se poate constata că durata vieții pacienților cu hemofilie este joasă, foarte puține persoane au atins și depășit vârsta de peste 50 de ani (12,3%), mai ales peste 70 de ani (1,9%). Complicații au avut loc la 86 din 106 pacienți (81,1%). Analiza complicațiilor a arătat că spectrul lor a fost divers. Au fost constatate complicații cauzate de evoluția și manifestările hemofiliei cât și ca rezultat al tratamentului transfuzional. Au predominat complicațiile cauzate de episoadele hemoragice (72,1%), preponderent artropatiile (66,3%). Drept consecință a complicațiilor în 7 cazuri a fost efectuat tratament chirurgical (sinovectomie – 1, artroplastie – 2, ahiloplastie – 1, endoprotezare – 3). Destul de frecvent s-au dezvoltat și complicații posttransfuzionale (27,0%) ca hepatitele virale B și C. Aceste complicații au fost constatate preponderent la persoanele cu vârsta de peste 30 de ani, adică la pacienții la care s-a efectuat tratament transfuzional până la introducerea terapiei profilactice.

Concluzii : Progresul în tratamentul pacienților cu hemofilie cu introducerea terapiei profilactice previne accidentele hemoragice cu risc vital, reduce numărul de spitalizări, evită complicațiile care pot duce la invalidizare, asigură o calitate favorabilă a vieții cu un impact socio-economic important.

FACTORI DE PROGNOSTIC NEFAVORABIL CU IMPLICAȚIE TERAPEUTICĂ ÎN LIMFOAMELE NON HODGKIN AGRESIVE.**Ilie Alina-Maria², Oroș D.^{1,2}, Călămar-Popovici Despina^{1,2}, Borși Ema-Cristina^{1,2}, David Larisa-Marina², Sarău Oana-Silvana², Theodosiou M.^{1,2}, Ioniță Hortensia^{1,2}, Ioniță Ioana^{1,2}**

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

2. Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, România.

Limfoamele Non Hodgkin fac parte dintr-un grup heterogen de neoplasme hematologice caracterizate prin proliferarea malignă a limfocitelor B sau T și sunt împărțite în limfoame indolente și limfoame agresive/foarte agresive.

Limfomul non Hodgkin agresiv este caracterizat prin rapiditatea de diviziune a celulelor neoplazice, necesitând adoptarea unui tratament imediat.

Obiectivul principal este personalizarea tratamentului chimioterapic, în funcție de factorii de prognostic favorabil și nefavorabil, precum și prevenirea complicațiilor bolii.

Material și metode: Deși tratamentul chimioterapic trebuie ales conform protocoalelor naționale și internaționale în vigoare, factorii de prognostic nefavorabil joacă un rol esențial în răspunsul la tratament, evoluția și supraviețuirea pacienților, fiind reprezentați de subtipul histopatologic și imunohistochimic, Ki67, BCL2, vârsta pacientului (peste 60 ani), stadiile avansate de boală și prezența adenopatiilor masive (Bulky), antecedentele personale patologice ale pacientului (afecțiuni asociate cardiovasculare, pulmonare, nefrologice, gastrointestinale), VSH>50mm/h, LDH crescut și prezența sau predispoziția la infecții.

Rezultate: Din cei 30 de pacienți care au fost analizați, s-a constatat faptul că 60% au obținut remisiune completă, 15% remisiune parțială, 10% boală progresivă, iar 15% au decedat pe parcursul efectuării tratamentului chimioterapic.

Concluzii: Pacienții diagnosticați cu Limfom Non Hodgkin agresiv obțin remisiune completă dacă se ține cont de prezența factorilor de prognostic favorabil, cât și de cei cu prognostic nefavorabil.

IMPLICAȚII CLINICO-BIOLOGICE ÎN EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL MIELOMULUI MULTIPLU.

Larisa-Marina David², **Oana-Silvana Sarău**², **Alina-Maria Ilie**², **M. Theodosiou**², **V. David**², **D. Oroș**^{1,2}, **Emă Borși**^{1,2}, **Despina Călămar-Popovici**^{1,2}, **Ioana Ioniță**^{1,2}

1. *Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara*

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

Introducere: Mielomul multiplu, supranumit și Boala Kahler, este o boală malignă heterogenă care presupune proliferarea plasmocitelor, de etiologie necunoscută. În ultimul deceniu au apărut o varietate considerabilă de opțiuni terapeutice, care au făcut-o mai ușor de controlat. Obiectivul studiului de față este de a determina implicațiile clinico-biologice în alegerea tratamentului polichimioterapic, dar și a tratamentului profilactic al complicațiilor, deci, implicit, în evoluția și supraviețuirea pacienților.

Materiale și metode: S-a efectuat un studiu retrospectiv asupra unui lot de 35 de pacienți diagnosticați cu Mielom Multiplu, cu vârsta cuprinsă între 42 și 78 de ani, aflați în evidența Clinicii de Hematologie Timișoara în perioada ianuarie 2017 - iunie 2019, la care s-au monitorizat parametrii clinici cu importanță diagnostică: prezența durerilor osoase, a simptomelor urinare de tipul anurie, oligurie, disurie și parametrii biologici de tipul creșterii valorilor creatininei, a calcemiei, a beta 2 microglobulinei și prezența leziunilor osteolitice.

Rezultate: Prezența valorilor crescute a beta 2 microglobulinei la 86% dintre pacienți în asociere cu afectarea renală prezentă la 43% dintre aceștia s-au corelat cu supraviețuirea de scurtă durată. S-a observat prezența durerilor osoase și a leziunilor osteolitice la 76% dintre pacienți.

Concluzii: Tabloul clinic și biologic joacă un rol esențial în evoluția și prognosticul pacienților cu Mielom multiplu, precum și în alegerea opțiunilor terapeutice. Pacienții necesită monitorizare pe termen lung în vederea urmării modificărilor clinice sau paraclinice.

TRATAMENTUL CU CARFILZOMIB AL PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU MIELOM MULTIPLU. EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU.

Miruna Samfireag¹, **Cristina Potre**¹, **O. Potre**¹, **Emă Borși**¹, **Monica Pescaru**^{1,3}, **Aura Hanci**², **Corina Ardelean**², **Hortensia Ioniță**¹, **Ioana Ioniță**¹

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

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

3 *Clinica de Hematologie, Vårnamo, Sweden*

Introducere: Mielomul multiplu (MM), a doua cea mai frecventă neoplazie malignă hematologică, reprezintă mai presus de toate o patologie care afectează pacienții în vârstă, mai ales sexul masculin, fiind definit de proliferarea malignă a unei singure clone de celule plasmocitare. Carfilzomibul este un inhibitor al proteazomului de tip tetrapeptid epoxicetonc,

aprobat de Administrarea Alimentelor și Medicamentelor în 07.2012, administrat în asocieră cu lenalidomidă și dexametazonă sau doar cu dexametazonă pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivant sau refractar care au primit cel puțin o terapie anterioară. Acest studiu a fost realizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea acestei terapii utilizate la pacienții tratați în cadrul Departamentului de Hematologie din Timișoara.

Materiale și metode: Am analizat retrospectiv un lot format din 9 de pacienți tratați cu carfilzomib, lenalidomidă și dexametazonă, respectiv doar cu carfilzomib și dexametazonă între ianuarie 2018 și iunie 2019 – unii dintre pacienți continuă să urmeze această linie de tratament și în prezent.

Rezultate: Patru dintre pacienți (44,4%) au fost de sex feminin, iar cinci dintre aceștia (55,6%) au fost de sex masculin. Vârsta medie a fost de 59 de ani. Numărul mediu de linii anterioare de tratament a fost de 2 (1-3). Toți pacienții au urmat inițial tratament cu Bortezomib. Cele mai frecvente efecte adverse de cauză hematologică au fost anemia, neutropenia și trombocitopenia, astenia și fatigabilitatea fiind cele mai frecvente efecte adverse non-hematologice. Acest studiu este încă în derulare, însă în ceea ce privește răspunsul la tratament, putem spune că șase pacienți sunt tratați în continuare cu carfilzomib, doi pacienți au decedat din cauza infecțiilor tractului respirator iar unui pacient i-a fost întreruptă terapia din cauza lipsei de răspuns la tratament.

Concluzii: Chiar dacă am analizat un număr mic de pacienți tratați cu carfilzomib, obiectivul final ar trebui să fie reprezentat de evaluarea eficacității utilizării acestui tip de terapie, precum și a siguranței, a toxicității respectiv a costurilor.

EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE TIMIȘOARA ÎN TRATAMENTUL ANEMIEI HEMOLITICE AUTOIMUNE A PACIENȚILOR CU LEUCEMIE LIMFATICĂ CRONICĂ.

Oana-Silvana Sarău², Larisa David², Alina- Maria Ilie², M. Theodosiou², Despina Calamar-Popovici^{1,2}, D. Oroș^{1,2}, Ema Borsi^{1,2}, Ioana Ioniță^{1,2}

1. *Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara*

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

Introducere: Leuceimia limfatică cronică reprezintă proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite (inițial în măduva osoasă și în sânge, ulterior în ganglioni limfatici, ficat, splină și alte organe) aparent mature dar incompetente imunologic. Boala se caracterizează prin imunitate celulară deficitară (prin boala în sine și prin tratament), risc crescut de dezvoltare a unor infecții, apariția de fenomene autoimune precum și o incidență crescută de dezvoltare a unei malignități secundare.

Scopul lucrării este de a evalua experiența Clinicii de Hematologie Timișoara în tratamentul anemiei hemolitice autoimune la pacienții cu leuceimia limfatică cronică.

Material și metode: S-a efectuat un studiu retrospectiv asupra pacienților diagnosticați cu Leuceimia limfatică cronică, indiferent de stadiul de boală (clasificarea Rai /Binet), vârstă, sex sau tratament urmat, aflați în evidența Clinicii de Hematologie Timișoara în perioada 01.01.2017-30.06.2019 care au prezentat anemie hemolitică autoimună. Diagnosticul s-a stabilit pe baza hemoleucogramei, testul Coombs direct și indirect.

Rezultate: 157 de pacienți au fost incluși în studiu. Vârsta medie a fost de 60 de ani. Din numărul total de cazuri 15 pacienți au fost diagnosticați cu anemii hemolitice autoimune (9,5%). Menționăm că toate cazurile au fost prezente la pacienții cu leucemie limfatică cronică fenotip B stadiul C și au fost tratate prin corticoterapie și imunoglobuline asociată cu transfuzii cu CER.

Concluzii: Pacienții cu leucemie limfatică cronică prezintă un risc crescut de dezvoltare a unei anemii hemolitice autoimune. Susceptibilitatea genetică, anomaliile imune, tratamentul urmat și vârsta înaintată reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea unei anemii hemolitice autoimune. Pacienții necesită monitorizare periodică pe termen lung în vederea identificării unei modificări clinice sau paraclinice cu importanță evolutivă.

DARATUMUMAB – OPORTUNITATE ÎN SUPRAVIEȚUIREA UNUI PACIENT CU MIELOM MULTIPLU RECĂZUT ȘI REFRACTAR – PREZENTARE DE CAZ.

Aura Hanci¹, M. Pascar¹, Mihaela Delamarian¹, O. Potre^{1,2}, Cristina Potre^{1,2}, Miruna Samfireag¹, A. Grozăvescu^{1,2}, Ioana Ioniță^{1,2}, Hortensia Ioniță^{1,2}

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

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

Introducere: Mielomul Multiplu reprezintă o neoplazie a liniei limfocitare B, caracterizată prin proliferarea necontrolată a unei clone de plasmocite, cu acumularea lor la nivelul măduvei hematopoietice și supraproducția unei proteine monoclonale, care poate fi identificată la nivel electroforetic.

Caz clinic: Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 65 ani T.V, diagnosticată cu Mielom Multiplu tip IgG cu lanțuri kappa stadiul II refractar din 06.2018. Pacientă cunoscută în antecedente cu importante afecțiuni cardiace, se prezintă în Clinica de Chirurgie Toracică în 06.2018 cu o tumoră sternală documentată CT. Examenul CT torace evidențiază proces osteolitic corp sternal, ovalar - lobulată de 110 / 64 / 59 mm, de la sternebra 1 la apendicele xifoid. Masa proliferativă bombează anterior subcutanat și se extinde posterior intratoracic, extrafascial în mediastinul anterior în contact cu peretele aortei ascendente și al cavităților cardiace drepte. 06.06.18 Aspirat Medular Coxal: infiltrat medular plasmocitar (aprox. 55% din celulele nucleate medulare). Reevaluare biopsie tumoră sternală: aspect histopatologic în colorația uzuală pledează pentru infiltrare / proliferare plasmocitoidă tumorală (intră în discuție mielom multiplu / plasmocitomul) de integrat în context clinic, imagistic și biologic. Whole Body RMN: voluminoasă formațiune tisulară (96 / 63 mm) vizualizată la nivelul corpului sternal, ce rupe corticala osoasă - macroleziune în contextul bolii de bază; multiple leziuni tisulare nodulare, confluate, se vizualizează la nivelul corpului și manubriului sternal; infiltrare difuză, de tip "sare și piper" (leziuni micronodulare cu tendință la confluare), în contextul bolii de bază, se

vizualizează la nivelul întregului schelet examinat cu vizualizarea câtorva leziuni nodulare osoase cu următoarea localizare: la nivelul neurocraniului - leziune nodulară (15mm) parietal dreapta, la nivelul corpului vertebral T9, cu tasare consecutivă a platoului vertebral superior, corp vertebral T10 și lamina dreaptă, cu minimă invazie intracanalară și cu tasare vertebrală de până la 50%, protruzie intracanalară vertebrală consecutivă, ce amprentează cordonul medular; minime tasări parcelare, platouri vertebrale superioare T4, T7, L2 și L3, fără protruzii vertebrale intracanalare; deborduri discale circumferențiale L4 - L5 și L5 - S1; chist cortical inferior renal stânga (7cm). Inițiere chimioterapie - în urma investigațiilor se pune diagnosticul de Mielom Multiplu IgG cu Lanțuri Kappa și se inițiază polichimioterapia tip VCD cu Bortezomib 2,4 mg s. c., Ciclofosfamidă, Dexametazonă - 5 cicluri, bine tolerate. Evaluare după 5 cicluri - 27.08.18: Aspirat Medular Coxal: infiltrat medular plasmocitar 96% pe probele examinate; hipoplazie medulară trilineară; aspect concordant cu un Mielom Multiplu ce necesită terapie. Linia a 2 - a de tratament - având în vedere lipsa răspunsului la schema terapeutică anterioară se decide inițierea chimioterapiei tip VAD în 09.2018, efectuând 6 cicluri VAD fără obținerea remisiunii. Ulterior este îndrumată spre radioterapie - efectuează sedințe de radioterapie pentru plasmocitom corp sternal. 15.04.2019 Aspirat Medular Coxal: infiltrat medular plasmocitar (aprox. 36 % din celulele nucleate medulare - în anumite zone procentul poate fi crescut). Linia a 3-a de tratament chimioterapic - având în vedere lipsa răspunsului la schemele terapeutice anterioare se decide inițierea tratamentului cu Darzalex + Lenalidomida + Dexametazonă în 17.04.2019, bine tolerat. A efectuat până în prezent 9 aplicații cu Darzalex.

MIELOM MULTIPLU ȘI AMILOIDOZĂ PRIMARĂ REZISTENT LA TRATAMENT – PREZENTARE DE CAZ.

A. Grozăvescu^{1,2}, Maria Iordache^{1,2}, Aura Hanci², O. Potre^{1,2}, Cristina Potre^{1,2}, Ema Borși^{1,2}, Ioana Ioniță^{1,2}, Hortensia Ioniță^{1,2}

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

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

Introducere: Mielomul Multiplu (MM) este o hemopatie malignă ce se caracterizează prin proliferarea celulelor plasmocitare derivate dintr – o singură clonă, determinând disfuncții ale organelor, dureri sau fracturi osoase, insuficiență renală, predispoziție la infecții, anemie, hipercalcemie, anomalii de coagulare, simptome neurologice și manifestări de hipervâscozitate. Acesta ocupă locul II între neoplaziile hematologice, este de obicei diagnosticat la persoanele de vârstă mijlocie și la vârstnici, fiind mai frecvent la bărbați decât la femei, cu o incidență anuală de aproximativ 4.5 la 100.000 de persoane.

Prezentare de caz: Pacientă în vârstă de 63 ani, ce a prezentat în 05.2017 o tumoră interstițială linguală, biopsiată, care a relevat o amiloidoză primară sistemică (AL) cu lanțuri ușoare Kappa și

cu afectare multiviscerală (cord, rinichi, articulații, tub digestiv, țesut subcutanat), a fost diagnosticată în 07.2017 cu MM pe baza hemoleucogramei (anemie, fișic pe frotiul de sânge periferic), examen obiectiv (stare generală influențată, paloare sclero – tegumentară, astenie, adinamie, macroglosie, depozit de amiloid pe peretele abdominal anterior și jumătatea superioară a coapselor), imunoelectroforeza serică (imunotiparea nu a pus în evidență prezența unei anomalii), Aspirat Medular (AM) sternal (procent medular de plasmocite 83%), lanțuri uşoare Kappa libere în urină (2370 mg/L), β – 2 – microglobulina (3.04 mg/dL), RMN Whole Body (leziuni osoase de 6 – 8 mm la nivelul bazinului osos, humerus bilateral, arcuri costale, stern; marcat țesut cu semnal asemănător țesutului adipos, cu multiple travee interioare la nivelul peretelui abdominal anterior și rădăcini coapse bilateral – posibil amiloidoză.). Conform Sistemului Internațional de Stadializare (ISS) a fost încadrată în clasa II B, iar în 08.2017 s – a decis inițierea tratamentului specific tip Bortezomib + Dexametazonă, pacienta efectuând 6 aplicații, finalizate în 01.2018. La finalul tratamentului s – au repetat AMS, lanțurile urinare uşoare libere și radiografia craniu plus bazin, care au evidențiat o lipsă de răspuns terapeutic și un depozit de amiloid în progresie. S – a restadializat după criteriile Salmon – Durie în clasa III B, iar în perioada 02.2018 – 06.2018 a urmat 4 cicluri C – VAD (Ciclofosfamidă, Vincristin, Doxorubicină, Dexametazonă). AMS și lanțurile urinare uşoare libere au evidențiat o boală stabilă și un depozit de amiloid stabil. Din 07.2018 până în 01.2019 a efectuat 8 cicluri Carfilzomib + Dexametazonă + Ciclofosfamidă. La finalul celor 8 cicluri, AMS, lanțurile urinare uşoare libere și RMN - ul Whole Body (aspect imagistic ameliorat față de examinarea din 07.2017) au decelat o remisiune parțială și o scădere în dimensiuni a depozitului de amiloid. Din 02.2019 pacienta urmează tratament cu Lenalidomidă + Carfilzomib + Dexametazonă, iar după 3 cicluri de tratament s – au repetat AM coxal și lanțurile urinare uşoare libere, unde s – a constatat o scădere semnificativă a procentului medular de plasmocite (de la 83%, la diagnostic, la 4%) și o scădere a lanțurilor urinare uşoare libere (de la 2370 mg/L, la diagnostic, la 127 mg/L).

Concluzie: Deși, inițial, pacienta prezenta o boală refractară la tratamentele administrate, asociind Lenalidomida, se remarcă obținerea unui răspuns terapeutic prin scăderea procentului medular de plasmocite și diminuarea depozitului de amiloid.

HEMOFILIA A FORMA SEVERĂ CU INHIBITORI – O PROVOCARE TERAPEUTICĂ – PREZENTARE DE CAZ.

Claudia Păvăleanu¹, Florica Ghilezan¹, Ioana Ioniță^{1,2}, Hortensia Ioniță^{1,2}

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

²*Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” din Timișoara, România*

Introducere: Hemofilia este cea mai frecventă coagulopatie congenitală și reprezintă rezultatul deficitului factorului VIII al coagulării. Este o afecțiune X-linkată cu transmitere recesiv homozigotă afectând exclusiv sexul masculin. Administrarea profilactică a unui concentrat de

factor VIII este tratamentul standard. Una dintre principalele complicații ale tratamentului hemofiliei este formarea de anticorpi inhibitori care inactivează factorul VIII.

Prezentare de caz: Pacient în vârstă de 29 ani, fără antecedente heredo-colaterale, este diagnosticat cu hemofilie A formă severă de la vârsta de 9 luni, în urma apariției unui hematom suboccipital, precum și sângerare prelungită și hematoame apărute post-injecțional. Analizele de laborator au decelat nivelul factorului VIII= 0,2%, APPT: 70 secunde. Pacientul are un istoric de: epistaxis, hematoame și echimoze multiple în urma traumatismelor minore, hemartroze constituite în artropatie cronică hemofilică, osteomielită cronică și hematoame suprainfectate la nivelul membrelor inferioare, necesitând amputații progresive. Tratamentul urmat a fost cu produse derivate din sânge, ulterior concentrat de FVIII. La 7 ani de la inițierea tratamentului dezvoltă anticorpi anti-FVIII în titru crescut: 456UB. Nu a urmat tratament de inducere a toleranței imune. A fost inclus în studiul privind administrarea agenților de by-passing cu rFVIIa. În evoluție a prezentat hemartroze repetate și hematurie macroscopică, urmând tratament de substituție cu Novoseven și Feiba. Din noiembrie 2018 este inclus într-un studiu privind administrarea Emicizumabum subcutan. S-a constatat ameliorarea stării generale cu reducerea la minim a episoadelor hemoragipare.

IMPACTUL BOLII MINIME REZIDUALE NEGATIVE ASUPRA PFS ȘI OS LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI ÎN PERIOADA 2011-2019 CU LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ LA INSTITUTUL REGIONAL DE ONCOLOGIE IAȘI.

Minciuna Cosmin², Iovu Dumitru², Titieanu Amalia², Pintilie Oana², Zlei Mihaela², Dragos Mihaiela Loredana², Ivanov Iuliu², Antohe Ion^{1,2}, Danaila Catalin^{1,2}, Angela Dascalescu^{1,2}

1. University of Medicine and Pharmacy "Grigore T. Popa" Iași, Romania

2. Regional Institute of Oncology Iași, Romania

Key words : Leucemie Acuta Limfoblastica, Progression free survival, Overall survival, Boala minima reziduala

Leucemia acută limfoblastică reprezintă o afecțiune hematologică malignă rară în rândul populației adulte dar cu o supraviețuire mult inferioară față de populația pediatrică. Deși majoritatea pacienților vor obține remisiune completă după chimioterapia de inducție o bună parte vor recade datorită persistenței celulelor leucemice reziduale. Din multitudinea factorilor de risc privind recăderea, eradicarea MRD reprezintă factorul de prognostic favorabil cu cel mai puternic impact.

Scopul studiului nostru este de a evalua corelația dintre obținerea bolii minime reziduale negative la pacienții cu Leucemie Limfoblastică acută și supraviețuirea fără progresie a bolii/supraviețuirea globală.

Material și metodă: Am evaluat un lot de 82 de pacienți diagnosticați cu Leucemie Limfoblastică Acută în perioada ianuarie 2011- mai 2019 în Serviciul de Hematologie al Institutului Regional de Oncologie Iași. Am analizat retrospectiv date privind evoluția clinică, parametrii biologici

precum și determinarea bolii minime reziduale în diferite etape ale tratamentului. Analiza statistică a datelor a fost efectuată utilizând IBM SPSS versiunea 20.

Rezultate: Am constatat că post inducție 89% din pacienți au obținut remisiune completă hematologică. Evaluarea BMR post inducție prin flow citometrie a relevat negativarea la 58.97% din pacienți iar evaluarea prin teste de biologie moleculară a arătat o rată a bolii minime reziduale negative de 56 %. Durata medie până la pozitivarea BMR a fost de 8 luni.

Concluzii: La pacienții din lotul nostru s-a observat un impact semnificativ statistic al bolii minime reziduale negative în ceea ce privește rata supraviețuirii globale, rezultatele noastre fiind asemănătoare cu cele deja publicate anterior în literatura de specialitate.

SINDROMUL COGAN ASOCIAT CU MIELOMUL MULTIPLU INDOLENT- PREZENTARE DE CAZ.

Oana Patrinoiu, Marius Balea, Daniela Georgescu

Sectia Hematologie, Spital Clinic Colentina, Bucuresti

Prezentăm cazul unei paciente de 49 de ani, consultată prima dată în clinica noastră în martie 2017 cu suspiciunea de gamapati monoclonală, după ce investigații efectuate în Clinica de Neurologie a Spitalului Clinic Colentina au relevat o electroforeza cu imunofixare pozitivă pentru IgG cu lanțuri kappa.

De menționat că pacienta prezintă din anul 2014 un meningiom parietal stâng parasagital și are afectare inflamatorie neurologică compatibilă cu sindromul Cogan (debut clinic în octombrie 2014) manifestat prin episoade repetitive (la interval de circa 3 luni) și stereotipe de keratită interstitală nonlucică însoțite de scăderea ipsilaterală a acuității auditive fără ameliorare ulterioară (hipoacuzie neurosenzorială profundă US, severă UD), scăderea acuității vizuale ipsilaterale, tulburare de echilibru și vertij de la debut, parestezii membre. Ulterior, pe fondul acestor patologii neurologice, se instalează pareza facială centrală dreapta, frust deficit motor hemicorp drept, tulburare cognitivă progresivă și din mai 2015 se asociază episoade de crize epileptice focale senzitive hemicorp drept.

Pacienta a urmat tratament cu cortizon cvasipermanent din 2014, cu administrări multiple sub formă de pulsterapie și ulterior s-a asociat terapie anticonvulsivantă.

Pe secție analizele au fost completate cu electroforeza proteinelor serice care a evidențiat component monoclonal pe gamma, peak 0,9 g/dl, PT=6,97 g/dL ; proteinele Bence Jones absente în urină; IgG=2,6 g/L, ulterior >3g/L, fără criterii CRAB de tratament.

Evaluarea clinică la acest moment indică modificările oftalmologice și neurologice, fără organomegalii, sindrom hemoragipar sau sindrom de hipervasozitate.

Medulograma : examen citologic cu celularitate bogată, polimorfă, cu plasmocite mielomatoase în procent de 11 %, ulterior 18%.

Imagistica (ex CT) : exclude leziuni litice osoase, indica meningiom parietal posteromedial stang cu diametrele de 27/20/18 mm (în crestere) si chist de glandă pineală, leziune chistică retroorbitală dreapta, para sfenoidală; microhemangioame hepatice, microchiste renale, mici noduli uterini.

Se pune diagnosticul de Mielom multiplu indolent și se recomandă monitorizare periodică cu continuarea terapiei de fond, monitorizarea componentului monoclonal, si continuarea terapiei imuno -modulatoare de fond.

Pacienta revine la control la 3 luni cu monitorizarea componentului monoclonal- fără semne de progresie de boală hematologica până în prezent dar cu multiple internări și administrări de solumedrol în pulsterapie în cadrul secției de Neurologie (este diagnosticată ulterior și cu sindrom psihoorganic) și internări în Clinica ORL pentru agravarea hipoacuziei UD, cu indicatie de implant cohlear.

Se discută și beneficiul exciziei tumorii cerebrale în serviciul de Neurochirurgie unde pacienta a fost evaluata periodic.

Am prezentat acest caz pentru a arăta asocierea unei patologii hematologice cu un sindrom foarte rar- sindromul Cogan, boala autoimuna cu un diagnostic dificil si al cărei mecanism etiopatogenic încă nu se cunoaste, dar si pentru a evidientia importanța colaborării interdisciplinare în cazul unui pacient tânăr cu o patologie foarte complexă, cu numeroase complicatii severe.

FORMĂ AGRESIVĂ DE LEUCEMIE LIMFATICĂ CRONICĂ - PREZENTARE DE CAZ

Dana Tutunaru, Nicoleta Maricica Maftai, Carmina Liana Mușat, Silvia Robu, Aurel Nechita

Facultea de Medicină și Farmacie, Universitatea "Dunărea de Jos" Galați

Introducere: Leucemia limfatică cronică (LLC) este un sindrom limfoproliferativ cronic caracterizat prin proliferarea clonală și acumularea de limfocite cu aspect morfologic relativ matur, dar cu funcție imatură care, în timp evoluează cu infiltrații limfocitare în diferite teritorii. Este forma cea mai frecventă de leucemie la adult, incidența fiind de 30 cazuri/100.000 locuitori/an între vârsta de 50 și 80 ani cu predominanța la sexul masculin.

Material și metodă: În acest studiu se prezintă cazul unui pacient în vârstă de 80 ani, diagnosticat cu LLC, cu infiltrații limfocitare în ficat, splină, ganglioni latero-cervicali (adenopatiile se descriu mobile, moi, nedureroase). Datele studiului au fost obținute din anamneza amănunțită, examenul clinic al pacientului și din examenele paraclinice (analize de sânge, medulograma, examinările imagistice).

Rezultate: În urma corelării datelor clinice și paraclinice se poate susține diagnosticul de sindrom limfoproliferativ cronic tip leucemie limfatică cronică stadiul 4 (LLC cu dislocarea seriilor eritrocitare, megacariocitare și granulocitare).

Concluzii: Modul dezorganizat de viață, consumul excesiv de alcool, necomplianța la tratament au dus la agravarea în timp a stării de sănătate, ceea ce face ca perspectiva de supraviețuire să fie redusă.

Cuvinte cheie: limfocitoză, leucostază, adenopatii, hepato-splenomegalie, trombocitopenie

LMNH ASOCIAT CU TROMBOCITEMIE ESENȚIALĂ – PREZENTARE DE CAZ

Andreea Parpală, Camelia Dobrea, Mihaela Dragomir, Leny Caban

Institutul Clinic Fundeni, București

Asocierea neoplaziilor mieloproliferative cu cele limfoproliferative este descrisă în cele mai multe cazuri după administrarea de droguri citotoxice sau după radioterapie, dar este rară în absența oricărei terapii.

Evoluția acestor cazuri se caracterizează de regulă prin supresia uneia din aceste două condiții, boala limfoproliferativă dominând în general tabloul clinic.

În mod particular, coexistența în cazul aceluiși pacient a TE și LNH a fost foarte rar descrisă (doar câteva cazuri în literatură).

Este prezentat cazul unui bărbat de 56 ani ce a fost diagnosticat simultan cu limfom de manta și trombocitemie esențială în afara oricărei terapii anterioare. Boala limfoproliferativă a dominat tabloul clinic, motiv pentru care s-a administrat tratament specific (R-CHOP); evoluția a fost favorabilă; pentru trombocitoza moderată restantă s-a administrat ulterior Aspenter.

STRONGILOIDOZA - O CAUZA SUBESTIMATA DE HIPEREOZINOFILIE

Andreea Parpală, Oglan Paul Dan, Didona Vasilache, Leny Caban

Institutul Clinic Fundeni, București

Hipereozinofilia poate apărea într-o varietate de situații: infecții parazitare, afecțiuni alergice, boli autoimune, malignități (hematologice și non-hematologice) etc.

Infecția cu *Strongyloides stercoralis* reprezintă în mod particular o cauză de hipereozinofilie secundară cu o prevalență subestimată datorită dificultății detectării.

Prezentăm cazul unei paciente de 68 ani depistată cu hipereozinofilie periferică (~2500/mm³ la determinări multiple), aflată în evidența serviciului de alergologie timp de 7 ani pentru urticarie cronică spontană și angioedem facial segmentar și tratată cronic în toată această perioadă cu doze variabile de antialergice și cortizon în funcție de exacerbările simptomatologiei.

Culturile efectuate din proba de scaun au evidențiat prezența larvelor de *Strongyloides stercoralis*.

CARIOTIPUL COMPLEX ÎN SINDROMUL MIELODISPLAZIC: ROL ÎN DIAGNOSTIC ȘI EVALUAREA PROGNOSTICULUI- PREZENTARE DE CAZ**Doina Guzun¹, Sorina Bădeliță¹, D. Coriu^{1,2}, Anca Coliță^{1,2}, Cerasela Jordan^{1,2}**¹ *Departmentul de Hematologie – Institutul Clinic Fundeni, București, România*² *Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, România***Cuvinte cheie:** Sindrom mielodisplazic, cariotip complex

Generalități : Cariotipul complex (CK) are un rol important în clasificarea riscurilor din punct de vedere citogenetic a bolilor hematologice maligne care sunt asociate cu prognostic nefavorabil, având rol esențial în aprecierea diagnosticului și prognosticului pacienților cu boli maligne hematologice, incluzând sindroamul mielodisplazic (SMD), leucemia acută mieloidă (LAM), leucemia mieloidă cronică (LMC), leucemia limfoidă cronică (LLC) sau mielomul multiplu (MM). Conform definiției, cariotipul complex, se referă la prezența a cel puțin 3 anomalii citogenetice independente. De asemenea, un rol important în evaluarea unui eveniment citogenetic complex îl au tehnicile complementare ca fluorescență in situ hybridization (FISH), pe lângă tehnicile convenționale de citogenetică.

Descriere caz: Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 71 de ani, diagnosticat în 1992 cu Leucemie Limfoidă Cronică (LLC) stadiul I fără tratament specific din 1992, în prezent pacientul prezentând de aproximativ un an scădere ponderală aproximativ 20kg, astenie fizică progresivă și constipație cronică. La internare în iulie 2019 pe baza investigațiilor efectuate se consideră diagnosticul de sindrom mielodisplazic (SMD).

Examenul citogenetic pune în evidență un cariotip complex cu implicarea cromozomilor 1, 7, 8 și 14. Având în vedere cariotipul complex s-au efectuat investigații suplimentare utilizând fluorescență in situ hybridization (FISH).

De asemenea, pacientul fiind cunoscut cu LLC s-a efectuat un panel FISH pentru încadrarea în grupa de risc.

Concluzie: Evoluția pe perioadă lungă de timp a unor pacienți cu boli maligne hematologice poate duce în timp la instabilitate cromozomială care la rândul său poate duce la dezvoltarea de alte boli maligne de obicei mai agresive, în cazul dat pacientul dezvoltând SMD.

LIMFOMUL CU CELULE ALE MANTALEI - RĂSPUNSUL LA TRATAMENTUL CU IBRUTINIB - ANALIZĂ UNICENTRICĂ.**Andra Alina Tomescu¹, Ana Enache¹, Mariana Vasiliță¹, Daniel Coriu^{1,2}, Iulia Ursuleac^{1,2}**¹ *Clinica de Hematologie Institutul Clinic Fundeni*² *UMF Carol Davila București*

Introducere Limfomul cu celule de manta (LCM) reprezintă un subtip mai puțin frecvent al limfoamelor maligne nonHodgkin, totalizând <10% din cazurile de limfom. Vârsta medie la diagnostic este de 68 de ani, iar majoritatea pacienților se prezintă în stadii avansate ale bolii, ceea ce face ca tratamentul să fie o provocare pentru clinician. Imunochimioterapia reprezintă

prima linie de tratament, însă recăderile fiind frecvente, noi agenți au fost introduși în arsenalul terapeutic. Ibrutinibul (inhibitor de bruton kinază) este aprobat la momentul actual pentru LCM recăzut sau refractar în monoterapie, ca agent oral, doză de 560 mg zilnic.

Scopul studiului a fost de a urmări evoluția pacienților cu LCM tratați cu Ibrutinib, răspunsul la tratament și reacțiile adverse apărute.

Materiale și metodă Studiu retrospectiv, clinico-epidemiologic, cuprinzând pacienți cu LCM recăzut/refractar tratați cu Ibrutinib în Clinica de Hematologie a Institutului Clinic Fundeni.

Rezultate Au fost urmăriți pacienții cu LCM recăzut/refractar tratați cu Ibrutinib. S-a făcut repartiția în funcție de gen și vârstă. Am evidențiat numărul de linii terapeutice anterioare introducerii terapiei cu Ibrutinib, perioada liberă de tratament până la introducerea terapiei, durata terapiei, precum și reacțiile adverse apărute. Rezultatele obținute au fost comparate cu studiile ce au dus la aprobarea terapiei cu Ibrutinib.

Concluzii Ibrutinibul reprezintă o bună opțiune pentru pacienții cu LCM recăzut sau refractar după cel puțin o linie anterioară de terapie. Profilul de siguranță este unul acceptabil, iar majoritatea reacțiilor adverse pot fi ușor de manageriat. Infecțiile au fost principialul eveniment advers, astfel pacienții care au factori de risc asociați (vârsta, comorbidități, multiple linii terapeutice anterioare) trebuie să fie atent monitorizați.

APECTARE CARDIACĂ ȘI COMPLICAȚII TROMBOTICE SECUNDARE SINDROMULUI HIPEREOZINOFILIC: PREZENTARE DE CAZ.

Mihaela Cîrstea¹, Ioana Alexandra Gheorghiu², Didona Vasilache², Camelia Dobrea^{1,2}, Bianca Masgras³, Aura Popa³, Daniel Coriu^{1,2}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București, România
2. Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București, România
3. Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare C.C. Iliescu

Sindromele hipereozinofilice (HES) reprezintă un grup de tulburări heterogene caracterizate prin eozinofilie periferică marcată și afectare organică sistemică. Mai multe subtipuri au fost descrise: varianta mieloproliferativă HES, varianta limfocitară, eozinofilia familială; HES nedefinit; overlap HES și eozinofilia asociată (bolii inflamatorii intestinale, sarcoidoză).

Prezentare de caz: vă prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 41 ani, fost mare fumător, consumator cronic de etanol ce a fost admis în martie 2015 în Clinica de Cardiologie “ C.C. Iliescu” pentru dispnee de efort agravată progresiv până la dispnee de repaus, durere la nivelul membrelor inferioare bilateral, claudicație intermitentă membrul inferior stâng la 100m. Pe baza examenului angioCT s-a stabilit diagnosticul de ischemie subacută de membre inferioare. ECG-ul a identificat ritm sinus, BRD major. Ecografia transtoracică a evidențiat VS dilatat cu disfuncție globală importantă (FEVS 30%), disfuncție sistolică globală moderată de VD, regurgitare tricuspidiană severă, respectiv aortică moderată. Computer tomograful torace și abdomen cu substanță de contrast a evidențiat procese trombotice segmentare interesând

segmentul terminal aortic abdominal, artera iliaca comuna dreaptă, cu minimă extensie iliaca comună stângă și ramuri din teritoriul arterei mezenterice superioare. Hemograma a evidențiat leucocitoză (WBC 11.320/mm³) cu eozinofilie 50%. S-a instituit de urgență tratament cu corticosteroizi și anticoagulant. S-a efectuat consult hematologic pentru eozinofilie și ulterior a fost transferat în aprilie 2015 în Centrul de Hematologie și Transplant Medular IC Fundeni. Examenul obiectiv: hepatosplenomegalie. Hemograma a arătat leucocitoza cu eozinofilie 40% (WBC 69.000/mm³ cu eozinofile 27.000/mm³), hemoglobina și trombocite normale. Aspiratul medular și punctia biopsie măduva osoasă au evidențiat hiper celularitate; eozinofile (20%) în toate stadiile de maturare. Biologia moleculară a identificat mutația FIPL1 PDGFR alpha. A fost încadrat ca Sindrom hipereozinofilic mieloproliferativ FIP1L1 PDGFR alpha pozitiv. A continuat tratamentul cu corticosteroizi, Imatinib, terapie anticoagulantă cu evoluție favorabilă, cu obținerea remisiunii hematologice.

Concluzii: afectarea cardiacă și evenimentele trombotice din cadrul sindromului hipereozinofilic reprezintă cauze majore de morbiditate și mortalitate ce necesită inițierea rapidă a tratamentului cu corticosteroizi, Imatinib, anticoagulant pentru a preveni ireversibilitatea leziunilor cardiace și sechelelor evenimentelor tromboembolice.

EVALUAREA CLINICĂ FUNCȚIONALĂ ȘI ULTRASONOGRAFICĂ A STATUSULUI ARTICULAR LA ADOLESCENȚII ȘI ADULȚII TINERI CU HEMOFILIE DIN ROMÂNIA - STUDIU RETROSPECTIV ASPIRE I.

Adina Traila¹, Emilia Ursu², Simona Cerbu³, Ioana Malita¹, Mihaela Dutescu¹, Jenel Marian Patrascu³, Oana Clevet¹, Andreea Pascalau², Diana Neagu^{2,4}, Daniel Andrei⁴, Margit Serban²

1. *Centrul Medical de Evaluare, Terapie, Educație medicală și Reabilitare a Copiilor și Adulților tineri, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie*
2. *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie*
3. *Universitatea de Medicină și Farmacie "V.Babeș" Timișoara*
4. *Asociația Română de Hemofilie*

Introducere. Afectarea articulară este manifestarea principală a hemofiliei cu terapie de substituție inadecvată. Utilizarea necorespunzătoare, subdozată și întârziată a substituției cu factori de coagulare sunt responsabile de afectarea funcțională și structurală a articulațiilor cu consecințe debilitante și handicapante.

Obiectiv. În viața noastră reală de consum insuficient al resurselor dedicate tratamentului pentru hemofilie, ne-am propus să realizăm, în cadrul proiectului Aspire, un studiu retrospectiv de 6 luni, integrat cu un studiu transversal pe o generație de pacienți cu hemofilie (PcH), care a ratat lipsită de disponibilitățile tratamentelor actuale o perioadă îndelungată de timp.

Pacienți și metodă. Studiul a fost realizat pe un grup omogen de adolescenți și adulți tineri, cu hemofilie (H) severă, având ca și caracteristică comună lipsa terapiei de substituție până la vârsta de $13,78 \pm 10,25$ ani: 44 cu HA și 6 cu HB, cu o vârstă medie de $35,78 \pm 10,25$. În prezent, 6 (12%) se află în regim de profilaxie continuă(PC), 30 (60%) cu profilaxie pe termen scurt (PTS) și 14 (28%) cu substituție la cerere (OD). Consumul mediu de factor a fost de $23,519.5 \pm 12,341.77$ UI / pacient/lună și $316,62 \pm 162,56$ UI/kg/lună. Studiul retrospectiv cuprinde datele și rezultatele raportate de pacienți într-un interval de timp de 6 luni, utilizând chestionare specifice (date cu caracter personal, evenimente de sângerare, detalii despre tratament, calitatea vieții privind sănătatea); s-a asociat un studiu clinic și exploratoriu cross-sectional, axat în special pe sănătatea articulară (HJHS) și pe aprecierea ultrasonografică HEAD-US. Datele obținute au fost evaluate statistic cu programele Microsoft Excel 2016 și SPSS versiunea 14. Studiul s-a realizat după obținerea consimțământului informat și a aprobării Consiliului de Etică.

Rezultate. Toți pacienții incluși în studiu au prezentat artropatie cronică, dintre care 4 au necesitat sinovectomie, 15 artroplastie și 2 artrodeză. Articulațiile țintă (AT) au fost observate la 47 (94%) pacienți, cu o medie de $2,62 \pm 1,57$; articulațiile cele mai afectate au fost gleznele (52 articulații) și genunchii (43 articulații). Trei pacienți nu au prezentat articulații țintă, 18% (9) din cazuri au fost cu afectarea unei articulații, 30% (15) cu două, 20% (10) cu trei și 26% (13) cu afectarea mai mult de trei articulații. Media scorului articular a fost $42,08 \pm 18,17$, pentru mers $1.98 \pm 1,11$ și pentru scorul global HJHS, $44,06 \pm 18,88$, semnificativ corelate cu AJBR (rata anuală de sângerare articulară) (medie = $31,06 \pm 25,69$) și scorul HEAD-US total (medie = $21,76 \pm 8,85$). Analizând starea de sănătate articulară și cantitatea de factor utilizată, am observat diferențe semnificative între pacienții tratați cu OD și PC. (AJBR-p = 0,02, AT-p = 0,02, HJHS-p = 0,05, HEAD US- p = 0,01).

Concluzie. Situația nemulțumitoare a statusului articular al grupului nostru de adolescenți și adulți cu hemofilie este și trebuie să fie un semnal de avertizare pentru generația viitoare de Pch din România.

IMPACTUL TERAPIEI SUBSTITUTIVE ASUPRA SĂNĂTĂȚII DENTARE ÎN HEMOFILIE.

Oana Clevet¹, Adina Traila¹, Ioana Malita¹, Mihaela Dutescu¹, Andrei Kozma², Emilia Ursu³, Simona Cerbu⁴, Jenel Marian Patrascu⁴, Daniel Andrei⁵, Margit Serban³

1. *Centrul Medical de Evaluare, Terapie, Educație medicală și Reabilitare a Copiilor și Adulților tineri, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie*
2. *Departamentul de cercetare în pediatrie socială și obstetrică, Institutul National pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" București*
3. *Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie*
4. *Universitatea de Medicină și Farmacie "V.Babeș" Timișoara*
5. *Asociația Română de Hemofilie*

Obiectiv. Scopul acestui studiu a fost de a evalua starea de sănătate dentară și corelația acesteia cu terapia de substituție specifică la persoanele cu hemofilie (PcH).

Material și metodă. În acest studiu descriptiv, non-intervențional, transversal, realizat în cadrul proiectului Aspire, am inclus un număr de 47 de pacienți, împărțiți în 2 grupe de vârstă distincte: 12 pacienți cu vârsta <18 ani și 35 bolnavi adulți. Informațiile demografice, datele de laborator și starea de sănătate dentară au fost înregistrate într-un formular standard. Sănătatea dentară a fost evaluată prin indicele decay –missing- filling teeth (DMFT) și indicele de placă dentară (PLI); acești parametri au fost corelați cu calitatea terapiei de substituție și comparați cu un grup de control corespunzător.

Rezultate și discuții. Imaginea oferită de studiul nostru transversal, descriptiv, a relevat la copiii cu hemofilie un status al sănătății dentare comparabil cu cel al copiilor din grupul de control corespunzător. Dimpotrivă, PcH adulți se prezintă cu indicii DMFT și PLI nefavorabili: Decayed – 8.7 ± 5.6 , Missing – 6.4 ± 7.7 , Filled – 3.6 ± 4.6 ($p < 0.05$ - < 0.001) față de populația martoră, ei se află în corelație semnificativă cu cantitatea și frecvența administrării factorilor de coagulare deficitari.

Concluzii. Constatările noastre evidențiază necesitatea unor evaluări dentare complete, inclusiv a unor măsuri terapeutice stomatologice preventive realizabile doar în relație directă cu un tratament substitutiv adecvat.

HEMOGLOBINURIE PAROXISTICĂ NOCTURNĂ- AFECȚIUNE CU ASPECTE CLINICE VARIABILE.**Isabela Ioana Tacu (1), Ana Enache (1), Andra Alina Tomescu(1), Didona Vasilache (1), Anca Ion (1), Iulia Ursuleac (1, 2)**1. *Clinica de Hematologie Institutul Clinic Fundeni*2. *U.M.F. Carol Davila*

INTRODUCERE. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o afecțiune hematologică rară care afectează 0,13 cazuri la 100.000 de locuitori. În România sunt înregistrate 20 cazuri.

HPN este o anomalie dobândită, clonală a celulei stem hematopoietice , care se manifestă variabil din punct de vedere clinic, din acest motiv putând fi confundată cu alte boli hematologice (anemie hemolitica autoimună, purpură trombocitopenică, aplazie medulară). Urmările acestui fapt pot fi : subdiagnosticarea și/sau diagnosticul tardiv.

Scopul studiului a fost de a urmări manifestările clinice la debut, complicațiile evolutive și identificarea factorilor de risc care influențează evoluția bolii.

MATERIALE ȘI METODE. Pentru realizarea studiului s-au utilizat datele înscrise în foile de observație aferente pacienților diagnosticați cu HPN, aflați în evidența în secția de Hematologie a Institutului Clinic Fundeni.

S-a efectuat un studiu analitic, observațional, retrospectiv , unicentric și de cohorta în perioada 2011-2019. Lotul observațional a cuprins 10 de pacienți diagnosticați și tratați cu HPN.

REZULTATE. Au fost urmărite manifestările clinice la debut, forma clinică (post aplazie medulară, post sindrom mielodisplazic, HPN d'emblee), complicațiile evolutive, tipul de tratament a celor 10 pacienți cu HPN și evenimentele care au dus la repetarea puseelor din cadrul bolii. Rezultatele obținute au fost comparate cu datele altor studii din literatură.

CONCLUZII. HPN-ul este o boala rară care pune probleme de diagnostice pozitiv și diferențial. Tratamentul etiopatogenic modern (eculizumab) este deocamdata greu de accesat în țara noastră. Evoluția este grevată de complicații trombotice, pusee hemolitice și infecții, iar pe termen lung evoluția clonală către aplazie medulară, sindrom mielodisplazic, leucemie acută-reprezintă principala problemă a pacienților cu HPN.

HPN continuă să fie o provocare atât din punct de vedere terapeutic cât și din punct de vedere diagnostic.

INTRODUCEREA TEHNOLOGIEI NGS PENTRU TIPIZAREA HLA A PACIENTILOR SI DONATORILOR TESTATI IN VEDEREA TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE.**Monica Dutescu^{1,2}, Ruxandra Caisan^{1,2}, Ionela Dinescu^{1,2}, Oana Toma²***Registrul National al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice, Bucuresti, Romania¹**Institutul National de Hematologie Transfuzionala,, Prof.Dr.C.T.NOCOLAU", Bucuresti²*

Introducere: In ultimii ani, tehnologia NGS a dovedit ca poate sa satisfaca cel ai bine necesitatile unui laborator de testare pentru obtinerea cat mai rapida a unor tipizari HLA de inalta rezolutie cu minim de ambiguitati intr-un singur test, facilitand astfel si cresterea volumului de testare. In plus, disponibilitatea diferitelor platforme de testare a facut ca aceasta tehnica sa fie accesibila si laboratoarelor mici si mijlocii. Acest studiu prezinta experienta laboratorului nostru in introducerea tehnologiei NGS ca tehnica de rutina pentru tipizarea HLA.

Material si metoda: Au fost testate un numar de 1728 probe de sange total EDTA – 192 proaspete si 1536 stocate. Metoda a fost validata in laborator pe un numar de 216 probe cu tipizare HLA cunoscuta. Extractia AND a fost realizata folosind echipamente automate InnuPure-Analytic Yena si iPrep-Thermo Scientific. Amplificarile PCR si prepararea librariilor au fost realizate in thermocyclere Biometra- Analytic Yena. Pentru testare s-au folosit kituri comerciale Omixon Holotype HLA 24/7 - 96/7. Metoda include Long-Range PCR, prepararea librariilor dupa cuantificare si normalizare, fragmentare enzimatica, ligarea indexilor, pooling, purificare si selectia de fragmente. Secventierea a fost efectuata pe echipamentul Illumina MiniSeq. Platforma utilizeaza 2-channel SBS chemistry si un protocol cu 151bp. Am efectuat 24 proceduri de cate 24/48/96 probe folosind cartridge-uri de capacitate medie sau mare. Analiza datelor de secventiere s-a efectuat cu ajutorul softului de interpretare HLA Twin 3.1.1. Pe parcursul procesului de validare am monitorizat esecurile de amplificare, concordanta rezultatelor cu referintele, reproductibilitatea si rata ambiguitatilor.

Rezultate: Nu s-au inregistrat discrepante de tipaj fata de referinte. Am avut o reproductibilitate intre proceduri si intre tehnicieni de 100%. Am obtinut rezultate fara ambiguitati la 4 si 6 digits (2nd/3rd field) de 99% pentru HLA-A,-B, de 100% HLA-C,-DQB1 si de 96,5% la 4 digits / 95,2% la 6 digits pentru HLA-DRB1. Ambiguitatile au fost mai frecvente pentru HLA-DPB1, dar toate rezultatele au apartinut acelorasi „G group”. S-au identificat un numar de 19 alele rare: 2 pacienti/1 donator inrudit/16 donatori din registru. In plus, au fost detectate 14 potentiale alele noi: 1 pacient/1 donator inrudit/12 donatori din registru.

Concluzii: Tehnica NGS s-a dovedit a fi o metode precisa si de incredere pentru testarea HLA a probelor proaspete si stocate. Procesul de validare a aratat ca testul Holotype HLA indeplineste cerintele noastre si poate fi utilizat in rutina pentru testarea HLA. Testarea prin metoda NGS va contribui in viitor la o mai buna definire a diversitatii genetice regionale. Rata de ambiguitati este foarte mica ceea ce permite ca timpul pentru obtinerea unei tipizari HLA de rezolutie inalta/alelica sa fie scurtat semnificativ fata de metodele clasice de testare. Identificarea corecta a polimorfismelor rare si noi, impreuna cu studierea dezechilibrelor de legare asociate, constituie date relevante pentru luarea deciziilor in procesele de selectie a donatorilor neinruditi de celule stem hematopoietice.

DIAGNOSTICUL MOLECULAR PENTRU MUTAȚIA Gln54Glu (GAG-CAG) DE LA NIVELUL EXONULUI 3 AL GENEI TRANSTHYRETINĂ ÎN AMILOIDOZA FAMILIALĂ

Ecaterina Teodora Chirea^{1,4}, Adriana Vulpe^{2,4}, Mihaela Dragomir², Silvia Aposteanu², Andreea Jercan², D. Jordan³, D. Coriu², D. Cimponeriu¹

¹ *Universitatea din București - Facultatea de Biologie*

² *Institutul Clinic Fundeni - Laborator de Biologie Moleculară - Hematologie*

³ *S.C. MedLife S.A. Bucuresti*

⁴ *AMS Laborator Genetic, București*

Introducere: Amiloidoza de tip transthyretină este o boală sistemică, rară, letală, autozomal dominantă, care avansează progresiv și este caracterizată prin depunerea de fibrile de amiloid în sistemul nervos periferic, în inimă, ficat, rinichi și în alte tipuri de organe care conduc la distrugerea țesuturilor și cedarea organelor. Boala este cauzată de mutații punctiforme în gena ce codifică pentru transthyretină. Mutația Glu54Gln de la nivelul exonului 3 în gena ce codifică pentru transthyretină este specifică populației din România.

Materiale și metode: Au fost analizați 119 subiecți români care aveau diagnosticul prezumptiv de amiloidoză de tip transthyretină. Lotul a fost constituit în perioada 2017-2019 și cuprinde bărbați / femei, cu vârsta medie de 44.5 ani. Diagnosticul prezumptiv de amiloidoză familială a fost stabilit pe baza simptomatologiei clinice.

De la fiecare pacient s-au recoltat 2 ml sânge periferic pe EDTA din care s-a extras ADN genomic. Mutația transthyretină Gln54Glu a fost identificată prin metoda PCR-RFLP.

Rezultate și concluzii: În anul 2017 s-a identificat un procent de 15% pacienți pozitivi, în anul 2018 6,17% iar în anul 2019 s-a identificat un procent de 20% pacienți pozitivi, testați până în prezent.

Diagnosticul molecular a evidențiat prezența mutației transthyretină Gln54Glu la 41,17% dintre pacienții români suspecți de amiloidoză de tip transthyretină. Datele de secvențiere NGS nu au arătat prezența altor mutații la nivelul genei care codifică pentru transthyretină.

Mutația este în echilibru Hardy Weinberg.

SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ SESIUNE ȘTIINȚIFICĂ

DESPRE SIGURANȚA DONATORULUI ȘI PACIENTULUI: INCURSIUNE ÎN CULISELE PRACTICII TRANSFUZIONALE

A. Dobrotă, G. Hanganu și colaboratorii

Centre de Transfuzie Sanguină

Introducere și obiective: Activitatea transfuzională în ansamblu a intrat în atenția comunității în ultimii ani, în special prin contribuția mass-mediei și a informațiilor transmise on-line. Centrele de transfuzie sanguină se străduiesc să transmită informații corecte cu privire la donarea de sânge și nevoia de donatori, ceea ce a fost eronat sintetizat în mesaje gen „criza de sânge”; activitatea tuturor centrelor de transfuzie sanguină din România este complexă, mult deasupra percepției sesizate atât la nivelul populației, cât și la nivelul personalului medical din alte domenii. La nivelul spitalelor, personalul medical implicat în activitatea transfuzională se confruntă cu nevoia de formare profesională, implicarea limitată a medicilor curanți, pe fondul necunoașterii riscurilor și complexității activității cărora echipa unei unități de transfuzie trebuie să le facă față. Organizatorii și-au propus ca în cadrul acestei sesiuni educaționale să fie discutate diverse aspecte ale activității transfuzionale specifice centrelor de transfuzie sanguină, respectiv spitalelor.

Material și metode: Într-un cadru marcat de profesionalism, cu participarea specialiștilor cu cea mai bogată experiență din țară, vor fi discutate, explicate, clarificate aspecte de reglementare și implicațiile devierii de la norme asupra securității donatorului de sânge și a pacientului transfuzat, liniile strategice de acțiune și măsurile reactive și proactive implementabile, adaptate realităților din sistemul de transfuzie, perspectiva creșterii siguranței transfuzionale și a dezvoltării activității centrelor de transfuzie sanguină, în contextul epidemiologic național și al statusului imun al populației de donatori. Cerințele de bune practici în managementul echipamentelor critice vor fi explicate cu exemplificarea procedurilor de calificare a unor echipamente utilizate în rutină.

O serie de prezentări de cazuri caracterizate prin confruntarea cu dificultăți de selecție a unor concentrate eritrocitare compatibile, prezentate de diferite echipe din centre de transfuzie și unități de transfuzie oferă participanților oportunitatea unui schimb de opinii, experiența, identificarea unor soluții practice pentru rezolvarea unor astfel de cazuri. În final, este prezentat ghidul național de management al sângelui pacientului, care, prin soluțiile de abordare a cazului, promovează munca în echipa multidisciplinară, în beneficiul pacientului, având drept consecință reducerea riscului transfuzional și creșterea eficienței utilizării stocului de componente sanguine.

Rezultate: informațiile teoretice și practice furnizate în cadrul sesiunii educaționale – sinteză a experienței și pregătirii individuale a lectorilor – contribuie la dezvoltarea profesională a tuturor participanților.

Concluzie: Furnizarea de informații cu privire la noutăți în domeniul transfuzional, schimbul de experiență în implementarea unor cerințe, rezolvarea unor cazuri dificile de imunohematologie, ca și alte teme discutate creează oportunități de creare și dezvoltare a unei rețele informale de specialiști, pe baza de colegialitate, respect reciproc și mai ales interes profesional, baza colaborării între specialiști din centrele de transfuzie sanguină și unitățile de transfuzie din spitale, din diferite zone ale țării.

SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ SESIUNE DE COMUNICĂRI

ROBOTII PRIETENOȘI DE LÂNGĂ NOI - 2 (Rezultate comparative)

A. Zăgrean

C.T.S.M.Bucuresti România

Introducere: Efectuarea analizelor în Laboratorul de Imunohematologie a devenit mult mai ușoară de când avem ajutorul roboților prietenoși de lângă noi : Qwalys, Vision, IH 1000.

Obiectiv: Scopul acestui studiu a fost de a monitoriza și de a compara cele 3 tipuri de automate din CTSMB pe o perioadă de 9 luni. Acești roboți execută o mare varietate de proceduri de testare cu cel mai înalt nivel de securitate și flexibilitate.

Material/Metodă: Echipamente: analizorul Ortho Vision (Ortho), analizorul Qwalys (Diagast), analizorul IH 1000 (Biorad).

Un număr de 32440 de probe au fost preluate și procesate pentru ABO/Rh/fenotip/DAI. Ortho Vision utilizează aglutinarea în coloane cu microbule de sticlă Ortho BioVue, IH 1000 utilizează aglutinarea în coloane cu gel DiaMed, Qwalys 3 folosește tehnologia EM. Toate sistemele automate oferă rezultate la o rezoluție ridicată. Probele au fost monitorizate prin utilizarea sistemului de prelucrare a datelor CTS Manager și a studiilor de arhivă a datelor.

Rezultate:

- 641 de eșantioane (1,43 %) DAI pozitive: 253 Neutral, 91 Mixte și 187 AHG poly - la Ortho Vision, 110 cazuri pe microplăci- Qwalys,
- 165 probe (1,55%) au fost D slabe și D parțiale din diferite categorii, testate prin Coombs.
- 32 400 de eșantioane prelucrate la ABO cu o precizie de 99,98% - 100%
- 27 345 probe testate pentru fenotip Rk/Kell din care 0,53-0,39 % infirmate

Concluzie: Sistemele robotice sunt deosebit de bune pentru CTS-urile cu un număr mare de donatori. Beneficiile sunt precizia și posibilitatea de a monitoriza fiecare pas din proces și a creat o interacțiune în timp real pentru a revizui rezultatele obținute. Reduce intervenția manuală și minimizează potențialul de eroare eliminând subiectivitatea factorului uman!!! Faptul că pot fi conectați la sistemul informatic CTS Manager simplifică și asigură transmisia sigură a datelor.

IMPORTANȚA CERCETĂRII ANTICORPILOR IREGULARI ANTIERITROCITARI ȘI ASIGURAREA SECURITĂȚII TRANSFUZIONALE. CAZURI CLINICE**C.Roșu, E.Savuly, M.Stoian***Centrul de Transfuzie Sanguină Brașov*

Introducere: Cercetarea anticorpilor iregulari este indispensabilă pentru securitatea transfuzională. În consecință, ea va fi efectuată pentru fiecare pacient care necesită o transfuzie și repetată” la momentul oportun” pentru fiecare pacient politransfuzat. De asemenea, ea are ca scop și depistarea posibilelor incompatibilități feto-materne sau diagnosticul imunohematologic al AHAI.

Scop: Evaluarea rezultatelor cercetării anticorpilor iregulari la primitorii de sânge din zona Brașov.

Metode: În laboratorul de imunohematologie al CTS Brașov, CAI este o etapă obligatorie a algoritmului de testare la pacienții cu indicație transfuzională. Astfel se asigură un grad ridicat de securitate transfuzională (prevenția accidentelor și a alloimunizărilor posttransfuzionale). În cercetarea anticorpilor iregulari există 2 etape: depistare (screening) și identificare.

O cercetare corectă a anticorpilor iregulari presupune 4 principii fundamentale: alegerea tehnicilor adecvate ținând cont de comportamentul serologic al anticorpilor (TCI, TE, TS 22°C, 4°C); alegerea eritrocitelor -test; o tehnică corectă a TCI și utilizarea în paralel a testului enzimatic (cele 2 teste fiind complementare); data cercetării anticorpilor iregulari antieritrocitare (CAI) (în funcție de ritmul transfuziilor concentrația anticorpilor variază).

Cazuistică: Cazurile clinice se prezintă în extenso în lucrare.

Concluzii: Efectuarea sistematică a testelor imunohematologice complete, la nivel de donator și de primitor contribuie semnificativ la reducerea riscului transfuzional și la realizarea unei transfuzii sanguine eficiente, ca suport terapeutic și de substituție, securitatea imunohematologică constituind un nivel important al securității transfuzionale.

CORELAȚIA IMUNOPROFILURI DE ANTICORPI IREGULARI ANTIERITROCITARI EVIDENȚIAȚI LA PACIENȚI ȘI CONSECINȚELE TRANSFUZIONALE**A. Turculeanu¹, A. M. Sorescu¹, M. Dinu¹, C. Posea², A. Dobrotă³, M. Bălașa⁴***CTS Craiova, CTS București², CTS Constanta³, medic rezident⁴*

Introducere: Determinarea izoanticorpilor iregulari antieritrocitari (DAI) este una dintre etapele obligatorii ale algoritmului de testare imunohematologică a unitaților de sânge și componente sanguine umane obținute de la donatori, dar și în cazul anumitor pacienți beneficiari ai unei transfuzii de sânge/componente sanguine umane, cum ar fi pacienții politransfuzati sau gravidele cu Rh negativ.

Obiective: evidențierea prezenței izoanticorpilor antieritrocitari și identificarea imunofenotipului acestora la pacienții care au nevoie de transfuzii de sânge, prin comparație cu donatorii de sânge și componente sanguine umane.

Material: 34 pacienți și 24 375 de donatori testați în perioada 2017- 2019 pentru prezența izoanticorpilor antieritrocitari.

Metode: evidențierea la pacienți și donatori a prezenței izoanticorpilor antieritrocitari, identificarea acestora și efectuarea probelor de compatibilitate pacient-donator prin reacția de heamaglutinare în coloană (micrometodă) pe linia automată Ortho Vision; prelucrarea statistică (%).

Rezultate:

I)- Pacienți: Au fost testați 34 pacienți care au prezentat izoanticorpi antieritrocitari, 50% dintre aceștia prezentând izoanticorpi antieritrocitari, interpretați ca „anticorpi nespecifici“; restul de 50% au prezentat izoanticorpi antieritrocitari: 11,76 %: anticorpi anti-k sau anti- Js^b sau anti-Lu^b; 11,76 %: anticorpi anti- K ; 8,82 %: anticorpi anti- D; 8,82 %: anticorpi anti- E; 8,82%: anticorpi anti- k. *Consecințe transfuzionale:* greu de găsit unități compatibile pentru acești pacienți. Ex: pacienta PE- grupa sanguină: A(II), Rh pozitiv, profil al izoanticorpilor: anti-k sau anti- Lu^b. S-au testat 15 unități A(II) Rh pozitiv și 14 O(I) Rh negativ care au fost incompatibile;

II)- Donatori: Dintre donatorii testați, s-au evidențiat 277 cu izoanticorpi antieritrocitari: 14,44 %: anticorpi anti- k, sau anti- Js^b, sau Lu^b; 9,38 %: anti- D; 4,33 %: anti- E; 1,80 %: anti- K; 1,80 %: anti- Le^a; 1,44 %: anti- Le^b; 1,08 %: anti- Lu^b; 0,36 %: anti- Jk^b; 0,36 %: anti- kp^b sau anti- Le^b; 63,89%: „anticorpi nespecifici“. *Consecințe transfuzionale:* pentru aceste unități efectuarea testelor de compatibilitate numai cu ser de pacienți al căror fenotip nu conține antigenele corespunzătoare anticorpilor din sângele donatorului.

Concluzii:

- 1)- prezența izoanticorpilor antieritrocitari la pacienți determină dificultăți în selecționarea unităților de sânge și/sau componente sanguine compatibile;
- 2)- în cazul pacienților, prevalența cea mai mare au avut-o anticorpii din sistemul Kell (anti-k, anti- Js^b, anti- K), urmați de anticorpii din sistemul Rh- hr (anti- D, anti- E), dar 50% dintre pacienți au prezentat „anticorpi nespecifici“;
- 3)- în cazul donatorilor, prezența izoanticorpilor antieritrocitari s-a constatat la 1,13%. 63,89% dintre donatori au prezentat „anticorpi nespecifici“; la 36,11%: cea mai mare prevalență au avut-o anticorpii din sistemul Kell (anti-k, anti- Js^b, anti- K), urmați de anticorpii din sistemul Rh- hr (anti- D, anti- E), Lutheran (anti- Lu^b), Lewis (anti- Le^a, anti- Le^b) și Kidd (anti- Jk^b). *Consecințe transfuzionale:* dificultăți în ceea ce privește compatibilitatea, iar unitățile de sânge și componente sanguine umane O(I) Rh negative cu izoanticorpi antieritrocitari nu pot fi folosite în urgență (fără probă de compatibilitate).

FACTORI IMPLICAȚI ÎN ALLOIMUNIZAREA PACIENȚILOR POLITRANSFUZAȚI CU TALASEMIE MAJORĂ

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

Institutul Național de Hematologie Transfuzională București

Introducere: Pentru pacienții cu β talasemie majoră transfuzia sanguină rămâne tratamentul de bază, neexistând alt tratament etiologic, dar expunerea prelungită la componente sanguine supune pacienții politransfuzați la riscuri asociate, cele mai importante fiind transmiterea de infecții, supraîncarcarea cu fier și alloimunizarea împotriva antigenelor eritrocitare. Alloimunizarea antieritrocitară reprezintă răspunsul imun la un stimul antigenic în cazul unui primitor antigen negativ. Nu toți pacienții primitori de transfuzii sanguine răspund însă prin producerea de anticorpi, au fost identificați o serie de factori implicați în statusul de responder, unii care țin de donatorul de sânge, implicit de componentul sanguin, de la imunogenitatea antigenelor eritrocitare, până la procesarea și stocarea componentului, și unii care sunt specifici organismului primitorului, cum ar fi vârsta, activitatea sistemului imunitar, expunerea anterioară la stimuli antigenici, factori genetici.

Material și metodă: Au fost evaluați pe parcursul anului 2018 cei 103 pacienți cu β talasemie majoră aflați în evidența INHT. Pacienții cu vârste între 9-51 ani sunt în regim transfuzional cronic, la intervale între 2-5 săptămâni, cu menținerea hemoglobinei pretransfuzionale la valori peste 9 g/dl. Toți pacienții sunt transfuzați cu concentrate eritrocitare deleucocitate, izo-grup, izo-Rh și în fenotip Rh-Kell, compatibilizate. Investigațiile imunohematologice pretransfuzionale au fost efectuate cu tehnici de aglutinare în coloana-gel aglutinare.

Rezultate: Datele din literatura au arătat frecvențe variabile ale alloimunizării posttransfuzionale în cazul pacienților cu β talasemie majoră, de la 4% până la un maxim de 37% în anumite populații din zone asiatice. În cazul lotului nostru frecvența alloimunizării a fost de 11%, fiind luați în calcul pentru toți pacienții factori precum vârsta începerii transfuziilor sanguine, numărul de ani de expunere la componente sanguine nedeucocitate, splenectomie, infecția cu virus hepatitic C.

Concluzii: Deși deleucocitarea și fenotiparea ridică costul unității de transfuzat, beneficiile pentru pacientul politransfuzat sunt extrem de importante. Alloimunizarea antieritrocitară este o problemă serioasă a pacientului cu talasemie majoră, ar fi benefice date suplimentare asupra particularităților imunologice ale acestei patologii precum și asupra efectelor imunomodulatoare ale transfuziei allogene.

TRANSFUZIA, MEREU O PROVOCARE - CAZURI CLINICE DIFICILE CTS
HUNEDOARA , CTS ARAD**V. Hălmași¹, C. Bichiș¹, L. Păcurariu², R. Neaga³, L. Stoiculeț³***Centrul de Transfuzie Sanguină Hunedoara-Deva¹, Centrul de Transfuzie Sanguină Arad², Centrul de Transfuzie Sanguină Reșița³*

Introducere și obiective: În condițiile creșterii cererii de sânge, precum și a numărului de transfuzii, a pacienților, a crescut și numărul pacienților politransfuzăți, drept urmare devine tot mai greu să selectăm componentul sanguin adecvat unui pacient pentru a evita imunizarea lui și astfel o transfuzie viitoare să devină aproape „imposibilă”.

Material și metode: Am început prin a prezenta cazuri cu pacienți ce necesitau elucidarea de grup sanguin având în vedere faptul că înainte de orice transfuzie trebuie să fim siguri de grupa și Rh-ul pacientului. Având în vedere că grupa sanguină se execută prin 2 metode această nu se validează decât dacă există concordanță între cele două. Și-n cazul Rh-ului e importantă depistarea Rh slab pentru că decizia e diferită dacă e vorba de donator sau de pacient.

Se prezintă mai multe cazuri clinice de bolnavi politransfuzăți, bolnavi oncologici ce necesitau transfuzie de sânge și pentru a găsi sânge compatibil pe lângă algoritmul de testare pretransfuzională obișnuit ne-am folosit și de determinarea fenotipului extins pentru a le elucidă.

O provocare pentru găsirea de sânge compatibil pentru transfuzie sunt pacienții cu anemie hemolitică. În cazul acestora pe lângă algoritmul de testare pretransfuzională obișnuit am folosit tehnici de auto sau alloadsorbție pentru compatibilitatea pretransfuzională.

Rezultate, concluzii: Este important ca înainte de proba de compatibilitate pretransfuzională să se elucideze orice discordanță Beth Vincent – Simonin și factorul Rh-ul. De asemenea, este importantă testarea anticorpilor iregulari și identificarea lor, mai ales la pacienții politransfuzăți. E necesar, uneori, folosirea de tehnici speciale de compatibilitate pretransfuzională, cum ar fi adsorbția (auto sau alloadsorbția) pentru a găsi sângele compatibil. Depistarea donatorilor cu grupe rare, efectuarea fenotipului extins este importantă la donatori și mai ales pentru donatorii fidelizați pentru constituirea unei baze de date. Pentru ca această determinare (la donatori) să aibă o finalitate este deci necesară depistarea fenotipului cel puțin Rh-Kell, dar și a celui extins și la primitor chiar de la prima transfuzie și mai ales la cei despre care se știe că vor fi candidați pentru transfuzii repetate. E importantă și depistarea și identificarea anticorpilor iregulari la donatorii de sânge pentru a ști ce componente sanguine se pot prepara din sângele lor.

SIGURANȚA TRANSFUZIONALĂ LA GRAVIDA IMUNIZATĂ

C. Dumitru¹, D.M. Mincă¹, R.G.C. Cioloca¹, C. Călugăroiu², E.L. Kosa³, C. Bichiș⁴

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Pius Brânzeu Clinica Bega Timișoara

²Spitalul Clinic Fundeni București

³Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Timișoara

⁴Centrul de Transfuzie Sanguină Hunedoara-Deva

Introducere și obiective: Alloimunizarea maternă este foarte frecventă în cazul unei gravide multigeste, multipare. Aloimunizarea maternă poate fi determinată de: sarcinile multiple, antecedentele de transfuzii de sânge sau de grefe, hemoragia feto-maternă, avortul, sarcina ectopică, dezlipirea de placentă, placenta praevia și placenta accreta, traumatismele abdominale, manevrele obstetricale invazive.

Material și metode: Pornind de la alloimunizarea maternă vom analiza cazul unei gravide multigeste, multipare cu anemie, probleme obstetricale și de compatibilitate transfuzională.

Caz clinic: gravidă multipară, multigestăGVIII PVIII. Sarcină 31 săptămâni. Făt viu. Bazin eutocic. Membrane intacte. Prezentare transversală. Amenințare de naștere prematură. Uter dublu cicatricial. Placenta praevia. Placenta accreta/increta.

Problemele obstetricale au fost rezolvate de: echipa multidisciplinară (chirurg, ginecolog, ATI, neonatolog); indicație operatorie (placenta praevia centrală, placenta accreta/increta, uter dublu cicatricial, mare multipară (P VIII); intervenție chirurgicală: (histerectomie totală interanexială).

Postoperator se face cerere către UTS – SCJUPBT, pentru administrare 1 unitate CER (obținută din donarea autologă) : 1 x CER B pozitiv. În consecință anemia a fost rezolvată în final prin donare autologă.

Problemele imunohematologice au fost rezolvate de imunohematologi de la CTS și de la UTS, gravida având probleme de elucidare de grup sanguin, anticorpi iregulari multipli și probleme de compatibilitate pretransfuzională.

Prezența unui amestec de anticorpi necesită efectuarea unor variate teste imunoserologice: elucidare de grup sanguin, depistare, identificare de anticorpi iregulari și efectuarea de teste de compatibilitate în fenotip extins pe sisteme eritrocitare pentru a nu fi nevoiți să testăm în orb un număr foarte mare de unități eritrocitare.

S-a elucidat grupa sanguină, s-au identificat anticorpii iregulari, s-a găsit o unitate compatibilă de CER, din totalul de 30 de unități testate, în fenotip extins cu pacienta. S-a ales, în final, transfuzia autologă.

Rezultate, concluzii: cazul nostru a fost deosebit prin faptul că era vorba despre o gravidă, multigestă, multipară, există o relație între numărul sarcinilor și rata de femei imunizate (în cazul nostru 8 sarcini) la care s-au depistat anticorpi iregulari fapt care a dus în final la selectarea unei singure unități de sânge în fenotip extins cu pacienta, dar pentru că nu a fost necesar s-a ales ca o soluție optimă transfuzia autologă fiind considerată cea mai sigură în cazul de față; având discordanță Beth Vincent-Simonin la executarea grupei de sânge a trebuit să o rezolvăm înaintea transfuziei; problemele obstetricale au fost chiar mai complicate fiind vorba și de o placenta accreta /increta ce au impus și efectuarea operației cezariene cu un făt prematur .

TENDINȚE ALE PREVALENȚEI HTLV-1 LA DONATORII DE SÂNGE

A. Necula*Institutul Național de Hematologie Transfuzională București*

Introducere: Conform criteriilor emise de ECDC (2012 and 2015) o zonă cu o „prevalență” de 1% în populația generală sau o prevalență de peste 1/10.000 la donatorii de sânge la prima donare (DSPD)” este considerată „zona cu prevalență ridicată” cu „dovezi puternice pentru existența infecției cu HTLV” și în astfel de zone se recomandă testarea donatorilor de sânge și țesuturi. Trierea anti-HTLV a fost introdusă în România în 1999 și până în 2015 s-a observat pentru HTLV-I o prevalență medie de 4.0/10.000 la DSPD care împreună cu gradul înalt de înrudire al izolatelor virale circulante indigene au sprijinit ipoteza existenței unei zone endemice care se înscrie în definiția zonei cu prevalență ridicată.

Scop: Comunicăm aici tendințele recente ale prevalenței și incidenței HTLV-I împreună cu posibilul impact al acestora asupra strategiilor de triere a donarilor.

Metode: Trierea curentă a donarilor de sânge se face cu teste imunoenzimaticice bazate exclusiv pe antigene recombinante și confirmarea cu teste de tip Line-blot. Rezultatele trierii anti-HTLV în perioada 2016-2019 au fost analizate comparativ cu datele comunicate anterior.

Rezultate: 1042484 donări de sânge au fost testate în perioada considerată și 80/402441 DSPD au fost confirmați pozitivi pentru HTLV-I, rezultând o prevalență medie de 2.0/10.000 comparativ cu 4.0/10.000 înregistrată până în 2015. Nu a fost identificat nici un caz incident în rândul donatorilor de sânge cu donari repetate (DSDR) din 2014. Donatorii HTLV-I pozitivi au fost confirmați în 23 de județe din toate zonele țării. Prevalențe locale de peste 5/10.000 au fost încă înregistrate în zona de sud-est. 6 județe din această zonă concentrează 68% din totalul DSPD pozitivi cumulând numai 33% din totalul donărilor. Unele cazuri din zona de centru își au originea în aceleași județe sudice.

Concluzii: Prevalența generală a HTLV-I în rândul DSPD a scăzut comparativ cu cea raportată anterior dar s-a menținut relativ constanta de-a lungul perioadei analizate, la o valoare dublă față de pragul considerat de ECDC, fapt care întărește existența unei zone endemice centrată pe sud-estul României. Lipsa cazurilor incidente în rândul DSDR sprijină posibilitatea modificării strategiilor de triere anti-HTLV, înlocuind trierea donărilor cu trierea donatorilor, cu condiția implementării unor măsuri adecvate de selecție a donărilor pentru testare.

RECALIFICAREA DONATORILOR DE SÂNGE CU REACTIVITĂȚI ÎN TRIERE: POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE

A. Necula¹, A. Popescu¹, I. Rachita², M. Hoinărescu²

¹*Institutul Național de Hematologie Transfuzională București*

²*Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București*

Introducere: Trierea donărilor de sânge pentru infecții transmisibile prin transfuzie (ITT) ce se efectuează prin metode serologice, conduce la eliminarea unităților de sânge provenite de la donatorii suspecti și impune confirmarea specificității reactivităților obținute în triere. Donatorii pentru care diagnosticul serologic confirmă prezența infecției suspectate sunt excluși permanent iar cei cu reactivități nespecifice asociate testelor de triere utilizate pot fi excluși temporar și în anumite situații reintegrați în corpul donatorilor eligibili.

Scop: Vom revedea recomandările specifice pentru reintegrarea în corpul donatorilor eligibili a donatorilor cu reactivități nespecifice sau a celor cu infecții în antecedente pentru care introducerea de noi tehnologii de testare poate permite recalificarea.

Metode: În perioada 2012-2018 au fost triate, conform raportărilor 2.921.938 de donări și aproximativ 3.6% rebutate pentru valori crescute ale ALT și reactivități în triere pentru ITT. Au fost analizate rezultatele testărilor de specificitate și s-au definit categoriile de reactivități pentru care se poate lua în considerare recalificarea donatorilor.

Rezultate: 32911(1.13%) cazuri suspecte de ITT au fost trimise pentru confirmare. 77% fost confirmate pentru ITT, procentul variind între 88% pentru HBV și T. Pallidum și 20% pentru HIV, iar donatorii pozitivi au fost excluși permanent. Pentru aproximativ 20% din totalul cazurilor suspecte trimise pentru confirmare nu s-au putut reproduce reactivitățile raportate, fiind considerate erori de triere, iar alte 15% au prezentat reactivități tranzitorii sau legate de loturile de reactivi utilizați. Aceste două categorii reprezintă ținta recomandărilor de recalificare pentru toate ITT.

O situație aparte o prezintă infecția autolimitantă cu HBV, în care imunizarea naturală conferă protecție împotriva reinfecției și, conform criteriilor de eligibilitate prevăzute de normele în vigoare nu reprezintă un criteriu de excludere. Recalificarea donatorilor cu infecție HBV în antecedente presupune însă efectuarea de testări suplimentare, serologice și de biologie moleculară, care nu fac parte din panelul actual de teste de triere.

Concluzii: Categoriile de reactivități în triere pentru care se poate lua în considerare recalificarea donatorilor suspecti se limitează la cele tranzitorii sau legate de loturile de reactivi. Schimbarea tehnologiei de triere, prin introducerea testării serologice automate și a biologiei moleculare, ar conduce la recalificarea unui procent important din donatorii excluși în prezent datorită reactivităților nespecifice. Este necesară elaborarea și adoptarea de norme specifice pentru reintegrarea în corpul donatorilor eligibili a celor cu rezultate nespecifice precum și a celor imunizați împotriva HBV.

SEROPREVALENȚA INFECȚIILOR TRANSMISIBILE PRIN SÂNGE LA DONATORII DIN VESTUL ROMÂNIEI

R. Lighezan^{1,2}, S. Jenariu², E. L. Kosa²

¹Facultatea de Medicină - UMF „V. Babeș” Timișoara

²Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Timișoara

Introducere: Depistarea virusurilor hepatitice de tip B și C, care se transmit prin sânge sau produse cu sânge, este obligatorie pentru toți donatorii de sânge. Obiectivul studiului a constat din estimarea seroprevalenței hepatitei B și C la donatorii de sânge care s-au prezentat în ultimii 4 ani la Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Timișoara.

Material și metoda: În perioada ianuarie 2015 - decembrie 2018, seruri provenite de la donatori aparent sănătoși au fost analizate prin metoda ELISA, pentru depistarea antigenului HBs (Monolisa HBs Ag Ultra, Biorad Franța) și respectiv a antigenului și a anticorpilor anti-virus HCV (Monolisa HCV Ag-Ab Ultra V2, Biorad Franța). La toți donatorii a fost determinat și nivelul seric al enzimei hepatice ALT prin metoda fotometrică (Vitros, Ortho Clinical Diagnosis).

Rezultate: Rata probelor reactive pentru antigenul HBs, din ansamblul donărilor în cei 4 ani, a fost de 0,55%, fiind de 0,66% în 2015 și de 0,50% în 2018. Rata de confirmare a infecției cu VHB a fost de 97%. Un procent de 0,09% dintre donatori au fost depistați cu rezultate reactive pentru anticorpii anti - VHC iar 69% dintre aceștia au fost confirmați ulterior cu rezultate pozitive pentru infecția cu virus VHC, astfel că prevalența hepatitei C a fost de 0,067%. Creșteri ale concentrației serice a enzimei hepatice ALAT a fost înregistrată la doar 6,66% dintre donatorii depistați pozitivi pentru antigenul HBs spre deosebire de 26,41% din donatorii pozitivi pentru infecția cu virusul hepatitei C.

Concluzii: Rezultatele prezentului studiu sugerează o prevalență redusă, de 0,53% a infecției cu virusul VHB și de 0,067% a infecției cu virusul VHC în rândul donatorilor de sânge din zona de vest a României.

Cuvinte cheie: donator de sânge, hepatită, seroprevalență,

INFECȚIA CU HBV ÎN RÂNDUL DONATORILOR FIDELIZAȚI

A. Turculeanu¹, A. M. Sorescu¹, M. Dodocioiu¹, M. Dinu¹, M. Bălașa²

¹CTS Craiova, ²medic rezident

Introducere: Se estimează că în întreaga lume există peste 350 milioane de purtători cronici de virus hepatitic B (VHB, HBV), ceea ce reprezintă 5% din populația Terrei, 1,5 milioane de decese producându-se anual prin această boală. De asemenea, VHB este incriminat, în asociere cu alți factori, în etiologia carcinomului hepatocelular, fiind după tutun, al doilea agent carcinogen al omului.

În Regiunea Europeană a OMS, 15 milioane de persoane sunt estimate a fi infectate cu virusul hepatitei B și în fiecare an aproximativ 56 000 mor din cauza bolii hepatice cauzate de hepatita B.

Obiective: studiul prevalenței infecției cu HBV la donatorii fidelizați din CTS Craiova.

Material: 10595 donatori fidelizați perioada 2016- 2018 prezentați la Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Craiova.

Metode: determinarea infecției cu virus hepatitic B prin determinarea antigenului HBs (antigenul de suprafață al virusului hepatitis B) prin tehnică ELISA (Monolisa HBs Ag ULTRA, Bio- Rad, Franța); prelucrarea statistică a datelor (%).

Rezultate: Donatorii fidelizați perioada 2016- 2018 au reprezentat 33,85% dintre donatori cu: un risc de 0,151% pentru infecția cu HBV(16 donatori din 10595 donatori fidelizați), ceea ce duce la încadrarea zonei noastre printre ariile cu prevalență scăzută (0,1-2%) ale OMS, arii ce cuprind: Europa de Vest, SUA, Canada, Australia, Noua Zeelandă; vârsta cea mai expusă pentru infecția cu HBV a fost grupa 41-50 ani cu o prevalență de 36,42%, urmată de grupa de vârstă 31-40 ani (32,12%) și categoria 21-30 ani (19,43%); distribuția pe sexe: a predominat prevalența infecției cu HBV în rândul donatorilor fidelizați bărbați (63,90%).

Concluzii: 1)- prezența infecției cu HBV în rândul donatorilor fidelizați de sânge și componente sanguine umane pune în discuție două posibilități, și anume: fie achiziționarea „de novo” a infecției de către donator în cele 3-4 luni interval dintre 2 donari succesive, deși anamneza medicului cu donatorul nu a evidențiat acest lucru și nici chestionarul completat de acesta din urmă; fie prezența unei infecții oculte cu HBV nedagnosticată prin tehnica ELISA utilizată pentru screening; de aceea se impune introducerea tehnicilor moleculare (NAT- tehnici pentru determinarea acizilor nucleici) pentru testarea donatorilor din punct de vedere a prezenței infecției cu HBV, inclusiv a infecției oculte cu HBV;

2)- educarea populației în general, inclusiv populația adultă și de sex masculin, cu privire la riscul privind achiziționarea acestei infecții prin diverse intervenții chirurgicale, inclusiv în sfera stomatologică, tehnici de investigație, tatuaje sau manevre la locul de muncă care presupun realizarea unei soluții de continuitate, contact cu sânge sau instrumente ce pot fi contaminate cu HBV etc;

3)- testarea periodică a populației pentru prezența acestei infecții.

COLECTA MOBILĂ- SOLUȚIE PENTRU ASIGURAREA NECESARULUI DE COMPONENTE SANGUINE- EXPERIENȚA CTS ARGHEȘ, BUZĂU, BRAȘOV, CONSTANȚA, PLOIEȘTI

G. Hanganu¹, B. Dragomir¹, M. Chiran², A. Crăciun⁴, C. Roșu⁵, A. Dobrotă³, M. Catană¹, D. Gheorghe¹, A. Sbarcea¹

¹Centrul de Transfuzie Sanguină Ploiești

²Centrul de Transfuzie Sanguină Pitești

³Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Constanța

⁴Centrul de Transfuzie Sanguină Buzău

⁵Centrul de Transfuzie Sanguină Brașov

Introducere. Creșterea continuă a necesității componentelor sanguine a făcut ca marea majoritate a centrelor de transfuzie să caute soluții pentru creșterea stocurilor, dar, în

ultimii ani, aducerea populației la donare în centrele de transfuzie pare să devină din ce în ce mai grea în condițiile economice actuale.

Material. Majoritatea oamenilor ar dona dacă totul ar fi mult mai ușor și mai confortabil, mai aproape de casă sau la locul de muncă. Timpul este prețios pentru fiecare. Deși conform prevederilor legale în vigoare există o zi liberă pentru fiecare donare, nu toți cei care donează sânge recurg la această zi de scutire de muncă. Acest lucru se datorează faptului că legislația în vigoare nu este foarte clară, există lacune în specificarea faptului dacă ziua donării este plătită, cine plătește, cum plătește, cu cât. Angajatorii privați nu apreciază această zi liberă, pentru că este vorba despre o creștere a costurilor și pentru că absentismul poate provoca întreruperi în timpul de execuție a unor lucrări. Nici angajatorii publici nu au o părere foarte bună despre cei care donează sânge și nu încurajează oamenii să meargă să doneze. Toate acțiunile de donare mai ample promovate în rândul instituțiilor nu sunt bine văzute de către manageri, deoarece antrenează absentism. Din acest motiv, mulți donatori, din proprie inițiativă, decid să doneze în zile libere sau în sărbători legale sau în liberul după schimb. Numai în instituțiile în care managerul sau factorii de decizie au avut aparținători care au necesitat terapie prin transfuzie și sunt conștienți de importanța donării de sânge, oamenii sunt încurajați să doneze sau li se permite să doneze și să li se acorde liber. În unele instituții, Contractul Colectiv de Muncă oferă 2 zile libere celor care donează sânge. De asemenea, atunci când viziunea unei organizații este generoasă și orientată spre binele general, cu dorința de a face acțiuni umanitare adresate comunității locale, managerii se organizează pentru a realiza colectă mobilă. Aceste acțiuni creează un bonus de imagine pe care multe instituții publice sau private le vânează adesea. Dacă, acum cinci - șase ani, colecta mobilă a fost o opțiune pentru creșterea stocurilor de sânge, astăzi colecția de mobilă a devenit o necesitate pentru a asigura aprovizionarea cu sânge. Din experiența ultimilor ani în centrele de transfuzie din Arges, Buzău, Brașov, Constanța, Prahova, se poate observa necesitatea de a face colecte mobile susținute pentru a asigura stocurile de componente sanguine. Din analiza anilor 2016, 2017, 2018 în cele cinci județe putem vedea efortul de a crește colectarea prin creșterea colectei mobile, prin creșterea numărului de donatori, prin creșterea numărului de sesiuni de colectă. Numărul de donatori la care donatorul a solicitat motivare pentru serviciu este mult mai mic decât al celor care nu au făcut-o. Fără o promovare susținută, organizată la nivel național, implementată la nivel local sub coordonarea centrelor de transfuzie, va fi tot mai dificil să se aducă donatori la centrele de transfuzie, dar colecta mobilă realizată la nivelul tuturor centrelor județene este constant împiedicată de diverse probleme. Principala problemă este aceea a lipsei de personal, a lipsei de mașini adecvate, a lipsei dotărilor sau a echipamentului vechi, lipsa resurselor de promovare.

Concluzie. Cu toate neajunsurile actuale, colecta de mobilă rămâne singura opțiune pentru asigurarea stocurilor de componente sanguine.

IMPORTANȚA UTILIZĂRII SOCIAL MEDIA ÎN TRANSFUZIE- EXPERIENȚA CTS BUZĂU, CONSTANȚA, PLOIEȘTI

G. Hanganu¹, B. Dragomir¹, A. Crăciun³, A. Dobrotă², M. Catană¹, D. Gheorghe¹, A. Sbarcea¹

¹Centrul de Transfuzie Sanguină Ploiești

²Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Constanța

³Centrul de Transfuzie Sanguină Buzău

Introducere. Aducerea oamenilor în centrele de donare este tot mai dificilă. Fără buget și personal, fiecare manager face tot ce poate. Toate centrele de transfuzie au un site de prezentare, dar existența site-ului de prezentare nu este suficientă pentru promovare. De aceea este nevoie de o prezență constantă în media socială accesibilă.

Material. Din fericire, există rețele sociale și mass-media care uneori servesc mai bine, uneori mai rău, obiectivul nostru principal de a atrage oamenii spre donare. Centrele de transfuzie aleg rețelele în funcție de preferință.

Indiferent de media socială aleasă, utilizarea sa se dovedește a fi o sabie cu două tăișuri. Tot ceea ce este gratuit este adesea plătit, foarte scump. Uneori informațiile obținute odată cu media socială sunt greu de controlat, de gestionat și de dirijat în sens bun. Social media oferă beneficii nete pentru transfuzie: asigură posibilitatea accesului potențialului donator la educația medicală minimă, permite discutarea unor subiecte de interes general pe diverse teme medicale și de transfuzie, ajută la realizarea unui sondaj de opinie privind donarea de sânge. Social media influențează în mod pozitiv publicul pro-donare. CTS Buzău, CTS Constanța și CTS Ploiești folosesc frecvent social media pentru a promova donarea de sânge, folosesc rețeaua Facebook. Mesajul centrelor de transfuzie preluat în mass-media socială nu este întotdeauna corect interpretat. Următoarele două exemple sunt excelente. Campania TV și Online: "România rămâne roșu" în mai 2014 a avut succes. A fost o campanie cu un impact bun, cu o creștere constantă a numărului de donator pe parcursul verii. Oamenii au venit în număr suficient de mare în fiecare zi, acoperind necesarul. Impactul social media a fost cel dorit. La 30 octombrie 2015, la Colectiv a fost nevoie de mult sânge și plasmă. În noaptea incendiului, a fost lansat un apel la televizor și on-line pentru ajutarea victimelor. În CTS Buzău CTS Constanța și CTS Ploiești mulți oameni au venit să doneze în dimineața următoare și în următoarele 3 săptămâni fără să fie nevoie. Au donat mult mult peste necesar, s-au făcut excese, s-au consumat resurse și energie inutil. În acest caz, media socială au impus activitățile centrelor de donare. Impactul social media nu a fost cel dorit. Analizând numeroase situații similare cu cele prezentate, pentru a putea face mai ușor accesul social media pentru cauza donării de sânge, Smart Society a lansat aplicația Donorium. Oamenii se pot conecta cu profilul creat din rețelele de socializare. Obiectivul său este de a crea o cultură a donării de sânge și o comunitate de donatori de sânge. Aplicația arată cerințe de sânge în timp real, lipsa sângelui în anumit grup, poate trimite solicitări de donare, poate ajuta donatorul să programeze donarea, să-i dea un mesaj de memento. Deocamdată, impactul social media este cel dorit.

Concluzie . Depinde de noi modul în care folosim meda socială. În ceea ce privește relația cu publicul prin intermediul social media, instruirea medicală nu este suficientă. Este imperativ să fii un bun comunicator, un blogger perseverent, un adevărat internaut.

Dar odată începută comunicarea în mass-media socială, trebuie să știi că nu un mesaj odată lansat nu îl mai poți opri așa cum "Nu poți opri vântul, apa și gura lumii" ...

"CERERE ȘI OFERTĂ" O EVALUARE A NECESITĂȚII TRANSFUZIONALE ȘI A DONATORILOR DE SÂNGE

I. Dumitru, A. Ursachi, S. Stănescu

UTS – Spitalul Universitar de Urgență București

Introducere și obiective: Actual peste tot în lume se înregistrează un deficit al produselor de sânge și derivate. Principala metodă de rezolvare a acestor lipsuri este considerată creșterea adresabilității donării în vederea creșterii stocurilor. Recent, în practica actuală, au fost introduse sisteme și programe care au ca scop chemarea țintită a donatorilor în funcție de necesitățile transfuzionale. Evaluarea noastră încearcă să realizeze o privire de ansamblu a posibililor donatori și suprapunerea cu cererile din cadrul spitalului.

Materiale și metode: S-a analizat pe o perioadă de 40 de zile, în vederea excluderii posibilității de donare multiplă, grupele de sânge a donatorilor din cadrul "Punct donare sânge – SUUB". În paralel s-au înregistrat tipurile de produse expediate de către "UTS – SUUB"

Rezultate: Pentru perioada de 40 de zile s-au înregistrat 468 donatori din care 450 donatori valizi pentru recoltare și 954 de unități de sânge eliberate de UTS. În urma evaluării grupelor s-a observat o suprapunere aproape identică a profilului donatorilor vs produse eliberate (grupa 0 35% vs 35%, grupa A 38% vs 40, grupa B 15% vs 18%, grupa AB 8% vs 7%).

Concluzii: În concluzie profilul posibilului donator se suprapune cu cel al potențialei cereri, în cazul creșterii donării și respectiv a stocurilor preexistente necesitățile transfuzionale ar fi acoperite însă până în acel moment aplicațiile de chemare a donatorilor își găsesc utilitatea în acoperirea deficitelor având în vedere suprapunerea celor două profile.

ACTIVITATEA UTS-ULUI ȘI A PUNCTULUI DE RECOLTARE DONATORI ÎN CADRUL SCUB (SPITALUL CLINIC DE URGENȚĂ BUCUREȘTI) – PARTICULARITĂȚI

J. Zamfir¹, A.M. Mirea¹, F. Duică²

¹Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, ²INSMC "Alessandrescu Rusescu"

Introducere: Spitalul Clinic de Urgență este de obicei punctul de contact pentru cea mai mare parte dintre cazurile critice din București-Ilfov, dar și pentru cazurile grave transferate din provincie, mai ales al celor mediatizate în presa.

Funcționarea Unității de Transfuzie din cadrul unui astfel de spital implică eforturi, uneori supraomenești, ale întregului colectiv ce își desfășoară activitatea în cele două

departamente (imunohematologie și distribuție). Particularitatea SCUB constă în faptul că, pe lângă activitățile de distribuție și imunohematologie care au program non-stop, există și punctul de recoltare sânge donatori cu program de luni până sâmbătă, cu posibilitatea prerlucrării unităților recoltate, adică a fracționării unităților de sânge total și separării în produse ca CER, PPC și CTS.

De asemenea, colaborarea între medicul coordonator UTS, asistentele din fiecare tură de la nivelul UTS-ului, medicii de gardă dar și cei curanți, colaborarea cu CHB, INHT, Spitalul Clinic Fundeni în cazul pacienților hemofilici, este indispensabilă pentru rezolvarea tuturor cazurilor și salvarea de vieți.

Scop: Prin prezentarea acestei lucrări, dorim să subliniem complexitatea activității la nivelul UTS-urilor specifice spitalelor de urgență, a importanței existenței unui laborator de imunohematologie cu program non-stop și a colaborării specialiștilor din domeniu, dar și a abordării multidisciplinare.

Materiale și metode: Am realizat o evaluare retrospectivă a activității de la nivelul UTS-ului în perioada 1.01.2018-1.01.2019, corelată cu activitatea de la nivelul punctului de recoltare. Vom prezenta de asemenea și câteva studii de caz, care au necesitat colaborare multidisciplinară, și implicarea profesioniștilor din alte unități (adică CHB, INHT și IC Fundeni). Metodele utilizate au constat în tehnici și reactivi de hemaglutinare în fază lichidă și coloană (Ortho-Bio Vue), la temperaturile de 4 C°, 22 C° și 37 C°, în mediu salin, cu enzime (ficină, papaină, bromelină) și cu ser antiglobulinic.

Concluzii: Datorită specificului acestui spital, volumul de muncă și complexitatea cazurilor implică eforturi deosebite pentru soluționarea cu succes și salvarea de vieți omenești. Astfel, doar în anul anterior, la nivelul UTS –SCUB au fost efectuate un nr de 51695 determinări de grup, 4722 DAI, 3309 determinări de fenotip, 12968 teste de compatibilitate, pe lângă alte teste, cum sunt TCD, cross match eritrocitar, depistare anticorpi anti D. Unele cazuri, pe lângă faptul că au constituit urgențe din punct de vedere al transfuziei, au presupus un grad de dificultate deosebit. Vom prezenta două astfel de cazuri, și modul în care au fost soluționate, pentru a sublinia complexitatea din punct de vedere imunohematologic, dar și importanța abordării multidisciplinare. Unul dintre cazuri este reprezentat de o pacientă cu anemie hemolitică severă la care au existat mari dificultăți în elucidarea grupului sanguin și alegerea unităților compatibile pentru a fi transfuzată. Cel de-al doilea caz, este al unui pacient cu hemofilie A forma severă, transferat de la alte două spitale, fiind victima unei agresiuni cu diagnosticul TCC grav și prezentând și alte diagnostice heredocolaterale grave, care a presupus colaborare multidisciplinară și implicarea unei echipe medicale din trei unități spitalicești diferite.

REAȚII ADVERSE ÎNREGISTRATE LA DONATORII DE SÂNGE DIN CTS BUCUREȘTI

E. Negoită , D. Goșa

CTS București, România

Introducere: Studiul analizează apariția reacțiilor adverse în timpul și după recoltare la donatorii voluntari de sânge.

Scop: Identificarea cauzelor reacțiilor adverse la donatorii de sânge în scopul reducerii numărului acestora.

Material și metodă: Lotul de studiu a fost alcătuit din 49 636 donatori voluntari de sânge în perioada Ianuarie – Decembrie 2018 la CTS București. S-a analizat tipul de reacție sistemică (severă sau medie) și tipul de donator (nou, ocazional sau periodic).

Rezultate: La lotul studiat s-au înregistrat reacții adverse la 807 donatori (1,62 %), dintre care 742 donatori (91,95%) au avut reacții medii (agitație, paloare transpirații, greață) și 65 donatori (8,05%) au prezentat reacții severe. Dintre aceștia, 51 de donatori (78,4%) au avut sincopă convulsivă, 6 donatori (9,2%) au prezentat pierderea conștienței cu relaxare sfîcteriană și 8 donatori (12,3%) au avut vărsături.

Concluzii: Cunoașterea reacțiilor adverse apărute la donatorii voluntari de sânge permite identificarea metodelor de scădere a riscului pentru donatori, prin crearea unui mediu de donare sigur și prin acordarea unei asistențe medicale calificate, pentru ca donarea de sânge să fie sigură.

DERIVATE PLASMATICE - O CONTINUĂ PROVOCARE ȘI CRIZĂ

G. Hanganu¹, B. Dragomir¹, A. Dobrotă², M. Catană¹, D. Gheorghe¹, A. Sbarcea¹

¹*Centrul de Transfuzie Sanguină Ploiești*

²*Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Constanța*

Introducere. Transfuzia plasmei integrale este adesea inutilă și inefficientă dacă destinatarul are nevoie doar de o anumită proteină în plasmă. Plasma conține sute de proteine diferite, multe utile în tratamentul de înlocuire în bolile deficitare. Peste 20 de preparate diferite de proteine din plasmă sunt disponibile în prezent, fiind pregătite din cele 25 de milioane de litri de plasmă disponibile pe piața mondială. Această cantitate nu este suficientă, deoarece derivatele farmaceutice din plasmă sunt foarte solicitate.

Material. Dintr-un litru de plasmă rezultă: 25 g albumină, 200 UI de Factor VIII, 275 UI de Factor IX, 3-5 g de IgG IV, 0,25 g de Alpha I-antitripsină, 250 I de Us antitrombină III, din piața mondială. Metodele de colectare a plasmei pentru fracționare sunt: din donare de sânge total, din afereza plasmatică sau donare de plasmă de către donatorii hiperimunizați. Statutul donatorului variază în funcție de țară: voluntar sau plătit. Volumul utilizat este diferit: 200-300 ml de plasmă recuperată din donarea de sânge de 450-500 ml sau 400-800 ml de plasmă de afereză. Frecvența donării este diferită: sânge total - de 3-5 ori pe an, plasma - de la 15 la 100 de ori pe an, în funcție de țară. Aceste volume și frecvențe de donare sunt autorizate prin: Directiva UE (2004): -650ml, cu excepția anticoagulantului, până la 750 ml inclusiv anticoagulant, maxim 25 litri / an,

cu minim 48 de ore interval între donări. Ghidul german prevede un maxim de 850 ml, inclusiv anticoagulant, maximum 28,5 litri / an, 48 de ore interval între donări. În prezent, Europa se confruntă cu o criză reală de plasmă pentru fracționare. Prin urmare, își propune o independență strategică care urmărește să creeze un echilibru între plasma din Europa și aprovizionarea cu plasmă din SUA. Cu toate acestea, există un dezechilibru geografic în ceea ce privește colectarea plasmei, fapt care este o realitate din cauza întreruperilor în aprovizionarea cu plasmă, ceea ce ar putea duce la o lipsă regională și globală a produselor derivate din plasmă datorită: infecțiilor transmisibile emergente (vCJD), factorilor economici și politici, modificarea cererii, fluxul de cerere de medicamente în diferite țări legate de preț (criza IgG în România). Plasma europeană recuperată și plasma de afereză ar trebui să fie disponibile în cantități mult mai mari pentru a asigura producția. Plasma este o resursă strategică pentru orice țară. Ar trebui să existe independența strategică a plasmei și a produselor derivate din plasmă în Europa. România ar trebui să dezvolte strategii coerente și corecte de colectare a plasmei. Promovarea și susținerea programelor de sensibilizare a bolilor rare, promovarea și susținerea programelor de sensibilizare a donarilor de plasmă ar trebui să fie realizate continuu. Donatorii de sânge și plasmă ar trebui să fie informați despre acestea. Cu toate acestea, există dificultăți majore în recrutarea donatorilor de plasmă. Numărul de donatori de plasmă în Europa este relativ constant sau în scădere. Schimbările demografice necesită metode diferite de comunicare cu donatorii. Diferitele state membre au cerințe și abordări diferite.

Concluzie. România trebuie să ia o decizie cât mai curând posibil cu privire la fracționarea plasmei recuperate din sânge total sau a recoltării plasmei prin afereză. Modalitatea de abordare a acestei probleme dificile este importantă, plasmă fiind o resursă națională strategică.

IMPORTANȚA CONTROLULUI DE CALITATE HEMATOLOGIC ÎN OBTINEREA DE CONCENTRATE PLACHETARE PRIN UTILIZAREA ÎN PROCESARE A 2 TIPURI DIFERITE DE SISTEME DE PUNGI

M. Dobreanu¹, A. Bălan², C. Posea²

¹*Institutul Național de Hematologie Transfuzională București*

²*Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București*

Introducere. Anual, în rețeaua transfuzională din România, sunt procesate câteva zeci de mii de unități de sânge total în vederea obținerii componentelor sanguine labile care vor fi utilizate în terapia transfuzională în funcție de diagnostic și/sau procedurile medicale sau chirurgicale la care vor fi supuși pacienții. Ideal este ca fiecare pacient să primească componentul sanguin de care are nevoie pentru prevenirea, pe cât posibil, a reacțiilor adverse asociate transfuziei.

Eficiența terapeutică a fiecărui component sanguin depinde de procesarea și stocajul corespunzător, reflectate în calitatea componentului sanguin. În acest sens materialele, aparatura și metodele folosite au o importanță definitorie, astfel pentru fiecare tip de sistem de pungi sunt necesare proceduri diferite de împachetare, centrifugare și separare.

Material si metode: In ultimul an, ca urmare a intrării în uz a 2 noi tipuri de sisteme de punji pentru obținerea de concentrat plachetar, CTS-B împreună cu INHT au pus la punct parametrii de centrifugare utilizând mai multe serii de parametrii de centrifugare pornind de la valorile de referință furnizate de producătorii de punji (A și B).

Studiul a fost efectuat în perioada decembrie 2018-mai 2019, timp în care s-au efectuat 4 testări de seturi de parametri de centrifugare până la definirea setului de parametri pentru care se obțin concentrate plachetare standard cu cel mai mare procent de conformitate.

Astfel, pentru fiecare serie de parametri de centrifugare a fost efectuat controlul hematologic de calitate "in process" și au fost definiți parametri de centrifugare optimi pentru obținerea componentelor sanguine.

Rezultate: S-au obținut componente sanguine, în procente de 75-100%, conforme normelor legale nationale și europene.

Concluzie: Controlul de calitate hematologic este indispensabil atât pentru punerea la punct a parametrilor de centrifugare, cât și pentru evaluarea condițiilor de stocaj a componentelor sanguine pentru fiecare tip de sisteme de punji utilizate în transfuzie.

ROLUL COMPONENTELOR SANGUINE DELEUCOCITATE ÎN PREVENIREA REACȚIILOR TRANSFUZIONALE

C. Posea¹, A. Bălan¹, R. Luciu¹, C. Stoichescu², A. Crăciun³

¹*Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București*

²*Centrul de Transfuzie Sanguină Galați*

³*Centrul de Transfuzie Sanguină Buzău*

Introducere: Studiile clinice și observaționale au arătat că în cazul pacienților transfuzați cu componente sanguine (CS) cu număr redus de leucocite, morbiditatea și mortalitatea sunt mult mai mici. Leucocitele și citochinele din CS sunt cauza apariției reacțiilor adverse la primitor: reacția febrilă nehemolitică, aloimunizarea HLA și trombocitară, afectarea pulmonară, reacția grefa-contragazdă, transmiterea virusurilor cu tropism leucocitar: CMV, EBV HTLV. Pentru prevenirea acestora, centrele de transfuzie trebuie să asigure CS cu număr redus de leucocite, mai ales pacienților vulnerabili: prematuri, nou-născuți, gravide, politransfuzați, transplantati.

Material, metoda: In această lucrare prezentăm dinamica numărului de componente sanguine cu număr redus de leucocite, validate în perioada 2014 -2018, în Centrul de Transfuzie București (CTSMB), și analizăm necesitatea introducerii deleucocitării sistematice având în vedere criteriul cost-eficiență. Reducerea numărului de leucocite din CS se face prin metoda filtrării, cu filtre pentru sângele total sau pentru concentratul eritrocitar, sau prin centrifugare, cu îndepărtarea stratului leuco-trombocitar.

Rezultate: In perioada 2014 – 2018, în CTSMB, procentul unităților eritrocitare cu număr redus de leucocite din numărul total de unități eritrocitare validate a fost: 10,10% (4472/44265) în anul 2014; 15,16% (7245/47765) în anul 2015; 43,33% (21064/48607) în anul 2016; 50,31% (25666/51015) în anul 2017; 59,13% (30073/50858) în anul 2018. In privința unităților trombocitare, toate concentratele trombocitare de afereză recoltate au fost deleucocitate; deleucocitarea concentratelor

trombocitare standard nu a fost posibilă, întrucât nu există la nivelul centrului de transfuzie facilitățile materiale și tehnice.

Concluzii: Pentru creșterea securității transfuzionale și scăderea numărului de reacții adverse la pacienții transfuzați trebuie ca, la nivelul centrelor de transfuzie, să se asigure numărul adecvat de CS cu număr redus de leucocite, și, de asemenea, să fie identificate soluțiile pentru trecerea la deleucocitarea sistematică a CS.

IMPORTANȚA DETERMINĂRII GLICEMIEI LA DONAREA DE SÂNGE

L. Corobcean

Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București

Introducere: În practică, este dificil a cuantifica exact aportul de energie cât și consumurile energetice. Cele trei grupe de macronutrienți (glucide, lipide și proteine) nu sunt echivalente în ceea ce privește asigurarea necesarului energetic; fiecare dintre aceste grupe este însă necesară, în anumite limite destul de largi, compatibile cu supraviețuirea. Zaharurile sunt principala sursă de energie a corpului uman, care ar trebui să furnizeze, în mod normal, peste 50% din rația zilnică de calorii.

Scop: Evaluarea valorilor glicemiei înainte de donarea de sânge și rolul acestui test în selecția donatorilor de sânge în CTS MB în anul 2018.

Material și metodă: Un studiu «GLICER» (Glicemie-Randament) a fost realizat pe un număr de circa 16.000 donatori, consultați pe parcursul anului 2018, în cadrul Compartimentului «Consultații donatori» al CTSMB și a evidențiat una dintre cauzele de excludere la donare.

Astfel, 65% dintre donatori (10.400) au efectuat testul glicemic înainte de donarea de sânge. Dintre acestea 1.600 donatori (10%) au avut glicemia peste 140g/dl și 7.200 donatori (45%) au avut glicemia sub 70g/dl.

Concluzii: Testul glicemic este indispensabil pentru securitatea donatorului și completează metodele de selecție a donatorilor de sânge.

DONAREA DE SÂNGE – AVANTAJE PENTRU SĂNĂTATEA DONATORILOR

A. Cîrstea, F. Neagu, M. Popa

Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București

Introducere: Donarea de sânge este un act voluntar, anonim și neremunerat. Donatorul de sânge este orice cetățean român cu domiciliul în România sau cetățean al Uniunii Europene cu reședință în România, aflat în deplină stare de sănătate fizică și mentală, care acceptă regulile prelevării de sânge total sau componente de sânge de origine umană.

Obiective: Selecția donatorilor de sânge și fidelizarea lor, educația populației pentru a dona sânge începând cu vârsta de 18 ani până la 65 de ani, încurajarea potențialului donator pentru a dona sânge voluntar și neremunerat, cunoscut fiind faptul că *euforia ajutorului* ne induce o stare de bine.

Material și metode: În întreg circuitul donării de sânge, rolul medicului de la compartimentul consultații este unul extrem de important, în vederea stabilirii bilanțului clinic general printr-un dialog sincer și empatic cu potențialul donator și explicarea beneficiilor donării de sânge pentru sănătate.

Rezultate: Donarea de sânge în mod regulat are ca rezultat creșterea calității vieții individului, a implicării sale sociale la nivelul colectivității, rolul preventiv în depistarea precoce a diverselor afecțiuni ce pot apărea în decursul vieții la donatorii de sânge, diagnosticarea diverselor boli la persoanele care se prezintă pentru prima dată la donare: sechele TBC, HTA, diabet zaharat, afecțiuni hematologice, afecțiuni hepatice (hepatită virală B, C, creșterea TGO și TGP), purtători de sifilis, HTLV.

Concluzii: Prin conștientizarea donatorului asupra avantajelor ce decurg din donarea de sânge cu regularitate se realizează o îmbunătățire stării de sănătate a populației în general dar și componente sanguine de bună calitate pentru beneficiarii de transfuzii.

IMPORTANȚA INTRODUCERII MONITORIZĂRII SUPRAÎNCĂRCĂRII CU FIER LA PACIENȚII POLITRANSFUZAȚI CU TALASEMIE MAJORĂ PRIN METODE IRM

F. Vlădăreanu, D. Voicu, L. Nitu, C. Calotă

Institutul Național de Hematologie Transfuzională București

Introducere Acumulările de fier în talasemia majoră produc insuficiente de organ și scad șansele de supraviețuire și trebuie tratate cu terapie chelatoare de fier. Succesul tratamentului depinde în mod esențial de aderență pacientului la schema terapeutică, iar evaluarea încărcării cu fier se face fie prin metode directe fie indirecte. Feritina este principala proteină de stocare a fierului atât în ficat, splină, măduva osoasă și o mică fracție în sânge-feritina serică. Metoda măsurării nivelului feritinei serice, fiind ieftină, este utilizată în majoritatea centrelor ca metodă standard a evaluării supraîncărcării cu fier a organismului. Totuși nu este suficient de precisă, mai ales în cazurile asociate cu inflamație sau leziuni tisulare. Dintre metodele indirecte, măsurarea încărcării cu fier din ficat și miocard prin IRM are avantajul de a fi non-invazivă.

Material și metodă A fost realizat un studiu retrospectiv pe un grup de 15 pacienți cu talasemie majoră aflați în evidența INHT pentru cuantificarea încărcării cu fier prin metoda IRM cu măsurarea specifică a secvenței T2*. Evaluările imagistice au fost realizate într-o clinică privată, cu costuri integral suportate de pacienți, de aceea și numărul mic de pacienți incluși în studiu.

Rezultate Din cei 15 pacienți 8 au încărcare zero cu fier, atât cardiac cât și hepatică, 2 pacienți au încărcare ușoară hepatică, 3 pacienți încărcare moderată hepatică, iar pentru 2 pacienți încărcările au fost severe, atât cardiac cât și hepatic. Cu excepția unui singur pacient la care datele imagistice- o încărcare ușoară (LIC 5mg/g substanța uscată) nu s-au corelat cu nivelele constant crescute ale feritinei serice de peste 4000mg/dl, la toți ceilalți pacienți investigați datele se corelează direct.

Concluzii Introducerea și în România a metodelor imagistice prin rezonanță magnetică în monitorizarea de rutină a pacienților cu talasemie majoră este esențială în evaluarea corectă a supraîncărcării cu fier în vederea adaptării tipului și dozelor de chelator.

DEPISTAREA TARELOR ALFA –EXPERIENȚA INSTITUTULUI NAȚIONAL DE HEMATOLOGIE

R.Caisân, M. Duțescu, L.Ulea, O.Toma, F.Vlădăreanu, I.Constantinescu, D.Voicu

Institutul Național de Hematologie Transfuzională București

Introducere: Alfa-talasemia este o anemie hipocromă microcitară, normosideremică, ereditară, o anemie ușoară care nu pune probleme dpdv prognostic sau terapeutic.

Alfa talasemia este subdiagnosticată în România, deoarece efectuarea mutațiilor alfa globina nu a fost accesibilă până în anul 2015.

Material și metodă: S-au luat în studiu un număr de 39 pacienți, cu anemie hipocromă, microcitară, normosideremică, la care electroforeza Hb a exclus beta talasemia minoră: o parte din acești pacienți au prezentat inițial sideropenie, au primit feroterapie, dar după normalizarea sideremiei au avut în continuare valori scăzute ale indicilor eritrocitari.(MCV,MCH) și modificări de morfologie eritocitară pe frotiu. Acești pacienți au fost testați pentru identificarea mutațiilor genetice alfa-globina, pe baza testării reacției polimerazice în lanț (PCR) cuplată cu reacția de hibridizare. Procedura a inclus 3 pași importanți: izolarea ADN, amplificarea PCR bazată pe primeri specifici și hibridizarea produsului PCR amplificat în test strip, care conțin sonde oligonucleotidice alelice specifice.

Rezultate: Din totalul de 39 pacienți un număr de 8 pacienți au prezentat mutații ale alfa-globinei, cu identificarea mutației--3.7.single gene del..

Concluzii: Depistarea acestor cazuri de alfa talasemie, deși nu în număr mare, este foarte importantă, datorită consilierii genetice.

STUDIUL SINDROMULUI ANEMIC LA PACIENȚII CU HEMOFILIE

V. Glăvan, M.Niculae, T. Roșu, L. Rusen

Institutul Național de Hematologie Transfuzională București

Introducere Hemofilia este de departe cea mai frecventă coagulopatie ereditară și în ciuda măsurilor de determinare genetică a potențialelor putătoare ale tării, continuă să apară noi și noi cazuri chiar și în țările cu dezvoltare economică. Hemofilia este o afecțiune hemoragică ereditară caracterizată printr-o sinteză diminuată cantitativ sau alterată calitativ a factorului VIII (hemofilie tip A) sau a factorului IX (hemofilie de tip B) de coagulare manifestată clinic printr-un sindrom hemoragic tipic ce asociază în formele severe hemartroze și hematoame musculare. Nivelul factorilor de coagulare variază de la un individ la altul fiind clasificată din punct de vedere clinic și de laborator în forme severe cu nivele de factor sub 1%, medii cu nivele cuprinse între 1 și 5 % și ușoare cu valori între 6 și 25%. Hemofilia se caracterizează clinic prin apariția hemoragiilor post-traumatice sau spontane cu localizări diferite. Clinic, ca la orice boală și în hemofilie unele simptome nu sunt specifice, pentru că pot apare post-traumatic (echimoze, hematoame subcutanate sau musculare) dar și altele caracteristice bolii (hematoamele

profunde și hemartrozele). Hematoamele intra-musculare pot deveni adeseori periculoase prin volum și pot pune în joc prognosticul vital și funcțional.

Material și metodă Studiul a fost efectuat pe un lot de 120 de pacienți cu hemofilie care au fost monitorizați biologic prin efectuarea următoarelor teste: hemograma completă la debutul episodului hemoragic și apoi în funcție de gravitatea hemoragiei, preoperator și bianual în cadrul examenului de bilanț biologic, sideremie. Pacienții incluși în lot au avut vârsta cuprinsă între 6 și 60 ani.

Rezultate Sunt discutate în comunicare cauzele care au dus la instalarea anemiei. Au fost anemii acute urmare a unor intervenții chirurgicale corectoare ortopedice sau anemii cronice produse de hematoame abdominale voluminoase, hematoame recurente pe fondul unei carențe cronice de fier. Hemoglobina minimă a fost de 7g%.

Concluzie Pacienții care au primit tratament substitutiv profilactic cu factori de coagulare au prezentat anemii mai rar decât pacienții aflați în tratament on demand.

EVALUAREA FACTORILOR DE COAGULARE ȘI A INHIBITORILOR LA HEMOFILICII DIN EVIDENȚA INHT

V. Glăvan, M.Niculae, T. Roșu, G. Lupescu, L. Rusen

Institutul Național de Hematologie Transfuzională București

Introducere Hemofiliile sunt definite biologic prin absența sau deficitul calitativ fie al factorului VIII (hemofilia A), fie al factorului IX (hemofilia B) și caracterizate în plan genetic printr-o anomalie situată pe cromozomul X, cu expresie legată de sex și exprimate clinic printr-un sindrom hemoragic tipic ce asociază hemartroze și hematoame musculare în formele majore. Hemoragiile apar post-traumatic sau spontan având localizări diferite. Cea mai comună manifestare a hemofiliei severe este sângerarea intra-articulară. Diagnosticul de hemofilie a fost formulat pe baza coagulogramei (testele de triaj – APTT și cele de confirmare – dozare de factor de coagulare) corelate cu antecedentele familiale și examenul clinic. Stabilirea diagnosticului s-a făcut conform recomandărilor internaționale care prevăd cel puțin două determinări pe parcursul a cel mult un an.

Material și metodă În perioada ianuarie 2018 - iunie 2019 au fost testați 90 de hemofilici aflați în evidența INHT București. Pacienții au fost monitorizați biologic prin efectuarea următoarelor teste: hemostaza a fost evaluată prin coagulogramă completă în cadrul examenului de bilanț și preoperator cuprinzând : timpul de tromboplastină parțial activată (APTT), timpul de protrombină (PT), activitate protrombolică (AP), INR, fibrinogen, dozarea factorilor de coagulare. Sunt prezentate metodele de determinare a FVIII one-stage. Confirmarea diagnosticului se face prin dozarea factorilor VIII și IX cu determinarea activității coagulante prin teste coagulometrice. De asemenea este necesară verificarea prezenței și dozarea inhibitorilor prin metoda Bethesda-Nijmegen. În funcție de nivelele de factor există mai multe forme de boală: formă severă în care nivelul de factor este < de 1%, forme medii cu nivel de factor cuprins între 1 și 5 % și formele ușoare cu nivel de factor >5%.

Rezultate Sunt prezentate rezultatele deficitelor de factori de coagulare obținute pe lotul de pacienți. 11 pacienți au avut inhibitori.

Concluzie Diagnosticul de laborator al inhibitorilor reprezintă o problemă pentru un laborator de hemostază. Dozarea factorilor de coagulare și a inhibitorilor necesită acuratețea metodei dar și un personal supracalificat care să beneficieze de un laborator dotat conform standardelor internaționale. Monitorizarea apariției inhibitorilor conform ghidurilor terapeutice este obligatorie la această categorie de pacienți.

DIFICULTĂȚI ÎNTÂMPINATE ÎN TESTAREA PRETRANSFUZIONALĂ- METODE ÎN ABORDARE A PANAGLUTINĂRII. PREZENTĂRI DE CAZ

A. Alexe¹, A. Iova², M. Balea²

1. Spitalul Universitar de Urgență Elias

2. Spitalul Clinic Colentina

Introducere. Asigurarea de sânge compatibil poate fi dificilă în cazul pacienților politransfuzati, dar și a pacienților cu anumite afecțiuni hematologice. Vă prezentăm cazurile a 2 pacienți la care paleta de teste pretransfuzionale a trebuit extinsă subliniind importanța interpretării corecte și timpurie a discordanțelor între rezultatele testelor complementare.

Caz 1. Femeie în vârstă de 80 ani, politransfuzată, este adusă la camera de gardă a SUU Elias unde este diagnosticată cu anemie severă (Hb= 5g/dL). Se determină GS – ABIV pozitiv, determinare de anticorpi iregulari pozitivă. S-au testat 3 U CER ABIV pozitiv, care nu au fost compatibile, și s-a efectuat în același timp și identificarea de anticorpi care a pus în evidență prezența de anticorpi anti-D. S-a repetat determinarea de GS după spălări eritrocitare și s-a identificat ABIV negativ astfel putând fi asigurat suportul transfuzional.

Caz 2. Bărbat, în vârstă de 68 ani, cu diagnosticul de limfom (teste IHC în lucru) și anemie hemolitică mixtă, pune dificultăți cadrelor medicale din UTS în precizarea GS și efectuarea testelor pretransfuzionale din cauza aglutinării spontane a probelor de sânge la temperatura camerei. Aceste dificultăți au dus la discordanțe între proba Beth-Vincent și Simonin. Pentru obținerea unei unități compatibile au fost necesare pe lângă tehnicile uzuale și efectuarea de proceduri specifice atât cazurilor cu anticorpi la cald, cât și a aglutininelor la rece.

Concluzie. Atenția sporită a cadrelor medicale care efectuează testele pretransfuzionale este obligatorie și salvatoare în cazurile pacienților care prezintă dificultăți în determinarea grupei de sânge și în determinarea compatibilității. În aceste cazuri de o mare importanță este și cunoașterea istoricului transfuzional al pacientului care poate reduce procedurile și timpul necesar asigurării de sânge compatibil.

METODE DE REDUCERE A RISCULUI REZIDUAL: INACTIVAREA VIRALĂ / REDUCERE AGENȚI PATOGENI ÎN COMPONENTELE SANGUINE**A. Dobrotă***Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Constanța*

Introducere și obiective: Sângele și componentele sanguine sunt produse biologice de origine umană indispensabile în tratamentul unor categorii de pacienți, patologii, ca și în efectuarea unor proceduri invazive; în același timp însă, ele poartă un risc intrinsec de transmitere a unei multitudini de agenți infecțioși. Măsurile reactive de reducere a riscurilor transfuzionale, ca urmare a evenimentelor adverse notificate și analizate au fost implementate, dar riscul rezidual transfuzional, deși considerabil redus în ultimele decade, se menține la un anumit nivel, în funcție de sistem, în primul rând prin apariția de agenți infecțioși noi, a căror depistare prin testare nu se efectuează. În acest context, măsuri proactive, de reducere a unor riscuri potențiale de transmitere a unor agenți infecțioși, au devenit necesare.

Până în prezent, au fost implementate în rutină metode de inactivare virală prin tratarea plasmei proaspete congelate și a concentratelor trombocitare. Nu sunt încă autorizate pentru implementare în rutină metode de tratare a concentratelor eritrocitare și a sângelui total. Metodele de inactivare virală nu constituie o măsură obligatorie la nivelul Uniunii Europene, introducerea lor rămânând la latitudinea autorității competente în domeniu. Lucrarea își propune prezentarea succintă a metodelor disponibile la nivel internațional de tratare/inactivare virală a componentelor sanguine, avantaje și limite.

Material și metode: A fost consultată literatura de specialitate, raportările publice ale statelor membre cu privire la metodele implementate, rezultate. Lucrarea include condițiile organizatorice și resursele necesare unei eventuale introduceri a uneia dintre metodele de inactivare virală în centrele de transfuzie din România.

Concluzii: Datele din literatură arată că nici una dintre metodele de inactivare virală prin tratarea unora dintre componentele sanguine nu asigură eliminarea tuturor agenților infecțioși potențial existenți. Costurile foarte ridicate, ca și condițiile identificate, constituie o constrângere importantă în evaluarea oportunității de implementare a uneia dintre aceste metode. Rigoarea selecției potențialilor donatori, calitatea controlului biologic al sângelui recoltat și calitatea procesării acestuia, desfășurate în contextul unui sistem de calitate funcțional, rămân baza asigurării securității transfuzionale.

MIJLOACE MODERNE DE SUSȚINERE A IDENTIFICĂRII ANTICORPILOR IREGULARI – APLICAȚIE BIORAD. EXPERIENȚA CRTS CONSTANȚA**M. Niculescu, A. Dobrotă***Centrul Regional de Transfuzii Sanguine Constanța, România*

Introducere și obiective: depistarea anticorpilor iregulari antieritrocitari și identificarea acestora - în cazul unei depistări pozitive - sunt etape obligatorii în stabilirea statusului imunohematologic al donatorilor de sânge și al pacienților cu indicație de tratament

transfuzional. Stabilirea specificității anticorpilor cu semnificație clinică este o etapă premergătoare selectării unor unități de concentrat eritrocitar compatibile, ori de câte ori este posibil. Având în vedere condiționalitățile multiple pentru o identificare de succes, au fost dezvoltate programe software care oferă specialistului ghidare în acest proces. Laboratorul de imunohematologie a utilizat 3 luni aplicația Bio-Rad **IH-A^bID**, în vederea evaluării valorii adăugate pe care aceasta o aduce în asigurarea calității activității laboratorului și implicit în creșterea securității transfuzionale.

Material și metode: Programul Bio-Rad **IH-A^bID** a fost implementat în luna iulie 2019 în laboratorul de imunohematologie. A fost efectuată instruirea personalului de laborator. Timp de 3 luni, toate probele de donatori, pacienți și gravide/lehuze cu depistare pozitivă de anticorpi iregulari antieritrocitari au fost testate în vederea identificării acestora. Identificarea anticorpilor s-a făcut în paralel, atât clasic - interpretare de către specialist, conform procedurii, cât și cu ajutorul programului. Ulterior, au fost comparate rezultatele și evaluată utilitatea programului în rutina laboratorului de imunohematologie. Testările au fost efectuate utilizând sistemul de aglutinare în coloană cu gel Bio-Rad/Diamed.

Rezultate: Vor fi prezentate în cadrul conferinței.

Concluzii: Identificarea anticorpilor iregulari antieritrocitari este doar aparent simplă, stabilirea specificității anticorpilor fiind condiționată de experiența teoretică și practică a specialistului responsabil, de disponibilitatea în laborator a unor panouri de identificare și de excludere, hematii informative, proceduri validate de testare. Utilizarea programelor software de asistare a specialistului în demersul de stabilire a specificității anticorpilor iregulari antieritrocitari este benefică, întrucât facilitează procesul, evaluează statistic riscul de coincidență a specificității stabilite, ghidează specialistul în alegerea diverselor teste de laborator de utilizat în cazul unor cazuri complexe/dificil de rezolvat în rutină. Decizia finală aparține însă specialistului responsabil din laboratorul de imunohematologie. Considerăm că nu trebuie utilizate de către personal de laborator fără experiență teoretică și practică adecvată în imunohematologie.

UN AN DE LA INTRAREA ÎN VIGOARE A GDPR – EXPERIENȚA INHT

V. Irimia¹, F. Vlădăreanu¹, E. Negoită²

¹*Institutul Național de Hematologie Transfuzională București*

²*Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București*

Introducere. Din anul 2018 este obligatorie aplicarea Regulamentului UE nr. 679 /2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date. Astfel, orice colectare a informațiilor referitoare la o persoană, care poate conduce la identificarea sa, este supusă unor reguli aplicabile în toate statele membre ale Uniunii Europene.

Material și metode. Au fost elaborate materiale, proceduri de lucru și un set de reguli cu scopul de a asigura transparența cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal, analizând legislația internațională, națională și a ghidurilor orientative de aplicare a Regulamentului.

Rezultate. În urma demarării procesului de implementare a Regulamentului, gestionarea, colectarea, consultarea, prelucrarea, stocarea, transmiterea sau ștergerea informațiilor despre persoanele vizate, indiferent dacă sunt în format letric sau electronic, sunt operațiuni care se desfășoară doar prin respectarea regulilor UE cu privire la acest subiect, crescând astfel siguranța datelor referitoare la persoana vizată și reducerea posibilității de a crea un profil.

Concluzii. Respectarea legislației aplicabile garantează protejarea datelor cu caracter personal asigurând, astfel, securitatea informațiilor pe care le pot folosi operatorii de date în raport cu persoana vizată.

SECȚIUNEA ASISTENTE MEDICALE

RELAȚIA PERSONALULUI MEDICAL ȘI AUXILIAR ÎN VEDEREA TRASEULUI DONATORULUI DE SÂNGE SANGUIN

E. C. Golgoț*, I. C. Nedelcu*, I. Albu*, F. Onețiu**

**Centru de Transfuzie Sanguină, București, **Onețiu Florin - Cabinet Individual de Psihologie*

Introducere: În circuitul donatorului de sânge, considerăm important aportul relațional ce privește aspecte sociale referitoare la relația dintre tot personalul implicat în vederea recoltării sângelui sanguin ce are ca scop obținerea unei cantități transfuzabile a donării de sânge. Prin prezentul studiu ne-am propus obținerea unor date statistice ce pot aduce un plus valoare asupra procesului de donare și prevenția complicațiilor postdonare. În vederea realizării studiului ne-am folosit de studiul elaborat de cercetătorii americani C. Harrington și colaboratorii, care au evidențiat deficitele relaționale ale asistenților medicali¹.

Material și metode: Am elaborat un chestionar cu 9 itemi, aplicat la Centru de Transfuzie a Municipiului București (CTSMB) pentru cadrele medicale și personalul auxiliar implicate în traseul donatorului de sânge fără pas statistic, studiu de tip cantitativ. Chestionarul a fost conceput în baza variabilelor evidențiate de Harrington (2000) și colaboratorii la care am adăugat subscale ale Chestionarului de valori profesionale, elaborat de E.D. Super. În studiul nostru am măsurat statistic atât factori ce țin de timp și modul de acționare în condiții de stres în raport cu problemele apărute în timpul procesului de donare, cât și factori a valorilor profesionale: altruismul, independența profesională, prestigiul, avantajele materiale, siguranța postului, ambiența la locul de muncă, relația cu superiori și relația cu colegii de muncă. În vederea analizării datelor obținute, am utilizat metodologii statistice descriptive și corelaționale.

Rezultate: Studiul este încă în desfășurare, motiv pentru care ne vom raporta la un lot de 18 respondenți, având ca profesii: medic, asistent medical și personal auxiliar (registrator, casier, etc). Timpul pe care personalul medical îl oferă unui donator nou un timp de aproximativ 20 min, pe tot traseul de donare, iar unui donator vechi de aproximativ 10 minute pentru întregul său proces. Așteptările agajaților CTSMB sunt: altruismul, oportunitatea de a lucra independenți, ambiența în muncă și relația bună cu colegii (implicit lucrul în echipă). Rezultatele finale vor fi prezentate în cadrul Conferinței de Hematologie și Transfuzie Sanguină, Sinaia, 2019.

Concluzii: Din rezultatele preliminare, putem observa o diferență semnificativă în ceea ce înseamnă necesarul de informare între un donator nou și unul vechi. Totodată identificăm valori în muncă cum ar fi: altruismul, dorința de independență și de relaționare colegială.

¹ Articolul: *Nursing Home Staffing and Its Relationship to Deficiencies*, autori: C. Harrington, D. Zimmerman, S. L. Karon, J. Robinson și P. Beutel, publicat în *Journal of Gerontology: SOCIAL SCIENCES*, nr. 5, Vol. 55B, anul 2000.

CIRCUITUL PROBELOR DE SÂNGE ALE DONATORILOR DE CELULE STEM ÎN LABORATORUL NAȚIONAL HLA.**I. Dinescu, A. Păduraru, M. Duțescu, L. Ulea, O. Toma R. Caisân***Laboratorul Național HLA-INHT București*

Pacienții diagnosticați cu boli hematologice severe ce necesită efectuarea transplantului medular și nu au un donator familial compatibil 10/10, trec în etapa de căutare a donatorului HLA compatibil neînrudit, prin intermediul RNDVCSH. Studiarea compatibilității presupune testarea HLA a locusurilor A B C DR DQ atât pentru pacient, cât și pentru potențialul donator neînrudit. Donatorii noi, înscriși în Registru la nivelul Centrelor de donare sau prin intermediul campaniilor organizate de RNDVCSH, sunt validați și sunt recoltate probe de sânge, care alături de formularele completate ajung la Laboratoarele de testare. Autorii discută protocolul Laboratorului de recepționare și verificare a probelor și a documentelor însoțitoare-consimțământul la înscriere, chestionarul medical precum și declarația privind confidențialitatea datelor cu caracter personal. De asemenea se discută protocolul de testare și stocare a probelor de sânge de la donatorii neînrușiți, în vederea efectuării testului HLA și stabilirii markerilor virali. Laboratorul HLA acreditat, asigură standarde internaționale în ceea ce privesc tehnicile de biologie moleculară SSP /SSO, precum și ultima generație de secvențiere NGS, care asigură tiparea de înaltă rezoluție cu definirea mai bună a regiunii genetice și reducerea la minim a ambiguităților de tipaj. Pentru determinarea markerilor virali se folosesc tehnicile de chemiluminiscență în Laboratorul Național de Referință al INHT. Rezultatele HLA se trec atât în baza de date cât și în PROMETHEUS. Autorii discută și protocolul de predare și arhivare a documentelor către RNDVCSH. Laboratorul HLA din INHT stochează și probe ale donatorilor recrutați la Centrele de donare din țară, din Cluj, Târgu Mureș și Iași (donatori testați HLA la nivelul acestor laboratoare) în vederea solicitării efectuării TE (testărilor extinse). De asemenea se prezintă și protocolul probelor noi de sânge, solicitate de către Registru pentru efectuarea TE/TV în Laboratorul HLA, cu stocarea și arhivarea documentelor. Prin menținerea trasabilității circuitului probelor de sânge în Laboratoarele de testare, se obțin rezultate ale testării HLA corecte.

TERAPII INOVATIVE – PROVOCARE PENTRU ASISTENTUL MEDICAL DIN SPECIALITATEA HEMATOLOGIE.**Livia Neacșu***Spitalul Clinic Coltea – Clinica Hematologie*

Medicina este într-o permanentă schimbare, suntem în perioada când apar terapii complexe , cadrul medical trebuie să fie într-o perpetuă perfecționare. Cele mai noi medicamente apărute ne mențin în alertă deoarece trebuie să recunoaștem cât mai rapid efectele adverse ce pot apărea în timpul administrării sau după administrare. O reacție adversă se definește ca „un răspuns nociv și nedorit, determinat de un medicament”. Aceasta înseamnă că apare un efect nedorit sau neintenționat după ce s-a utilizat un medicament.

SINDROMUL BURNOUT ȘI MEDIUL MEDICAL.**Livia Neacșu, Cristina Șerban***Spitalul Clinic Coltea – Clinica Hematologie*

Sindromul de burnout, cunoscut și ca sindromul arderii complete, suprasolicitarea profesională, sindromul oboselii cronice sau sindromul job, constă în epuizarea fizică, emoțională și mentală cauzată de expunerea excesivă și prelungită la situații stresante. Cu stilul de viață pe care îl ducem, din ce în ce mai alert și mai indiferent față de nevoile personale ale individului, fiecare dintre noi riscă să ajungă la burnout. Pentru a evita acest lucru, este important, în primul rând, să fim atenți la semnele care ne avertizează despre instalarea oboselii cronice astfel încât să le putem trata din timp, prevenind burnout-ul. Din combinația muncă istovitoare-responsabilitate-colaborare dificilă rezultă, inevitabil, un nivel ridicat de stres, care afectează întreaga categorie profesională: **medici, asistente.**

CHIMIOTERAPIA.**Radu Adriana, Bucur Alexandru***Secția Hematologie- Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București*

Tratament medicamentos având menirea de distrugere a celulelor canceroase. Cel mai des se utilizează o polichimioterapie care asociază mai multe medicamente , administrate oral sau injectabil.

Scopul principal al tratamentelor cu agenți chimioterapici este cel de a preveni ca , celulele canceroase să se multiplice, să se metastazeze și în final să distrugă gazda. Clasificare: agenții alchilanți, antimetabolici, derivați naturali

Siguranța/prepararea (dizolvarea) este primordială în prepararea și administrarea citostaticelor. Dizolvarea are loc doar în camere special echipate cu hotă.

Administrarea se va face întotdeauna sub supravegherea medicului curant și conform protocoalelor de lucru existente, fiind nevoie și de echipamente speciale pentru administrarea de citostatice.

Rolul asistentei: se echipează cu echipamentul de protecție specific protocolului de dizolvare a m

edicamentelor citotoxice , verifică , calculează și dizolvă citostaticul sub îndrumarea medicului a poi identifică pacientul și îi explică procedura care urmează să o desfășoare. Efectele adverse: utilizarea agenților chimioterapiei este asociată cu riscul acut și cronic și alte complicații potențial e toxicității.

COMPLICATII INFECTIOASE LA UN COPIL CU LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ . PREZENTARE DE CAZ.

Zidaru Elena, Toma Elena, Niculiță Otilia

Secția Pediatrie – Onco Hematologie, Institutul Clinic Fundeni

Ce este leucemia limfoblastică acută (LAL)?

Leucemia este o boală malignă hematologică (cancer al sângelui), care se dezvoltă în măduva osoasă, sânge, sistemul limfatic și a altor țesuturi. Tipurile de leucemie sunt de obicei împărțite în acute și cronice, în funcție de viteza de progresie a bolii.

Care sunt factorii de risc pentru LAL ?

Anumiți factori pot crește riscul de a dezvolta LAL.

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute include: chimioterapia

Chimioterapia are drept scop eliminarea celulelor leucemice din măduva osoasă și din sânge, pentru a permite celulelor imature reziduale ale osului să crească și să se maturizeze pentru a produce celule sanguine normale.

Prezentare de caz: pacientă cu LAL în cadrul Clinicii de Pediatrie a I.C.Fundeni

EXPERIENȚA SECȚIEI DE TRANSPLANT MEDULAR IN INGRIJIREA PACIENTILOR HEMATOLOGICI.

Stoian Mihaela, Brădățan Simona

Secția Hematologie- Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

Secția de Transplant Medular a fost înființată în 2000. Timp de un an de zile personalul medical a fost specializat prin cursuri atât în țara cât și în străinătate.

În anul 2001 a fost realizat primul auto transplant medular. Am început cu șase saloane unde se realizau transplanturi pentru adulți dar și pentru copii.

- 2004 se face Sibling Allogeneic transplant cu celule stem hematopoietice recoltate de la donator înrudit;
- 2013 – Mud Allogeneic transplant cu celule stem hematopoietice recoltate de la donator neînrudit
- 2015 – Haplo transplant cu celule stem hematopoietice recoltate de la donatori cu o compatibilitate de 50%

În prezent se realizează maximul de transplanturi care se poate face la capacitatea actuală.

MANAGEMENTUL DE CALITATE ÎN ADMISTRAREA CHIMIOTERAPIEI LA COPII.

Savu Laura, Toporaș Elena, Nica Angela*Secția Pediatrie – Onco Hematologie, Institutul Clinic Fundeni*

Managementul de calitate reprezintă un control adecvat în procesul de preparare al medicamentelor citostatice cât și consilierea și îngrijirea pacienților oncologici.

Sistemul de management al calității (SMC) implementat în departamentul de pediatrie oncologică este responsabil și de prepararea medicamentelor citostatice și impune:

- respectarea cerințelor minime aferente;
- implementarea standardului de calitate;
- îmbunătățirea sistematică a calității prin proceduri operaționale regulate, coordonate conceptual și reproductibile;
- dezvoltarea continuă a calității serviciilor de consiliere privind medicamentele utilizate în oncologie;
- creșterea siguranței medicamentelor oncologice atât din punct de vedere al protecției celor care le manipulează cât și din punct de vedere al protejării pacientului căruia îi este administrat medicamentul.

Asistentul care lucrează în departamentul oncologie trebuie să fie specializat în pregătirea tratamentului anticanceros și trebuie instruit în mod adecvat în ceea ce privește procedurile de lucru aseptice și în manipularea în condiții de siguranță a medicamentelor citostatice.

Asistentul care manipulează citostaticele trebuie să știe că există și riscuri la care se expune, de aceea trebuie să folosească echipament de protecție. Citostaticele trebuie să fie dizolvate într- o încăpere separată dotată cu hotă.

Utilizarea corectă a echipamentului personal de protecție este esențială pentru o muncă sigură și aseptică cu medicamentele anticanceroase.

PREVENIREA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE.

Diaconu Elena, Preda Claudia, Tudor Georgeta*Sectia Hematologie- Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti*

Infecția nosocomială se bazează pe: date clinice (examen clinic), date de laborator și alte texte de diagnostic.

Scopul: protejarea bolnavilor imunodeprimați de contaminările exterioare prin punerea în practică a unor bariere geografice (salon, rezervă) și tehnice (de îngrijire).

Examinarea cu atenție a pacienților ce urmează a fi internați în vederea depistării semnelor clinice de boală infecțioasă

Prevenirea și controlul infecțiilor sunt responsabilitatea tuturor, iar limitarea infecțiilor asociate îngrijirii medicale (infecții nosocomiale) este o datorie a fiecărei persoane din sistemul de sănătate.

Igiena corectă a mâinilor, curățenia desăvârșită, administrarea prudentă a produselor antimicrobiene, precum și supravegherea atentă a pacienților sunt măsuri de importanță vitală în lupta împotriva infecțiilor nosocomiale.

RECOLTAREA DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE - ETAPĂ IMPORTANTĂ ÎN PROCEDURA DE TRANSPLANT MEDULAR.

Macoveanu Dumitra, Moldoveanu Mihaela

Secția Hematologie- Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

a. Specificul activității în Centrul de Transplant Medular - constă în tratamentul neoplaziilor hematologice cu protocoale cu doze mari de citostatice, urmate de restabilirea hematopoiezei prin transplantul de celule stem recoltate anterior de la bolnav sau de la donator .

b. Etape de tratament în transplant - etapa de condiționare , etape de reanimare hematologică, etapa post transplant

c. Recoltarea de celule stem hematopoietice - Definiție, etape: Procedura de recoltare de celule stem hematopoietice se referă la două surse de celule stem; celule stem hematopoietice recoltate prin afereză din sângele periferic; celule stem hematopoietice recoltă din măduva osoasă, mai exact din crestele iliace superioare.

d. Etape pregătitoare : - internarea pacientului, recoltarea - procedura de recoltare; - montarea cateterului femural; - recoltarea prin procedură de afereză; - procedura de recoltare de măduvă osoasă.

Procedura durează în general 4-5h , dar o serie de factori pot influența durata , cum ar fi: funcționarea acceselor venoase, colaborarea cu pacientul, valorile celulelor CD34 circulante. Asistenta medicală susține practic activitatea de donare a celulelor stem hematopoietice, încurajează și ajută donatorul să treacă cu mai multă ușurință și curaj peste eventualele momente neplăcute.

BIOPSIA MĂDUVEI OSOASE. PUNȚIA MĂDUVEI OSOASE.

Stanciu Maria, Bacalu Ana Maria, Marin Laura

Secția Pediatrie – Onco Hematologie, Institutul Clinic Fundeni

Definiție. Aspirarea medulară reprezintă prelevarea unei probe de lichid din măduva osoasă, care conferă informații despre forma celulelor (morfologie), procesul de maturizare al celulelor (diferențiere) și numărul de blaști (celule imature) din măduva osoasă.

Biopsia de maduvă osoasă presupune extragerea unei mostre din miezul spongios al măduvei osoase.

Realizarea investigațiilor. Biopsia, aspirarea măduvei osoase sau ambele investigații sunt realizate în următoarele scopuri:

- Identificarea eventualelor tulburări eritrocitare, tulburărilor celulelor albe în cazul pacienților afectați de anemie;
- Stabilirea diagnosticului unor afecțiuni hematologice precum leucemia, unele tipuri de anemii sau unele afecțiuni ale măduvei osoase;

- Verificarea răspândirii unor tipuri de cancer la nivelul măduvei osoase;
 - Depistarea afecțiunilor neoplazice care se dezvoltă sau se răspândesc la nivelul măduvei osoase;
 - Identificarea tratamentului optim pentru afecțiunile măduvei osoase și evaluarea eficacității tratamentului leucemiei;
 - Recoltarea eşantioanelor pentru intervenții medicale precum transplantul de celule stem;
- Realizarea investigațiilor.** Examinarea măduvei osoase poate fi efectuată în cabinetul medicului și durează aproximativ 20 de minute. Intervenția se face cu anestezie locală sau în anumite cazuri cu sedare ușoară.

Recomandări

- Se aplică un bandaj la nivelul locului puncției și se recomandă pacientului să respecte repausul la pat pentru o perioadă de cel puțin 30 - 60 de minute.
- Locul în care a fost efectuată puncția se monitorizează și se aplică gheață în condițiile în care se exprimă sângerări.
- Nu se recomandă dușul în primele 24 de ore.

T.C.S.H.-COMPLICAȚIILE SEVERE ALE TRANSPLANTULUI DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Miu Gabriela, Simion Alexandra, Parlogea Gabriela

Secția Pediatrie – Onco Hematologie, Institutul Clinic Fundeni

Transplantul de măduvă este procedura prin care măduva osoasă hematogenă a unui pacient este distrusă prin tratament chimioterapic și apoi înlocuită cu măduvă prelevată de la un donator sau de la pacient.

Astfel această procedură, de înlocuire a hematopoiezei nefuncționale sau maligne, se realizează prin următoarele metode:

- a) AUTOTRANSPLANT (CSP - pacient);
- b) ALLOTTRANSPLANT (CSP sau MO de la donator înrudit sau neînrudit, compatibil HLA);
- c) HAPLOTRANSPLANT (CSP de la un membru din familie, atunci când nu se găsește donator compatibil HLA).

Ca și complicații severe după transplantul de măduvă osoasă întâlnim :

- 1) Infecțiile cu C.M.V.
 - 2) Cistita hemoragică și reactivarea B.K.V.-ului
 - 3) G.v.H.D- Boala grefă contra gazdă
- Fotoforeza Extracorporeală-Terapie imunomodulatoare utilă în tratarea GvDH -ului.

**THE XXVIth NATIONAL CONFERENCE OF CLINICAL HEMATOLOGY
AND TRANSFUSION MEDICINE
September 25th – 29th 2019, SINAIA, INTERNAȚIONAL HOTEL**

ABSTRACTS

CONTENTS

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION	86
SCIENTIFIC SESSION	86
BONE MARROW TRANSPLANTATION SESSION	91
ORAL PRESENTATIONS SESSION	95
POSTERS SESSION	107
TRANSFUSION MEDICINE SECTION	131
SCIENTIFIC SESSION	131
ORAL PRESENTATIONS SESSION	132
NURSES SECTION	155

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION

SCIENTIFIC SESSION

OBJECTIVES OF INNOVATIVE THERAPIES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA.

Anca Roxana Lupu

Coltea Clinical Hospital, Hematology Clinic, Bucharest

The guidelines of the International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iw CLL) published in 2008, were recently revised, updated and supplemented taking into account the progress made by discovering the genomic landscape of the disease, by developing the relevant genetic tests regarding the prognosis and the therapeutic response and by investigating minimal residual disease (MRD).

To these are added the increased availability of new therapeutic agents with unprecedented performances.

These recommendations include a revised iwCLL response criteria, an update on the use of MRD status for the assessment and prophylaxis of viral diseases during CLL management.

However, there are not 100% complete responses in any of these targeted therapies, so it will be very interesting to look at the combinations of targeted multiple therapies to see if we can induce a complete MRD response in the blood and spinal cord and the possibility of survival longer without treatment for patients.

THE ROLE OF AGING HEMATOPOIESIS IN THE PATOGENESIS OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.

G. Oltean

Internal Medicine Clinic 1 – Hematology, University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology “George Emil Palade” of Târgu-Mureş

Aging is a complex and diverse physiological process that involves all tissues and organs. In the hematopoietic system, aging is associated with a variety of changes in hematopoiesis and immunity and an increase in the prevalence of hematological diseases (myeloproliferative syndromes, acute and chronic myeloid malignancies). Changes in the hematopoietic potential affect the bone marrow with changes in the composition of the hematopoietic stem cells (HSCs) niches, decrease in cellularity, reducing the formation of bone, increasing adipogenesis, changes in the extracellular matrix, altered levels of chemokines/cytokines, as well as the bone marrow microenvironment, regulator of the self-renewal of HSCs. Number of HSCs increases and alterations in cell cycle distribution occur in response to DNA damage and in gene expression. Aging of hematopoiesis is the result of clonal selection, over time, of HSC level; there are a decrease in the production of erythrocytes and lymphocytes, and a shift of hematopoiesis to

increase the amount of myeloid cells. This clonal selection of HSC (clonal hematopoiesis) is connected with the molecular mechanism of telomere shortening and DNA methylation regulation. Alterations that occur in the aging process of the bone marrow microenvironment induce changes in hematopoiesis. Intrinsic and extrinsic factors are involved and drive the mechanism of renewing HSCs and affect their response to stress. DNA and p53 damage, in the aging of hematopoiesis process, are responsible for development of genetic mutations which can lead to hematological malignancies. In this context, there are two ways in which DNA damage influences and directs the aging process: the deficient DNA repair, with the emergence of mutations and chromosomal aberrations, and the persistence of DNA lesions, by blocking transcription and replication, cell senescence and apoptosis in charge of. As such, the HSC compartment is reduced, there is degeneration of tissue, decline of homeostasis, and aging of hematopoiesis. Age-related clonal hematopoiesis (ARCH) is shown in B and T lymphocytes (immune cells) as well as HSC progenitors. Changes in the composition and function of B and T lymphocytes are the core of immune aging. Peripheral B and T lymphocytes lifetime homeostasis is essential for the preservation of immune competence in advanced age. ARCH is connected with chronological age and pathological conditions such as inflammation, vascular disease, cancer mortality and increased risk of haematological malignancies. Currently is seeking treatment or prevention of ARCH and reverse the aging HSCs in a process of rejuvenating them. ARCH is, in some cases, a preleukemic state. Mutations described in ARCH are identified in acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, chronic lymphocytic leukemia and T-cell lymphoma. Anemia in the elderly has a complex etiology including bone marrow failure, and chronic renal diseases, nutritional deficiencies and inflammatory processes. Regulation of HSC aging and rejuvenation recognize multiple causes and mechanisms: reduced ability of HSC repopulating bone marrow and homing, with an increased mobility, tendency towards of clonal myeloid differentiation, formation of hypoxic niches with an increased level of reactive oxygen species (ROS). Aged HSCs can be rejuvenated by nutrient reduction, ROS scavenging, polarity shift, epigenetic modulation, and senescent cells clearance. Genetic/molecular factors may modulate size and function of HSC reserve during aging. HSC alteration is responsible for increasing genomic instability due to the accumulation of genetic damages including telomere shortening and the emergence of somatic mutations similar to those found in age-related myeloid neoplasms. Age-related changes in HSC function are caused by genetic lesions that accumulate and epigenetic alterations. The accumulation of the different forms of DNA damage in HSC compartment occurs during aging, mutations conferring a selection advantage in these clones and contribute to the progression towards the emergence of hematologic malignancies. There is an advantage of HSC self-renewal for the presence of mutations DNMT3A and TET2 (which coordinates the DNA methylation in HSCs), with the possibility of clonal evolution. Epigenomic analysis of HSC can contribute to the understanding of the relationship between the various epigenetic markers in distinct regions of the genome and their influence on gene expression and cell behavior.

Key words: aging hematopoiesis, hematologic malignancies, clonal hematopoiesis, genetic lesions.

CYTOKINE RELEASE SYNDROME. CURRENT CONCEPTS IN THE PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT.**L. Petrov¹, Laura Urian^{1,2}**¹ „Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca² „Prof. Dr. Ion Chiricuta” Oncological Institute Cluj Napoca

Cytokine release syndrome (CRS) is a condition that is caused by an extreme immune response with excessive cytokine release. CRS is a life-threatening toxicity that has been observed following administration of natural and bispecific antibodies and more recently following adoptive T-cell therapy for malignancy. CRS has also been observed in infections and following non-protein based cancer drugs such as oxyplatin and lenalidomide, in the setting of haploidentical donor stem cell transplantation and growth versus host disease

CRS is associated with elevated circulating levels of several proinflammatory cytokines including IL6, interferon γ , TNF α , IL1 β , IL8, IL10. These cytokines are released by T and B lymphocytes, natural killer cells, monocytes and macrophages. They activate the inflammatory cascade. In fact up to some extent CRS may be an indicator of the antitumor effects of immune-based therapies. The distinction between the level at which the efficiency of treatment is ensured and the point at which the life-threatening CRS starts is critically important. Although most responding patients experience at least some degree of CRS there seems to be no direct association between the severity of CRS and clinical response.

CRS can present with a variety of symptoms ranging from mild flu-like symptoms to severe life-threatening manifestations of the overshooting inflammatory response. Mild symptoms of CRS include fever, fatigue, headache, rash, arthralgia and myalgia. More severe cases are characterised by hypotension, high fever, circulatory shock, vascular leakage, disseminated intravascular coagulation and multiorgan system failure. Clinically CRS patients present with unspecific syndromes making the diagnosis challenging. Tumor lysis syndrome, infections, allergic drug reactions can mimic CRS.

The pathophysiology of CRS is only incompletely understood. IL-6, IL10, and interferon γ are among the key cytokines that are elevated in serum of patients with CRS. IL6 seems to hold a key role in CRS pathophysiology. In the patients with the CRS who develop hemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation, syndrome additional cytokines (IL18, IL8, IP10, MIG) are also elevated. Because CRS occurs as a direct result of supraphysiological levels of inflammatory cytokines circulating cytokines levels could serve as biomarkers to diagnose and potentially quantify syndrome severity. Accurate grading system is crucial for treatment algorithm. Grade 1 CRS does not require interruption of therapy. Symptomatic and empiric treatment of concurrent bacterial infections is recommended. In grade 2 CRS interruption of therapy is required, immunosuppressive treatment is optional. In grade 3 CRS symptoms require aggressive intervention: immunosuppressive treatment (tocilizumab \pm corticosteroids).

In grade 4 CRS ventilator support and vasopressors are required. Rapid intervention with immunosuppressive treatment (tocilizumab + corticosteroids). Tocilizumab a monoclonal IL6R antibody inhibits IL6 signaling pathway. Steroids are frequently used to suppress the inflammatory response. Targeted immunosuppressive treatment for other cytokines (anti TNF mAb infliximab, anti IL1R anakinra) are alternatives that may be considered in the management of CRS.

RELAPSED AND REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA – NEW THERAPEUTIC APPROACHES.**Catalin Danaila***UMF GrT Popa Iasi, Institutul Regional de Oncologie Iasi*

Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (HL) remains a therapeutic challenge. Patients with relapsed HL should be identified according to their prognostic factors at relapse. Patients with refractory disease, defined as progression during induction treatment or within 90 days after the end of treatment, have the worst prognosis. For patients progressing after frontline treatment, second-line therapy followed by consolidation with autologous stem cell transplant (ASCT) remains the standard of care. For patients with very unfavorable relapse or primary refractory HL, outcome remains poor with HDT. For these patients, the role of tandem HDT or allogeneic stem cell transplantation are to be discussed.

The management of relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma has changed substantially since the approval of brentuximab vedotin (BV) and the checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. BV is now routinely incorporated into second-line therapy, and studies are evaluating checkpoint inhibitors in this setting as well. After ASCT, BV maintenance improves progression-free survival for patients at higher-risk, and studies are evaluating the role of post-ASCT maintenance with checkpoint inhibitors. Management of HL that progresses after ASCT remains a challenge. Although many patients achieve prolonged disease control with checkpoint inhibitors, the majority eventually progress and require additional therapy. Newer approaches, including CD30-directed chimeric antigen receptor–T-cell therapy, appear promising. Furthermore, allogeneic stem cell transplant remains an important consideration. Altogether, BV and checkpoint inhibitors have improved survival for patients with relapsed and refractory HL. However, the ideal place for these drugs in the treatment course of HL is still under investigation.

Key words: Hodgkin's recurrent and refractory lymphoma, stem cell transplantation, Brentuximab Vedotin, immune check points inhibitors, Nivolumab, Pembrolizumab

NORMAL B LYMPHOCYTE DEVELOPMENT AND B LYMPHOID MALIGNANCIES.

Mihail Badea¹, Daniela Badea², Ana-Maria Patrascu³¹*Department of Hematology, Filantropia Hospital, Craiova, Romania*²*Department of Physiology UMF Craiova*³*Ambulatory of Hematology, Clinical Emergency Hospital, Craiova, Romania*

Many lymphoid malignancies appear to be the neoplastic counterparts of cells "arrested" at particular stages of lymphoid differentiation, as judged by cytologic appearance, patterns of growth, immunophenotype, and genetic features. This insight serves as the organizing theme for the current WHO Classification of Lymphoid Malignancies, which sorts lymphoid tumors according to their apparent cell of origin.

B lymphoid ontogeny involves two major stages. One in which at the level of the primary lymphoid organ (bone marrow) occurs the rearrangement of the genes encoding the variable portions of the light and heavy chains, followed by the presence of the antigen receptor on the surface of the lymphocytes.

After the antigen encounter take place the B lymphoid activation, clonal proliferation and the entry into the germinal center, where the processes of somatic mutations and isotypic switch are carried out, resulting in either a memory B cell or a plasmablast. The progression of these stages is marked by immunophenotypic and B cell biology changes.

The multistep character of malignant transformation is clearly suggested in monoclonal gammopathy of undetermined significance/multiple myeloma (MM), monoclonal B lymphocytosis/chronic lymphocytic leukemia (CLL), and regarding evolution we take into account the phenomenon of histological transformation of low malignancy B lymphoproliferations, CLL/Richter syndrome.

The clonal character of proliferation is required to establish the malignancy of a lymphoproliferation: clonal rearrangement of the variable portion of the heavy chain; κ / λ restriction; identification of a serum monoclonal peak; identification of the same cytogenetic abnormalities; identification of the same isoenzyme glucose-6-phosphate-dehydrogenase.

Pre-germinal center lymphoproliferations are mantle cell lymphoma, approximately 50% of cases of CLL or small B-cell diffuse lymphomas (SBCL) with non-mutant receptor. Within the lymphoproliferations with the origin cell in the germinal center are, Burkitt lymphoma, the germinal center diffuse large B cell Lymphoma (DLBCL), follicular lymphomas and marginal zone lymphomas. The other half of LLC and SBCL with mutant receptor, activated B-cell DLBCL and MM are lymphoproliferations that originate in a post germinal center cell.

However, things are complicated by the uniqueness of the malignant transformation process, so that in lymphoproliferations with the same WHO classification, distinct subtypes are identified regarding molecular biology (mutant/non-mutant CLL and DLBCL origin in germinal/post-germinal center and double hit or double expressor) with impact on prognosis, response to therapy and overall survival.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION BONE MARROW TRANSPLANTATION SESSION

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT THE FUNDENI CLINICAL INSTITUTE- 18 YEARS OF EXPERIENCE IN MALIGNANT AND NON-MALIGNANT HAEMATOLOGY DISEASES IN ADULT PATIENTS

Alina D. Tanase¹, Zsofia Varady¹, Oana Craciun¹, Laura Stefan¹, Lavinia Lipan¹, Adela Ranete¹, Carmen Calugaroiu¹, Alexandra Ionete¹, Minodora Asan¹, Camelia Dobrea², Ileana Constantinescu², Ana Moise², Catalin Serban², Anca Gheorghe², Codruta Popa², Ileana Dima², Valentina Uscatescu², Ruxandra Tulbure³, Gabriela Droc³, Dana Tomescu³, Ioana Lupescu⁴, Dutescu Monica⁵, Dragomiristeanu Aurora⁵, Anca Colita¹, Carmen Orban³

1 Centrul pentru Transplant Medular ICFundeni

2 Laboratorul de analize medicale ICFundeni

3 Sectiile de Anestezie Terapie Intensiva ICFundeni

4 Sectia de Radiologie ICFundeni

5 Registrul Roman al Donatorilor Voluntari de celule Stem Hematopoietice

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (TCSH) began in 2001 under the coordination of Prof Dr Dan Colita and Prof Dr Constantin Arion with the first autograft for adult malignant lymphoma; The first allograft in the ICF was performed for a child in 2003, the activity growing slowly in the early years, reaching one hundred transplants in 2008. An important and positive influence was the collaboration with the Jose Carreras Foundation - the German branch / University of Regensburg, started in 2004 and continued for 10 years. Allogeneic donor transplantations were started in 2013 when the National Registry for Voluntary Hematopoietic Stem Cell Donors became operational; the first haplotransplant was carried out in 2015. By July 2019, 1436 TCSH procedures had been performed, of which 1029 autotransplants and 407 allotransplants. More than 200 procedures per year have been performed over the last 3 years, of which about 80% are for adult patients. We present 18-year-old statistics for all the activity: global survival, disease-free survival, transplant mortality - for different disease categories, depending on prognostic factors.

SEQUENTIAL KIDNEY AND ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT FROM THE SAME DONOR AS TREATMENT FOR MULTIPLE MYELOMA WITH END STAGE RENAL DISEASE

Alina D. Tanase¹, Catalin Baston², Dorina Tacu², Liliana Domnisor², Laura Stefan¹, Adela Ranete¹, Lavinia Lipan¹, Oana Craciun¹, Ioan Manea², Stefan O. Ciurea³, Ioanel Sinescu²

1 Centrul pentru Transplant Medular ICFundeni

2 Centrul de Uronefrologie si Transplant Renal ICFundeni

3 The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, United States

Solid organ rejection represents a major limitation in achieving long-term success of transplanted organ and recipient's long-term survival. Prior work studied combined solid organ and hematopoietic stem cell transplant. This has been limited by technical challenges either related to the development of mixed chimerism or solid organ transplantation at the time of cytopenia. Here we describe the first sequential approach with kidney transplantation followed 6 months later by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from the same donor for a patient with multiple myeloma and end-stage renal disease. Conditioning regimen included fludarabine and melphalan 100 mg/m². The patient was maintained on immunosuppression (tacrolimus) from the kidney transplant through conditioning for HSCT, and was successfully discontinued 10 months after the hematopoietic stem cell transplant. The patient remains in complete remission from her myeloma and with normal kidney function and 100% donor chimerism. This case illustrates that a sequential approach using solid organ followed by hematopoietic stem cell transplant from the same donor is feasible and contributes to full tolerance of transplanted organ long-term.

AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE REQUIRING DIALYSIS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Adela I Ranete¹, Zsofia Varady¹, Oana G. Craciun¹, Laura D Stefan¹, Lavinia E Lipan¹, Silvia N Ion¹, Alina D Tanase¹

¹*Bone Marrow Transplantation Unit Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania*

Approximately 30% of patients with multiple myeloma present at diagnosis renal insufficiency, of which 5% require dialysis during the course of disease. Presence of renal dysfunction is associated with advanced stage disease and an increased risk of early death, which can make patients to be considered unfit for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. We performed a retrospective analysis from our database in the last 4 years (2015-2018) to identify dialysis-dependent myeloma patients who received autologous stem cell transplantation. From 254 patients with multiple myeloma who underwent auto HCT during this period, only 16 were dialysis dependent, representing 6.29%. All patients, except 2 received Melphalan 140 mg/m². Two patients of 16 died after conditioning regimen, in days +22, respectively day +34, the main cause was represented by acute respiratory insufficiency, due to infection with multidrug resistance organisms (*Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Candida* spp). Three patients were lost to follow up in day +100. In the moment of transplantation one was with complete remission, five patients were with VGPR, nine patients with partial remission and one with progressive disease. In day 100 four of them had an improvement of the response, while seven maintain the initial response. None of the patients became dialysis independent posttransplant. We conclude that autologous hematopoietic stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients is efficient and feasible with a TRM (defined as death within 100 days post auto HCT) of 12.5%.

PTCy – POSTTRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE A NEW PARADIGM IN GVHD PROPHYLAXIS

Varady Zs*/*, Crăciun OG*, Stefan L*, Lipan L*, Ranete A*, Ionete A*/***, Calugaroiu C*, Dutescu M***, Caisan R***, Ulea L***, Jianu LM***, Grijac L***, Puscasu T***, Arghisan L***, Neagu F***, Dragomiristeanu A***, Tanase AD***

** Stem cell Transplant Unit, Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania*

**** Romanian Național Hematopoietic Stem Cell Donor Registry, Bucharest, Romania*

The rationale behind the use of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) rely on targeting alloreactive T cells and reducing the incidence of the graft versus host disease (GVHD). Giving the chemo in a narrow window after allogeneic transplant, in special in haplo-identical family donor setting, but also in sibling and matched unrelated donor setting is a powerful tool in controlling the negative effects of the stem cell graft.

HAPLOIDENTICAL HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC-REFRACTORY HODGKIN LYMPHOMA – FUNDENI CLINICAL INSTITUTE EXPERIENCE

Anca Colita, Cristina Georgiana Jercan, Ana Maria Bica, Carmen nun, Alexandra Ionete, Monica Dutescu, Ruxandra Caisan, Codruta Popa, Catalin Serban, Laura Stefan, Oana Claus, Lavinia Lipan, Zsofia Varady, Alina Tanase

Stem cell Transplant Unit, Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

Introduction: Hodgkin's lymphoma in the child is a rare condition, representing 5% of all cancers in the child, with high rate of curability (80%) using modern protocols. In the case of patients with relapsed malignant Hodgkin's lymphoma with chemo sensitive disease, autologous stem cell transplant represents a therapeutic solution with response rates of 50-60%. Patients with chemo refractory forms of Hodgkin's lymphoma, or with relapse after autografts, continue to represent a category with particularly low therapeutic chances. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation is a quick and effective solution for the treatment of refractory malignancies in adults and children.

Patients and method: we present 2 case studies in which haploidentical transplantation was used in patients with refractory/progressive Hodgkin lymphoma. Patients were evaluated both clinically and PET/CT imaging according to institute protocols. Haploidentical donors have been evaluated clinically and immune-haematologically for the detection of anti HLA antibody. Pretransplant conditioning was performed with Thiotepa 5mg/kgC, day-7, Melphalan 140 mg/m², day-6, Fludarabine 40 mg/m²/day, day -5 → -2 and prophylaxis of graft versus host disease (GVHD) was performed with Tacrolimus 0.15 mg/kg/day, day +5 → + 180, MMF 15 mg/kg/dose , 3 doses, day +5 → + 100, and cyclophosphamide 50 mg/kgC/day, on Days + 3, + 4 posttransplant. Peripheral stem cells, harvested after mobilization with growth factor, were administered. Patients were monitored posttransplant for engraftment, reactivation of specific

viral infections, chimerism. The assessment of the therapeutic response was evaluated by PET-CT at 100 days post transplant.

Results

Case No. 1: Male patient, 9 years old, diagnosis at the age of 5 years with malignant Hodgkin's lymphoma, mixed cellularity, stage IIIB. Transplant assessment establishes the refractory disease, 3rd relapse, with progression of the disease in conditions of rescue treatment with DHAPx2. He performed haploidentical transplant from the 9-year-old sister, with administration of 5.15×10^6 CD34/kgC cells. Engraftment for PMN registered on day + 16, and for platelets on day + 61, with 100% donor chimerism on day + 18. CMV reactivation registered on day + 25, with negative viraemia on day + 60. The PET-CT evaluation at 100 days confirmed the complete remission, with maintenance 1 year after the transplant. The patient developed a mild form of upper intestinal chronic graft versus host reaction.

Case No. 2: Female patient, 18 years of age, diagnosed at 17 years of age with malignant Hodgkin lymphoma, mixed cellularity, stage IV B, with very early relapse, chemo refractory and progressive after 2 x DHAP and R-IGEV. She performed haploidentical transplant from the primary cousin, 25 years old, with infusion of $7.7 \text{ CD } 34/\text{kgC}$. PMN engraftment registered on day + 20, and platelet engraftment on day +84. Chimerism analysis showed 97% donor chimersim on day + 25 and 100% donor on day + 60. CMV reactivation present on day + 34 with viraemia negativity on day + 66, and urinary BKV reactivation from day + 60.

Discussion/conclusions: TMF conditioning followed by the administration of haploidentical stem cells and postransplant Cyclophosphamide GVHD prophylaxis is effective in refractory forms of Hodgkin's lymphoma, with rapid and stable engraftment, with achievement of metabolic remission PET-CT on day + 100. Viral reactivation of CMV and BKV is frequent and requires careful monitoring and proper treatment. More extensive clinical trials are needed to confirm the long-term effectiveness of this strategy.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION ORAL PRESENTATIONS SESSION

TREATMENT- FREE REMISSION (TFR) IN CHRONIC PHASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CP-CML) AFTER DISCONTINUATION OF THE TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY.

Coliță Adriana, Ursuleac Iulia, Crișan Manuela, Cîrstea Mihaela, Jardan Cerasela, Tălmaci Rodica, Dragomir Mihaela, Coriu Daniel

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

Chronic myeloid leukemia (CML) represents an example for the understanding of molecular pathogenesis of human leukemias and the best example for the success of target – therapy. It is the first human cancer in which was demonstrated an inedit association of a recurrent chromosomal translocation [t(9:22)(q34;q11)] with a specific molecular defect: the formation of a hybrid gene (BCR-ABL1). The result of the hybrid gene is the oncoprotein BCR-ABL1, a constitutive active tyrosin-kinase which affects multiple intracellular signalling pathways, induce the instability of the cellular genome and is directly responsible for the leukemogenesis. The tyosin-kinase inhibitors (TKI) – BCR-ABL1, ATP competitive change radically the prognostic of the patients with CML by the prevention of the disease evolution. The studies of the evolution of the patients in the chronic phase of the disease evidenced a 90% survival at 5 years, 88% at 6 years, 86% at 8 years and 83-84% at 10 years (Baccarani 2017). 50% of the deaths are produced by the disease progression and other 50% can occur in the remission as complications or toxic effects of the treatment. The life expectation for patients in chronic phase is near equal with that of healthy persons with same age. In present, the approved TKI for CML are: Imatinib (the 1st generation TKI), Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib (the 2nd generation) and Ponatinib (the 3rd generation product). The molecular response is the main prognostic factor. The best “tool” for estimate the efficacy of TKI treatment is RT-q PCR which must be evaluated periodically. In conformity of the guides (ELN, ESMO, NCCN) at preccisely established moments, with RT-q PCR, is determined the level of the transcript BCR-ABL1. The level the molecular responses is refered to “The International Scale : IS”, represented by the baseline level of untreated patients: (IRIS standardised baseline). The established levels for reference are: “major molecular response” / MMR = MR3 (BCR-ABL1^{IS} ≤ 1%); MR4.0 (BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,01); MR4.5 (BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,0032%); MR5 (BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,001%). The DMR (deep molecular responses) are MR4.0, MR4.5 and MR5.0. The goal of a treatment with TKI is the “optimal” response, defined as MMR : BCR-ABL1 ≤ 0,1%. The treatment with TKIs must be indefinitely continued, due to the maintenance of a small reservoir of quiescent leukemia stem cells, independent of the BCR-ABL1 action, which represents the danger of the relapse. The increase of the survival with the disease and of the prevalence, guided to the appearance of new problems for the patients and physicians, including the secondary effects of the lengthy treatment with resonance upon the quality of life (QOL), the adherence to the treatment and the financial load on the sanitary system. Hence the concept of the “remission without treatment”, born after detailed observations (see the studies as STIM, TWISTER, EURO-SKI) which demonstrated the possibility to stop the treatment at the patients in long term (years) deep molecular response

(MR4.0, MR4.5)(DMR). In 50% of cases these patients maintained the remission and for those which lose the molecular (MMR) response the prompt resumption of the TKI restores rapidly the deep molecular response level. The international guide books of ESMO 2017 or NCCN 2019 stipulate the criteria for the cease of the treatment and insist on the quality of the laboratory which perform the RT-q PCR (as mandatory) and on the conditions which sustain the eligibility of the patients: small Sokal score at the diagnosis; the existence of a typical BCR-ABL1 transcript (b2a2 or b3a2); the chronic phase of the disease; an optimal response at the 1st line TKI therapy; more than 5 years of treatment; molecular response MR4.5 maintained over 2 years. The successful factors of the remission without treatment are the long period of TKI therapy and the duration of DMR before the cessation of the treatment. A "Withdrawal syndrome" with transient muscular pains was described at some patients after the cessation of the TKI administration. The immune system plays an important part in the duration of the remission without treatment. The deep molecular response is obtained faster with the 2nd generation TKIs than with Imatinib, but Imatinib plus Interferon α rise the ability for induction of a deep molecular response. As a conclusion, the first purpose of the therapy in CML is the deep molecular response, the premise for the remission without treatment.

AUTOIMMUNE MYELOFIBROSIS - A BORDERLINE CLINICAL AND PATHOLOGICAL ENTITY.

Iulia Ursuleac^{1,2}, Camelia Dobrea^{1,2}

¹*Center of Hematology and Bone Marrow Transplant, Fundeni Clinical Institute, Bucharest*

²*University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest*

Autoimmune myelofibrosis is a distinct, non-clonal clinical and pathological condition, characterized by bone marrow fibrosis, plasma detection of autoantibodies without clinical expression of an underlying disease. It can be accompanied by cytopenias.

In contrast to chronic myeloproliferative neoplasms, a more frequent clonal hematological condition, splenomegaly is moderate or absent, eosinophilia and basophilia are missing.

The most important features of bone marrow are: mild or moderate reticulin fibrosis (grade 1/2), no dysplasia, no hyperplasia of megakaryocytes, no osteomyelosclerosis.

The autoimmune myelofibrosis is primary or secondary (associated to systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis or other pathological conditions, such as chronic infections or endocrine diseases).

Cytopenias can be misdiagnosed as autoimmune hemolytic anemias or immune thrombocytopenias

The pathogenesis is linked to immune abnormalities that induce a high level of pro-inflammatory cytokines (TGF β , IL8, IL17, IL2), complement activation and fibroblasts proliferation. The results are synthesis of many components of the extracellular matrix that finally lead to fibrotic process. The trigger is unknown and the target is T CD8 lymphocyte. There are no initial or additional molecular abnormalities.

The outcome of the disease is indolent, without constitutional symptoms, or marked splenomegaly.

The response to the immunosuppressive therapy is rapid. Corticoids are first line treatment option. In case of relapse, more potent immunosuppressive agents are indicated (cyclophosphamide, azatioprine)

The most challenging issue is to differentiate primary myelofibrosis as clonal, hematological disease from autoimmune primary myelofibrosis. Because of subtle changes in bone marrow aspect, a very experienced hematopathologist is needed.

The new therapeutical agents, such as antifibrotics (pirfenidone), anti-cytokines, monoclonal antibodies could be promising.

The most important for an accurate diagnosis is a proper collaboration between hematopathologist and clinical hematologist or internal medicine practitioner.

PATHOLOGY OF BCR-ABL1 NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS.

Camelia Dobrea^{1,2}

1.- "Carol Davila" University of Medicine, "Fundeni" Depart of Hematology, Bucharest;

2.- OncoTeam Diagnostic, Bucharest

The Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) are clonal hematopoietic stem cell disorders characterized by the proliferation of cells of the myeloid lineage. BCR-ABL1 negative typical MPNs include Essential Thrombocythemia (ET), Primary Myelofibrosis (PMF) and Polycythemia Vera (PV).

In the last WHO Classification (2016), Bone Marrow Biopsy (BMB) pathology is a major criterion for diagnostic of BCR-ABL1 negative MPNs. The presence of some common molecular alteration (like JAK2 V617F mutation) is reflected in common pathological features, especially at the onset disease. The pathology of BMB is especially important in distinguishing ET from prefibrotic/early phases of PMF and prepolycythemic phase of PV. BMB pathology is also important for grading of fibrosis and osteosclerosis in MPNs. The grade of fibrosis is correlated with disease evolution, not only for primary/secondary myelofibrosis, but also for PV at diagnosis.

The diagnosis of BCR-ABL1 negative MPNs require an integrated approach that includes hematological, pathological, and molecular genetic findings.

INSIDE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA – NEW ENTITIES.

Camelia Dobrea^{1,2}

1.- "Carol Davila" University of Medicine, "Fundeni" Depart of Hematology, Bucharest;

2.- OncoTeam Diagnostic, Bucharest

Diffuse Large B-Cells Lymphoma (DLBCL) is the most common subtype NonHodgkin Lymphoma (NHL), representing about 30% of cases. DLBCL is characterized by a great pathological and clinical heterogeneity.

Morphological, biological, and clinical studies have subdivided DLBCL into morphological variants, molecular subtypes and distinct disease entities, some of them with specific therapeutic approach.

Molecular, DLBCL can be subdivided into germinal centre B-cell (GCB) subtype and activated B-cell (ABC) subtype, according GEP (Gene Expression Profile) and Hans algorithm (an immunohistochemistry surrogate). Other lymphomas of large B-cells are related with clinical localization (primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type; primary mediastinal/thymic large B-cell lymphoma; primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS, etc), with specific pathological aspects (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphomas; intravascular large B-cell lymphoma, etc) or association of viral infections (EBV positive large B-cell lymphomas; HHV8 positive diffuse large B-cell lymphoma, etc).

The last WHO Classification (2016) include a new category of high-grade B-cell lymphoma with two entities, high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements (double/triple-hit lymphomas) and high-grade B-cell lymphoma, NOS.

The diagnostic of new entities of DLBCL can sometimes be difficult, requiring a complex approach (hematological, pathological, immunophenotype, cytogenetic and molecular approach).

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS, DIAGNOSIS, HARDSHIPS AND DELAYS.

Musteata Vasile

Discipline of hematology, PI SUMPh "N. Testemitanu", PMSI Institute of Oncology; Chisinau, Republic of Moldova

Introduction: Malignant lymphomas and myeloproliferative neoplasms are totally the most frequent nosological entities within the structure of morbidity by hematologic malignancies, exhibiting the severe evolution and restrained prognosis in the advanced stages and phases. The commonly delayed diagnosis of hematologic malignancies, the increasing morbidity of a workable population and the ponderable level of disability may be considered as the challenging issues of the hemato-oncology and public health. The aim of the study was to analyze the incidence of hematologic malignancies, the spectrum of the belatedly diagnosed hematologic malignancies and the causes of the diagnosis delays. Materials and methods: The following research methods were used: epidemiological, descriptive statistics, comparative, clinico-analytic. The type of hematologic malignancy was identified according to the 2016 Revision of *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. The diagnosis was proved by the histopathologic, cytologic, cytogenetic, molecular and immunophenotyping examinations. The quantitative real-time PCR was used with the aim to determine the expression of the BCR-ABL chimeric gene p210 and p190 transcripts at CML diagnosis milestone. Five transcription products (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 si e1a2) were analyzed by the usage of the quantitative PCR test. The quantitative detection of JAK2 V617F mutation served as a major criterion in cases of the diagnosis of polycythemia vera. Results: The number of the newly diagnosed and followed-up patients with hematologic malignancies at the Institute of Oncology in 2016, 2017 and 2018 amounted respectively to 725, 802 and 613, the incidence (new cases per 100000 population) being correspondingly 17.6, 19.5 and 14.6. In 2018 Hodgkin

lymphoma (C81) was diagnosed in 63 (10.3%) cases, non-Hodgkin's lymphomas (C82-C85; C88, C96) – in 210 (34.3%), multiple myeloma and plasma cells neoplasms (C90) – in 59 (9.6%), lymphoid leukemias (C91) – in 92 (15.0%), myeloid leukemias (C92) – in 90 (14.7%), other leukemias (C93 – C95) – in 99 (16.1%). In 2016, 2017 and 2018 the incidence of Hodgkin lymphoma was respectively 1.3, 2.2 and 1.5, non-Hodgkin lymphomas – 5.9, 6.7 and 5.1, multiple myeloma and plasma cells neoplasms – 1.2, 2.2 and 1.4, lymphoid leukemias – 3.2, 3.5 and 2.2, myeloid leukemias – 2.5, 2.6 and 2.2, other leukemias – 3.5, 2.4 and 2.4. In the first quarter of 2019, 97 patients with newly diagnosed hematologic malignancies were followed-up and hospitalized at the Institute of Oncology, 38 (39.2%) of them being revealed in the advanced stages and phases of the neoplastic process. Of the total number of cases with belatedly diagnosed hematologic malignancies, stage III-IV non-Hodgkin's lymphomas made up 26 (68.6%), stage III-IV Hodgkin lymphoma – 3 (7.8%), stage III multiple myeloma – 2 (5.2%), acute leukemias – 5 (13.2%), late chronic phase of chronic myeloid leukemia – 1 (2.6%), stage IIA polycythemia vera – 1 (2.6%). The disease endurance range before the diagnosis establishment was 1-24 months (median value – 5.76 months). The diagnosis of hematologic malignancy was proved within 1-6 months in 29 (76.3%) cases, 7-12 months – in 7 (18.5%), 13-18 and 19-24 months – respectively in one (2.6%) case. The disease endurance before the diagnosis establishment was 1.5-24 months in malignant lymphomas, 2-5 months in multiple myeloma, 1-12 months in acute leukemias, 4 months in chronic myeloid leukemia and 6 months in polycythemia vera. The majority of patients (26 / 68.4%) were 50 years old and more. The diagnosis of hematologic malignancy was proved at the belated step of the disease evolution in 3 (7.8%) children (acute leukemia – 2, non-Hodgkin's lymphoma – 1). The most frequent cause of the diagnosis delay was the belated presentation of patients to the family doctors (33 sau 86.8%). The vague diagnosis conceptions of the family doctors/sectorial physicians were identified as a cause of the diagnosis delay in 11 (28.9%) cases, including 8 (21.1%) cases with the belated patient presentation. The vague diagnosis conceptions of the specialised physician (neurologist, pneumologist, gynecologist) served as a cause of the diagnosis delay in 4 (10.5%) patients. The insidious onset of acute leukemias was interpreted as iron-deficiency anemia. The onset of malignant lymphomas was deemed to be reactive lymphadenitis, acute laringitis, gastritis, a relapse of chronic viral hepatitis. Conclusions: The incidence of hematologic malignancies in Moldova does not significantly differ from the same index in the other european countries. The vague diagnosis conceptions of some categories of physicians might regard to the insufficient oncological vigilance in spite of the availability of diagnostic options required for tracking down the hematologic malignancies. The belated presentation of patients to the family doctors is the upshot of the latent and insidious onset of the certain hematologic malignancies.

Key words: hematologic malignancies, incidence, diagnosis conception.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA CLASSIFICATION USING KEY MUTATIONS IMPLICATED IN METHYLATION. A TCGA-BASED ANALYSIS.

Ciprian Tomuleasa, Sergiu Pasca, Delia Dima, Mihnea Zdrengea, Anca Bojan

Ion Chiricuta Oncology Institute – Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy with great progress in the last years. This progress has led to a complex classification of this malignancy which leads to the question: Is it or will it become too complex? To avoid a positive answer to this question, the solution might be to use a group reduction approach by trying to observe similar AML types based on gene mutations implicated in methylation and classify them in a single group.

Methods: Data from the TCGA AML cohort was downloaded via cBioPortal. The analysis was performed using R 3.5.2 and the necessary packages for classical statistics, dimensionality reduction and machine learning.

Results: A high mutual exclusivity within the hypermethylating and hypomethylating groups is reported, the overlap of mutations being mostly generated between groups. Only patients with only one of the selected mutations were kept. Afterwards, mutations with too few patients were removed. The hypermethylating group showed high similarity between mutations, followed by the hypomethylating group, whereas the between group analysis was reported to be the most dissimilar.

Conclusion: In this study we offer additional arguments for the similarity of the studied hypermethylating mutations and suggest to being classified as a single group.

TRANSFORMING GROWTH FACTOR β -MEDIATED MICROMECHANICS MODULATES DISEASE PROGRESSION IN PRIMARY MYELOFIBROSIS.

Patric Teodorescu, Ciprian Tomuleasa

Ion Chiricuta Oncology Institute – Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania

Primary myelofibrosis (PMF) is a Ph-negative myeloproliferative neoplasm (MPN), defined as advanced fibrosis of the bone marrow and extramedullary hematopoiesis. The bone marrow fibrosis results from proliferation of fibroblasts that are influenced by several cytokines in the microenvironment, of which transforming-growth factor β (TGF β) is one of the most important. Micromechanics related to the niche have not yet been elucidated.

In this study, we hypothesized that mechanical stress modulates TGF β signaling leading to further proliferation and activation of bone marrow fibroblasts, thus showing the important role of micromechanics in development and progression of PMF. Using three PMF-derived fibroblast cell lines and transforming growth factor β receptor (TGFB β) 1 and 2 knockdown PMF-derived fibroblasts we showed that mechanical stress does stimulate the collagen synthesis by the fibroblasts in patients with myelofibrosis, through the TGFB β 1, which however seems to be activated through alternative pathways, other than TGFB β 2.

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH HEMOPHILIA. A RETROSPECTIVE AND CROSS-SECTIONAL STUDY, ASPIRE PROJECT.

Emilia Ursu¹, Adina Traila², Simona Cerbu³, Ioana Malita², Mihaela Dutescu², Jenel Marian Patrascu³, Andreea Pascalau¹, Oana Clevet², Adina Teodoriu², Diana Neagu¹, Margit Serban¹

1. Children Emergency Hospital „Louis Turcanu” Timisoara, European Haemophilia Treatment Centre

2. Medical Centre for evaluation, therapy, medical education and rehabilitation of children and young adults, European Haemophilia Treatment Centre

3. University of Medicine and Pharmacy „V.Babes” Timisoara

4. Romanian Haemophilia Patients Association

Introduction. "You can't manage what you don't measure"(Lord Kelvin,1883). It is mandatory to express the results in measurable numbers or figures in order to evaluate and compare the effectiveness, but also the efficiency of new therapies/regimens and to demonstrate their utility also in terms of economic values, especially in this group of very expensive diseases, like haemophilia.

Objectives. It is an associated retrospective and cross-sectional study, performed in six months, focusing on concrete, objectively measurable parameters of health, and on individual perception of patients.

Patients and Methods. The study included a quite homogeneous group of 50 patients with haemophilia (PwH), with severe form of the disease (44 HA, 6 HB). The mean age of the study group was 35.78±10.25 years, having in common the history of their replacement therapy (lack of prophylaxis and home treatment in their first 13.78±10.25 years of life), now 6 (12%) with regular prophylaxis, 30 (60%) short-term prophylaxis and 14 (28%) on demand. Regarding the social status, 4(8%) were students, 9(18%) employed, 11 (22%) social assisted and 26(52%) with health related retirement. Several generic and hemophilia-specific scores were used for evaluation of the impact of the deleterious joint condition on Quality of life (QoL). We used EQ-5D (EuroQol-5Domains) descriptive system, the EuroQol visual analogue scale (EQ-VAS), haemophilia activities list (HAL) and functional independence score in Hemophilia (FISH) questionnaires.

Results. In the condition of coagulation factor consumption of 23,519.5±12,341.77IU/ patient/month and 316.62±162.56 IU/kg/month, the quality of life in this group was negatively influenced. The recorded results of EQ5D questionnaire revealed that pain/discomfort feeling (1.9±0.36), usual activities limitation (1.8±0.53), mobility (1.72±0.45) were the most affected domains. Utility value by the VAS assessment was 64.3 ±17.90. In HAL score assessment the increased score was observed in Self-care (64.8±28.04) and Household tasks (59.2±25.7), and worst for Lying/sitting/kneeling/standing (44.4±21.5) and for Functions of the legs (45.9±26.58) domains. According to FISH evaluation of Position change-Squatting (1.42±0.90) and Locomotion-Running (1.78±1.16) domains had the lowest scores. All our patients have severe impairment, in 47 (94%) cases with debilitating joint condition and limited participation to personal, familial, professional and social life.

Conclusion. Our present data underline the dismal impact of inappropriate therapy in haemophilia, serving as living argument into the favor of an effective and cost efficient replacement with missing coagulation factors.

PHARMACOKINETIC-GUIDED PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS USING myPKFiT: ROMANIAN EXPERIENCE.

Melen Brinza^{1,2}, Daniel Coriu^{1,2}, Valentina Uscatescu^{2,3}, Georgiana Adriana Gherghe³, Elisabeta Chiriac³, Claudia Ciobanu³, Miron Ingrith Crenguta⁴, Mihaela Chincesan⁵, Loredana Botos⁶, Daniela Voda⁷, Mirela Comsa⁷, Sanda Mischie⁸, Emilia Guran⁹, Elena Taranu¹⁰

¹ *Institutul Clinic Fundeni, Hematologie*

² *UMF „Carol Davila” Bucuresti*

³ *Institutul Clinic Fundeni, Laborator Hemostaza si Fibrinoliza*

⁴ *Spitalul Clinic de copii Sf. Maria, Iasi*

⁵ *Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Targu Mures*

⁶ *Spitalul Judetean de Urgenta Brasov, Hematologie*

⁷ *Spitalul de Pediatrie Brasov*

⁸ *Spitalul Judetean Targu Jiu*

⁹ *Spitalul Judetean Drobeta Turnu Severin*

¹⁰ *Spitalul Judetean Suceava*

Standard weight-based prophylaxis represents the current treatment model used for hemophilia A patients in Romania. Due to several factors that influence the efficacy of this therapy (age, weight, metabolic characteristics, physical activity, pharmacokinetic), some of the patients still experience spontaneous joint bleeding episodes. For them, a personalized therapy is considered of utmost importance. myPKFiT ® is a program developed to adapt treatment doses according to patient's pharmacokinetic using only 2 blood samples.

This device was used for a total of 26 severe Hemophilia A patients receiving prophylaxis with factor VIII, from 8 Hemophilia centres. We had the support of Baxalta (now part of Takeda) for obtaining the myPKFit ® device.

We consider that pharmacokinetic guided regimen of Factor VIII prophylaxis is more effective than standard fixed doses regimen. It allows a better control of bleeding episodes, a decrease in ABR and improvement of quality of life. The results may be useful in demonstrating the need for dose escalation to the healthcare authorities. The mobile app was found to be very handy, by indicating the level of factor at every time of day, allowing the patient to adapt his physical activities accordingly and improve adherence to treatment. The need for only 2 blood samples is convenient for both care-giver and patient.

QUALITY OF LIFE AS A SURROGATE ENDPOINT IN ACUTE LEUKEMIAS: ANALYSIS OF A GROUP OF PATIENTS FROM THE HEMATOLOGY DEPARTMENT OF THE COLENTINA CLINICAL HOSPITAL

Daniela Georgeta Georgescu¹, Mihaela Popescu¹, Claudia Despan, Mihaela Andreescu¹, Marius Balea¹, Oana Patrinoiu¹, Geanina Ofiteru¹, Felicia Mihai¹, Horia Bumbea², Aurora Arghir³, Viola Popov¹

¹*The Hematology Department of the Colentina Clinical Hospital*

²*"Carol Davila" University of Medicine; Emergency Universitary Hospital, Department of Hematology*

³*"Victor Babes" National Institute, Bucharest*

Background: Quality of life (QOL) is a multidimensional concept that is based on the individual's perception of well-being. This approach refers to a number of areas: material living conditions, health, housing, work place, family life, the balance between private and professional life, subjective well-being. According to the definition given by the World Health Organization in 1998, the quality of life is given by the perceptions of the individuals on their social situations, in the context of the cultural values systems in which they live and in dependence on their own needs, standards and aspirations. Good health is an essential element of having a good quality of life. Health status is the result of many factors at the individual level (age, gender, residential environment, education, occupation, income, etc., genetic inheritance, as well as the values and choices people make regarding their own health) and social (the quality of the medical services, as well as the access to them, the quality of the environment are factors that influence the state of health). In the category of generic instruments there are structure and scoring procedures of instruments like: MOS-SF-36, WHOQOL-100, Duke Health Profile, SCL-90-R, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile-136, and some specific instruments for cardiovascular diseases like: MACNEW, Seattle Angina Questionnaire; for cancer are used: Rotterdam Symptom Checklist, EORTC QOL-C30, and I, and for pediatric patients PedsQOL-CM-27, and Kindl questionnaires; for oral health status: Dental Impact Profile, Oral Health Impact Profile, Oral Quality of Life Inventory, Oral Health-Related Quality of Life, Oral Impact on Daily Performance. Measuring QOL is most appropriate in cases where an intervention is expected to impact multiple domains, or where the impact is unknown and investigators wish to see how the intervention affects QOL. With the increasing the toxicity of acute leukemia (AL) therapies, interest grows in measuring treatment benefits not only with regard to quantity of life but also quality of life (QOL). Increased survival is a goal of therapy, but for many patients, increasing quality of life is more important. Quality of life is used as an endpoint for clinical trials, which have led to the approval of many drugs, but relatively few studies with patients diagnosed with acute leukemia have incorporated QOL as their primary or secondary goal. One explanation might be the lack of a valid tool. A tool that would briefly object to the impact of acute leukemia and treatment on quality of life would help investigators incorporate QOL as a primary endpoint in clinical trials. The main tools used in clinical studies to assess the quality of life of patients with acute leukemia are: EORTC QLQ-C30; FACT questionnaires, with: FACT-G, FACT-Leu and FACT-BMT; SF-36; PROMIS questionnaires. Symptom assessment scales are used to harness the subjective way of perceiving the quality of life for cancer patients. Starting from the idea that living longer does not necessarily mean living better, the present paper aims to analyze

how patients diagnosed with acute leukemia from the Colentina Hematology Department assess their health, in relation to their age, sex, diagnosis, treatment and complications.

Aims and Methods: Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) (Rotterdam Symptom Inventory, composed by Johanna de Haess, 1990), with 39 items and 3 subscales, represents the symptom assessment scale used in this paper. The questionnaire is composed of $30 + 8 + 1 = 39$ items and 3 main subscales: 1. The scale of physical suffering (with 22 items, eg: I was tired); 2. The scale of psychic suffering (with 8 items, eg: I was very nervous, irritable). 3. The daily / daily activities scale (with 8 items, eg: climbing the stairs from the house). Each item receives a score between 1 and 4 points. As the scores are higher in the first two scales (1 + 2), the patient's health status is more influenced. At the scale of daily activities (3), high scores indicate better patient functionality. 4. An overall assessment of the health status can be made on a scale from 1 (very bad) to 7 (excellent), the higher scores indicating a better overall condition of the patient. An overall score of the whole questionnaire can be calculated, which can take values between 39-155 points. The questionnaire is anonymous and is applied by interview or individual completion, possibly with minimal technical assistance from the medical staff and lasts, on average, 8 minutes, with the patient's consent. The RSCL questionnaire was applied to a number of 31 patients, with the diagnosis of acute leukemia, hospitalized in the Hematology Department of the Colentina Clinical Hospital, between May 2019 and August 2019. Patients with relatively good performance status were allowed to complete the questionnaire at both inclusion (Questionnaire 1: C1), as well as at a median interval of 30 days from the first interview (Questionnaire 2: C2). The data analyzed were: the results of the evaluation scales included in C1 and C2 respectively, the diagnosis, the type of treatment, the status of the disease (the response to treatment), the presence of infectious and / or hemorrhagic complications, as well as the demographic data: age, sex, death. Statistical analysis was performed using the system MedCalc Statistical Software Version 18.11.3.

Results and Conclusions: A number of 31 patients with the diagnosis of acute leukemia, admitted to the Hematology Department of the Colentina Clinical Hospital, between May 2019 and August 2019, were analyzed according to the RSCL questionnaire. Patients with relatively good performance status were allowed to complete the questionnaire both at inclusion (Questionnaire 1: C1) and at a median interval of 30 days from the first interview (Questionnaire 2: C2). The data analyzed were: the results of the evaluation scales included in C1 and C2 respectively, the diagnosis, the type of treatment, the status of the disease (the response to treatment), the presence of infectious and / or hemorrhagic complications, as well as the demographic data: age, sex, death. The analyzed group included 31 patients aged between 21 and 90 years (median 56.4 years), distributed as follows: 5 patients with ALL (16.1%), all under the age of 65 and 26 patients with AML (83.8%), with the median age 56.1 years. Gender distribution reveals 18 men and 13 women, M / F ratio: 1.38 / 1. At the time of applying the first questionnaire (C1), all 5 patients with ALL received intensive care, 3 being in complete remission (CR) and one with partial response (PR), all 4 undergoing intensive therapy and only one being in progression of the disease and undergoing rescue therapy. The patients with AML were distributed as follows: 3 patients at diagnosis, 7 patients with complete response (5 under intensive treatment and 2 patients under therapy with hypomethylating agents), 11 patients with stable disease (2 under intensive treatment, 8 patients under therapy with hypomethylating agents and 1 patient with supportive therapy) and 5 patients with disease progression (4 under intensive treatment (of which 3 patients died) and one patient under therapy with hypomethylating agents).

Of the group analyzed at the time of C1 completion, 12 patients had hemorrhagic complications, all with AML. 13 patients had infectious complications, 12 of them having the diagnosis of AML and one patient with the diagnosis of ALL, undergoing treatment to consolidation. At the time of applying the second questionnaire (C2), after an average of about 30 days from the first interview, the patients were distributed as follows: 5 patients with ALL, 3 being in complete remission (CR) and one with partial response (PR), all 4 being undergoing intensive therapy and one being undergoing stationary disease and undergoing rescue therapy. Patients with AML were distributed as follows: 7 patients with complete response (4 under intensive therapy, one under low-dose therapy, 1 patient under hypomethylating agents and 1 patient with supportive therapy), 15 patients with stable disease (4 under intensive therapy, 7 patients under hypomethylating agents, 3 under low-dose therapy and 1 patient with supportive therapy) and 4 patients with disease progression, of which 3 patients died, as mentioned. Of the group analyzed at the time of C2 completion, 8 patients had bleeding complications, all with AML. 13 patients had infectious complications, 12 of them having the diagnosis of AML and one patient with the diagnosis of ALL, in the rescue treatment. In our study, an average score of 4.25 on the first questionnaire, respectively 4.35 on the second questionnaire (with limits between 1 and 7 points), was obtained on the general assessment scale of the state of health, which shows that the population studied value their quality of life as "satisfying". Regarding the average scores obtained on the Physical suffering scale and on the Psychic suffering scale, the first questionnaire registers an average of 51.16 points (with limits between 30 and 120 points), while on the second questionnaire we find an average score of 53, 67 points (limits between 30 and 120 points). The higher the scores, the more influenced the patient's health. These scores are in accordance with the general perception of the state of health, which places our group in the category: "satisfying". In terms of dynamics, we can conclude that between the two moments when the questionnaires were completed, the perception of physical and mental health deteriorated slightly. The scale of daily activities showed the decrease of the average scores from 20.6 on the first questionnaire, to 17.77 points on the second questionnaire (with limits between 8 and 32 points). On the scale of daily activities, high scores indicate better patient functionality. The analysis of our group indicates a negative perception of the quality of life given by the deprivation of the patient from the current / daily activities as well as by the limitations caused by the disease. Given that we did not highlight significant differences between age, gender, type of diagnosis, type of treatment, disease status /response to treatment, presence of infectious or haemorrhagic complications, we can conclude that the burden of the disease and/or the need for hospitalization as well as limitations in current life caused by the disease had an impact negative on the quality of life. Further studies are needed to validate an optimal questionnaire, able to use the subjective way of perceiving the quality of life for cancer patients. The introduction of such a questionnaire would substantially contribute to understanding the impact of acute leukemia diagnosis and treatment on patients.

CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES:
MULTIDISCIPLINARY COLLABORATION ILLUSTRATED IN CLINICAL CASES

Mihaela Popescu¹, Felicia Mihai¹, Ileana Ghiordanescu², Razvan Andrei³

¹*Hematology Department, Colentina Clinical Hospital, Bucharest*

²*Allergy Department, Elias University Emergency Hospital, Bucharest*

³*Pathology Department, Colentina Clinical Hospital, Bucharest*

Introduction: Based on their etiology and clinical presentation, cutaneous manifestations in hematological malignancies are frequent and polymorphous. These manifestations can be induced either by primary neoplastic skin infiltration, as can be seen in primary cutaneous lymphoma, particularly the ones originating in T cells, or histiocytosis, or by secondary neoplastic skin dissemination. Immunological hypersensitivity reactions and deficiency of the immune function can also lead to skin manifestation associated to hematologic neoplasia, such as infections, hemorrhagic bullae, ecchymosis, pruritus, prurigo, ichthyosis.

In order to establish the correct etiology and management of skin manifestations in onco-hematological diseases, frequently it is necessary to have extensive collaboration between hematologist, dermatologist, immunologist, pathologist, infectious disease doctor and radiotherapist. This allows the follow-up of the case, starting from the skin biopsy and ending to the specific treatment.

Materials and methods: We present clinical cases of patients with hematologic malignancies and associated cutaneous manifestations which challenged the diagnosis and treatment put forward by the multidisciplinary team. With relatively high frequency the medication, including the anti-neoplastic drugs can generate hypersensitivity reactions. Thus becomes crucial that the culprit drug is identified. As a result, the collaboration with the allergist is very important, especially when applying drug desensitization protocols (e.g. 12 step desensitization protocol to Rituximab, 6 hours oral desensitization protocol to Cotrimoxazole).

Partnership with the allergist, dermatologist and pathologist was also useful for inflammatory skin manifestations, which can be associated with hematologic malignancies, such as Wells syndrome (eosinophilic cellulitis) in chronic lymphocytic leukemia. Wells syndrome diagnosis is based on clinical features, relapsed-remitting course, typical histopathology (eosinophilic dermal infiltration without vasculitis) and the presence on peripheral eosinophilia. Differential diagnosis is mainly made with drug hypersensitivity reactions. Also the management of the two conditions is different. NB: control of the leukemia under specific therapy, can lead to complete remission of skin lesions of Wells syndrome.

Results: The teamwork in a group made by a hematologist, a dermatologist, an allergist, a pathologist, allows both the correct identification of the etiology of the associated skin lesions and appropriate management of the oncological treatment, thus facilitating its continuation until remission of the hematological neoplasia is achieved. Furthermore this partnership led to a rise in scientific activities of all involved members.

Conclusions: Hematological neoplastic diseases can be accompanied by associated cutaneous manifestations, which have the potential to complicate the clinical evolution. The multidisciplinary approach allows correct diagnosis and therapeutic adjustment granting the optimal progression free survival.

CLINICAL HAEMATOLOGY SECTION POSTERS SESSION

THE RESULTS OF THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.

Ioana Ionita¹, Despina Calamar Popovici¹, Claudiu Ionita¹, Maria Iordache¹, Mihai Ionita¹, Dacian Oros¹, Aura Ioana Hanci², Apetrei Elena², Hortensia Ionita¹

1.University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara

2.Department of Hematology Timisoara

Background. Acute Lymphoblastic Leukemia is uncommon and less curable in patients over 60 years of age because of a greater resistance to chemotherapy, a relative inability of elderly patients to face the toxic effects and complications of therapy and influence of co-morbidities.

Aims. We presented our experience in a retrospective study (2010-2017) of 64 consecutive cases of ALL of elderly age and evaluation of treatment respons.

Methods. The median age was 68 years (range 61-85 years). L2/L1 FAB classification: 54/10; Median WBC was $17 \times 10^9/L$ (range 2-189); Male/Female ratio was: 28/36. Forty-nine (76,56%) belonged to B cell lineage and 15 (23,43%) to T cell lineage (pre-T staged). Philadelphia chromosome was present in 14 patients (21,87%).

Out of the 64 revisited patients, 40 patients (median age 65 years, range 61-75, good performance status and without co-morbidity factors), received an intensive treatment such as ALL protocols. In the remaining 24 older patients (median age 78 years) and those with severe coexisting cardiac, pulmonary, renal and hepatic disease, a gentle chemotherapy including prednisone and vincristine, 6-mercaptopurine and methotrexat was utilised.

Results. 14 patients (35 %) of the group treated with curative intent died during the induction phase; 30 patients (70%) achieved complet remission (CR) at present 6 patients are alive. Out of 21 patients receiving less intensive and supportive treatment only 6 achieved a short CR: other patients had an early relapse and dead.

Conclusion. Our data demonstrated that immunophenotypic patterns of patients is very important for survival and prognosis. The younger patients who can well tolerate an aggressive tratment could benefit of this approach, because of it is possible to achieve longer survivals.

THE EVALUATION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS.

Claudiu Ionita¹, Ioana Ionita¹, Despina Calamar Popovici¹, Dacian Oros¹, Mihaela Delamarian², Florica Ghilezan², Mihai Ionita¹, Alexandru Grozavescu², David Vladut Razvan², Hortensia Ionita¹

1.University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara

2.Department of Hematology Timisoara

Background. Thrombotic complications are major cause of morbidity and mortality in patients with chronic myeloproliferative disorders. The incidence of thrombotic events in chronic 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. The low doses of aspirin reduced the risk of thrombotic complications in this patients.

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 180 patients, 78 (43,3%) male and 102 (56,6%) female with a median age of 60 years (35-85) that were hospitalized in the Hematology clinic between 2011-2018. Thrombosis at diagnosis were present in 65/180 patients. Median platelet count was $792 \times 10^9 / L$ ($600-2103 \times 10^9 / L$), splenomegaly was present 78 (43,3%) patients, and fibrosis in 58 (32,2%) patients. Patients were treated with Hydroxyurea (HU) (70 patients-38,8%), 72 (40%) patients received anagrelide, 43 (23,80%) 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 35%, smoking 22%, obesity 19%, diabetes mellitus 8%. The investigation of thrombotic markers revealed: JAK2 mutation 47%, elevated homocystein level 10%, Factor VIII elevation 12%, Protein S deficiency 10%, Factor V Leiden mutation 10%, Fibrinogen 14%, antiphospholipid antibody syndrome 8%, Lupus anticoagulans 5%, Factor IX elevation 4%, AT III deficiency 2%, Protein C deficiency 1%, prothrombin mutation 2%. Thrombotic events consisted of 36 arterial thrombosis (16 coronary disease, 14 stroke, 6 intestinal infarct) and 32 venous thromboses (22 deep and 6 splanchnic vein thrombosis, 4 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.

MANAGEMENT OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA.RETROSPECTIVE STUDY.

Mihai Ionita¹, Ioana Ionita¹, Dacian Oros¹, Despina Calamar Popovici¹, Maria Iordache¹, Cristina Potre², Claudiu Ionita¹, Violeta Todorescu¹, Ovidiu Potre¹, Miruna Sanfireag², Alexandru Brad², Hortensia Ionita¹

1.University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeş”, Timișoara

2.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 110 cases of AIHA observed in the our hematology clinic, over a period of 10 years (2004-2018). We present the clinical aspects of AIHA and evaluate the management of AIHA.

Results: There were 45 men and 67 women with a mean age of 48 years [21-78]. Regarding the medical history, 12 patients were with hipertension of whom 3 were receiving Methyldopa, 14 patients were diabetic, 10 had thyroid dysfunction and 20 had a history of autoimmune disease. The clinical aspects of discovery were an anemic syndrome in 82 of patients, mainly due to paleness and asthenia. Physical examination revealed icterus in 84 causes, splenomegaly in 49 causes, hepatomegaly in 16 cases, lymph node in 15 cases and fever in 30 cases. The blood tests revealed that anemia was normocytic in 45 cases and macrocytic in 63 cases. There were biological signs of hemolysis hyperbilirubinemia in 68 patients, high LDH rate in 77 patients. Direct Coombs test was positive for IgG in 77 cases, C₃ in 14 cases, IgG+C₃ in 19 cases. AIHA was idiopathic in 58 cases and secondary to lymphoproliferative disorders in 4 cases, autoimmune disorders in 25 cases, 3 cases were secondary to Methyldopa. The therapeutic consisted of transfusion in 65 cases and, the patients underwent a corticosteroid treatment in addition to folic acid therapy in 76 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 24 patients, anti-CD20 monoclonal antibody were prescribed in 8 patients, the splenectomy was performed in 24 patients and intravenous immunoglobulins in 14 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.

NON HODGKIN'S LYMPHOMA ASSOCIATED WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA. STUDY CASE.

Corina-Alina Ardelean¹, **Cristina Potre**², **O. Potre**², **Ema Borși**², **Miruna Samfireag**², **Hortensia Ioniță**², **Ioana Ioniță**²

¹ Spitalul Clinic Municipal de Urgenta Timisoara, Departamentul de Hematologie, Timisoara, Romania.

² Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babeș" Timisoara, Romania.

Introduction: Non-Hodgkin (NHL) lymphomas are tumors originating from lymphoid tissues, mainly lymph nodes. These tumors may result from chromosomal translocations, Infections, environmental factors, immunodeficiency and chronic inflammation. Clinical manifestations of NHL varies depending on the localization of the lymphomatous process, tumour growth rate. The function of the organ being compromised by the malignant process.

Clinical case: We present the case of a 81-year-old patient who presents himself in the hematology clinic in Timisoara in 07.2018, known in history with tubular- papillary gastric adenocarcinoma G2, prostate adenoma, diabetes mellitus treated with oral antidiabetics. At the

objective exam, it decelates skin and mucous membranes pale, without cutaneous mucous hemoragy-, with bilateral axillary adenopathies superficial palpable, splenomegaly (16 centimeters), obesity grade I, balanced cardio-respiratory, without signs of meningeal irritation. Biological investigations shows leukocytosis with Lymphocytosis (leukocytes: $31.410/\text{mm}^3$, lymphocytes: $27.940/\text{mm}^3$), hypochromic microcytic anemia, moderate form (Hemoglobin : 9.1 g/dl) that raise the suspicion of chronic lymphatic leukemia. Multiple investigations have been performed, including: 1 immunophenotype (peripheral blood analysis describes lymphocytes 81% with 74% B lymphocytes with immune zone immunophenotype, of which 41% with the Coexpression CD 5, respectively 2 Suction medullary coxal (conclusion: infiltrated medullary lymphocyte; Medullary iron absent); 3 Computer tomograph: Thorax + Abdomen + Pelvis + contrast substance that has revealed infracentimeters edges of limfadenopathy of Periaortocave. Based on the results, in 07.2018 it establishes the diagnosis of non Hodgkin's lymphoma stage IV marginal zone CD 20. In 09.2018, it is decided to initiate polychimiotherapy (PCT) type R-CVP (Rituximab + cyclophosphamide + Vincristin + Prednisone), associated gastric adenocarcinoma not presenting a contraindication, the patient performing VIII applications in the period 09.2018-03.2019. In 11.2018 the patient performs-computerized tomograph 4 regions + contrast substance after IV applications of PCT type R-CVP that shows multiple lymphadenopathy, the highest being 8 mm left axillary, also performed gastroscopy of revaluation resulting in a reduction of tumour formation compared to the previous examination of 5-6 cm;

Conclusions: At the ending of treatment, the patient performs PET/CT (05.2019) which does not reveal cervical, mediastinal, Hilar, pulmonary or inframezocolic lymphadenopathy metabolic active. The patient's development showed a favorable response sustained to R-CVP treatment. At the last revaluation (05.2019) biological investigations were in the parameters of Cvasinormal (leukocytes: $4.550/\text{mm}^3$; Lymphocytes: $1.280/\text{mm}^3$, Hb.: 12.6 g/dl), the patient would return for a new revaluation in September 2019. NHL is a complex disease; cautious evaluation of patient and proper investigations were needed for an accurate diagnosis; so, our patient received the treatment in an early stage.

AGE-RELATED CLINICAL FEATURES OF NON-HODGKIN LYMPHOMAS WITH PRIMARY LIMPH NODES INVOLVEMENT.

Veronica Feghiu, Maria Robu, Sanda Buruiană, Maria Popescu, Victor Tomacinschii, Cristina Dudnic, Dumitrița Urescu

Hematology discipline, Internal Medicine Department, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica of Moldova

Introduction. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is a group of malignant tumors that develop from lymphoid cells located extramedularly, that are non-homogeneous from the biologically, morphologically and clinically point of view and also have different prognosis and response to treatment. Clinical evolution differs not only due to the morphological type, but also dou to the primary location of NHL. One of the primary tumour localizations of NHL is abdominal lymph nodes. In children, the onset of NHL in abdominal lymph nodes is one of the most common primary localizations and constitutes up to 25.4-45.0%. In adults, the primary abdominal lymph

nodes involvement is about 7.6-8.2%. Early detection of NHL with primary abdominal lymph nodes involvement is difficult because of the lack of clinical symptoms due to the small sizes of the tumor. Diagnosis is usually established in advanced stages, when tumor size is big, which adversely affects treatment's outcome and prognosis.

Material and methods. We performed a retrospective study on a group consisting of 65 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphomas with primary abdominal lymph nodes involvement treated in the Hematology Department from the Institute of Oncology of Republic of Moldova, that were aged between 2 and 73 years. The study included 15 children, with an average age of 7 years and 53 adults, with an average age of 51 years.

Results: NHL with primary abdominal lymph nodes involvement developed more frequently in people from the age group 40-59 (50.8%) years old. With the same frequency, NHL with primary abdominal lymph nodes involvement were diagnosed in children and patients aged over 60 years old (23.1 and 23.1%, respectively), and rarely at the age of 19-39 (3.0%) years old. In all age groups, male patients predominated. In children and people aged between 19-39, only aggressive NHL were diagnosed, which also predominated in patients from the age group 40-59 years old. Indolent NHL were found in people over 40 years old (42.5%), predominantly in the age group over 60 years (53.9%). Independent of the NHL type and age, inguinal lymph nodes (50.0%) and mediastin (31.1%) were interested in the initial stages of the tumoral spreading process. There was a sequence in the extension of the tumoral process to the distal lymph nodes after the regional ones (71.4%) in most patients with indolent NHL. This sequence was more rarely seen in aggressive NHL (35.1%). Extranodal metastases were observed in 52 patients that were followed up until stage IV. Central nervous system (CNS) determinations (100%) were commonly diagnosed in children. In adults, metastases were more frequent in the liver (80.0%) and spleen (64.4%). In people over 40 years old, also bone marrow (48.8%) involvement developed, but only in indolent NHL. Taking into account the frequent CNS determinations in children, it is necessary to include measures to prevent central nervous system's involvement in the treatment program.

Conclusions: The highlighted clinical particularities will contribute to personalized optimization of therapy and behavior during dispensarization of patients with non-Hodgkin's lymphoma with primary abdominal lymph nodes involvement.

SURVIVAL RATE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA.

Ema Borși^{1 2}, Cristina Potre^{1 2}, O. Potre^{1 2}, Miruna Samfireag^{1 2}, Oana Sarău², Larisa David², Alina Ilie², A. Grozăvescu², Ioana Ioniță^{1 2}, Hortensia Ioniță^{1 2}

¹University of Medicine and Pharmacy "Victor Babes", Timișoara, România

²Department of Hematology, Clinical Emergency Municipal Hospital, Timișoara.

Introduction: Therapeutic advances in recent years have resulted in significantly improved outcomes for MM patients. However, in worldwide routine clinical practice, there is no standard of therapy in the management of newly diagnosed or relapsed/refractory MM. Understanding availability and effectiveness of treatment regimens is essential.

Materials and Methods: In this study were included 107 patients diagnosed with MM, between January 2016-June 2019. The purpose of the study was to evaluate the survival rate to treatment in patients with MM. This specified first analysis was focused on regional treatment patterns.

Results: Median age was 63 years (range 42–77) , were diagnosed during blood tests/radiological exams; other common reasons for patients were bone pain (37%), weakness/fatigue/anemia (16%), and kidney problems (8%). Survival averages during therapy with line 1/2/3 were 43.4 / 35.6 / 18.3 months. Overall, triplet regimens dominated over doublets (53% vs 24%) Bortezomib was most commonly used (68%). Lenalidomide/Thalidomide-based therapy was preferred at relapse (32%). Patients have received a median of 2 prior therapies. 50% of patients, who received a proteasome inhibitor (PI) at 1st line, received a PI-based regimen again at 2nd line. 32% of patients received an immunomodulatory drug at 2nd line.

Conclusions: There is no standard treatment due to differences in availability of drugs. Our data confirms the use of PI and immunomodulatory drugs as the basis of MM therapy, thus dominating bortezomib and lenalidomide / thalidomide treatment. New-generation agents are used less frequently and mostly in later lines of therapy, but with improved survival of MM patients.

COMPLICATIONS SPECTRUM IN PATIENTS WITH HAEMOPHILLIA.

Cristina Dudnic, Maria Robu, Victor Tomacinschii, Veronica Feghiu, Dumitrița Urescu
Hematology discipline, Internal Medicine Department, State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica of Moldova

Introduction: Hemophilia is a genetically determined condition characterized by the diminished quantitative synthesis of one of the plasma factors: F VIII (haemophilia A) or F IX (hemophilia B). Haemophilia treatment has a remarkable evolution. In recent years, advances in protein purification, protein biochemistry, donor screening, viral inactivation, gene sequencing, gene cloning, and recombinant protein production have greatly reduced the complications caused by the disease, improving life's quality of patients with haemophilia.

Material and methods: We performed a retrospective clinical study on a group consisting of 106 patients with haemophilia aged between 18 and 73 years, with an average age of 37 years old, which are registered in the Oncology Institute of Republic of Moldova. We studied the clinical aspects, the treatment methods applied to patients and the complications that occurred.

Results: Most patients (90 out of 106 – 85,0 %) had haemophilia A and only 16 (15,0%) of them- hemophilia B. Haemophilia A was more frequently diagnosed in severe forms (55.6%), and in case of hemophilia B patients, moderate and mild (56.2%) forms prevailed, mostly the mild ones (43.7%). Whatever of the form of haemophilia, people aged 18-30 years (38.7%) prevailed, followed by the age group 31-40 years old (20.7%) and very rarely involved persons over 50 years old (12.3%). Based on these data, it can be seen that the life span of patients with haemophilia is low, very few of them have reached and exceeded the age of 50 years old (12.3%), especially 70 years old (1.9%). Complications occurred in 86 out of 106 patients (81.1%). Analysis of complications, showed that their spectrum was varied. There have been reports of complications caused by the evolution and manifestations of haemophilia and as a

result of transfusion therapy. A lot of complications were caused by hemorrhagic episodes (72,1%), most of them were arthropathies (66,3%). As a result of the complications, in 7 cases, surgical treatment (synovectomy-1, arthroplasty-2, ailoplasty-1, endoprosthesis-3) was performed. Post-transfusion complications (27.0%) have also developed quite often, such as viral hepatitis B and C. These complications have been found predominantly in people over 30 years old, who had received transfusion therapy.

Conclusions: Since the introduction of prophylactic therapy, the haemophilia treatment progress is noticeable. It prevents life-threatening hemorrhagic accidents, reduces hospitalizations, avoids complications that can lead to disability, ensures a favorable quality of life, having that way a significant socio-economic impact.

NEGATIVE PROGNOSTIC FACTORS WITH THERAPEUTICAL IMPLICATIONS IN AGGRESSIVE NON HODGKIN LYMPHOMAS.

Ilie Alina-Maria², Oros D.^{1,2}, Calamar-Popovici Despina^{1,2}, Borsi Ema-Cristina^{1,2}, David Larisa-Marina², Sarau Oana-Silvana², Theodosiou M.^{1,2}, Ionita Hortensia^{1,2}, Ionita Ioana^{1,2}

1. *Universitatea de Medicina și Farmacie "Victor Babes" Timisoara, Romania.*

2. *Spitalul Clinic Municipal de Urgenta Timisoara, Romania.*

Non Hodgkin's lymphomas are part of a heterogeneous group of haematological neoplasms characterized by malignant proliferation of B or T lymphocytes and are divided into indolent lymphomas and aggressive / very aggressive lymphomas.

Aggressive non-Hodgkin's lymphoma is characterized by the rapidity of neoplastic cell division, requiring immediate treatment.

The main objective is to personalize the chemotherapeutic treatment, depending on the favorable and unfavorable prognostic factors as well as the prevention of the complications of the disease.

Material and methods

Although chemotherapy is to be chosen in accordance with national and international protocols, adverse prognostic factors play an essential role in response to treatment, progression and survival of patients, representing the histopathological and immunohistochemical subtype, Ki67, BCL2, patient age (over 60 years), advanced disease conditions and the presence of massive adenopathy (Bulky), personal pathological history of the patient (associated cardiovascular, pulmonary, nephrologic, gastrointestinal diseases), VSH > 50mm / h, increased LDH and presence or predisposition to infection.

Results

Of the 30 patients that were analyzed, it was found that 60% achieved complete remission, 15% partial remission, 10% progressive disease and 15% died during chemotherapy treatment.

Conclusions

Patients diagnosed with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma get complete remission when taking into account the presence of favorable prognostic factors and those with unfavorable prognostic.

CLINICAL AND BIOLOGICAL IMPLICATIONS IN THE EVOLUTION AND PROGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA.

Larisa-Marina David², Oana-Silvana Sarau², Alina-Maria Ilie², M. Theodosiou², V. David², D. Oros^{1,2}, Ema Borsi^{1,2}, Despina Calamar-Popovici^{1,2}, Ioana Ioniță^{1,2}

1. *University of Medicine and Pharmacy Victor Babeș Timișoara*

2. *Department of Hematology, Clinical Municipal Hospital Timișoara, România*

Introduction: Multiple myeloma, named also Kahler Disease, is a heterogenous hematologic malignancy involving the proliferation of plasma cells of undiscerned origin. In recent years multiple therapeutical options were put into clinical practice, achieving an easier control over the management of the disease. The objective of this study is to determine the clinical and biological implications in choosing the polichiomitherapic treatment and the prophylactic treatment of complications that may arise in the evolution and survival of multiple myeloma patients.

Materials and method: We did a retrospective study on a group of 35 patients diagnosed with Multiple myeloma, age between 42 and 78 years old, hospitalized at the Department of Hematology Timisoara between January 2017 and June 2019. We monitored the diagnostically relevant clinical parameters : bone pain, urinary symptoms (anuria, oliguria, dysuria) and biological parameters: increased creatinine value, seric calcium, beta 2 mycroglobulin and the presence of osteolytic lesions.

Results: Increased beta 2 mycroglobulin value at 86% of the patients associated with kidney failure at 43% of the patients correlated with shortened survival rate. We also observed that 76% of the patients had bone pain and osteolytic lesions.

Conclusions: The clinical and biological findings play an essential role in the evolution and prognostic of patients with Multiple myeloma, as well as in choosing the right therapeutic options. Our patients require long term follow up, so as to observe any clinical or paraclinical modifications.

MULTIPLE MYELOMA PATIENTS TREATED WITH CARFILZOMIB. A SINGLE CENTER EXPERIENCE.

Miruna Samfireag¹, Cristina Potre¹, O. Potre¹, Ema Borși¹, Monica Pescaru^{1,3}, Aura Hanci², Corina Ardelean², Hortensia Ioniță¹, Ioana Ioniță¹

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

2 *Department of Hematology, Clinical Emergency Municipal Hospital, Timisoara, Romania*

3 *Hematology Clinic, Vårnamo, Sweden*

Introduction: Multiple myeloma (MM), being known as the second most common hematologic malignancy, is above all a disease that affects aged patients, mostly men and is defined by the

neoplastic proliferation of a single clone of plasma cells. Carfilzomib is a tetrapeptide epoxyketone proteasome inhibitor, approved by the Food and Drug Administration in 07.2012, administered in combination with lenalidomide and dexamethasone or just dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who have received at least one prior therapy. This study was performed in order to evaluate the safety and efficacy of this therapy used in patients treated in the Hematology Department from Timișoara.

Material and methods: We evaluated retrospectively nine adult patients in this study, treated with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone respectively just with carfilzomib and dexamethasone between January 2018 and June 2019 – some of the patients are still following this line of therapy at the moment of speaking.

Results: Four (44, 4%) of the patients were female and five (55, 6%) of them were male. The median age was 59 years. The median number of prior treatment lines was 2 (1-3). All of the patients followed bortezomib-based therapy as initial treatment. The most common hematological adverse events were anemia, neutropenia and thrombocytopenia, fatigue and asthenia being the most common non hematological adverse events. This study is still an ongoing one – as treatment response, we may say that six patients are treated at the moment with carfilzomib, two patients died because of respiratory tract infections and one of them has currently discontinued treatment due to lack of response.

Conclusions: Even though we analyzed a small number of patients treated with carfilzomib, the final aim should be represented by an equity involving efficacy, safety, toxicity and cost.

THE EXPERIENCE OF TIMIȘOARA HEMATOLOGY CLINIC IN THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA.

Oana-Silvana Sarau 2, Larisa David 2, Alina-Maria Ilie 2, M. Theodosiou 2, Despina Calamar-Popovici 1,2, D. Oroș 1,2, Ema Borsi 1,2, Ioana Ionita 1,2

1. Victor Babeș University of Medicine and Pharmacy Timișoara

2. Department of Hematology, Municipal Emergency Clinical Hospital Timișoara

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia is the malignant proliferation and accumulation of a lymphocyte clone (originally in the bone marrow and in the blood, subsequently in lymph nodes, liver, spleen and other organs) apparently mature but immunologically incompetent. The disease is characterized by poor cellular immunity (by disease itself and by treatment), increased risk of developing infections, the occurrence of autoimmune phenomena and an increased incidence of development of secondary malignancy.

The aim of the paper is to evaluate the experience of the Timișoara Hematology Clinic in the treatment of autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia.

Material and methods: A retrospective study was performed on patients who had chronic lymphocytic leukemia, regardless of the stage of illness (Rai / Binet classification), age, gender or treatment followed and who were also diagnosed with hemolytic autoimmune anemia, at the

Hematology Clinic Timișoara during the period 01.01.2017-30.06.2019. The diagnosis was based on the CBC, the Coombs direct and indirect test.

Results: 157 patients were enrolled in the study. The average age was 60 years. Of the total number of cases, 15 patients were diagnosed with autoimmune hemolytic anemia (9.5%). We note that all cases were present in patients with chronic lymphocytic leukemia B stage C phenotype and were treated by corticotherapy and immunoglobulins associated with CER transfusions.

Conclusions: Patients with chronic lymphocytic leukemia have an increased risk of developing an autoimmune hemolytic anemia. Genetic susceptibility, immune anomalies, treatment followed, and advanced age are risk factors for the development of autoimmune hemolytic anemia. Patients require regular long-term follow-up to identify an evolutionary clinical or paraclinical change.

DARATUMUMAB – OPPORTUNITY IN SURVIVAL OF A PACIENT WITH RELAPSED / REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA – CASE PRESENTATION.

Aura Hanci¹, M. Pascari¹, Mihaela Delamarian¹, O. Potre^{1, 2}, Cristina Potre^{1, 2}, Miruna Samfireag¹, A. Grozăvescu^{1, 2}, Ioana Ioniță^{1, 2}, Hortensia Ioniță^{1, 2}

¹Hematology Department, Clinical Emergency Municipal Hospital Timisoara, Romania

² “Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania

Introduction: Multiple Myeloma is a neoplasia of the B lymphocyte line, characterized by uncontrolled proliferation of a plasma cell clone, with their accumulation in the hematopoietic bone marrow and overproduction of a monoclonal protein, which can be identified at an electrophoretic level.

Clinical case: We present the case of a 65 years old patient T. V, diagnosed with Multiple Myeloma IgG type with kappa light chains stage II refractory to treatment since 06.2018. The patient is known, from her medical history with important cardiac complications, and is admitted in the Thoracic Surgery Clinic in 06.2018 with a CT - documented sternal tumor. The thoracic CT examination reveals an osteolytic process of sternal body, ovalar - lobulated of 110 /64 / 59 mm, from Sternebra 1 to the xifoid appendix. The proliferative tumor cambers anterior subcutaneously and extends posterior intraaortic, extrafascial in the anterior mediastinum, being in contact with the wall of the ascending aorta and the right cardiac cavities. 06.06.18 Coxal Bone Marrow Aspirate: medullary plasma cell infiltration (approx. 55% of bone marrow cells). Reevaluation of sternal tumor biopsy: histopathological aspect in the usual staining pleads for infiltrative / proliferative plasmocytoid tumor (need to discuss about multiple myeloma / plasmocytoma), needs to be integrated in clinical, imaging and biological context. Whole Body MRI: voluminous tissue tumor (96 / 63mm) visualized in the sternal body, which breaks the cortical zone of the bone - macro lesion in the context of the underlying disease; multiple lumped nodular tissue lesions visualized at the sternal body and manubrium; diffuse infiltration, "salt and

pepper" - like (micronodular lesions with a tendency to confluence), in the context of the underlying disease, visualized at the entire skeleton examined with the presence of several nodular bone lesions localized as following: neurocranium level - nodular lesion (15mm) parietal on the right, vertebral body of T9, with consecutive compression of the upper vertebral plateau, vertebral body of T10 and the right lamina, with minimal intracanalary invasion and vertebral compression up to 50%, consecutive intracanalary spinal protrusion, which also marks the medullary cord; minimal plot compression, upper vertebral plateaus T4, T7, L2 and L3, without intracanalary vertebral protrusion; circumferential discal debords L4 - L5 and L5 - S1; lower cortical area cyst on left kidney (7cm). Initiation of chemotherapy – taking into consideration all investigations the patient is diagnosed with Multiple Myeloma IgG type with Kappa light chains and it is initiated chemotherapy treatment VCD type, with subcutaneous Bortezomib 2.4 mg, Cyclophosphamide, Dexamethasone - 5 cycles, well tolerated. Evaluation after 5 cycles - 27.08.18: Coxal Bone Marrow Aspirate: Medullary plasma cells infiltrate about 96% on the samples examined; trilinear medular hypoplasia; consistent appearance with a multiple myeloma requiring therapy. Line 2 Treatment - because of the lack of response to the previous therapeutic regimen, it is decided to initiate chemotherapy type VAD in 09.2018, for 6 cycles without obtaining remission. Subsequently, the patient is directed to radiotherapy - does radiotherapy sessions for sternal body plasmocytoma. 15.04.2019 Coxal Bone Marrow Aspirate: medullary plasma cells infiltration (approx. 36% of bone marrow cells - in certain areas the percentage may be increased). The 3rd line of chemotherapy treatment – due to the lack of response to all previous regimens, it is decided to initiate treatment with Darzalex + Lenalidomide + Dexamethasone in 17.04.2019, well tolerated. The patient has done so far 9 Darzalex applications.

MULTIPLE MYELOMA WITH PRIMARY AMILOIDOSIS RESISTANT TO TREATMENT – CASE PRESENTATION.

A. Grozăvescu^{1, 2}, Maria Iordache^{1, 2}, Aura Hanci², O. Potre^{1, 2}, Cristina Potre^{1, 2}, Ema Borși^{1, 2}, Ioana Ioniță^{1, 2}, Hortensia Ioniță^{1, 2}

¹*”Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, România*

²*Hematology Department, Clinical Emergency Municipal Hospital Timișoara, România*

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a malignant hemopathy characterized by the proliferation of a single clonal plasma cell, causing organ dysfunction, bone pain or fracture, renal failure, predisposition to infection, anemia, hypercalcemia, coagulation abnormalities, neurological symptoms and hyperviscosity events. It is the second most common hematological neoplasm, usually diagnosed in middle-aged and elderly patients, being more common in males than females, with an annual incidence of approximately 4.5 per 100,000 people.

Case presentation: A 63-year-old patient, who presented in 05.2017 with a lingual interstitial tumor that revealed, at biopsy, a Kappa light chain systemic primary amyloidosis (AL) with

multivisceral affection (heart, kidneys, joints, digestive tract, subcutaneous tissue), was diagnosed in 07.2017 with MM on the following criteria: complete blood count (anemia, red cells taking on the appearance of a stack of coins on the peripheral blood smear), objective examination (influenced general condition, sclero – tegumentary pallor, asthenia, adynamia, macroglossia, amyloid deposition on the abdominal wall and upper thigh), serum immunofixation electrophoresis (immunofixation did not reveal the presence of any abnormality), sternal (BMA) bone marrow aspiration (83% medullary plasma cells), mild urinary free Kappa light chains (2370 mg / L), β - 2 - microglobulin (3.04 mg / dL), Whole Body MRI (6 - 8 mm bone lesions at the level of the pelvic bones, humerus, ribs, sternum; pronounced tissue with a fat tissue - like signal, with multiple internal trails on the abdominal wall and bilateral thigh roots - possibly amyloidosis.). According to the International Staging System (ISS) it was staged class II B and in 08.2017 was initiated specific treatment with Bortezomib + Dexamethasone, 6 cycles, finalized in 01.2018. At the end of the treatment, BMA, mild free urinary light chains and skull plus basin radiographs were repeated, which revealed a lack of therapeutic response and a progressive amyloid deposit. The patient was reevaluated according to Salmon - Durie criteria in Class III B and during 02.2018 - 06.2018 the patient followed 4 cycles of C - VAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone). BMA and mild free urinary light chains revealed a stable disease and a stable amyloid deposit. From 07.2018 to 01.2019, 8 cycles of Carfilzomib + Dexamethasone + Cyclophosphamide were administered to the patient. At the end of the 8 cycles, BMA, mild free urinary light chains and Whole Body MRI (imaging aspect improved in comparison with the 07.2017 examination) revealed a partial remission and a diminution of amyloid deposition. From 02.2019 the patient is treated with Lenalidomide + Carfilzomib + Dexamethasone and after 3 cycles of treatment, the coxal BMA and the mild free urinary light chains were repeated, where a significant decrease in the medullary plasma platelets was found (from 83% at diagnosis to 4%) and a decrease in mild free urinary light chains (from 2370 mg / L at diagnosis to 127 mg / L).

Conclusion: Although the patient initially had a refractory disease to the administered treatment, by adding Lenalidomide, it was noted that a therapeutic response was achieved by lowering the medullary percentage of plasma cells and diminishing the amyloid deposit.

FUNCTIONAL ALTERATIONS OF THE CLASSICAL COMPLEMENT PATHWAY IN CRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS.

A. Braester^{1,2}, M. Barhoum^{1,2}, R. Michelis¹

¹Galilee Medical Center, Hematology Institute, ²Azrieli Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Israel

Introduction: The therapeutic monoclonal antibodies used for CLL treatment mediate anti-tumor effects through several mechanisms: complement-mediated cytotoxicity (CDC), antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), and phagocytosis. The efficacy of the CDC thus depends on the expression level of the targeted antigen on B-cells, the integrity of apoptotic cascades within tumor cells, the functional capacity of effector cells, and the availability and activity of the complement system. Most CLL patients have decreased levels of one complement protein or more. Moreover, abnormalities in the pattern of complement C5 were also found, in 40% of the CLL patients. The presence of abnormal C5 was associated with a decreased activity

of the complement classical pathway (CP), significant increase in the baseline levels of complement activation markers, and additional complement irregularities, which have not been described previously, and suggest a potential constant/chronic CP activation. Our goal was to study the structures of circulating complement components, focusing mainly on C5, and to characterize complement activity, and potential complement activators in CLL patients with abnormal vs. normal C5

Methods: Blood samples were collected from 40 naïve CLL patients and 10 normal controls (NC). Biochemical and haematological parameters and CLL staging were recorded. C5 was studied by Western blot analysis and patients were assigned to two groups according to the normal or abnormal appearance of C5. Activity of the CP and alternative pathway (AP) was followed by the levels of the terminal product of complement activation, C5b-9. To study constant/chronic complement activation in the patients, the presence of high molecular weight (HMW) protein complexes, such as IgM or hexameric-IgG, as potential CP activators, was assessed by sera fractionation (gel-filtration chromatography), followed by complement activation with the obtained HMW, albumin, and low molecular weight (LMW) fractions. The levels of IgM were measured. All data were associated with the presence of abnormal vs. normal C5.

Results: Complement activity analysis revealed higher basal levels of C5b-9 in the CLL patients with abnormal C5 (4275 ± 720 S.E.M. ng/ml) compared with both NC (652 ± 130 S.E.M. ng/ml) and with CLL patients presenting normal C5 (2393 ± 624 S.E.M. ng/ml). The baseline levels of another complement activity marker, C5a, were similarly increased in patients with abnormal C5. The CP activity was inversely related to C5 appearance, so that CP activity in the CLL patients with abnormal C5 pattern was significantly lower ($p=0.002$) compared with the activation observed in NC and CLL patients with normal C5 pattern. Activity of the AP was similar in all subjects' groups. In agreement, the high baseline levels of complement activation markers showed a negative and significant correlation with activity of the CP, supporting a potential chronic activation of the CP. The abnormal C5 was identified as a complex of immunoglobulin with C5a (Ig-C5a). The data on complement activation by the HMW fraction indicated the presence of HMW proteins, which are not IgM, as the complement activating factor in CLL patients with increased Ig-C5a. The identity of the HMW proteins as IgG-aggregates was confirmed by affinity binding assays and in Western blot analysis.

Conclusions: The data indicate a possible link between the activation potential of the complement system in CLL patients and the presence of an Ig-C5a complex. In patients with increased Ig-C5a, the observed differences in complement activation via the classical and alternative pathways may indicate disturbance in the CP activity due to chronic activation and exhaustion. The exact mechanisms by which Ig-C5a distracts the CP activity need further clarification. Moreover, the association between Ig-C5a presence and disturbed complement activity bears a potential to develop a prognostic tool which will assist in identifying a sub-group of CLL patients with impaired complement activity, that are likely to be less responsive to immunotherapy treatments due to compromised CDC. As part of the precision medicine approach, CDC and immunotherapy outcomes may be improved in this specific subgroup of CLL patients by various means.

HEMOPHILIA A SEVERE FORM WITH INHIBITORS – A THERAPEUTICAL CHALLENGE – CASE PRESENTATION.**Claudia Păvăleanu¹, Florica Ghilezan¹, Ioana Ioniță^{1,2}, Hortensia Ioniță^{1,2}**¹*Hematology Department, Clinical Emergency Municipal Hospital Timisoara, Romania*²*“Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania*

Introduction: Hemophilia is the most common congenital coagulopathy and is the result of coagulation factor VIII deficiency. It is an X-linked disorder with homozygous recessive transmission affecting only male sex. Prophylactic administration of a factor VIII concentrate is the standard treatment. One of the main complications of hemophilia treatment is the formation of inhibiting antibodies that inactivate FVIII.

Case presentation: A 29-year-old male patient without family history is diagnosed with severe hemophilia from 9 months of age, following a suboccipital hematoma, as well as prolonged bleeding and post-injection hematomas. Laboratory analyzes showed factor VIII = 0.2%, APPT: 70 seconds. The patient has a history of: epistaxis, hematomas and multiple bruises due to minor traumas, haemarthroses transformed into chronic arthropathies, chronic osteomyelitis, and hematoma superinfected in the lower limbs, requiring progressive amputations. The treatment followed with blood-derived products and subsequently FVIII-concentrate. At 7 years of treatment initiation, he developed anti-FVIII antibodies in increased titer: 456UB. There was no treatment to induce immune tolerance. It was included in the study on the administration of rFVIIa bypassing agents. Evolving had recurrent haemarthrosis and macroscopic hematuria following substitution treatment with Novoseven and Feiba. Since November 2018, it has been included in a study on the administration of Emicizumabum subcutaneous. There has been an improvement in overall condition with minimal hemorrhagic episodes.

PROGNOSTIC VALUE OF NUMBER OF GENIC COPIES ASSESSED WITH MLPA TECHNIQUE ON ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS**Titieanu Amalia², Dragos Mihaiela Loredana² Iovu Dumitru², Minciuna Cosmin², Ivanov Iuliu², Antohe Ion^{1,2}, Danaïla Catalin^{1,2}, Angela Dascalescu^{1,2}**¹*University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa” Iași, Romania*²*Regional Institute of Oncology Iași, Romania*

Acute Lymphoblastic Leukemia represents a more rare hematological malignancy on adult population compared to children but with poorer survival rate of approximately 40% at 5 years. There are a lot of prognostic factors regarding ALL: age, clinical presentation, WBC count, chromosomal abnormalities, therapeutic results.

MLPA technique is used to assess the number of copies of IKAROS genes *family zinc finger 1* (IKZF1), PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A/2B, CRLF2.

The goal of our study is to identify a link between number of copies of these genes and prognosis of adult ALL patients.

Material and method: We evaluated 17 patients diagnosed with ALL at Hematology Department of Regional Institute of Oncology Iasi between 2017 and 2018. We performed DNA extraction following MLPA protocol. Statistical data analysis was assessed with IBM SPSS version 20.

Results: We identified genic abnormalities at 12 of 17 patients. 64,8% presented with deletions and 41.18% duplications. The most frequent deletion was CDKN2A/2B (35,20 %), followed by IKZF1 (23,50%), PAX5 (17,64), RB1 (11,70%), ETV6 and JAK2 (5,88%). 23.52% of patients present at least 2 deletions.

Conclusions: The type and proportion of number of genes copies were similar with results previous published. Certain proportion of genes copies can be used for prognostic purpose in ALL patients.

Key words : Acute lymphoblastic leukemia, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

AGGRESSIVE FORM OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA - CASE PRESENTATION.

Dana Tutunaru, Nicoleta Maricica Maftai, Carmina Liana Muşat, Silvia Robu , Aurel Nechita

Faculty of Medicine and Pharmacy, "Dunărea de Jos" University of Galaţi

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a chronic lymphoproliferative syndrome characterized by clonal proliferation and accumulation of lymphocytes with a relatively mature morphological appearance, but with an immature function that, over time, evolves with lymphocyte infiltration in different territories. It is the most common form of leukemia in adults, the incidence being 30 cases /100,000 inhabitants/year between the age of 50 and 80 years with the predominance in the male sex.

Material and method: This study present the case of an 80-year-old patient diagnosed with LLC, with lymphocyte infiltration in the liver, spleen, latero-cervical lymph nodes (the adenopathies are described as mobile, soft, painless). The study data were obtained from thorough anamnesia, the clinical examination of the patient and from the paraclinical examinations (blood tests, medullogram, imaging examinations).

Results: Following the correlation of the clinical and paraclinical data, the diagnosis of chronic lymphoproliferative syndrome type 4 can be sustained with chronic lymphocytic leukemia (LLC with dislocation of the erythrocyte, megakaryocyte and granulocyte series).

Conclusions: The disorganized way of life, the excessive consumption of alcohol, the non-compliance with the treatment have led to the worsening of the state of health over time, which makes the survival perspective reduced.

Keywords: lymphocytosis, leukostasis, adenopathy, hepato-splenomegaly, thrombocytopenia

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA ASSOCIATED WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA – A CASE REPORT.**Andreea Parpală, Camelia Dobreă, Mihaela Dragomir, Leny Caban***Fundeni Clinical Institute, Bucharest*

Myeloproliferative neoplasms are associated with lymphoproliferative diseases following the administration of cytotoxic drugs or exposure to radiation, but are rare prior to therapy.

The evolution of such cases is generally characterized by the suppression of one of the two conditions, and the lymphoproliferative disease generally prevails.

In particular, essential thrombocythemia (ET) and malignant lymphoma rarely coexist in the same patient (only a few cases in the literature).

The case of a 56-year-old man who was diagnosed with mantle cell lymphoma and essential thrombocythemia outside of any previous therapy is presented. Lymphoproliferative disease dominated the clinical picture for which specific treatment was administered (R-CHOP); the clinical evolution was favorable; for the moderate residual thrombocytosis, aspirin was subsequently administered.

STRONGYLOIDIASIS – AN UNDERESTIMATED CAUSE OF EOSINOPHILIA.**Andreea Parpală, Oglan Paul Dan, Didona Vasilache, Leny Caban***Fundeni Clinical Institute*

Eosinophilia occurs in a wide variety of situations such as: parasitic infections, allergic disorders, autoimmune diseases, malignancies (hematological and non-hematological), etc.

Strongyloides stercoralis infection is particularly a cause of secondary hypereosinophilia with an underestimated prevalence due to difficulty in detection.

We present the case of a 68-year-old woman with peripheral hypereosinophilia (~2500/mm³ on multiple determinations), who is in evidence of the allergy service for 7 years for spontaneous chronic urticaria and segmental facial angioedema. During this period she was treated chronically with variable doses of antiallergic and cortisone depending on the exacerbations of the symptoms.

Cultures from the stool sample revealed the presence of larvae of *Strongyloides stercoralis*.

MANTLE CELL LYMPHOMA – IBRUTINIB TREATMENT RESPONSE – SINGLE CENTER EXPERIENCE**Andra Alina Tomescu¹, Ana Enache¹, Mariana Vasiliță¹, Daniel Coriu^{1,2}, Iulia Ursuleac^{1,2}**

1- Fundeni Clinical Institute, Department of Hematology

2- University of Medicine Carol Davila Bucharest

Background Mantle cell lymphoma (MCL) is a distinct subtype of nonHodgkin lymphoma (NHL), accounting <10% of lymphoma cases. The median age at diagnosis is 68 years old; the majority of patients usually present at diagnosis with advanced disease, leading to a challenging treatment. Immuno-chemotherapy is still the first line treatment option, though the relapses being frequent, the new therapeutic agents have been introduced. Ibrutinib (bruton kinase inhibitor) is currently approved for relapsed/refractory MCL as single oral therapeutical agent, at a fixed dose of 560 mg daily.

The objective of our study was to observe the evolution of MCL patients treated with Ibrutinib, their response to therapy and the adverse events that appeared.

Material and method Retrospective, clinico-epidemiological study of relapsed/refractory MCL patients treated with Ibrutinib in Hematology Department of Fundeni Clinical Institute.

Results Patients with relapsed/refractory MCL treated with Ibrutinib have been observed. We made a repartition by gender and age. We presented the number of anterior therapeutic lines, the free treatment period before Ibrutinib therapy was introduced, the therapy duration and the adverse events that appeared. These results were compared to previous studies in the literature.

Conclusions Ibrutinib is a good option for patients with relapsed or refractory MCL that have been treated with at least one therapeutical line. The safety profile is acceptable; the majority of adverse events can be easily manageable. The infections are the most frequent adverse events, so the patients with risk factors (age, comorbidities, number of anterior therapeutical lines) should be closely monitored.

CARDIAC INVOLVEMENT AND THROMBOTIC COMPLICATIONS SECONDARY TO HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: CASE REPORT.

Mihaela Cîrstea¹, Ioana Alexandra Gheorghiu², Didona Vasilache², Camelia Dobrea^{1,2}, Bianca Masgras³, Aura Popa³, Daniel Coriu^{1,2}

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

2. Centre of Hematology and Bone Marrow Transplant, "Fundeni" Clinical Institute

3. Institute for Cardiovascular Diseases C. C. Iliescu

Introduction: Hypereosinophilic syndromes (HES) represents a heterogeneous group of uncommon disorders characterized by marked peripheral eosinophilia and systemic organ manifestations. Several subtypes were described: myeloproliferative variant HES, lymphocytic variant, familial eosinophilia; undefined HES; overlap HES and associated eosinophilia (inflammatory bowel disease, sarcoidosis).

Case presentation: We present the case of a 41-year-old patient admitted in the Department of Cardiology in March 2015 due to progressive dyspnea, bilateral pain in lower limbs, left intermittent claudication at 100m. At angioCT subacute lower limb ischemia was diagnosed. The ECG identified sinus rhythm and major right bundle branch block. A transthoracic echocardiography revealed: dilated left ventricle with significant global dysfunction (FEVS

30%), moderate global systolic dysfunction, severe tricuspid and aortic regurgitation. Chest-abdominal computer tomography identified the presence of thrombotic lesions in terminal abdominal aorta, the right common iliac artery, with minimal extension on left common iliac artery and branches of the upper mesenteric artery. The complete blood count showed leukocytosis (WBC 11,320/mm³) with 50% eosinophils (5.720/mm³). Emergency treatment with corticosteroids and anticoagulant was initiated. The patient was transferred in April 2015 to the Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation Fundeni Clinical Institute. Physical examination identified hepatosplenomegaly. The complete blood count showed leukocytosis with 40% eosinophils (WBC 69,000 / mm³ with eosinophils 27,000 / mm³). Aspirate and bone marrow biopsy revealed hypercellularity with eosinophilia (20%) in all stages of maturation. The molecular biology tests was positive for FGFL1 PDGFRA mutation. It was classified as myeloproliferative hypereosinophilic syndrome with FIP1L1-PDGFRA positive. The patient continued therapy with corticosteroids, Imatinib and anticoagulants with favorable evolution and achieved haematological remission.

Conclusions: Cardiac involvement and thrombotic complications in hypereosinophilic syndrome are major causes of morbidity and mortality that require rapid initiation of corticosteroid therapy, Imatinib, anticoagulant to prevent the irreversible cardiac lesions and sequelae of thromboembolic events.

COMPLEX KARYOTYPE IN MYELODISPLAZIC SYNDROME: ROLE IN DIAGNOSIS AND PROGNOSTIC EVALUATION - CASE RAPORT

Doina Guzun¹, Sorina Badelita¹, D. Coriu^{1,2}, Anca Colita^{1,2}, Cerasela Jordan^{1,2}

¹ Department of Hematology – Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

² University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila”, Bucharest, Romania

Keywords: Myelodysplastic syndrome, complex karyotype

Background: Complex karyotype (CK) plays an important role in classification of cytogenetic risk of hematologic malignancies as it is associated with poor prognosis. It has an essential role in assessing the diagnosis and prognosis of patients with haematological malignancies, including: myelodysplastic syndrome (MDS), acute myeloid leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), chronic lymphocytic leukemia (CLL), and multiple myeloma (MM).

By definition, the complex karyotype refers to the presence of at least 3 independent cytogenetic abnormalities. Also, an important role in the evaluation of a complex cytogenetic events have the complementary techniques like fluorescence in situ hybridization (FISH).

Case report: We hereby report the case of 71-year-old male patient, diagnosed in 1992 with Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) stage I without specific treatment since 1992. Currently the patient presents a weight loss of approximately 20kg, progressive physical asthenia and chronic constipation. At the hospitalization in July 2019, based on the investigations carried out, the diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) is considered.

The cytogenetic examination reveals a complex karyotype with the involvement of chromosomes 1, 7, 8 and 14. Besides cytogenetic exam, additional investigations were performed using fluorescence in situ hybridization (FISH).

Conclusion: Long term evolution of patients with hematological malignancies could lead to chromosomal instability which in turn can cause more aggressive disease, in case of this patient being MDS.

CLINICAL FUNCTIONAL AND ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF JOINT STATUS IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH HAEMOPHILIA IN ROMANIA – ASPIRE RETROSPECTIVE STUDY I.

Adina Traila¹, Emilia Ursu², Simona Cerbu³, Ioana Malita¹, Mihaela Dutescu¹, Jenel Marian Patrascu³, Oana Clevet¹, Andreea Pascalau², Diana Neagu², Daniel Andrei⁴, Margit Serban²

1. Medical Centre for evaluation, therapy, medical education and rehabilitation of children and young adults, European Haemophilia Treatment Centre

2. Children Emergency Hospital „Louis Turcanu” Timisoara, European Haemophilia Treatment Centre

3. University of Medicine and Pharmacy „V.Babes” Timisoara

4. Romanian Haemophilia Association

Introduction. Joint disease is the main expression of haemophilia with inadequate replacement therapy. Under-use, mis-use, delayed-use of substitution with coagulation factors are responsible for functional and structural impairments of joints with debilitating and handicapping consequences.

Objective. In our real-life of under-consumption of dedicated treatment resources for haemophilia, we aimed at conducting, in frame of our Aspire project, a retrospective survey over 6 months integrated with a cross-sectional study on a generation of persons with haemophilia (PwH), which missed in their history a long time the present treatment affordabilities.

Patients and Methods. The study was performed on a homogenous group of adolescents and young adults, with severe haemophilia (H), having as common feature the lack of replacement therapy in their 13.78±10.25 years of age: 44 with HA and 6 with HB, with a mean age of 35.78±10.25. At present, 6 (12%) are on regular prophylaxis, 30 (60%) on short-term prophylaxis and 14 (28%) on demand substitution. The average of the factor concentrate consumption was 23,519.5±12,341.77IU/patient/ month and 316.62±162.56IU/ kg/ month. The retrospective study comprises the data and outcomes reported by patients in a time frame of 6 months using specific questionnaires (personal data, bleeding events, treatment details, health-related quality of life – HR-QoL); a cross-sectional clinical and exploratory study has been integrated, focused mainly on joint health (HJHS) and ultrasonographic evaluation Head-US. The obtained data have been statistically evaluated with Microsoft Excel 2016 and SPSS version 14. Informed consent and ethical approval have been obtained.

Results. In the study cohort, all patients presented chronic arthropathy, 4 of them having synovectomy, 15 had indication of arthroplasty and 2 of arthrodesis. Target joints (TJ) were noticed in 47 (94%) patients, with an average of 2.62 ± 1.57 ; the affected joints were the ankle (52 joints) and the knee (43 joints). Three patients were without target joints, 18%(9) had signs in one joint, 30%(15) in two, 20%(10) in three and 26% (13) in more than three joints. The average for physical joint score was 42.08 ± 18.17 , for gait score 1.98 ± 1.11 and for the global HJHS score, 44.06 ± 18.88 , correlated with AJBR (mean = 31.06 ± 25.69) and total HEAD-US score (mean = $21,76 \pm 8,85$). Analysing health joint status and quantity of replacement therapy, we have noticed significant differences between OD and RP treated patients. (AJBR- $p= 0.02$, TJ - $p= 0.02$, HJHS- $p= 0.05$, HEAD US- $p = 0.01$).

Conclusion. The dissatisfaction regarding the joint status of our group of adolescents and adults with haemophilia may and should be a warning sign for next generation of PwH in Romania.

THE IMPACT OF REPLACEMENT THERAPY ON DENTAL HEALTH IN HAEMOPHILIA.

Oana Clevet¹, Adina Traila¹, Ioana Malita¹, Mihaela Dutescu¹, Andrei Kozma², Emilia Ursu³, Simona Cerbu⁴, Jenel Marian Patrascu⁴, Daniel Andrei⁵, Margit Serban³

1. *Medical Centre for Evaluation, Therapy, Specific Medical Education and Rehabilitation for Children and Young Adults, Cristian Serban” Buzias, European Treatment Centre for Hemophilia*
2. *Research department in social pediatrics and obstetrics of "Alessandrescu-Rusescu" National Institute for Mother and Child Health, Bucharest*
3. *Children Emergency Hospital „Louis Turcanu” Timisoara, European Treatment Centre for Hemophilia*
4. *University of Medicine and Pharmacy „V.Babes” Timisoara*
5. *Romanian Haemophilia Association*

Aim. The aim of this study was to evaluate the dental health status and its relationship with the replacement therapy in persons with haemophilia (PwH).

Material and methods: In this descriptive non-interventional cross-sectional study performed in frame of our Aspire project we included a number of 47 patients, divided in 2 distinct age groups: 12 patients under- and 35 above 18 years of age. Demographic information, laboratory findings and dental health status were recorded in a standard form. Dental health was evaluated by means of the decay –missing-filling teeth (DMFT) index and plaque index (PLI); these parameters were correlated with the quality of replacement therapy and compared to a matched control group.

Results and discussions. The image offered by our descriptive cross-sectional study revealed a dental status in hemophilic children comparable with that of the children from the matched control group. On the contrary, adult PwH have a dismal DMFT and PLI indexes: Decayed – 8.7 ± 5.6 , Missing – 6.4 ± 7.7 , Filled – 3.6 ± 4.6 in comparison with adults control group ($p < 0.05 - < 0.001$); they are in significant correlations with the quantity and frequency of replaced coagulation factors.

Conclusions. The findings highlight the need of comprehensive oral examinations including preventive dental treatments and follow-up care in the PwH connected to an adequate replacement therapy.

PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA- A DISEASE WITH MULTIPLE CLINICAL FINDINGS/ASPECTS.

Isabela Ioana Tacu (1), Ana Enache (1), Andra Alina Tomescu(1), Didona Vasilache (1), Anca Ion (1), Iulia Ursuleac (1, 2)

1. *Department of Clinical Institute Fundeni*

2. *U.M.F Carol Davila*

INTRODUCTION. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare hematological disease which affects about 0,13 cases per 100.000 people .

HPN is an acquired *clonal* hematopoietic *stem* cell disease with variable clinical and biological signs and symptoms ; because of that it can be misdiagnosed with other hematological disease such as (autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia , aplastic anemia).

The purpose of the study was to observe clinical manifestations at onset, outcome and complications and also identifying the risk factors for prognosis.

MATERIALS AND METHODS . We analyzed data from the files of the patients diagnosed with PNH and treated in Hematology Department of Clinical Institute Fundeni.

This is an analytical, observational, retrospective, unicentric study conducted between 2011-2019 ; we analyzed the clinical aspects from 10 patients with PNH.

RESULTS .We studied clinical manifestations at diagnosis, the clinical form (PNH after myelodysplastic syndrome, aplasia, PNH d'emblee), evolution and treatment options. The results have been compared to some other studies from literature.

CONCLUSION. PNH is a rare disease , a real challenge for the clinician in order to establish an accurate diagnosis and differential . The modern treatment with eculizumab is difficult to access in our country. The evolution is dominated by thrombotic complications, hemolytic crises, most of them precipitated by infections. On long term, the possibility to develop a clonal disease (aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and acute leukemia) is frequent.

INTRODUCTION OF NEW NGS TECHNOLOGY FOR HLA TYPING OF PATIENTS AND DONORS TESTED FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION.

Monica Dutescu^{1,2}, Ruxandra Caisan^{1,2}, Ionela Dinescu^{1,2}, Oana Toma²

National Registry of Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donors, Bucharest, Romania¹

National Institute of Hematology and Transfusion „Prof.Dr.C.T.NOCOLAU”, Bucharest²

Introduction: In the recent years, NGS technique proved to meet the best the laboratories' needs such as rapidly obtaining high resolution HLA typing with minimal ambiguity in a single test, facilitating the increase of the laboratory workload. Also, availability of different platforms made the technique suitable for medium / small laboratories. This study presents our experience of introducing the NGS technology as routine technique for HLA typing.

Material and methods: A total of 1728 whole blood EDTA - 192 fresh / 1536 stored were tested. We validated the method in the lab on 216 samples with known HLA typing. DNA extractions were done on automated immunomagnetic bead based equipments - InnuPure-Analytic Yena, iPrep-Thermo Scientific. The PCR reactions and library preparation were carried out in Biometra thermocyclers - Analytic Yena. Commercial Omixon Holotype HLA 24/7 - 96/7 kits were used. The method includes Long-Range PCR, library preparation including quantification and normalisation, enzymatic fragmentation, end-repair, index ligation, pooling, purification and size selection. Sequencing was carried out on Illumina MiniSeq. The platform uses a 2-channel SBS chemistry and paired-end 151bp protocol. We performed 24 runs: 24/48/96 using Mid- or a High-Output cartridges. The HLA Twin 3.1.1 software was used for data analysis. During the validation process we monitored failures, concordance of results with references, reproductibility, ambiguity rate.

Results: No typing discrepancy was found compared with reference results. We had 100% inter-run and inter-technician reproductibility. We obtained 99% HLA-A,-B and 100% HLA-C,-DQB1 unambiguous results in 2nd/3rd field. HLA-DRB1 unambiguous results rate was 96,5% 2nd field / 95,2% at 3rd field. Ambiguities were more common in DPB1-23% of results were assigned G group. A total of 19 rare alleles were correctly identified : 2 patients / 1 related donors / 16 in registry donors. In addition, 14 possible novel alleles were detected : 1 patient / 1 related donor / 12 registry donors

Conclusions: The NGS method has proved to be accurate and reliable method to perform HLA tests using fresh / long time stored, refrigerated or frozen blood samples. The validation project proved that Holotype HLA assay is meeting our expectations for HLA typing and can be routinely used. Teting by NGS method will contribute to a better definition of a regional genetic diversity. The ambiguity rate is very low, so that the time to get a high / allelic resolution HLA typing decreases significantly. The identification of rare and new polymorphisms, together with the associated linkage disequilibrium are relevant data for the selection of unrelated stem cell donors.

MOLECULAR DIAGNOSIS OF Gln54Glu (GAG-CAG) MUTATION FROM EXON 3 OF TRANSTHYRETIN GENE IN FAMILIAL AMYLOIDOSIS

Ecaterina Teodora Chirea^{1,4}, Adriana Vulpe^{2,4}, Mihaela Dragomir², Silvia Aposteanu², Andreea Jercan², D. Jardan³, D. Coriu², D. Cimponeriu¹

¹ *University of Bucharest – Faculty of Biology*

² *Fundeni Clinical Institute - Laboratory of Molecular Biology – Hematology*

³ *S.C. MedLife S.A. Bucharest*

⁴ *AMS Genetic Lab, Bucharest*

Introduction: Transthyretin amyloidosis is a systemic, rare, lethal, autosomal dominant disease that progresses progressively and is characterized by the deposition of amyloid fibers in the peripheral nervous system, in the heart, liver, kidney and other type of organs leading to tissue destruction and organ failure. The disease is caused by point mutations in the gene encoding transthyretin. The Glu54Gln mutation from exon 3 level in the gene encoding for transthyretin is specific to the population in Romania.

Materials and methods: 119 Romanian subjects with presumptive diagnosis of transthyretin-type amyloidosis were analyzed. The lot was established between 2017-2019 and includes men / women, with an average age of 44.5 years. The presumptive diagnosis of familial amyloidosis has been established on the basis of clinical symptomatology. 2 ml peripheral blood was collected from each patient on EDTA from which genomic DNA was extracted. The transthyretin Gln54Glu mutation was identified by PCR-RFLP method.

Results and conclusions: In 2017 a percentage of 15% positive patients was identified, in 2018 6.17% and in 2019 a percentage of 20% positive patients, tested so far, was identified. The molecular diagnosis revealed the presence of the transthyretin Gln54Glu mutation in 41.17% of the Romanian patients suspected of transthyretin amyloidosis. NGS sequencing data did not show the presence of other mutations in the gene encoding for transthyretin.

The mutation is in balance Hardy Weinberg.

TRANSFUSION MEDICINE SECTION SCIENTIFIC SESSION

DONOR AND PATIENT'S SAFETY: A JOURNEY THROUGH THE BACKSTAGE OF TRANSFUSION PRACTICE

A. Dobrota, G. Hanganu and colaborators
Blood Establishments

Introduction and objectives: the transfusion activity as a whole has come to the attention of the community in recent years, especially through the contribution of the media and the information transmitted online. The blood transfusion centers strive to convey accurate information about the donation and the need for donors, which was mistakenly synthesized in messages like "blood crisis"; The activity of all blood establishments in Romania is complex, far above the perception of the population, as well as of medical staff's understanding working in clinical areas. At the hospital level, the medical personnel involved in the transfusion activity are confronted with the need for specific training, limited involvement of medical doctors, who show a lack of understanding regarding the risky and complex activity that the hospital blood unit medical team have to cope with. Topics related to various aspects of the specific transfusion activities in blood establishments and hospitals blood units are discussed.

Material and methods: Specialists with the richest experience in the country will discuss, explain, clarify regulatory aspects related to Blood donor and transfused patient's safety, strategic action perspectives, reactive and proactive implementable measures, tailored to the realities of the transfusion system, potential development of blood establishments activity, considering the national epidemiological context and immune status of the donor population. The requirements of best practices in the management of critical equipment will be explained with the exemplification of the qualification procedures for few equipment used in routine.

A serie of cases presentations characterized by confronting difficulties in the selection of compatible red cells, presented by different teams from blood establishments and hospital blood banks offer participants the opportunity of views exchange, shared experience, identification of practical solutions for solving such cases. Finally, the National guide on the patient's blood management is presented, which, through the recommendation provided, promotes the work in the multidisciplinary team, for the patient's benefit.

Results: Theoretical and practical information provided during the educational session –synthesis of lecturers individual experience and knowledge – contributes to the professional development of all participants.

Conclusion: Providing information on the new developments in the transfusion field, exchanging experience in implementing some requirements, solving difficult cases of immunohematology, as well as other topics discussed creates opportunities for ad-hoc setting-up of an informal specialists network based on mutual respect and professional interest; achieving this goal creates the grund for collaboration between specialists from blood transfusion centers and hospital transfusion units, from different areas of Country.

TRANSFUSION MEDICINE SECTION ORAL PRESENTATIONS SESSION

THE FRIENDLY ROBOTS AROUND US -2 (Comparative Study)

A. Zăgrean

BTC Bucharest

Background: Performing analyzes in the immunohematology lab has become much easier since we have the help of friendly robots next to us: Qwalys, Vision, IH 1000.

Objective. The purpose of this study was to monitor and compare the three types of robots from the CTSMB for a period of 9 months. These robots run a great variety of test procedures with the highest level of security and flexibility.

Material/Method: Equipments: the Ortho Vision fully automated analyzer (Ortho), fully automated system Qwalys (Diagast), fully automated IH 1000 (Biorad)

A number of 32 440 samples were taken and processed for ABO/Rh/phenotype/DAI tested routinely with micro plates and cassettes. Ortho Vision use the Ortho BioVue column agglutination of glass beads contained in a cassette, IH 1000 use the DiaMed column agglutination in gel end Qwalys 3 use EM technology. All automatic systems deliver results at a high resolution. Samples were monitored by using data processing system and data archives studies.

Results:

- 641 samples (1,43 %) DAI positive: 253 Neutral, 91 Mixte și 187 AHG poly - Ortho Vision, 110 samples positive on microplates - Qwalys
- 165 samples (1,55 %) were D weak and D partial from different category, tested by Coombs.
- 32 400 samples processed from ABO with 99, 98 % - 100 % accuracy
- 27 345 samples tested for phenotype Rk / Kell 0.53-0.39% not confirmed

Conclusion: The robotically systems are especially good for CTS with a high number of donors. The benefits are precision and accuracy giving the ability to monitor every step in the process and created a real time interaction to review resultants. Reduces manual interaction and minimizes the potential for error eliminating the subjectivity of the human factor!!! The fact that they can be connected to the computer system CTS Manager it simplifies and ensures safe data transmission.

THE IMPORTANCE OF RESEARCHING ANTI RED BLOOD CELLS IRREGULAR ANTIBODIES AND PROVIDING TRANSFUSION SECURITY. CLINICAL CASES**C.Rosu, E.Savuly, M.Stoian***Blood Transfusion Center Braşov*

Introduction: The research of the irregular antibodies is indispensable for transfusion security. Consequently, it shall be made for each patient who needs a transfusion and it shall be repeated “at the right time” for each poly-transfused patient. Moreover, it aims at finding potential incompatibilities between fetus and mother and the immunohematology diagnosis of AHAI.

Methods: In the immunohematology laboratory of the Blood Transfusion Center Brasov, CAI is a mandatory step of the testing algorithm of the patients having indication for transfusion. As such, we provide a high degree of transfusion security (prevention of accidents and post transfusion alloimmunizations) .The research of the irregular antibodies has 2 steps: finding (screening) and identification.

Correct research of the irregular antibodies requires 4 fundamental principles:

Choosing the proper techniques considering the serology conduct of the antibodies (TCI, TE, TS 22°C, 4°C): choosing the test red blood cells; correct technique of TCI and the parallel use of the enzymatic test (the 2 tests are complementary); the date of the research of the anti red blood cells irregular antibodies (CAI) (the concentration of antibodies varies depending on the transfusions rhythm)

Cases: The clinical cases are presented in extensor in the paper.

Conclusions: The systematic performance of complete immunohematology tests, with the donor and with the recipient significantly contribute to the reduction of the transfusion risk and to the performance of efficient blood transfusions, as therapy and substitution support, immunohematology security beeing important level of the transfusion security.

CORRELATION ANTI-ERYTHROCYTE ANTIBODIES IMMUNOPROFILES OF PATIENTS AND TRANSFUSION CONSEQUENCES**A. Turculeanu¹, A. M. Sorescu¹, M. Dinu¹, C. Posea², A. Dobrota³, M. Balasa⁴**¹*Regional Blood Transfusion Center Craiova*²*Blood Transfusion Center Bucharest*³*Regional Blood Transfusion Center Constanta*⁴*Resident physician*

Background: Determination of antierythrocyte irregular antibodies is one of the mandatory steps of the immunohaematological test algorithm for blood units and human blood components obtained from donors, but also in some patients receiving blood transfusion or human blood components, as multiply transfused patients or pregnant women with negative Rh.

Objectives: highlighting the presence of antierythrocyte irregular antibodies and identifying them in the serum of patients requiring blood transfusions by comparison with blood and human blood components donors.

Material: 34 patients and 24,375 donors tested between 2017 and 2019 for the presence of antierythrocyte irregular isoantibodies.

Methods: highlighting in patients and donors the presence of antierythrocyte irregular antibodies, identifying them and performing compatibility tests patient-donor by the column hemagglutination reaction (micromethod) on the Ortho Vision line; statistical processing (%).

Results:

I) - Patients: All 34 tested patients presented antierythrocyte irregular antibodies. 17 of them (50%) had antierythrocyte irregular antibodies and were interpreted as "non-specific antibodies"; the other 17 patients (50%) presented the following types of antierythrocyte irregular antibodies: 11,76 %: anti-k phenotype or anti-Jsb or Lu^b; 11,76 %: anti-K phenotype; 8,82 %: anti-D phenotype; 8,82 %: anti-E phenotype; 8,82 %: anti-k phenotype; *Transfusion consequences:* it is difficult to find compatible units for these patients. Eg:

PE patient- blood group: A(II), positive Rh, profile of antibodies: anti-k (Kell system) or anti- Lu^b (Lutheran system): 15 A(II) positive Rh tested units and 14 O(I) negative Rh units were incompatible;

II) - Donors – Among donors tested were 277 with antierythrocyte irregular antibodies: 14,44%: anti-k phenotype or anti-Js^b or anti-Lu^b; 9,38 %: anti-D phenotype; 4,33 %: anti-E phenotype; 1,80 %: anti-k phenotype; 1,80 %: anti-Le^a phenotype; 1,44 %: anti-Le^b phenotype; 1,08 %: anti-Lu^b phenotype; 0,36 %: anti-Jk^b phenotype; 0,36%: anti-kp^b phenotype or anti-Le^b; 63.89%: "non-specific antibodies". *Transfusion consequences:* for these units performing compatibility tests with serum of patients whose phenotype does not contain the antigens against which the donor antibodies are directed.

Conclusions: 1) - the presence of antierythrocyte irregular antibodies in patients causes difficulties in identifying compatible blood units and/or blood components; 2) - in patients, the highest prevalence of these antibodies are in the Kell system (anti-k, anti-Js^b, anti-K), followed by antibodies in the Rh-hr system (anti-D, anti-E), but 50% of the patients with irregular antibodies presented "non-specific antibodies"; 3)- in the case of donors, the presence of antierythrocyte irregular antibodies was found at 1.13% of them; 63.89% of donors have "non-specific antibodies"; at 36,11%: the highest prevalence was with the antibodies in the Kell system (anti-k, anti-Js^b, anti- K), followed by antibodies in the Rh-hr system (anti-D, anti-E), Lutheran (anti-Lu^b), Lewis (anti-Le^a, anti- Le^b) and Kidd (anti-Jk^b). *Transfusion consequences:* compatibility difficulties and blood and blood components units O (I) Rh negative with antierythrocyte irregular antibodies can not be used urgently (without compatibility).

FACTORS IMPLICATED IN ALLOIMMUNIZATION IN POLITRANSFUSED MAJOR THALASSAEMIA PATIENTS**F. Vladareanu, D. Voicu, L. Nitu , C. Calota***National Institute of Transfusion Hematology Bucharest*

Introduction Transfusion therapy in major thalassaemia patients remains basic treatment, but prolonged exposure at blood components subject patients to associated risks, most important being blood transmitted infection, iron overload and alloimmunization against erythrocyte antigens. Alloimmunization represent immune response to an antigen stimulus in an antigen negative recipient. Not all the blood transfusion recipients produced antibodies, there was a lot of factors involved in responder status, some of them regarding blood donors, especially blood components, erythrocytes antigens immunogenicity, blood storage and the others regarding recipient, such as age, activity of immune system, prior exposure at of erythrocyte antigen, genetic factors.

Material and method There were evaluated 103 major thalassaemia patients during 2018. Patient age between 9 and 51 were in chronic transfusion regimen at 2-5 weeks, maintaining pretransfusional hemoglobin above 9g/dl. All patients were transfused with leukodepleted red cells concentrates, izo-group, izo-Rh, Rh-Kell phenotype, compatibilized. Immunohematological techniques for pretransfusion investigations were column agglutination –gel card.

Results In major thalassaemia patient, literature data show variable frequencies of immunizations, between 4% to a maximum of 37% in some Asian thalassaemic populations. In our cohort of patients alloimmunization frequency was 11%, there were evaluated factors like age at start transfusion, number of years of exposure at non-leukodepleted blood components, splenectomy, C hepatitis infection.

Conclusion Although leukodepleting and extended phenotype raises the cost of blood unit, benefits for polytransfused patient are extremely important. Antierythrocyte alloimmunization is a serious issue in major thalassaemic patient, supplementary data about immune particularities of these pathology and immunomodulation effect of allogene transfusion was important.

TRANSFUSION, ALWAYS A CHALLENGE - DIFFICULT CLINICAL CASES AT BTC HUNEDOARA AND BTC ARAD**V. Hălmagi¹, C. Bichiș¹, L. Păcurariu², L. Stoiculeț³, R. Neaga³***¹Blood Transfusion Center Hunedoara-Deva, ²Blood Transfusion Center Arad, ³Blood Transfusion Center Reșița*

Introduction and Objectives: In the conditions of increased blood demand and the number of transfusions, the number of patients transfused increased. As a result, it becomes increasingly difficult to select a patient's appropriate blood component to avoid immunization, and so a future transfusion becomes almost "impossible."

Material and methods. We began by presenting cases with patients requiring blood group elucidation, given that prior to any transfusion, we need to be sure of the patient's group and Rh. Since the blood group is executed in two ways, this is only validated if there is concordance between the two. In the case of Rh, it is important to detect Rh poor because the decision is different if it is donor or patient.

We have presented several clinical cases of polytransfused patients, oncological patients requiring blood transfusion and to find compatible blood in addition to the usual pre-transfusion test algorithm, and we have used the extended phenotype to elucidate them.

A challenge for finding compatible blood for transfusion is patients with haemolytic anemia. In addition to the usual pre-transfusion test algorithm, we used auto or alloadsorption techniques for pre-transfusion compatibility.

Results, Conclusions: It is important that before the pre-transfusion compatibility test we elucidate any Beth Vincent-Simonin discordance and elucidate the Rh. It is also important to test irregular antibodies and find them to identify them, especially in pollitransfused patients. It is sometimes necessary to use special pre-transfusion compatibility techniques such as adsorption (auto or alloadsorption) to find compatible blood. Detection of donor groups with rare groups, the implementation of expanded phenotype is important for donors and especially for loyal donors to set up a database. In order for this determination (for donors) to have a purpose, it is necessary to find the phenotype at least Rh-Kell, but also the extended and the recipient even from the first transfusion and especially those who are known to be candidates for repeated transfusions. It is also important to detect and identify irregular antibodies to blood donors to know what blood components we can make from their blood.

TRANSFUSION SAFETY IN THE IMMUNIZED PREGNANT

C. Dumitru¹, D.M. Mincă¹, R.G.C. Cioloca¹, C. Călugăroiu², E.L. Kosa³, C. Bichiș⁴

¹*Emergency Hospital Pius Brânzeu -Bega Clinic Timișoara*

²*Fundeni Clinical Hospital-București*

³*Blood Transfusion Center Timișoara*

⁴*Blood Transfusion Center Hunedoara-Deva*

Introduction and Objectives: Maternal alloimmunization is very common in the case of a multivalent, multiparous pregnant woman.

Maternal alloimmunization can be determined by: multiple pregnancies, a history of blood or graft transfusions, fetal maternal haemorrhage, abortion, ectopic pregnancy, placental detachment, placenta praevia and placenta accreta, abdominal trauma, obstetric invasive maneuvers

Material and methods Starting from maternal alloimmunization, we will analyze the case of a multi-pregnant pregnant woman, multi-palsy with anemia, obstetric problems and transfusion compatibility.

Multi-part, multi-pregnant GVIII PVIII clinical case. 31 weeks of pregnancy. Live alive. Eutocic pool. Intact membranes. Transversal presentation. Premature birth threat. Uterus double scar. Placenta praevia. Placenta accreta / increta.

Obstetric problems have been solved by: Multidisciplinary team: surgeon, gynecologist, ATI, neonatologist; Operative indication: placenta praevia central, placenta accreta / increta, double scar tissue, large multiparameter (P VIII); Surgery: total inter-axial hysterectomy; Postoperative application is made to UTS - SCJUPBT, for administration 1 CER unit (obtained from autologous donation): 1 x CER B positive. As a result, anemia was finally resolved by autologous donation.

Immuno-hematological problems have been solved by: immune-haematologists from CTS and UTS, pregnant with blood group elucidation, multiple irregular antibodies and pre-transfusion compatibility problems. The presence of a mixture of antibodies does not involve the performance of various immunoserological tests: blood group elucidation, detection, identification of irregular antibodies, and compatibility tests in extended phenotype on red blood cells to avoid having to blindly test a very large number of units erythrocyte.

The blood group was elucidated, irregular antibodies were identified, a CER unit was found in the patient-extended phenotype, compatible. Finally, autologous transfusion was chosen.

Results, Conclusions: Our case was special because it was a pregnancy, multi-age, multipart, there is a relationship between the number of pregnancies and the rate of immunized women (in our case 8 pregnancies) in which irregular antibodies were found, which led to final selection of a single blood sample in the patient-expanded phenotype, but because it was not necessary to choose an optimal solution for autologous transfusion being considered the safest in the present case. Having Beth Vincent-Simonin's disagreement about the blood group execution we had to solve it before the transfusion. The obstetric problems were even more complicated, as it was an accreta / increta placenta which also imposed the cesarean surgery with a premature fetus.

TRENDS IN HTLV-I PREVALENCE AMONG BLOOD DONORS

A. Necula

National Institute of Transfusion Hematology Bucharest

Background: According to the criteria issued by ECDC (2012 and 2015) an area with „a prevalence of 1% in the general population or a prevalence of over 1/10.000 first-time blood donors (FTBD)” is considered a „high prevalence” area with „strong evidence for HTLV-I infection” and testing of blood and tissue donors is recommended. Anti-HTLV screening of blood donations was introduced in Romania in 1999. Screening up to 2015 resulted in a prevalence of 4.0/10.000 in FTBD and together with the closely related local circulating virus isolates are consistent with the existence of an endemic area which satisfy the high prevalence area definition. Updates on prevalence and incidence of HTLV-I are reported here together with their possible impact on donation screening strategies.

Methods: The current screening is performed with sandwich enzyme immunoassay exclusively based on recombinant antigens and confirmation with a Line-Immuno-Assay. Results of HTLV screening in 2016-2019 were analysed and compared to previous data.

Results: 1042484 donations have been screened during the considered period and 80 in 402441 FTBD were confirmed positive for anti-HTLV-I, with a resulting prevalence of 2.0/10.000 as compared to 4.0/10.000 registered previously. No incident case among repeat blood donors (RBD) has been identified since 2014. HTLV-I positive donors were confirmed in 23 districts from all parts of the country. Local prevalences over 5/10.000 were still registered in the South-East. 6 districts in this area concentrate 68% of all positive FTBD while accounting for only 33% of all blood donations. Some case in the central area originate from the same southern districts.

Conclusions: The general prevalence for HTLV-I among FTBD has decreased as compared to that previously reported but was relatively constant during the last years, at an average twice the considered limit and strongly supports the existence of an endemic area centered on the South-East of Romania. Lack of incident cases among RBD supports the possibility of changing of screening strategy, discontinuing the anti-HTLV screening of all donations and switching to donor testing provided that appropriate measures for selecting donations for testing are set up.

REQUALIFICATION OF BLOOD DONORS WITH SCREENING REACTIVITIES: POSSIBILITIES AND LIMITS

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

¹National Institute of Transfusion Hematology Bucharest

²Blood Transfusion Center Bucharest

Background: Screening for transfusion transmitted infections (TTI) is done by serological methods, leads to exclusion of blood units collected from suspect blood donors and needs confirmation of specificity of screening reactivities. The donors with confirmed infection are permanently deferred and those with nonspecific reactivities associated to screening tests may be temporarily deferred and, in certain circumstances, reentry to the eligible donor pool can be considered. We will review the specific recommendations for reentry to the eligible donor pool of donors with nonspecific test results and of those with past infection for which introduction of new screening technologies may lead to requalification.

Methods: According to the reported data, during 2012-2018, 2.921.938 donations have been screened and approximately 3.6% were discarded due to elevated ALT values or reactivities in screening tests for TTIs. Results of specificity testing were analysed and categories of reactivity for which requalification of donors may be considered.

Results: 32911(1.13%) cases suspected of TTIs were sent for confirmation. 77% were confirmed for TTIs, the rate varying from 88% for HBV and T. Pallidum, and 20% for HIV, the positive donors being permanently deferred. For 20% of all suspect cases sent for confirmation the reported reactivities could not be reproduced being considered errors of screening, and for another 15% transient or batch linked were recorded. These two categories are the target for requalification recommendations for all TTIs.

A specific situation is the self-limiting HBV infection followed by natural immunisation which gives protection against reinfection and according to eligibility criteria imposed by current regulations do not constitute an exclusion criterion. Requalification of donors

with past HBV infection needs, though, additional serological and molecular testing, not yet included in the current screening test panel

Conclusions: The categories of screening reactivities that may be considered for requalification of deferred donors are limited to transient or batch-linked reactivities. Introduction of new screening technologies, like automated serology testing or nucleic acid testing, can lead to requalification of an important part of the donors deferred now due to non-specific reactivities. Defining and adoption of specific requirements for requalification of donors with non-specific reactivities or immunised against HBV are needed, for reentry to the eligible donor pool.

SEROPREVALENCE OF TRANSFUSION TRANSMITTED INFECTIOUS DISEASES AT BLOOD DONORS IN WESTERN ROMANIA

R. Lighezan^{1,2}, S. Jenariu², E. L. Kosa²

¹*Medicine Faculty- UMF „V. Babes” Timisoara*

²*Regional Blood Transfusion Center Timisoara*

Introduction: The blood donors screening for the presence of hepatitis B and C is mandatory after each blood donation. The aim of the present study was to evaluate the seroprevalence of hepatitis B and C in blood donors from Blood Transfusion Center Timișoara, over a 4 year period.

Material& Method: During 2015-2018, sera from blood donors were screened for HBV (HBs antigen) and HCV detection (HCV antigen – antibody) using commercial enzyme-linked immunosorbent assays (Monolisa, Biorad France). In all the donors, the liver enzyme ALT was determined using a dry slide technology (Vitros, Ortho Clinical Diagnosis).

Results: The overall reactive rate for HBs antigen was 0,55%, varying from 0,66% in 2015, 0,62% in 2016, 0,42% in 2017 and 0,50% in 2018. The HBV infection was confirmed in 97% of the reactive cases using additional tests, so that the prevalence of HBV infection was 0,53%. The prevalence of HCV infection was found to be 0,067%. High levels of ALT liver enzyme, suggestive for liver damage, were noticed in 6,66% of positive donors for HBs antigen and 26,41% of positive donors for HCV infection.

Conclusion: Our results suggest a low seroprevalence of hepatitis B and C among blood donors in Western Romania.

Key words: blood donors, hepatitis, seroprevalence.

HBV INFECTION AMONG LOYAL DONORS

A. Turculeanu¹, A. M. Sorescu¹, M. Dodocioiu¹, M. Dinu¹, M. Balasa²

¹Regional Blood Transfusion Center Craiova

²Resident physician

Background: Over 350 million chronic hepatitis B (HBV) health carriers are estimated worldwide, accounting for 5% of the Earth's population, with 1.5 million deaths annually producing this disease. Also, HBV is incriminated, in association with other factors, in the etiology of hepatocellular carcinoma, being tobacco, the second carcinogen of man. In the WHO European Region, 15 million people are estimated to be infected with hepatitis B virus and every year about 56 000 die from hepatitis B-related liver disease.

Objectives: To study the prevalence of HBV infection in human blood and blood components loyal donors.

Material: 10595 loyal donors for human blood and blood components during 2016-2018 presented at the Blood Bank Craiova.

Methods: determining hepatitis B virus infection by determining the HBs antigen (hepatitis B surface antigen) by ELISA technique (Monolisa HBs Ag ULTRA, Bio-Rad, France); statistical data processing (%).

Results: Loyal donors for human blood and blood components during the period 2016-2018 accounted 33.85% of donors with: a risk of 0.151% for HBV infection (16 donors out of 10595 loyal donors), which results in our area being among the low prevalence areas of the WHO (0.1-2%), which include: Western Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand; the most exposed age for HBV infection at loyal donors for human blood and blood components was 41-50 years with a prevalence of 36.42%, followed by age group 31-40 years (32.12%) and 21-30 years (19.43 %); gender distribution: HBV prevalence among male loyal donors for human blood and blood components was 63.90%.

Conclusions:

1)- the presence of HBV infection among the loyal donors for human blood and blood components puts into question two possibilities, namely: either the purchase "de novo" of the infection by donors in the 3-4 months between two successive donations, although the doctor discussions with donors and the questionnaires completed by donors did not highlight this; or the presence of an occult infection with HBV not diagnosed by the ELISA technique used for screening; that is why it is necessary to introduce molecular techniques (NAT - techniques for determination of nucleic acids) for donor testing in terms of the presence of HBV infection, including occult HBV infection;

2)- educating the general population, including the adult and male population, about the risk of acquiring this infection through various surgical interventions, including the dental sphere, investigative techniques, tattoos or workplace maneuvers that require a solution for continuity, contact with blood or instruments that may be contaminated with HBV etc ;

3)- periodic population testing for the presence of this infection.

THE MOBILE COLLECTION- SOLUTION TO INSURE THE NEED FOR BLOOD COMPONENTS- EXPERIENCE OF BTC ARGES, BUZAU, BRASOV, CONSTANTA, PLOIESTI

G. Hanganu¹, B. Dragomir¹, M. Chiran², A. Craciun⁴, C. Rosu⁵, A. Dobrota³, M. Catana¹, D. Gheorghe¹, A. Sbarcea¹

¹*Blood Transfusion Center Ploiesti*

²*Blood Transfusion Center Pitesti*

³*Regional Blood Transfusion Center Constanta*

⁴*Blood Transfusion Center Buzau*

⁵*Blood Transfusion Center Brasov*

Introduction The continued increase in the need for blood components has made the vast majority of transfusion centers look for solutions to stockpile. But in recent years bringing the population to donation in transfusion centers seems to be getting harder to do in today's economic conditions.

Material Most people would donate if everything went much easier and more comfortable, closer to home, or if it could be at work. Time is precious for every employee. Although according to the legal provisions in force there is a free day for each donation, not all those donating blood resort to this day of labor exemption. This is because the legislation in force is not very clear, there are gaps in specifying whether the donation day is paid, who pays it, how it pays, how much it pays. Private employers do not see this free day, because it is about an increase costs, and because absenteeism can cause disruptions in the execution time of some works. Neither public employers have not a very good picture of those who donate blood and do not encourage people to go to donate. All the more extensive donation actions promoted among institutions are poorly seen by managers, as they train absenteeism. For this reason, many donors, either on their own initiative, decide to donate on free days or on legal holidays. Only in institutions where the manager or decision-makers had subjects requiring transfusion therapy and aware of the importance of blood donation, people are encouraged to donate, or are allowed to donate and are given the day free. In some institutions, the Collective Agreement gives 2 days free to those who donate blood. Also, when an organization's vision is generous and geared toward the general good, with the desire to make humanitarian actions targeted at the local community, managers organize themselves to collect blood. These actions create an image bonus that many public or private institutions often hunt for them. If, five to six years ago, mobile collection was an option to increase blood stocks, today the collection sessions has become a necessity to insure blood supply. From the experience of recent years in Arges, Buzau, Brasov, Constanta, Prahova Transfusion Centers, studying some data, one can notice the need to make sustained mobile collections to ensure the supply of blood components. From the analysis of 2016, 2017, 2018 in the five counties we can see the effort of increasing the collection by increasing the mobile collection, by increasing the number of donors, by increasing the number of collection sessions. The number of donors to which the donor requested the donation certificate for service is much lower than those who did not. Without sustained promotion blood donation, organized at national level, implemented locally under the coordination of transfusion centers, it will be increasingly difficult to bring

donors to the transfusion centers. But mobile collections made at the level of all the county centers, is constantly struck by various problems. The main problem is that of staff shortages, then lack of adequate cars, lack of endowments or old age equipment, lack of promotion resources.

Conclusions However, at present, the mobile collection remains the only option for ensuring the stocks of blood components.

THE IMPORTANCE OF SOCIAL MEDIA USE IN TRANSFUSION- EXPERIENCE BTC BUZAU, CONSTANTA, PLOIESTI

**G. Hanganu¹, B. Dragomir¹, A. Craciun³, A. Dobrota², M. Catana¹, D. Gheorghe¹,
A. Sbarcea¹**

¹*Blood Transfusion Center Ploiesti*

²*Regional Blood Transfusion Center Constanta*

³*Blood Transfusion Center Buzau*

Introduction Bringing people to donation centers is all the more difficult. Without budget and no staff, every manager is doing just as he can. All transfusion centers have a presentation site, but the existence of the presentation site is not sufficient for promotion. That is why a constant presence in accessible social media is needed.

Material Fortunately, there are social networks and mass media that sometimes serve better, sometimes worse, our primary goal of attracting people to donation. Transfusion centers choose networks by preference. Regardless of the social media chosen, its use proves to be a two-edged sword. Everything that is free is often paid, very expensive. Sometimes the information once reached in social media is hard to control, manage, and conduct in the good sense. It brings net benefits to transfusion. Ensures potential donor public access to minimal medical education. It allows the discussion of topics of broad interest on various medical and transfusion topics. Helps to conduct an opinion poll on blood donation. It positively inflects the pro-donor public.

BTS Buzau and BTS Ploiesti frequently use social media to promote blood donation. The message of transfusion centers taken over in social media is not always correctly interpreted. The following two examples are excellent. The TV Campaign and Online: "Romania Stays Red" in May 2014 was successful. It was a campaign with a good impact with a constant increase in the number of donors. The social media impact was what it wanted. On October 30, 2015, the College needed a lot of blood and plasma. On the night of the fire, a call was launched on TV and on-line blood donation for the victims of the fire. In BTS Buzau and BTS Ploiesti many people came to donate the following morning and in the next 3 weeks without need. It has donated far beyond needs, excesses have been made, consuming resources and energy. In this case, the public and the social media directed and imposed the activities of the donation centers. The social media impact was not what it wanted.

Analyzing many situations similar to those presented, in order to be able to account for social media more easily for the cause of blood donation; Smart Society launched the Donorium application in December 2018. People can connect with network profile. It

aims to create a culture of blood donation, and a community of blood donors. The application shows real-time blood requirements, lack of blood on certain groups, can send donation calls, help the donor to schedule donation, give him a message of reminders to come and donate. For now, the social media impact is what you want.

Conclusion . It depends on us how we use social media. In relation to the public, medical training is not enough. It is imperative to be a communicator, an abusive blogger, a true intern. Once you start communicating in social media, you cannot stop it as "You cannot stop the wind, the water and the mouth of the world"...

„REQUEST AND OFFER" AN EVALUATION OF TRANSFUSION NEEDS AND BLOOD DONORS

I. Dumitru, A. Ursachi, S. Stănescu

UTS – Emergency University Hospital Bucharest

Introduction and Objectives: In the world today there is a shortage of blood and blood products. The main method of solving these shortages is considered the increase in the addressability of donation in order to increase stocks. Recently, systems and programs have been introduced to target and call specific donors for transfusion needs. Our evaluation attempts to give an overview of potential donors and overlap with hospital needs.

Materials and Methods: We evaluated the blood groups of the donors within the "Blood Donation Point - SUUB" over a period of 40 days to exclude the possibility of multiple single donor donations. In parallel, we recorded the types of products shipped by "UTS-SUUB".

Results: For the 40-day period, there were 468 donors, of which 450 donors were valid for blood collection, and 954 blood units were issued by the UTS. Following the evaluation of blood groups an almost identical overlap of the donors versus issued products was observed (group O 35% vs 35%, group A 38% vs 40, group B 15% vs 18%, group AB 8% vs 7%).

Conclusions: In conclusion, the profile of the possible donor overlaps with that of the potential demand, in the case of increased donation and pre-existing stocks, the transfusion needs would be covered, but until that time the donor call applications can find their usefulness in covering the deficits considering the overlapping of the two profiles.

THE ACTIVITY OF THE TRANSFUSION UNIT AND DONORS HARVEST POINT OF CLINICAL EMERGENCY HOSPITAL BUCHAREST – PARTICULARITIES

J. Zamfir¹, A. M. Mirea¹, F. Duică²

¹ Floreasca Emergency Clinical Hospital, ² INSMC "Alessandrescu Rusescu"

Introduction: The Emergency Clinical Hospital is usually the point of contact for most of the critical cases in Bucharest-Ilfov, but also for the difficult cases transferred from the province, especially those mediated in the press. Functioning of Transfusion Unit

within such a hospital involves sometimes overwhelming efforts of the entire team that working in the two departments (immunohematology and distribution). The specificity of the SCUB is that, in addition to the non-stop distribution and immunohistology activities, there is also the donor blood collection point from Monday to Saturday, with the possibility of processing the harvesting units, meaning the fractionation of total blood units and separation in products such as CER, PPC and CTS. Also, the collaboration between the BTU coordinating physician, nurses from each BTU shift, doctors on call but also regular physicians, collaborating with CHB, INHT, Fundeni Clinical Hospital for hemophiliac patients, is indispensable for resolving all cases and saving lives.

Purpose: By presenting this paper, we want to emphasize the complexity of the activity at the level of the BTU for the emergency hospitals, the importance of the existence of a non-stop immunohistology laboratory and the collaboration of the specialists in the field, as well as the multidisciplinary approach.

Materials and methods: We conducted a retrospective assessment of the activity at the level of the BTU during 1.01.2018-1.01.2019, correlated with the activity at Blood collection point from donors. We will also present some case studies that required multidisciplinary collaboration and the involvement of professionals from other units (namely BTS, NIHT and IC Fundeni). The methods used consisted of liquid and column phase hemagglutination techniques (Ortho-Bio Vue) at temperatures of 4 ° C, 22 ° C and 37 ° C in saline, with enzymes (ficin, papain, bromelin) and antiglobulin serum.

Conclusions: Due to the specificity of this hospital, the workload and complexity of the cases involve special efforts to successfully resolve the cases and save lives. Only in the previous year, at UTS-SCUB level, a number of 5,1695 group determinations, 4722 DAI, 3309 phenotype determinations, 12968 compatibility tests were performed, besides other tests, such as TCD, erythrocyte cross match, screening anti-D antibodies. Some cases, in addition to transfusion emergencies, implied a raised degree of difficulty. We will present two such cases, and how they have been solved, to highlight immunohematology complexity, but also the importance of a multidisciplinary approach. One of the cases is a patient with severe haemolytic anemia who have had great difficulties in elucidating the blood group and choosing compatible units to be transfused. The second case is a patient with severe A-haemophilia, transferred from two other hospitals, being the victim of an aggression with severe TCC diagnosis and having other serious heredocolateral diagnoses, that supposed multidisciplinary collaboration and involvement of a medical team from three different hospital units.

ADVERSE REACTIONS REGISTERED ON THE BLOOD DONORS IN BTC BUCHAREST

E. Negoita, D. Gosa

BTC Bucharest, Romania

Introduction: The study analyses the occurrence of adverse reactions during and at the end of the blood collection of voluntary blood donors.

Aim: The identification of the causes of unwanted reactions in order to reduce their number.

Materials and methods: The study group consisted of 49 636 volunteer blood donors during January - December 2018 at BTC Bucharest. The type of systemic reaction (severe or mild reactions) and type of donor (new, occasional or periodic donor) were analysed.

Results: In the studied group 807 donors (1.62%) suffered some sort of adverse reaction: 742 donors (91.95%) had mild reactions (agitation, pallor, sweating, nausea) and 65 donors (8.05%) had severe reactions. Of the donors with severe reactions, 51 donors (78.4%) had convulsive syncope, 6 donors (9.2%) presented loss of consciousness and loss of sphincter control, and 8 donors (12.3%) had vomiting.

Conclusions : Knowledge of adverse reactions which occur on volunteer blood donors allows identifying methods for reducing risk for donors by assuring a safe donation environment and by providing qualified medical assistance, so that blood donation can be safe.

PLASMA DERIVED PRODUCTS - A CONTINUOUS CHALLENGE AND CRISIS

G. Hanganu¹, B. Dragomir¹, A. Dobrota², M. Catana¹, D. Gheorghe¹, A. Sbarcea¹

¹*Blood Transfusion Center Ploiesti*

²*Regional Blood Transfusion Center Constanta*

Introduction Transfusion of integral plasma is often unnecessary and inefficient if the recipient only needs a certain protein in the plasma. Plasma contains hundreds of different proteins, many useful in the treatment of replacement in deficient diseases. Over 20 different plasma protein preparations are currently available, being prepared from the 25 million liters of plasma available on the world market. This amount is not enough, as pharmaceutical derivatives in plasma are highly demanded.

Material From one litre of plasma resulted: 25 g of albumin, 200 IUs of Factor VIII, 275 IUs of Factor IX, 3-5 g of IgG IV, 0.25 g of Alpha I-antitrypsin, 250 I of Us Antithrombin III, by the requirements of the world market. Methods of plasma collection for fractionation are: from total blood donation, from standard plasma apheresis, or plasma donation by hyperimmunized donors. Donor status varies by country: volunteer or paid. The volume used is different: 200-300 ml of plasma recovered from total blood donation 450-500 ml or 400-800 ml of apheresis plasma. The frequency of donation is different: total blood - 3-5 times a year, plasma - 15 to 100 times a year, depending on the country. These volumes and frequencies of donation are authorized by: EU Directive (2004): -650ml, excluding anticoagulant, up to 750ml including anticoagulant, - maximum 25 liters / year - 48 hours between donations. The German Guide provides for a maximum of 850 ml including anticoagulant, maximum 28.5 liters / year, 48 hours between donations.

Currently in Europe it is facing a real crisis of plasma for fractionation. Therefore, it proposes a strategic independence that aims to create a balance between the current plasma depletion and the US plasma supply. However, there is a geographical imbalance in plasma collection, which is a reality due to plasma supply disruptions, which could lead to a regional and global shortage of plasma derived products due to: Emerging

Transmissible Infections (vCJD), economic and political factors, commercial consolidation, demand change, drug flow in different countries related to price (IgG Crisis in Romania). Recovered European plasma and apheresis plasma should be available in much greater quantity to ensure production. Plasma is a strategic resource for any country. There should be the strategic independence of plasmas and plasma derived products in Europe. Romania should develop coherent and correct plasma collection strategies. Promotion and support of rare diseases awareness programs, promotion and support of plasma donation awareness programs should be done. Blood and plasma donors should be informed about how to donate them. However, there are major difficulties in recruiting plasma donors. The number of plasma donors in Europe is relatively constant or decreasing. Demographic changes require different methods of communicating with donors. Different Member States sometimes have different requirements and approaches.

Conclusion Romania needs to take a decision as soon as possible on fractionation of recovered plasma or plasma harvesting through apheresis. The way of approach is important, plasma being a strategic national resource.

THE IMPORTANCE OF HEMATOLOGICAL QUALITY CONTROL OBTAINING PLATELET CONCENTRATES USING TWO DIFFERENT TYPES OF BLOOD SYSTEM BAGS

M. Dobreanu¹, A. Balan², C. Posea²

¹*National Institute of Transfusion Hematology Bucharest*

²*Blood Transfusion Center Bucuresti*

Introduction: Annually, in Romanian transfusional network, are processed in a few tens of thousands of units of whole blood to obtain labile blood components to be used in transfusion therapy according to the diagnosis and/or medical or surgical procedures to be subjected patients.

Ideally, each patient receiving blood component that is needed to prevent, if possible, transfusion-associated adverse reactions.

The treatment efficiency of each blood component depends on the properly processing and storage reflected into blood component quality. In this regard the materials, apparatus and methods have important defining, each bag type are required different procedures for packaging, centrifugation and separation.

Materials and methods: Last year, following use a 2 new types of blood bags for platelet concentrates processing, CTS-B in collaboration with INHT have developed centrifugation parameters using multiple sets of spin parameters from reference values provides by the manufacturers of blood bags (A and B).

The study was conducted from December 2018-May 2019, during which were performed four-five sets of parameters testing centrifuge to define the set of parameters that correspond to standard platelet concentrates with the highest percentage of compliance.

Thus, for each set of centrifugation parameters was performed hematological quality control "in process" and were defined parameters to achieve optimum centrifugation for blood components processing.

Results: As a percentage of 75-100%, according to national and European legal standards.

Conclusion: Quality control is essential for both hematologic the development of spin parameters, and to assess the conditions of storage of blood components for each type of system used in transfusion bags.

THE ROLE OF LEUKODEPLETED BLOOD COMPONENTS IN PREVENTION OF TRANSFUSION REACTIONS

C. Posea¹, A. Balan¹, R. Luciu¹, C. Stoichicescu², A. Craciun³

¹*Blood Transfusion Center Bucharest*

²*Blood Transfusion Center Galati*

³*Blood Transfusion Center Buzau*

Background Clinical and observational studies have shown that in patients transfused with leukoreduced blood components (LR BC), morbidity and mortality are much lower. The contaminating leucocytes and leucocyte-derived cytokines from BC are associated with several adverse transfusion reactions: febrile non-hemolytic transfusion reaction, HLA alloimmunization and platelet refractoriness, transfusion related lung injury, graft-versus-host disease, transmission of leukotropic viruses such as: CMV, EBV HTLV. In order to prevent them, blood establishments have to provide LR BC, especially for vulnerable patients: premature, newborn, pregnant women, multitransfused and transplanted patients.

Materials and methods In this paper we present the LR BC dynamics, validated during the 2014-2018 period, in the Bucharest Blood Establishment (BBE), and we analyze the necessity of introducing the systematic leukodepletion, based on the cost-effectiveness criterion. Removal of leukocytes from BC is done by the filtration method, with filters for whole blood or erythrocyte concentrate, or by centrifugation, with the removal of the buffy-coat.

Results: During the period 2014 - 2018, in the BBE, the percentage of LR red blood cells units from the total number of validated red blood cell units was: 10.10% (4472/44265) in 2014; 15.16% (7245/47765) in 2015; 43.33% (21064/48607) in 2016; 50.31% (25666/51015) in 2017; 59.13% (30073/50858) in 2018. Concerning the platelet units, all apheresis concentrates were leukodepleted; leukodepletion of platelet standard concentrates was not possible as there is no material and technical facilities at the level of BBE.

Conclusions: In order to increase transfusion safety and reduce the number of adverse reactions in transfused patients, blood establishment need to ensure the appropriate quantity of LR BC. Solutions need to be identified for the shift to systematic leukoreduction of BC.

THE IMPORTANCE OF DETERMINATION OF GLYCEMIA IN BODY DONORS

L. Corobcean, A. Cîrstea*Blood Transfusion Center of Bucharest*

Introduction: In practice, it is difficult to quantify exactly the energy input and energy consumption. The three groups of macronutrients (carbohydrates, lipids and proteins) are not equivalent in terms of energy demand; however, each of these groups is necessary, within certain broad limits, compatible with survival. Sugars are the main source of energy for our body, which should normally provide over 50% of the daily calorie ration.

Scope: Evaluation of blood glucose values before blood donation and the role of this test in blood donor selection.

Material and method: A "GLICER" study (Glycemia-Efficacy) was conducted on a number of approx. 16,000 donors, consulted during 2018 in the BTCB Donor Consultative Section, and highlighted one of the causes of exclusion from donation. Thus, 65% of donors (10,400) performed the glycemic test before blood donation. Of these, 1,600 donors (10%) had blood sugar over 140g / dl and 7,200 donors (45%) had blood glucose below 70g / dl.

Conclusions: The glycemic test is indispensable for donor safety and complements blood donor selection methods.

BLOOD DONATION - ADVANTAGES FOR HEALTH OF DONORS

A. Cîrstea, F. Neagu, M. Popa*Blood Transfusion Center of Bucharest*

Introduction: Blood donation is a volunteer, anonymous and unpaid act. The blood donor is any Romanian citizen domiciled in Romania or a citizen of the European Union residing in Romania, in full physical and mental health, who accepts the rules of total blood donation or blood components of human origin.

Objectives: Blood donor selection and loyalty, population education to donate blood from the age of 18 to 65, encouraging the donor potential to donate voluntary and unpaid blood, knowing that the euphoria of aid induces a state of good affection.

Material and Methods: Throughout the blood donation circuit, the physician's role in the consultation department is extremely important in establishing the overall clinical balance through a frank and empathic dialogue with donor and explaining the benefits of blood donation for health.

Results: Blood donation on a regular basis results in an increase in the quality of the individual's life, his social involvement at collectivities level, the preventive role in the early detection of the various diseases that may occur during the life of blood donors, the diagnosis of various diseases in donors: TBC, HTA, diabetes mellitus, hematologic disorders, hepatic diseases (viral hepatitis B, C, TGO and TGP rises), syphilis, HTLV carriers,.

Conclusions: The donor's awareness of the benefits of regular blood donation is to improve the health of the general population and also good quality blood components for transfusion recipients.

IMPORTANCE OF INTRODUCING OF IRON OVERLOAD MONITORING IN MAJOR THALASSAEMIA PATIENTS BY IRM METHOD

F. Vladareanu, D. Voicu, L. Nitu , C. Calota

National Institute of Transfusion Hematology Bucharest

Introduction The accumulation of iron in major thalassaemia causes organ injuries and reduction in survival and must be treated with iron chelation therapy. The success of treatment depends essentially on patient adherence and can be evaluated by determine iron loading by direct or indirect methods. Ferritin is the principal iron storage protein found in liver, spleen, bone marrow and to a small extend in blood (serum ferritin).. The standard method of evaluating amount of blood iron is measurement of serum ferritin concentration- rapid and cheap method. However, the correlation between serum ferritin and body iron is not sufficiently precise, especially when associated with inflammation or tissue damage. Among indirect methods measurement of the amount liver or myocardic iron by IRM is the best because of advantages of not being invasive.

Patients and methods A retrospective study in 15 major thalassaemia patients followed at NITH was performed in which IRM were carried out for quantification if body iron with specific sequence of T2*. Evaluation were carried out in a private clinic, cost entirely supported by patients, only 15 of total 103 patients at NITH level being able to afford this cost.

Results From 15 patients investigated, 8 had no iron deposit at all, both liver and myocardic, 2 had minor liver iron deposit, 2 had mild liver iron deposit and 2 patients had severe iron overload, both liver and myocardic. For only one patient the imagistic data – minor iron overload, LIC 5mg/gdw- were no correlation with constant high serum ferritin level over 4000mg/dl, for all the others data were direct correlated.

Conclusion Introduction in Romania of imagistic method of magnetic resonance for routine monitoring of major thalassaemia major patients for correct evaluating of iron overload for adjust type and doses chelator are essential.

THE IDENTIFICATION OF ALFA THALASSEMIC DISORDERS-THE EXPERIENCE OF NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY

R.Caisan, M.Dutescu, L.Ulea, O.Toma, F. Vladareanu, I. Constantinescu, D.Voicu

National Institute of Transfusion Hematology Bucharest

Introduction: Alpha-Thalassemia is a microcitic hypochromic anemia, normosideremic, hereditary, a mild anemia that does not pine problems with prognosis and therapy, Alpha

Thalassemia is underdiagnosed in Romania, as the determination of alpha globin mutations were not accessible until 2015.

Material and methods: A number of 39 patients were taken in the study with hypochromic anemia, microcytosis, normosideremic, to which the Hb electrophoresis excluded beta thalassaemia minima. Some of these patients initially presented sideropenia, received ferro-therapy, but after normalisation of sideraemia had continued low levels of erythrocytic indices. (MCV, MCH) and changes in erythrocytic morphology on the smear. These patients were tested with an assay for the identification of alpha-globin gene mutations based on polymerase chain reaction (PCR) and reverse-hybridization. The procedure includes three steps: DNA isolation, PCR amplification using biotinylated primers and hybridization of amplification products to test strips containing allele specific oligonucleotide probes.

Results: From the total of 39 patients, a number of 8 patients showed mutations in alpha-globin with the identification of the following mutations.- 3.7. single gene del..

Conclusions: Detection of these cases of alpha Thalassemie, although not in large numbers, it is very important, due to genetic counseling.

STUDY OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

V. Glăvan, M. Niculae, T. Roșu, L. Rusen

National Institute of Transfusion Hematology Bucharest

Introduction Hemophilia is by far the most common hereditary coagulopathy, and despite the genetic determination of the potential lethal potentials, new and new cases continue to occur even in countries with economic development. Hemophilia is a hereditary hemorrhagic disorder characterized by a diminished quantitative or altered qualitative synthesis of factor VIII (hemophilia type A) or factor IX (hemophilia type B) coagulation manifested clinically by a typical haemorrhagic syndrome that associates with severe forms of haemarthrosis and muscle hematomas. The level of coagulation factors varies from one individual to another, being clinically and laboratory grade in severe forms with factor levels below 1%, averages with levels between 1 and 5% and mild with values between 6 and 25% . Hemophilia is clinically characterized by the occurrence of post-traumatic or spontaneous haemorrhages with different localizations. Clinically, as with any illness and haemophilia, some symptoms are not specific, because they may appear post-traumatic (bruises, subcutaneous or muscle hematomas), but others characteristic of the disease (deep hematoma and haemarthrosis). Intramuscular haematomas can often become dangerous in volume and can play vital and functional prognosis.

Material and method The study was performed on a group of 120 patients with haemophilia that were biologically monitored by performing the following tests: complete haemogram at the onset of the haemorrhagic episode and then according to the severity of the haemorrhage, preoperatively and biannually in the biopreliminary screening test. The patients included in the batch were aged between 12 and 60 years.

Results The causes of the anemia are discussed in communication. Acute anemias were

due to orthopedic correctional surgery, or chronic anemia produced by massive abdominal hematomas, recurrent haematomas amid a chronic iron deficiency. The minimum hemoglobin was 7g%.

Conclusion Patients who received prophylactic substitution treatment with coagulation factors had anemia less frequently in patients on-demand treatment.

EVALUATION OF COAGULATION FACTORS AND INHIBITORS OF HEMOPHILIACS IN INHT EVIDENCE

V. Glăvan, M. Niculae, T. Roșu, G. Lupescu, L. Rusen

National Institute of Transfusion Hematology Bucharest

Introduction Hemophilia is biologically defined by the absence or qualitative deficit of either factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B) and genetically characterized by a chromosome X chromosome abnormality with sex expression and clinical expression, a typical haemorrhagic syndrome that associates hemarthroses and muscle hematomas in major forms. Bleeding occurs post-traumatically or spontaneously with different localizations. The most common manifestation of severe hemophilia is intra-articular bleeding. The hemophilia diagnosis was based on coagulogram (trriage tests - APTT and confirmation - coagulation factor dosing) correlated with family history and clinical examination. Diagnosis has been established according to international recommendations that provide for at least two determinations for up to one year.

Material and method Between January 2018 and June 2019, 90 hemophiliacs were tested in INHT Bucharest. Patients were biologically monitored by performing the following tests: haemostasis was evaluated by complete coagulogram in the pre-treatment and preoperative exam including: partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), prothrombin activity (AP), INR, fibrinogen, dosing of coagulation factors; The methods for determination of one-stage FVIII are presented. Confirmation of diagnosis is done by factor VIII and IX determination of coagulant activity by coagulometric tests. It is also necessary to check the presence and dosage of the inhibitors Bethesda –Nijmegen assay. Depending on the factor levels, there are several forms of illness: a severe form in which the factor level is <1%, middle forms with a factor level of between 1 and 5% and light forms with factor level > 5%.

Results The results of the coagulation factors deficits obtained on the patient group are presented. 11 patients had inhibitors.

Conclusion Laboratory diagnosis of inhibitors is a problem for a haemostasis laboratory. The dosing of coagulation factors and inhibitors requires the accuracy of the method but also an over-qualified staff to benefit from a laboratory equipped according to international standards. Monitoring of the occurrence of inhibitors according to therapeutic guidelines is mandatory in this category of patients.

DIFFICULTIES IN PRETRANSFUSION TESTING- APPROACHING IN PANAGGLUTINATION. CASE REPORT**A. Alexe¹, A. Iova², M. Balea²**1. *“Elias” University Emergency Hospital*2. *Colentina Clinical Hospital*

Introduction. There can be difficulties in the ensuring compatible blood products for polytransfused patients and for patients with certain hematological disorders. We present 2 patients in whom the panel of pretransfusion tests needed to be extended, highlighting the importance of a timely and correct interpretation of discordant complementary test results.

Case 1. An 80 year-old female, polytransfused, is brought to the Elias University Emergency Hospital emergency room where she was diagnosed with severe anemia (Hb= 5 g/dL). The blood type determination showed type ABIV positive, with positive irregular antibodies. Three ABIV red blood cell units tested as incompatible, and at the same time antibody determination revealed anti-D antibodies. After washed erythrocyte testing the blood type was determined as type ABIV negative and thus transfusion support could be provided.

Case 2. A 68 year-old man, with a working diagnosis of lymphoma (IHC result pending) and mixed hemolytic anemia, presented blood typing and pretransfusion compatibility testing difficulties secondary to spontaneous blood samples agglutination at room temperature. These issues led to discordances between the Beth-Vincent and Simonim determinations. For selecting a compatible red blood cell unit required specific procedures for both warm antibodies and cold agglutinins.

Conclusion. High attention is required and fortuitous when patients present difficult pretransfusion blood typing and compatibility determinations. In these cases knowledge of the patient’s transfusion history can help in focussing and reducing the time needed for providing compatible blood unit

**METHODS OF REDUCTION RESIDUAL RISK: VIRAL INACTIVATION/
REDUCTION OF PATHOGENS IN BLOOD COMPONENTS****A. Dobrota***Regional Blood Transfusion Center Constanta*

Introduction and objectives: Blood and blood components are biological products of human origin indispensable for the treatment of some categories of patients, pathologies, as well as in conducting invasive procedures; at the same time, however, they carry an intrinsic risk of transmitting a multitude of infectious agents. Reactive measures to reduce residual transfusion risks as a result of notified and analysed adverse events have been implemented, but the transfusions residual risk, although considerably reduced in recent decades, is still maintained at a certain level, depending on transfusion system, primarily by the emergence of new infectious agents, whose detection by testing is not performed.

In this context, proactive measures, reducing potential risks of transmitting infectious agents, have become necessary.

To date, viral inactivation methods have been implemented in routine by treating fresh frozen plasma and platelet concentrates. They are not yet authorised for implementation in the routine treatment of red cells and whole blood. The methods of viral inactivation do not constitute a compulsory measure at European Union level, their introduction remains at the discretion of the competent authority in the field. The paper proposes the brief presentation of the internationally available methods of treatment/viral inactivation of blood components, advantages and limits.

Material and methods: The literature was consulted, the public reports of the Member States on the implemented methods, results. The work includes the organizational conditions and resources necessary for a possible introduction of one of the methods of viral inactivation in blood establishments in Romania.

Conclusions: Data from literature shows that none of the methods of viral inactivation of some of the blood components do not ensure the elimination of all potentially existing infectious agents. The very high costs, as well as the preconditions identified, constitute an important constraint in assessing the opportunity to implement one of these methods. The accuracy of potential donors' selection, the quality of the biological control of the harvested blood and the quality of its processing, carried out in the context of a functional quality system, remain the basis to ensure blood safety.

MODERN TOOLS TO FACILITATE IDENTIFICATION OF IRREGULAR ANTIBODIES: BIORAD SOFTWARE

M. Niculescu, A. Dobrota

Regional Blood Transfusion Center Constanta

Introduction and objective: Detection of irregular antibodies and their identification-if positive detection-are mandatory steps in establishing the immunohematologic status of blood donors and patients to be transfused. The determination of antibodies specificity with clinical significance should be done before selecting compatible red cells, whenever possible. In view of the multiple conditionalities for a successful identification, software programs have been developed that provide guidance in this process. Our immunohematology laboratory has used the Bio-Rad IH-AbID application for 3 months, in order to evaluate the added value that it brings in ensuring the quality of the laboratory activity and implicitly in increasing transfusion safety.

Material and methods: The Bio-Rad IH-AbID program was implemented in July 2019 in the Immunohematology laboratory. Training of laboratory personnel was performed. For 3 months, samples of donors, patients and pregnant women with positive detection of irregular antibodies have been tested to identify them. The antibodies identification was done in parallel, either by standard method-interpretation by the specialist, according to the procedure and by using the program. Subsequently, the results were compared and usefulness of the program in the laboratory routine was evaluated. The tests were performed using the column agglutination system Bio-Rad/Diamed.

Results: will be presented during the conference.

Conclusions: identification of irregular antibodies is only seemingly simple, the determination of antibodies specificity being conditioned by the responsible specialist's theoretical and practical experience, the availability of Identification and exclusion panels, adequate red cells, validated test procedures. The use of software to assist the specialist in determining the specificity of irregular antibodies is beneficial, as it facilitates the process, statistically evaluates the risk of coincidence of specificity set, guides the specialist in choosing various laboratory tests to be used in case of complex/difficult cases to be solved in routine. The final decision, however, belongs to the specialist in the Immunohematology laboratory. We consider that it should not be used by laboratory personnel without theoretical advanced knowledge and appropriate practice in immunohematology.

ONE YEAR AFTER ITS ENTRY OF GDPR- NITH EXPERIENCE

V. Irimia¹, F. Vladareanu¹, E. Negoita²

¹*National Institute of Transfusion Hematology Bucharest*

²*Blood Transfusion Center Bucuresti*

Since 2018, the application of EU Regulation no. 679/2016 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. Thus any collection of information relating to a person, which may lead to its identification, is subject to rules applicable in all Member States of the European Union.

Materials, working procedures and a set of rules have been developed to ensure transparency regarding the processing of personal data, analyzing international, national legislation and guiding guidelines for the application of the Regulation.

Following the implementation of the Regulation, managing, collecting, consulting, processing, storing, transmitting or deleting information about the data subjects, whether in lertic or electronic form, are operations that only take place in compliance with EU rules on this subject, thereby increasing the safety of the data related to the data subject and reducing the possibility of creating a profile.

Compliance with applicable law guarantees the protection of personal data, thus ensuring the security of information that data operators can use against the data subject.

NURSES SECTION

THE RALATIONSHIP OF MEDICAL PERSONNEL AND AUXILIARY IN STAGES OF SANGUIN BLOOD DONOR

E. C. Golgoț*, I. C. Nedelcu*, I. Albu*, F. Onețiu**

** Blood Transfusion Center of Bucharest, **Onețiu Florin - Individual Psychology Office*

Introduction: In the blood donor circuit, we consider important relationship of medical personnel and auxiliary in collection sanguin blood for more quality to obtain the transfusion blood for donor. This study aims at obtaining statistical data that can add more value to the process of donation and the prevention of complications after dontion. In order to accomplish this study we used the american researchers study by C. Harrington and co¹. They have highlighted the relational deficits of nurses.

Material and methods: We have developed a 9 item question, applied at the Bucharest Transfusion Center (CTSMB) for the medical staff and auxiliary staff involved in the blood donor stage. This is a quantitative study and dont have statistical step. The questionnaire was a concept based on the variables highlighted by Harrington (2000) and collaborators when we added subscale of the Professional Valuation Question, developed by E.D. Super. In our study we statistically measured the timp and mode of action in stress condition for problems encountered for during the donation process in the blood donor circuit. We have proposed to measure statistical factors of professional values: altruism, professional independence, the prestige in work, relationship with superiors and relationship of collegiality. In the analysis of the statistics date, we used descriptive and correlational statistical methodologies.

Results: The study is ongoing. which we will refer to a group of 18 respondents, having the following professions: doctor, nurse and auxiliary staff. The time that medical staff offers to a new donor for throughout the donation procesing stage is approximate 20 minutes and for old donor is approximate 10 minutes. The professional values expected by CTSMB are: altruism, the opportunity to independent work, the ambience of work and good relationship of work colleagues (implicitly teamwork). The final results will be presented inside of Conference on Hematology and Blood Transfusion, Sinaia, 2019.

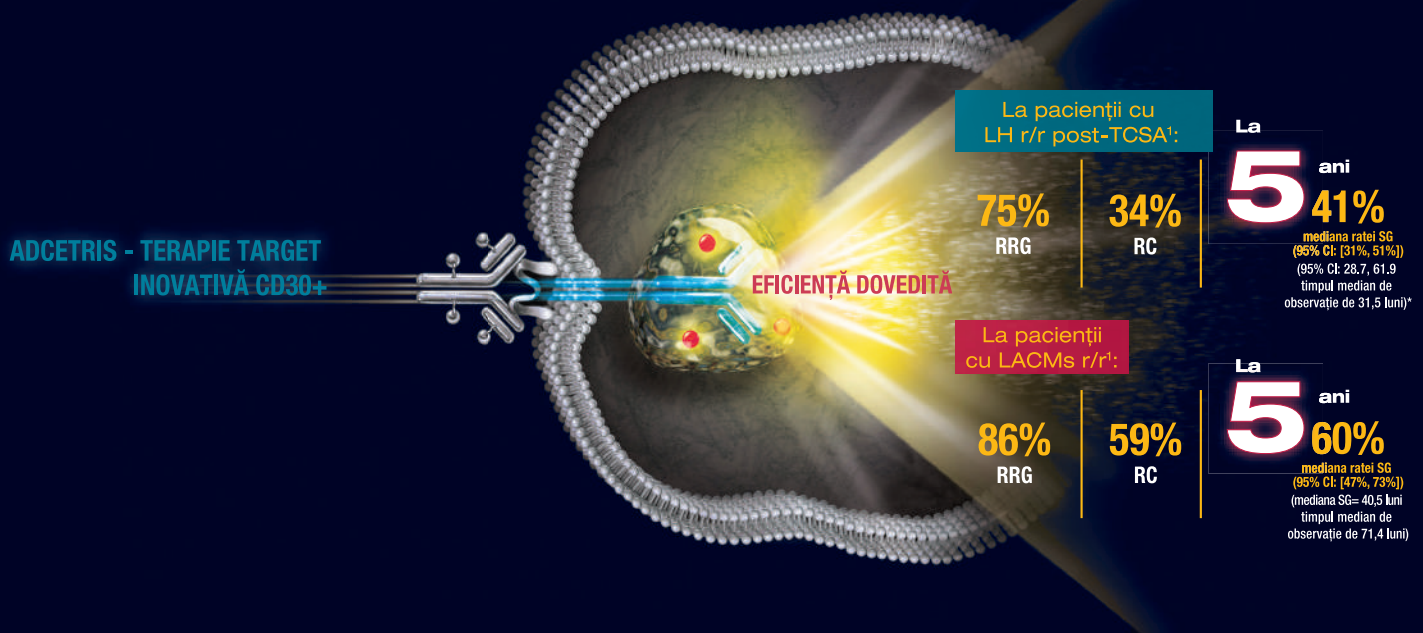
Conclusions: From the preliminary results, we can see a significant difference of informational tims need for to new doner comparative to old doner. At the same time, we identify the professional values expected for personal medical, with statistical significance is: altruism, the opportunity to independent work and good relationship of work colleagues (implicitly teamwork).

¹ Article: *Nursing Home Staffing and Its Relationship to Deficiencies*, authors: C. Harrington, D. Zimmerman, S. L. Karon, J. Robinson and P. Beutel, published in *Journal of Gerontology: SOCIAL SCIENCES*, no. 5, Vol. 55B, 2000.

THE CIRCUIT OF DONOR STEM CELLS BLOOD SAMPLES IN NATIONAL HLA LABORATORY**I. Dinescu, A. Paduraru, M. Dutescu, L. Ulea, O. Toma R. Caisan***National HLA Laboratory-NITH Bucharest*

Patients diagnosed with severe haematologic diseases requiring bone marrow transplantation and do not have a compatible family donor 10/10, follow the search phase of the HLA-compliant unrelated donor, by RNDVCSH. The study of compatibility involves the HLA testing of A B C DR DQ loci for both the patient and the potential unrelated donor. New donors, enrolled in the Registry, at the level of Donors Centers or through campaigns organized by RNDVCSH, are validated and blood samples are harvested, which alongside the completed forms arrive at the testing laboratories. The authors discuss the laboratory protocol for the reception and verification of the evidence and accompanying documents-consent to the registration, the medical questionnaire as well as the confidentiality of personal data. statement on the establishing viral markers. The accredited HLA Laboratory, provides international standards regarding the SSP/SSO molecular biology techniques, as well as the latest generation of NGS sequencing, which provides high-resolution typing with the better definition of the genetic region and minimisation of the ambiguities. For the determination of viral markers, the chemiluminiscence techniques are used in the National Reference Laboratory from INHT. HLA results are passed both in the database and in PROMETHEUS.. The authors also discuss the protocol of teaching and archiving of documents to RNDVCSH. The HLA Laboratory in INHT also stores donor samples recruited at the Donors Center in the country, Cluj, Targu Mures, and Iasi (donors are HLA tested at the level of these laboratories) in order to request the TE(extended testing). It also presents the protocol of new blood samples, requested by the Registry for making TE/TV (verification testing) in the HLA Laboratory, with storing and archiving the documents. By maintaining the traceability of the blood sample circuit in HLA Laboratories, results of the correct HLA testing are obtained.

La pacienții cu LH r/r post-ASCT, respectiv LACMs r/r eficiența Adcetris în monoterapie a fost dovedită în 2 studii clinice pivot fază II (n= 102 pacienți cu LH și 68 pacienți cu LACM sistemic)¹



Indicații terapeutice¹

- ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după transplant de celule stem autologe TCSA
- ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
 - după TCSA sau
- după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament
- ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar
- ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior

RRG - rata de răspuns global, RC - răspuns complet, LH r/r post TCSA - limfom Hodgkin recidivat sau refractar după transplant de celule stem autologe, LACM r/r- limfom anaplastic cu celule mari sistemic recidivat sau refractar, SG - supraviețuirea globală

Referințe: 1. RCP ADCETRIS https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_ro.pdf

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Ageniei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR. Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Kyprolis[▼]
(carfilzomib)



4 ani Supraviețuirea globală contează!

▶ În următorii 4 ani vor avea loc multe evenimente importante de care și pacienții dumneavoastră s-ar putea bucura.

UEFA Euro 2020 marchează aniversarea a 60 de ani de la înființarea turneului și, pentru prima dată, competiția se va desfășura în 12 orașe ale Europei, printre care și București.

Kyprolis : Primul și Singurul tratament care a demonstrat creșterea supraviețuirii globale în 2 studii clinice de fază III, în combinație cu dexametazonă (Kd) sau cu lenalidomidă și dexametazonă (KRd), în mielomul multiplu recăzut sau refractar^{1,§1,2}

Kd56:
supraviețuire globală prelungită

47,6 luni

vs 40,0 luni[§]
HR = 0,79 (95 % ÎI: 0,65-0,96); p = 0,01

KRd27:
supraviețuire globală prelungită

48,3 luni

vs 40,4 luni[§]
HR = 0,79 (95 % ÎI: 0,67-0,95); p = 0,0045

§comparativ cu lenalidomida în asociere cu dexametazona (Rd)
¶comparativ cu bortezomib în asociere cu dexametazona (Vd)

1. Siegel DS et al. J Clin Oncol 2018;36(8):728–734. 2. Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2017;18(10):1327–1337.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Înainte de a prescrie Kyprolis vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

AMGEN[®]

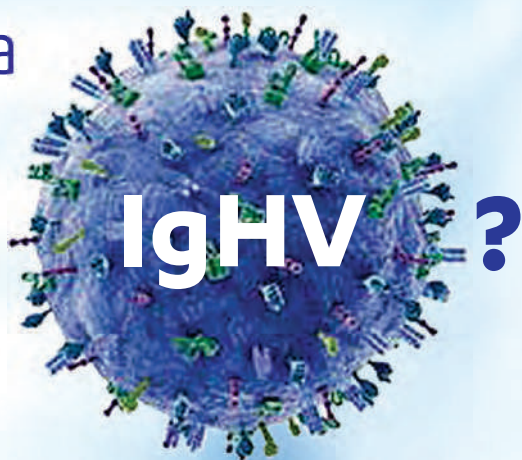
Amgen Romania SRL
Bucharest Business Park, Soe, București-Ploiești, nr.1A,
Clădirea A, etaj 2, Sector 1, Cod 013681, București, România.
Tel: +40215273000, Fax: +40215273001;
safety-romania@amgen.com; www.amgen.ro

Kyprolis[®]
(carfilzomib)

RO-P-CARE-081-09-076830

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Denumirea comercială Kyprolis 60 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă. **Compoziția** Fiecare flacon conține carfilzomib 60 mg. După reconstituire, 1 ml de soluție conține carfilzomib. **Forma farmaceutică** Pulbere pentru soluție perfuzabilă. Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă. **Indicații terapeutice** Kyprolis administrat în asociere cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară. **Doze și mod de administrare** Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor anti-neoplazice. **Pentru recomandări complete de dozare, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.** **Doze:** Doza se calculează folosind valoarea suprafeței corporale a pacientului la momentul începerii tratamentului. Pacienții cu o valoare a suprafeței corporale mai mare de 2,2 m² trebuie să primească o doză bazată pe o valoare a suprafeței corporale egală cu 2,2 m². Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru modificări ale greutateii corporale ≤20%. Kyprolis administrat în asociere cu lenalidomidă și cu dexametazonă: Pentru recomandări de dozare în cazul administrării împreună cu lenalidomidă și dexametazonă vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Kyprolis administrat în asociere cu dexametazonă: Atunci când este administrat în asociere cu dexametazonă, Kyprolis se administrează intravenos sub formă de perfuzii cu durata de 30 minute, în două zile consecutive, în fiecare săptămână timp de trei săptămâni (zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16) urmate de o perioadă de repaus de 12 zile (zilele 17 - 28). Fiecare interval cu durata de 28 de zile este considerat un ciclu de tratament. Kyprolis se administrează în doză inițială de 20 mg/m² (doza maximă 44 mg) în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 56 mg/m² (doza maximă 123 mg). Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. În cazul tratamentului asociat cu Kyprolis și dexametazonă, dexametazona se administrează în doză de 20 mg pe cale orală sau intravenos, în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 ale ciclurilor de tratament cu durata de 28 de zile. Dexametazona trebuie administrată cu 30 de minute înainte de administrarea Kyprolis. Deoarece clearance-ul prin dializă al concentrațiilor de Kyprolis nu a fost studiat, medicamentul trebuie administrat după procedura de dializă. Enzimele hepatice și bilirubina trebuie evaluate la inițierea tratamentului cu carfilzomib și monitorizate lunar în timpul tratamentului, indiferent de valorile inițiale ale acestor parametri și trebuie efectuate ajustări adecvate ale dozei în funcție de toxicitate. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu insuficiență hepatică moderată și severă ca urmare a existenței unor date de eficacitate și siguranță foarte limitate la această populație. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Femei care alăptează. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Deoarece Kyprolis se administrează în asociere cu alte medicamente, rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente trebuie citit înainte de începerea tratamentului cu Kyprolis. Deoarece lenalidomida se poate utiliza în asociere cu Kyprolis, se va acorda atenție deosebită testelor de sarcină și prevenției. **Tulburări cardiace** Insuficiența cardiacă nou apărută sau agravată (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, edemul pulmonar, scăderea fracției de ejeție), ischemie miocardică și infarctul miocardic au survenit după administrarea Kyprolis. Au fost raportate decese în cazurile de insuficiență cardiacă și infarct miocardic. În cazul evenimentelor cardiace de grad 3 sau 4, se oprește tratamentul cu Kyprolis până la recuperare și se va avea în vedere reiniierea potențială a acestuia cu următoarea doză mai mică pe baza evaluării beneficiu/risc. Riscul de insuficiență cardiacă este crescut la pacienții vârstnici (≥ 75 de ani). Pacienții cu semne și simptome de insuficiență cardiacă Clasa III și IV conform clasificării NYHA, cu infarct miocardic recent (în ultimele 4 luni) și pacienții cu angină pectorală necontrolată sau aritmii trebuie să beneficieze de o evaluare medicală complexă înainte de începerea tratamentului cu Kyprolis. **Modificări la nivelul electrocardiogramelor:** În studiile clinice s-au raportat cazuri de prelungire a intervalului QT. **Toxicitate pulmonară:** Sindromul de detresă respiratorie acută (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), insuficiența respiratorie acută și pneumopatia infiltrativă difuză acută cum sunt pneumonită și pneumopatie interstițială au survenit la pacienții tratați cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. **Hipertensiune arterială pulmonară:** Hipertensiunea arterială pulmonară a fost raportată la pacienții tratați cu Kyprolis Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Se evaluează fiecare caz în parte. Se recomandă controlul hipertensiunii arteriale înainte de începerea tratamentului. **Dispnee:** Dispneea a fost raportată frecvent la pacienții tratați cu Kyprolis și ca urmare trebuie evaluată pentru a exclude afecțiunile cardiopulmonare. **Hipertensiune arterială:** Hipertensiunea arterială, inclusiv criza hipertensivă și urgență hipertensivă, a fost observată în cazul tratamentului cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. **Insuficiență renală acută:** S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută la pacienții tratați cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. Insuficiența renală acută a fost raportată mai frecvent la pacienții cu mielom multiplu avansat recidivat și refractar tratați cu Kyprolis în monoterapie. Se monitorizează funcția renală cel puțin lunar sau conform ghidurilor de practică clinică, în special la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic la momentul inițial. **Sindrom de liză tumorală:** S-au raportat cazuri de sindrom de liză tumorală (SLT), inclusiv care au dus la deces, la pacienții tratați cu Kyprolis. Pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie considerați ca având risc crescut de SLT. Se oprește tratamentul cu Kyprolis până la remisiunea SLT. **Reacții determinate de administrarea în perfuzie:** Reacții determinate de administrarea în perfuzie, inclusiv cele care pun în pericol viața, au fost raportate la pacienții tratați cu Kyprolis. Aceste reacții pot surveni imediat după sau în interval de până la 24 de ore după administrarea Kyprolis. Dexametazona se administrează înainte de Kyprolis în vederea reducerii incidenței și severității reacțiilor. **Hemoragie și trombocitopenie:** La pacienții tratați cu Kyprolis au fost raportate cazuri de hemoragie (de exemplu hemoragie gastro-intestinală, pulmonară și intracraniană), care a fost deseori asociată cu trombocitopenie. Dintre aceste cazuri, câteva au fost letale. **Tromboză venoasă:** La pacienții la care s-a administrat Kyprolis au fost raportate cazuri de evenimente tromboembolice venoase, inclusiv tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar cu final letal. Profilaxia trombotică trebuie luată în considerare pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc. **Toxicitate hepatică:** S-au raportat cazuri de insuficiență hepatică, inclusiv care au dus la deces. Se monitorizează nivelurile plasmatiche ale enzimelor hepatice și bilirubinei la momentul inițierii tratamentului și lunar în timpul tratamentului cu carfilzomib, indiferent de valorile de la momentul inițial. **Microangiopatie trombotică:** S-au raportat cazuri de microangiopatie trombotică, inclusiv purpură trombocitopenică trombotică și sindrom hemolitic uremic (PTT/SHU) la pacienții tratați cu Kyprolis. Unele dintre aceste evenimente au dus la deces. **Sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă:** La pacienții tratați cu Kyprolis s-au raportat cazuri de encefalopatie posteroară reversibilă (SEPR). Nu există date privind siguranța reiniierii tratamentului cu Kyprolis la pacienții la care a survenit anterior SEPR. **Contracepție:** Pacientele de sex feminin cu potențial fertil (și/sau partenerii lor) trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și o lună după terminarea tratamentului. **Conținutul în sodiu:** Acest medicament conține sodiu 0,3 mmol (7 mg) pe ml de soluție reconstituită. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu regim alimentar cu restricție de sodiu. **Interacțiuni cu alte medicamente.** Carfilzomib este metabolizat în principal prin activitatea peptidazei și epoxid hidrolazei și, în consecință, este puțin probabil ca profilul farmacocinetic al carfilzomib să fie influențat de administrarea concomitentă a inhibitorilor și inductorilor citocromului P450. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** Femei cu potențial fertil/Contracepție la bărbați și femei: Pacientele de sex feminin cu potențial fertil (și/sau partenerii lor) trebuie să utilizeze măsuri de contracepție eficiente în timpul tratamentului și o lună după terminarea tratamentului. **Sarcina:** Nu există date privind utilizarea carfilzomib la femeile gravide. Kyprolis nu trebuie administrat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt. Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efect teratogen la om cunoscut care produce defecte de naștere severe care pun viața în pericol. Citiți varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă. **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă fie carfilzomib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Ca măsură de precauție, alăptarea este contraindicată în timpul utilizării Kyprolis și 2 zile după tratament. **Fertilitate:** Nu s-au efectuat studii la animale privind fertilitatea. **Reacții adverse** Rezumatul profilului de siguranță: Cele mai severe reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Kyprolis includ: insuficiență cardiacă, infarct miocardic, stop cardiac, ischemie miocardică, boală interstițială pulmonară, pneumonită, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficiență respiratorie acută, hemoragie gastro-intestinală, hemoragie intracraniană, hemoragie pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară, dispnee, hipertensiune arterială inclusiv crize hipertensive, insuficiență renală acută, sindrom de liză tumorală, reacții datorate administrării în perfuzie, trombocitopenie, insuficiență hepatică, SEPR, microangiopatie trombotică și PTT/SHU. **Reacții adverse foarte frecvente (>1/10):** Pneumonie, Infecții de tract respirator, Trombocitopenie, Neutropenie, Anemie, Lufopenie, Leucopenie, Hipokalemie, Hiperglicemie, Scăderea apetitului alimentar, Insomnie, Amețeli, Neuropatie periferică, Cefalee, Hipertensiune arterială, Dispnee, Tuse, Vărsături, Diaree, Constipație, Durere abdominală, Greață, Durere de spate, Artralgie, Durere la nivelul extremităților, Spasme musculare, Creșterea nivelurilor serice ale creatininei, Pirexie, Edem periferic, Astenie, Fatigabilitate, Frisoane. **Reacții adverse frecvente (≥ 1/100 și < 1/10):** Sepsis, Infecție pulmonară, Gripă, Infecții de tract urinar, Bronșită, Gastroenterită, Infecții virale, Rinită, Rinofaringită, Neutropenie febrilă, Deshidratare, Hipertensiune, Hipomagneziemie, Hiperpotasemie, Hipercalcemie, Hipocalcemie, Hipofosfatemie, Hiperuricemie, Hipoalbuminemie, Anxietate, Parestezie, Hipoaestezie, Cataractă, Încețoșarea vederii, Insuficiență cardiacă, Fibrilație atrială, Tahicardie, Palpitații, Scăderea fracției de ejeție, Tromboză venoasă profundă, Hipertensiune arterială, Hipertensiune facială tranzitorie, Embolie pulmonară, Edem pulmonar, Epistaxis, Durere orofaringiană, Disfonie, Respirație șuierătoare, Hipertensiune arterială pulmonară, Dispepsie, Hemoragie gastro-intestinală, Durere dentară, Creșterea nivelurilor alanin aminotransferazei, Creșterea nivelurilor aspartat aminotransferazei, Creșterea nivelurilor gamma-glutamyltransferazei, Hiperbilirubinemie, Erupecie cutanată tranzitorie, Prurit, Eritem, Hiperhidroză, Durere musculo-scheletică, Durere toracică musculo-scheletică, Durere osoasă, Mialgie, Slăbiciune musculară, Leziune renală acută, Insuficiență renală, Disfuncție renală, Scăderea clearance-ului renal al creatininei, Durere toracică, Durere, Reacții la nivelul locului de administrare în perfuzie, Boală asemănătoare gripei, Stare generală de rău, Creșterea nivelurilor proteinei C-reactive, Creșterea nivelurilor sangvine de acid uric, Reacții provocate de administrarea în perfuzie. **Pentru informații complete referitoare la siguranța medicamentului, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.** **Alte grupe speciale de pacienți:** **Pacienți vârstnici (≥ 75 de ani)** Per ansamblu, incidența anumitor evenimente adverse (inclusiv aritmiile cardiace, insuficiență cardiacă, dispnee, leucopenie și trombocitopenie) în studiile clinice efectuate cu Kyprolis a fost mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani comparativ cu cei < 75 de ani. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3 al Rezumatului Caracteristicilor Produsului. **Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață** Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Olanda. **Numerul(e) autorizației de punere pe piață** EU/1/15/1060/001 **Data primei autorizări sau a reinnoirii autorizației** Data primei autorizări: 19 Noiembrie 2015 **Data revizuirii Rezumatului Caracteristicilor produsului:** Aprilie 2019. **Data revizuirii textului:** Iulie 2019.

Când alegeți parcursul terapeutic în LLC,
vă gândiți la



Acum, puteți schimba
parcursul terapeutic în LLC.¹

Începeți terapia personalizată
a LLC, conform statusului
mutațional al **IgHV!**

Status IgHV fără mutații
> **risc crescut**

Status IgHV cu mutații
> **risc standard**

Referință: 1. Thomas J. Kipps et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nature Reviews. doi:10.1038/nrdp.2016.96

Abrevieri: IgHV: regiunea variabilă a lanțului greu al imunoglobulinelor (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable*); LLC: leucemie limfocitară cronică
Acesta este un material promoțional destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

Johnson&Johnson Romania S.R.L.

Strada Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corpul B3, Etaj 3, Camera 1,
Corpul B4, Etaj 3 și Corp LB, Etaj 3
Sector 1, 013714 București, România
Tel. 021 207 18 00; Fax 021 207 18 04

www.janssen.com/romania

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 



Adaugă ani de viață fără boală în MM

Darzalex[®],

în combinație
cu lenalidomidă
și dexametazonă,
a demonstrat, pe o
perioadă mediană
de urmărire
de 44,3 luni,
**rezultate de
eficacitate
FĂRĂ
PRECEDENT:¹**

44,3 luni
mSFP

la pacienții cu mielom multiplu
tratați cu cel puțin o linie de terapie anterioară.

mSFP nu a fost atinsă la pacienții aflați la prima recădere
și tratați cu DRd.¹

MM, mielom multiplu; mSFP, supraviețuirea fără progresia bolii (valoare mediană); DRd, DARZALEX[®] + lenalidomidă/dexametazonă

Referință: 1. Bahlis NJ, et al. Three-year follow up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Poster presented at the 60th annual meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2018. San Diego, December 1–4 2018. Poster #1996.

Johnson&Johnson Romania S.R.L.

Strada Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corpul B3, Etaj 3, Camera 1,
Corpul B4, Etaj 3 și Corp LB, Etaj 3
Sector 1, 013714 București, România
Tel. 021 207 18 00; Fax 021 207 18 04
www.janssen.com/romania

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Informații esențiale din Rezumatul caracteristicilor produsului DARZALEX: DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Indicații terapeutice: DARZALEX este indicat: în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem; în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament; în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior. **Doze și mod de administrare:** Pentru a reduce riscul de reacții legate de perfuzie (RFP), cu daratumumab trebuie administrate medicamente pre- și post-perfuzie. *Mielom multiplu diagnosticat recent* - Schema de administrare în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri a câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem. Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare: săptămânal în săptămânile 1-6; la interval de trei săptămâni în săptămânile 7-54; la interval de patru săptămâni din săptămâna 55 până la progresia bolii. *Mielom multiplu recidivant/refractar* - Schema de administrare a DARZALEX în doză standard pentru monoterapie și în asociere cu lenalidomida (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni): săptămânile 1-8 - săptămânal; săptămânile 9-24 - la interval de două săptămâni; din săptămâna 25 până la progresia bolii - la interval de patru săptămâni. Schema modificată de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib (regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni): săptămânile 1-9 - săptămânal; săptămânile 10-24 - la interval de trei săptămâni; din săptămâna 25 până la progresia bolii - la interval de patru săptămâni. După diluare, perfuzia cu DARZALEX trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială. Pentru a facilita administrarea, prima doză de 16 mg/kg prescrisă în săptămâna 1 poate fi divizată în două zile consecutive, de exemplu câte 8 mg/kg în ziua 1 și respectiv, în ziua a 2-a. Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de DARZALEX. Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică. Pentru informații despre medicamentele administrate în asociere cu DARZALEX, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** DARZALEX poate cauza reacții severe legate de perfuzie (RFP), inclusiv reacții anafilactice. Toți pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei în vederea identificării RFP. Pentru pacienții care prezintă RFP de orice grad, monitorizarea trebuie continuată în perioada post-perfuzie până la dispariția simptomelor. În cadrul studiilor clinice, RFP au fost raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu DARZALEX. Majoritatea RFP au apărut la prima perfuzie și au fost de gradul 1-2 (vezi pct. 4.8). Patru la sută dintre toți pacienții au avut o RFP la mai mult de o perfuzie. Au apărut reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar. Simptomele au inclus preponderent congestie nazală, tuse, iritație faringiană, frisoane, vărsături și greață. Simptomele mai puțin întâlnite au fost wheezing, rinită alergică, pirexie, disconfort toracic, prurit și hipotensiune arterială. Înaintea tratamentului cu DARZALEX, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi pentru a reduce riscul de RFP. Perfuzia cu DARZALEX trebuie întreruptă în cazul în care apar RFP de orice severitate, iar managementul medical/tratamentul de susținere pentru RFP trebuie instituit în funcție de necesități. La reluarea perfuziei, rata de perfuzare trebuie redusă pentru pacienții cu RFP de gradul 1, 2 sau 3. Dacă apare o reacție anafilactică legată de perfuzie sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu DARZALEX trebuie întrerupt imediat și definitiv. Pentru a reduce riscul de RFP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după perfuziile cu DARZALEX. În plus, la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică trebuie avută în vedere utilizarea unor medicamente post-perfuzie (de exemplu corticosteroizi inhalatori, bronhodilatatoare cu durată scurtă sau lungă de acțiune) pentru tratamentul complicațiilor respiratorii în cazul în care acestea apar. DARZALEX poate accentua neutropenia și trombocitopenia indusă de tratamentul de fond. Pe durata tratamentului se va monitoriza periodic numărul total de elemente figurate ale sângelui, conform informațiilor de prescriere ale producătorului pentru tratamentele de fond. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru a se identifica orice semn de infecție. Temporizarea administrării de DARZALEX poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de DARZALEX. Trebuie avut în vedere tratamentul de susținere cu transfuzii sau factori de creștere. Daratumumab se leagă la CD38 prezent la nivelul scăzute în hematii (RBC) și poate duce la un rezultat pozitiv la testul Coombs indirect. Rezultatul pozitiv la testul Coombs indirect mediat de daratumumab poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab. Trebuie recunoscut faptul că daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului. Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină și Rh înainte începerii tratamentului cu daratumumab. Fenotiparea poate fi luată în considerare înainte începerii tratamentului cu daratumumab, în conformitate cu practica locală. Determinarea genotipului hematiilor nu este influențată de tratamentul cu daratumumab și poate fi efectuată în orice moment. În cazul unei transfuzii planificate trebuie să înștiințați centrele de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice. Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate, conform practicii băncilor de sânge locale. Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 appa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice (EPS), cât și prin testul de imunofixare (IFE), folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom de proteină IgG kappa. Reactivarea virusului hepatitei B, în unele cazuri letală, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat DARZALEX. Testul screening pentru VHB trebuie efectuat la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu DARZALEX. La pacienții cu dovezi de serologie HIV pozitivă, se monitorizează semnele clinice și de laborator care reflectă reactivarea VHB pe parcursul tratamentului și timp de minimum șase luni după încheierea tratamentului cu DARZALEX. Abordarea terapeutică a pacienților se va realiza în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Se va avea în vedere solicitarea unei consultații efectuate de către un medic specializat în tratamentul hepatitei B, după cum este indicat clinic. La pacienții în cazul cărora se constată reactivarea VHB pe parcursul tratamentului cu DARZALEX, se suspendă administrarea DARZALEX și se instituie tratamentul adecvat. Reluarea tratamentului cu DARZALEX la pacienții a căror reactivare a VHB este controlată în mod corespunzător trebuie discutată cu medicii specializați în tratamentul VHB. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab. Nu sunt disponibile date la om sau animale pentru a evalua riscul utilizării daratumumab în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că după primul trimestru de sarcină anticorpii monoclonali IgG1 traversează placentă. Prin urmare, daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt. Nu se cunoaște dacă daratumumab este excretat în laptele uman sau animal. IgG materne se excretă în laptele uman, dar nu intră în circulația neonatală și în cantități considerabile deoarece acestea sunt degradate la nivelul tractului gastro-intestinal și nu sunt absorbite. Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu DARZALEX ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă. Nu sunt disponibile date pentru a determina efectele potențiale ale daratumumab asupra fertilității la bărbați sau femei. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** DARZALEX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în cazul pacienților în tratament cu daratumumab, a fost raportată fatigabilitate și acest lucru trebuie luat în considerare atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost reacții legate de perfuzie, fatigabilitate, greață, diaree, spasme musculare, pirexie, fuse, neutropenie, trombocitopenie, anemie, neuropatie senzorială periferică și infecții ale căilor respiratorii superioare. Reacțiile adverse severe care s-au înregistrat au fost pneumonie, infecții ale căilor respiratorii superioare, edem pulmonar, gripă, pirexie, diaree și fibrilație atrială. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: România, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478-RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Perioada de valabilitate:** Flacoane nedeschise - 24 luni; După diluare - din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore, în condiții de refrigerare (între 2°C - 8°C), urmate de 15 ore (inclusiv timpul de perfuzie) la temperatura camerei (între 15°C - 25°C) și la lumina ambientală. **Precauții speciale pentru păstrare:** a se păstra la frigider (între 2°C - 8°C); a nu se congela; a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** 5 ml concentrat, în flacon din sticlă de tip 1 cu dop din cauciuc elastomeric și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil (flip-off) conținând daratumumab 100 mg. Ambalaj cu 1 flacon. 20 ml concentrat pentru de soluție, în flacon din sticlă de tip 1 cu dop din cauciuc elastomeric și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil (flip-off) conținând daratumumab 400 mg. Ambalaj cu 1 flacon. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia. **NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** EU/1/16/1101/001; EU/1/16/1101/002; EU/1/16/1101/003. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** 06/2019. ▼ Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR. Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului Darzalex. Acesta este un material promoțional destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.



Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă.
Înainte de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
Pentru informații importante privind siguranța, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului.

RO/GAZ/0819/0024



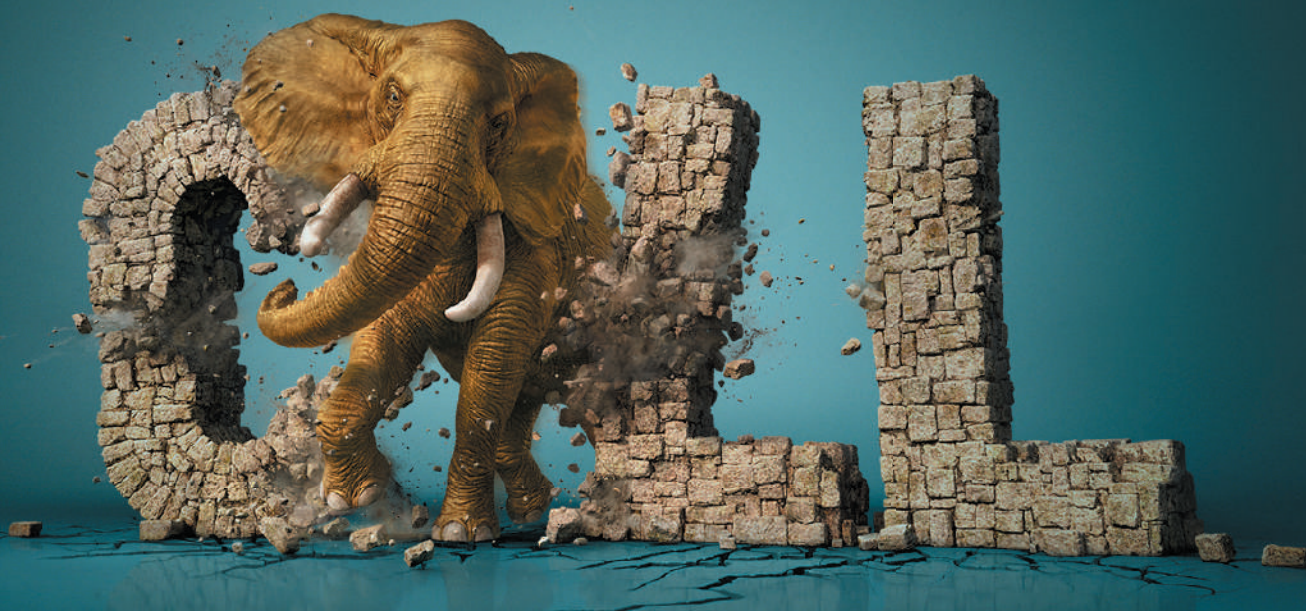
Roche România SRL
Piața Presei Libere, nr. 3-5, Clădirea City Gate, Turnul de Sud,
Et. 4A, 5 și 6, sector 1, București, cod poștal 013702
Tel.: +40 21 206 47 01, fax: +40 21 206 47 00

GAZYVARO[®]
obinutuzumab

VENCLYXTO + rituximab oferă pacienților cu LLC R/R

ȘANSA DE A SE ELIBERA DE POVARA BOLII ȘI A TRATAMENTULUI

cu supraviețuire prelungită fără progresie și durată fixă* de tratament



- În analiza primară a studiului MURANO, VENCLYXTO + rituximab a redus semnificativ riscul de progresie sau decesul cu 83% vs BR (HR=0.17; 95% CI: 0.11–0.25, P<0.0001)^{1,a}
- PFS median nu a fost atins cu VENCLYXTO + rituximab vs 17 luni (95% CI:15.5 – 21.6) pentru BR¹

VENCLYXTO + rituximab Indicație extinsă în LLC R/R:¹

VENCLYXTO administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.

VENCLYXTO în monoterapie este indicat pentru tratamentul LLC:

- În prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- În absența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți adulți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie, cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

* 24 de luni de tratament cu VENCLYXTO după cele 5 săptămâni de titrare a dozei¹

BR = bendamustină + rituximab; CI = interval de confidență; HR = hazard ratio; LLC = leucemie limfocitară cronică; PFS = supraviețuire fără progresia bolii (progression-free survival); R/R = recăzută/refractară; TP53 = proteina tumorală 53.

Referințe:

a. Perioada mediană de urmărire: 23.8 luni (0.0-37.4)¹

1. Venclyxto® – Rezumatul caracteristicilor produsului, iulie 2019

abbvie

ABBVIE S.R.L.
LakeView, 301-311 Barbu Văcărescu Street, 2nd floor,
2nd district, 020276, Bucharest, Romania
OFFICE +40 21 529 30 35
FAX +40 21 529 30 31
abbvie.com

 **VENCLYXTO**[®]
venetoclax comprimate filmate

RO-VNCLL-190017
Data expirării: 11 AUG 2020

Rezumatul Caracteristicilor Produsului – informații esențiale

Venclyxto 10 mg comprimate filmate

Venclyxto 50 mg comprimate filmate

Venclyxto 100 mg comprimate filmate

Venclyxto 10 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține 10 mg venetoclax.

Venclyxto 50 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține 50 mg venetoclax.

Venclyxto 100 mg comprimate filmate: Un comprimat filmat conține 100 mg venetoclax

Forma farmaceutică: Comprimat filmat (comprimat); **Indicații terapeutice:** Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament. Venclyxto în monoterapie este indicat pentru tratamentul LLC: în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B, sau în absența deleției 17p sau a mutației TP53 care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. **Doze:** Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile. Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice de 400 mg conform indicațiilor: Calendarul creșterii dozei: săptămâna 1, 20 mg/zi; săptămâna 2, 50 mg/zi; săptămâna 3, 100 mg/zi; săptămâna 4, 200 mg/zi; săptămâna 5, 400 mg/zi. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru a scădea treptat încărcătura tumorală (reducție) și pentru a scădea riscul de apariție a sindromului de liză tumorală. Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi. Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile. Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie. Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. **Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT).** Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni. Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei. Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile. La pacienții cu încărcătură tumorală semnificativă (de exemplu, orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau valoare crescută a numărului absolut de limfocite [$NAL \geq 25 \times 10^9/l$]) riscul de apariție a SLT este mai mare în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax. Funcția renală diminuată (clearance al creatininei [ClCr] < 80 ml/min) contribuie la creșterea suplimentară a riscului. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toți pacienții, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente. Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare. În situațiile în care riscul general crește trebuie să se utilizeze măsuri mai susținute. **Hidratare.** Pacienții trebuie să se hidrateze adecvat în timpul fazei de ajustare a dozei în vederea reducerii riscului de apariție a SLT. Pacienții trebuie instruiți să consume zilnic o cantitate suficientă de apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei și pe toată durata acesteia. Pacienții trebuie să fie instruiți în special să consume 1,5 până la 2,0 litri de apă zilnic, cu 2 zile înainte și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în funcție de starea clinică și de riscul general de SLT sau în cazul pacienților care nu se pot hidrata oral. Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei. **Analize de laborator.** Înainte de administrarea dozei: Trebuie efectuate teste biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale pre-existente. Testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei. După administrarea dozei: Pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată. Dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat. Nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore. Același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continua să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei. **Spitalizare.** În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei. **Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.** În cazul în care un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică. În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea SLT **Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.** Tratamentul cu Venclyxto trebuie oprit în cazul apariției oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei. După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei. Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax. La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesar reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei). **Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A.** Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei și de apariție a altor fenomene toxice. **Perioada de inițiere și de ajustare a dozei.** Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A în perioada de inițiere

a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice. În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate. *După terminarea perioadei de ajustare a dozei.* Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de Venclyxto, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderati ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului. Grupe speciale de pacienți. Vârstnici Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani). *Insuficiență renală.* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (CICr ≥ 30 ml/min și < 90 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală (CICr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Nu a fost stabilită siguranța utilizării la pacienții cu insuficiență renală severă (CICr < 30 ml/min) sau la pacienții dializați, iar doza recomandată pentru acești pacienți nu a fost stabilită. Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT. *Insuficiență hepatică.* Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă o scădere a dozei cu cel puțin 50% în timpul tratamentului. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate. *Copii și adolescenți.* Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea venetoclax la copii cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt date disponibile. Mod de administrare: Comprimatele filmate de Venclyxto sunt pentru utilizare orală. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficienței. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite. În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator. În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola). **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: Sindrom de liză tumorală:** La pacienții cu LLC tratați anterior, cu încărcătură tumorală mare, care au primit tratament cu venetoclax a apărut sindromul de liză tumorală, inclusiv decesul. Venetoclax poate determina scăderea rapidă a tumorii și acest lucru reprezintă un risc de SLT în primele 5 săptămâni ale perioadei de ajustare a dozei. Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru apariția SLT care necesită intervenție promptă pot să apară la un interval de numai 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei. Riscul de apariție a SLT este un proces continuu având ca bază mai mulți factori, inclusiv comorbidități. La pacienții cu încărcătură tumorală mare (de exemplu, orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau valoare crescută a NAL $\geq 25 \times 10^9/l$) riscul de apariție SLT este mai mare la inițierea tratamentului cu venetoclax. Funcția renală scăzută (CICr < 80 ml/min) crește acest risc și mai mult. Pacienții trebuie evaluați pentru stabilirea riscului și trebuie să primească măsuri profilactice adecvate pentru SLT, inclusiv hidratare și medicamente care scad acidul uric. Trebuie să se monitorizeze testele biochimice sanguine și în cazul valorilor anormale acestea se corectează prompt. Dacă este necesar, trebuie să se întrerupă doza de venetoclax. Pe măsură ce crește riscul în general, trebuie să se folosească măsuri mai susținute (hidratare intravenoasă, monitorizare frecventă, spitalizare). Utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori puternici sau moderati ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. De asemenea inhibitorii gp-P sau BCRP pot să crească expunerea la venetoclax. **Neutropenie .** În studiul în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asocieri cu rituximab (GO28667/MURANO) și în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă. Au fost raportate infecții grave inclusiv cazuri de sepsis cu rezultat letal. În cazul oricăror semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene. **Imunizare.** Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea imunizării cu vaccinuri vii atenuate în timpul sau după terminarea tratamentului cu venetoclax. Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B. **Inductori ai CYP3A.** Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax și ca urmare apariția riscului de scădere a eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderati ai CYP3A4. **Femei aflate la vârsta fertilă.** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Venetoclax este metabolizat în principal de către CYP3A. **Medicamente care pot modifica concentrațiile plasmatiche de venetoclax. Inhibitori ai CYP3A.** Se așteaptă ca administrarea concomitentă de venetoclax cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4 să crească ASC a venetoclax în medie de 5,8 până la 7,8 ori. Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei din cauza riscului crescut de SLT. La inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei, trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderati ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil). În aceste cazuri trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice. În cazul în care trebuie să se utilizeze un inhibitor moderat al CYP3A, doza de inițiere a venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie să fie reduse cu cel puțin 50%. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor și simptomelor de SLT. În cazul pacienților care au încheiat perioada de ajustare a dozei și primesc o doză zilnică stabilă de venetoclax, aceasta trebuie să fie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent inhibitori moderati ai CYP3A și cu 75% atunci când se utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului. Trebuie evitată utilizarea produselor care conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A. **Inhibitori ai gp-P și ai BCRP.** Venetoclax este un substrat pentru gp-P și BCRP. Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate. **Inductori ai CYP3A.** Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderati ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nazcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității. **Azitromicină.** În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax. **Medicamente care scad aciditatea gastrică.** Conform analizei de

farmacocinetică populațională, medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax. Chelatori ai acizilor biliari. Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4-6 ore după chelator. Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de venetoclax. Warfarină. Deoarece doza de venetoclax utilizată nu a atins starea de echilibru, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină. Substraturi ale gp-P, BCRP și OATP1B1. Venetoclax este un inhibitor al gp-P, BCRP și al OATP1B1, *in vitro*. Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauție. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potențială interacțiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității legate de statine. **Fertilitate, sarcină și alăptare:** Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei. Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Venclyxto și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului. În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră. Sarcină. Conform studiilor de evaluare a toxicității embriofetale la animale, venetoclax poate avea efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide. Nu există date suficiente și bine controlate ca urmare a utilizării venetoclax la femeile gravide. Studiile la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive foarte eficiente. Alăptare. Nu se cunoaște dacă venetoclax sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii care sunt alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Venclyxto. Fertilitate. Nu sunt disponibile date privind efectul venetoclax asupra fertilității la om. Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Venclyxto nu are, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți care utilizează venetoclax s-a raportat fatigabilitate și acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** Rezumatul profilului de siguranță. În studiul în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asociere cu rituximab, cele mai frecvente reacții adverse (≥20%), indiferent de gradul acestora, au fost neutropenie, diaree și infecție a căilor respiratorii superioare. În studiile în care s-a utilizat monoterapia, cele mai frecvente reacții adverse au fost neutropenie/scădere a numărului de neutrofile, diaree, greață, anemie, fatigabilitate și infecție a căilor respiratorii superioare. Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave (≥2%) la pacienții care au primit venetoclax în asociere cu rituximab au fost pneumonie, neutropenie febrilă și SLT. În studiile cu venetoclax în monoterapie, cele mai frecvent raportate reacții adverse grave (≥2%) au fost pneumonie și neutropenie febrilă. Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10 000 și <1/1000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. **foarte frecvente** ≥1/10: pneumonie, infecție a căilor respiratorii superioare; neutropenie, anemie; limfopenie, hiperpotasemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie; diaree, vărsături, greață, constipație; fatigabilitate; **frecvente** ≥1/100 și <1/10: sepsis, infecție a căilor urinare; neutropenie febrilă, sindrom de liză tumorală, hiperuricemie, creștere a concentrației de creatinină în sânge. **Grad ≥3: foarte frecvente:** neutropenie, anemie; **frecvente:** sepsis, pneumonie, infecție a tractului urinar, infecție a căilor respiratorii superioare; neutropenie febrile, limfopenie, sindrom de liză tumorală, hiperpotasemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie, diaree, vărsături, greață, fatigabilitate; **mai puțin frecvente:** hiperuricemie, constipație, creștere a concentrației de creatinină în sânge. Întreruperea tratamentului și scăderea dozelor din cauza reacțiilor adverse: În studiul MURANO, 16% dintre pacienții tratați cu venetoclax administrat în asociere cu rituximab au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În studiile în care s-a utilizat venetoclax în monoterapie, 11 % dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În studiul MURANO, la 15% dintre pacienți tratați cu venetoclax administrat în asociere cu rituximab au fost scăzute dozele din cauza reacțiilor adverse și la 14% dintre pacienți în studiile cu venetoclax în monoterapie. În studiul MURANO, 71% dintre pacienții tratați cu venetoclax administrat în asociere cu rituximab au întrerupt dozele din cauza reacțiilor adverse; neutropenia a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea dozelor de venetoclax (43%). În studiile în care s-a utilizat venetoclax în monoterapie, 40% dintre pacienți au întrerupt dozele din cauza reacțiilor adverse; neutropenia a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea dozelor de venetoclax (5%). Descrierea reacțiilor adverse selecționate: Sindrom de liză tumorală. Sindromul de liză tumorală este un risc important identificat la inițierea tratamentului cu venetoclax. Neutropenie: Neutropenia este un risc identificat în tratamentul cu Venclyxto. În tratamentul cu venetoclax + rituximab, neutropenia febrilă a fost raportată la 4% dintre pacienți, infecții de grad ≥3 la 18% și infecțiile grave la 21% dintre pacienți. Raportarea reacțiilor adverse suspectate. Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478 - RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: + 4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Supradozaj:** Nu există un antidot specific pentru venetoclax. Pacienții la care apare supradozaj trebuie monitorizați atent și să li se administreze tratament de susținere adecvat. În timpul perioadei de ajustare a dozei de venetoclax, tratamentul trebuie întrerupt și pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor ale SLT (febră, frisoane, greață, vărsături, confuzie, dispnee, crize convulsive, ritm cardiac neregulat, urină închisă la culoare sau tulbure, stare neobișnuită de oboseală, durere musculară sau articulară, durere și distensie abdominale) împreună cu alte tipuri de toxicitate. Având în vedere volumul mare de distribuție a venetoclax și de gradul înalt de legare de proteine, este puțin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a venetoclax. **Perioadă de valabilitate:** 2 ani (Venclyxto 10 mg și 50 mg); 3 ani (Venclyxto 100 mg). **Incompatibilități:** Nu este cazul. **Precauții speciale pentru păstrare:** Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP):** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania. **Nr APP: EU/1/16/1138/001-007. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației:** Data primei autorizări: 5 decembrie 2016; Data ultimei reînnoiri a autorizației: 6 septembrie 2018; **Data revizuirii textului:** 07/2019. Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR.

Pentru informații complete vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil la cerere.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Pentru informații medicale suplimentare puteți folosi adresa de e-mail informatiemedicala@abbvie.com

