

**SOCIETATEA ROMÂNĂ
DE
HEMATOLOGIE**

**SOCIETATEA NAȚIONALĂ DE
TRANSFUZIE SÂNGUINĂ
DIN ROMÂNIA**

**A XXII-a CONFERINȚĂ NAȚIONALĂ
DE HEMATOLOGIE CLINICĂ
ȘI MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ
- cu participare internațională -**

A 9-a ZI A HEMATOLOGIEI BALCANICE

CAIET DE REZUMATE

**16 - 19 octombrie 2014
SINAIA**



#

CUPRINS

SECȚIUNE HEMATOLOGIE CLINICĂ

Sesiune Educațională	E1 - E14	pg. 3
Sesiune Comunicări	C1 - C5	pg. 29
Sesiune Postere	P1 - P24	pg. 33

SECȚIUNE MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ

Sesiune Educațională	E1 -E9	pg. 49
Sesiune Comunicări	C1 -C21	pg. 55

SECȚIUNE ASISTENTE MEDICALE	A1 - A12	pg. 69
-----------------------------------	----------------	--------

Protocol de diagnostic și tratament al Hemofiliei și bolii Von Willebrand	pg. 83
--	--------

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ - SESIUNE EDUCATIONALĂ

E1. LEUCEMIA MIELOMONOCITARĂ CRONICĂ (LMMC) ÎN 2014.

Adriana Coliță, Dan Coliță, Daniel Coriu

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

Clasificarea tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid din 2008 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) definește LMMC ca o afecțiune clonală a celulei stem hematopoietice care se caracterizează prin prezența unei monocitoze absolute ($>1 \times 10^9/L$) în sânge periferic și prezența de aspecte mielodisplazice și mieloproliferative în măduva osoasă (Orazi A et al, 2008; Vardiman JW et al, 2009).

Istoric, clasificarea LMMC a fost un proces dinamic datorită fenotipului clinic al afecțiunii care combină aspecte atât de sindrom mielodisplazic (SMD) cât și de neoplasm mieloproliferativ (NMP). În 1982, clasificarea Grupului Franco-American-Britanic (FAB) a încadrat LMMC în entitățile SMD (Bennett et al, 1982). Au existat permanent controverse dacă LMMC este cu adevărat o subcategorie a SMD sau un neoplasm mieloproliferativ. În funcție de gradul leucocitozei, LMMC a fost divizată în două subtipuri: LMMC tip SMD (leucocite $\leq 13 \times 10^9/L$) și LMMC tip NMP (leucocite $>13 \times 10^9/L$). Distincția a fost arbitrară dar numărul crescut de leucocite s-a dovedit ulterior a fi un factor de prognostic nefavorabil (Cazzola M 2011; Such E, 2013). În 2001, clasificarea OMS transferă LMMC la o nouă categorie de neoplasme mieloidale: “dezordini mielodisplazice/mieloproliferative” (“SMD/NMP overlap diseases”). Alte afecțiuni incluse în această categorie sunt leucemia mielomonocitară juvenilă (LMMJ), leucemia mieloidă cronică atipică (LMCa) BCR-ABL1 negativă, SMD/MPN neclasificabil (SMD/MPN-N). În 2008, noua clasificare OMS a schimbat numele categoriei de “SMD/NMP overlap diseases” în “SMD/NMP neoplasms” pentru a accentua natura neoplazică a afecțiunilor.

Criteriile de diagnostic ale LMMC stabilite în 2008 de OMS sunt: 1) monocitoză ($>1 \times 10^9/L$) persistentă în sânge; 2) absența cromozomului Philadelphia sau a genei de fuziune BCR-ABL1; 3) absența PDGFRA sau PDGFRB (trebuie exclusă în cazurile cu eozinofilie); 4) $<20\%$ blaști (mieloblaști, monoblaști, promonocite) în sânge și măduva osoasă (MO); 5) cel puțin una din următoarele: a) displazie în una sau mai multe linii celulare; b) prezența unei anomalii citogenetice clonale câștigate sau a unei anomalii de genetică moleculară în celulele hematopoietice; c) monocitoză persistentă (> 3 luni) și absența altor cauze de monocitoză: infecție, inflamație, malignitate. Pe baza procentului de blaști și promonocite din sânge și MO, OMS împarte LMMC în două categorii: a) LMMC-1: $<5\%$ blaști și promonocite în sânge periferic și $<10\%$ blaști și promonocite în MO; b) LMMC-2: 5-19% blaști și promonocite în sânge periferic și 10-19% blaști și promonocite în MO sau prezența de corpi Auer (indiferent de numărul de blaști). Distincția LMMC în LMMC-1 și LMMC-2 are valoare prognostică semnificativă și este utilă pentru selectarea terapiei (Germsing U et al, 2007).

LMMC este cel mai agresiv neoplasm mieloid cronic cu supraviețuire la 3 ani 20% (Rollison D.E. et al, 2008). Datorită frecvențelor modificări în nomenclatură și clasificare, incidența și prevalența exactă a LMMC nu este cunoscută. Marile studii populaționale estimează că LMMC reprezintă ~10% din toate cazurile de SMD (Onida F. et al, 2002). Vârsta mediană la diagnostic este între 65 și 75 ani și există o predominanță a sexului masculin (2B/1F). Prezentarea clinică a pacienților este variabilă. Pacienții cu fenotip LMMC-SMD se prezintă cu citopenii, scăderea toleranței la efort, sângerări ușoare, dependență de transfuzii. Cei cu fenotip LMMC-NMP au la diagnostic leucocitoză, monocitoză, hepatosplenomegalie, pleurezie, leziuni cutanate și semne constituționale (sindrom hipercatabolic) manifestate prin transpirații nocturne, scădere în greutate, cașexie (Patiu M et al, 2000; Gologan R et al, 2002; Colita A et al, 2007). Pacienții cu LMMC se pot prezenta direct în fază blastică (transformare în leucemie acută mieloidă). S-au comunicat cazuri de LMMC după expunere la chimioterapie citostatică (Patnaik MM et al, 2013).

Diagnosticul de LMMC include efectuarea hemogramei, examinarea frotiului de sânge, efectuarea formulei leucocitare, examinarea MO prin puncție aspiratorie și puncție biopsie de măduvă osoasă, studiul citogenetic convențional și analiza moleculară pentru a exclude gena de fuziune BCR/ABL. Evaluarea PDGFRA prin FISH este rezervată cazurilor de LMMC cu eozinofilie. Excluderea rearanjamentului PDGFRB poate fi efectuat prin studiu citogenetic pentru descoperirea t(5;12)(q33;13)(Tel-PDGFRB). Examinarea frotiului de sânge periferic aduce informații utile pentru diagnostic: cantitatea și aspectul monocitelor, prezența promonocitelor, a blaștilor, a precursorilor granulocitari imaturi (promielocite, mielocite) $<10\%$ în LMMC ($>10\%$ în LMCa), prezența

disgranulopoiezei. Diagnosticul LMMC cere prezența unei monocitoze absolute ($>1 \times 10^9/L$) în sânge periferic care să persiste de cel puțin 3 luni. Trebuie excluse alte cauze de monocitoze fie reactive sau clonale. Monocitozele reactive sunt frecvente și se întâlnesc în asociere cu infecții virale (arbovirusuri, varicella zoster) și infecții cronice/inflamații ca tuberculoza, bruceloza, leishmanioza, endocardita bacteriană subacută, sarcoidoză și boli ale țesutului conjunctiv. Monocitoza este de asemenea un semn timpuriu al recuperării MO după mielosupresie. Monocitoza clonală este persistentă și asociată cu afecțiuni ale celulei stem hematopoietice ca LMMC, LMMJ, LAM cu diferențiere monocitară (Patnaik M.M. et al, 2013). Monocitoza (markerul LMMC) trebuie să fie $>1 \times 10^9/L$. Valorile întâlnite obișnuit: $2-5 \times 10^9/L$. În unele cazuri monocitoza a depășit $80 \times 10^9/L$ (Orazi A et al, 2008). În cazurile cu leucocitoză, monocitele întotdeauna reprezintă $>10\%$ din formula leucocitară. Monocitele au în general un aspect matur. Pot apare celule monocitare cu granulații anormale sau nuclei cu aspect neobișnuit al cromatinei sau lobați. Trebuie distinsă populația de monocite “imature” (denumite și “anormale”) care se deosebesc de promonocite prin nucleul convolut, cu cromatina mai condensată și citoplasma gri. Promonocitele au nucleul ușor convolut/plicaturat, cu cromatina fin dantelată, cu nucleoli greu vizibili, cu citoplasma bazofilă și granulații citoplasmice azurofile (Goasguen JE et al, 2009). Numărul de leucocite poate fi normal, scăzut cu neutropenie sau crescut atât prin monocitoză cât și prin neutrofilie. Este greu de făcut diferența între granulocitele neutrofile hipogranulare și monocitele displazice. Obișnuit pacienții prezintă anemie normocitară sau macrocitară ușoară. Numărul de trombocite variază dar adesea este prezentă o trombocitopenie ușoară. Se pot observa pe frotiu trombocite mari (anormale). Măduva osoasă este hipercelulară la peste 75% din cazuri dar s-au comunicat cazuri cu MO normo sau hipocelulară (Orazi A et al, 2008). Aspectul cel mai frapant pe punctia biopsie de măduvă osoasă este hiperplazia seriei granulocitare. Proliferarea monocitară este prezentă dar este foarte greu de apreciat pe secțiunile de biopsie de măduvă osoasă sau pe frotiurile de aspirat. Se recomandă pentru identificarea monocitelor și a formelor mai tinere efectuarea de teste de citochimie și imunohistochimie. Monocitele dau totdeauna reacții pozitive la testele cu esterase nespecifice (de ex.: butirat-esteraza) iar precursorii granulocitari normali dau reacții pozitive cu cloroacetatesteraze. În LMMC este obișnuit un patern de colorație citochimică “hibridă” cu celule care exprima simultan reacții cu cloroacetat și butirat-esteraze. Obținerea unui patern al colorației predominant pentru butirat esteraza fără un patern de colorație hibrid cu ambele esterase este neobișnuit în LMMC și trebuie să ducă rapid la considerația unei leucemii acute monocitare de novo sau a unei transformări în LA. Disgranulopoieza este obișnuit evidentă la examenul MO. Eritropoieza este scăzută cu aspecte displazice (megaloblastoizi, eritroblaști cu contur nuclear anormal și sideroblaști inelari). Megacariocitele sunt în general mici cu nuclei hipolobulați. O creștere ușoară sau moderată a cantității fibrelor de reticulină poate fi prezentă la 30% din pacienții cu LMMC. Noduli compuși din celule dendritice plasmocitoide mature (monocite plasmocitoide) au fost raportate la 20% din cazuri pe biopsiile de măduvă osoasă. Acești noduli se colorează tipic cu CD123 (marker al monocitelor/celulelor dendritice) (Orazi A et al, 2008). Stadiul de maturare al celulelor care proliferază poate fi apreciat și prin studii ultrastructurale (Mandache E și col 1983).

La imunofenotipare, monocitele din sânge și MO obișnuit exprimă antigene mielomonocitare CD33 și CD13 (Bacher U et al, 2011). Există o expresie variabilă a CD68 și CD64 și frecvent o scădere a expresiei CD14. Ocazional se poate observa o expresie aberantă de CD2. Coexpresia aberantă de CD56 combinată cu scăderea expresiei markerilor mioizi (ex. HLA-DR, CD13, CD15 sau CD36) este unică pentru celulele monopoietice în LMMC. O proporție semnificativ crescută de celule granulocitare și un procentaj scăzut de celule monocitare au fost detectate în LMMC la analiza CD45/SSC în comparație cu LA monocitară (Gorczyca W, 2004). Creșterea celulelor CD34+ cu fenotip aberant este asociată cu transformarea timpurie în LAM.

Studiul citogenetic convențional cu kariotiparea metafazelor celulelor mononucleate ale măduvei osoase este normal la două treimi din pacienți. Prin definiție LMMC nu prezintă cromozom Philadelphia. Cazurile asociate cu eozinofilie și rearanjamente care fuzionează receptorul B al factorului de creștere plachetar (PDGFRB) la o altă genă cum este TEL în $t(5:12)(q33:p13)$ sunt excluse din grupul LMMC de clasificarea WHO ca entități separate, sensibile la inhibitorii de tirozin kinază ca Imatinib mesilat. Anomaliile recurente observate în LMMC includ pierderea cromozomului Y, monosomia 7, trisomia 8 și deleții interstițiale ale cromozomului 20q, 11q și 12p (care pot fi găsite și în SMD sau boli mieloproliferative). Anomaliile citogenetice au fost depistate mai frecvent la pacienții cu număr crescut de blaști în sânge și MO și la cei care prezentau diseritropoieză și disgranulopoieză. Pe baza acestor observații s-a dezvoltat un sistem citogenetic de stratificare a riscului pacienților cu LMMC cu 3 grupe de risc: risc înalt (trisomia 8, anomaliile cromozomului 7, anomalii complexe), risc intermediar (toate anomaliile cromozomiale cu excepția celor încadrate în risc înalt sau scăzut) și risc scăzut (kariotip normal sau – Y) cu supraviețuirea globală (OS) la 5 ani de 4%, 26% și 35% (Such E et al, 2011).

Pe lângă anomaliile citogenetice, tehnicile de secvențiere (the next generation sequencing) au identificat aberații moleculare la ~90% din pacienții cu LMMC dar niciuna nu este specifică (Itzykson R. et al, 2013). Genele recurent mutate codifică molecule de semnalizare (NRAS, KRAS, CBL, JAK2, FLT3, CSF3R, NOTCH, NCSTN, MAML1), regulatori epigenetici (TET2, ASXL1, EZH2, UTX, IDH1, IDH2, DNMT3A, SETBP1), “splicing factors” (SF3B1, SRSF2, ZRSF2, U2AF1), și “complexul cohesin” (STAG1, STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3, PDS5B). Mutații în reglatorii transcripției RUNX1, NPM1 și TP53 au fost de asemenea comunicate în LMMC. Genele cele mai frecvent implicate în mutații sunt TET2 (50-60%), SRSF2 (40-50%), și ASXL1 (30-40%). În LMMC mutațiile TET2 și SRSF2 sunt combinate frecvent. Majoritatea studiilor comunică prognosticul defavorabil al mutațiilor ASXL1. Deși mutațiile recurente ale genelor (ca cele ale TET2, ASXL1 și SRSF2) nu sunt specifice bolii, frecvența lor crescută dă LMMC “o identitate genomică unică” (Itzykson R et al, 2013).

Prognosticul pacienților cu LMMC este nefavorabil cu o mediană de supraviețuire este 24-36 luni și 20-30% risc de transformare în leucemie acută mieloidă. Numeroase sisteme prognostice au fost construite pentru definirea și stratificarea istoriei naturale a bolii.

IPSS (The International Prognostic Scoring Systems) a fost creat pentru SMD și exclude pacienții LMMC cu fenotip proliferativ ($L > 13 \times 10^9/L$).

MDAPS (The MD Anderson Prognostic Scoring System) a fost creat în 2002. Onida F. și col., 2002, pe o cohortă de 213 pacienți au identificat următorii factori independenți pentru o reducere a supraviețuirii: nivelul hemoglobinei $< 120g/L$, prezența de celule meloide imature circulante (CMI), număr absolut de limfocite $> 2,5 \times 10^9/L$ și $\geq 10\%$ blaști în MO. Acest model a identificat patru subgrupe de pacienți cu supraviețuirea mediană de 24, 15, 8, 5 luni pentru categoriile de risc scăzut, intermediar 1 și 2 și crescut.

Registrul Düsseldorf pentru MDS (Germing U et al, 2002) a confirmat asocierea între numărul crescut de limfocite și durata scăzută a supraviețuirii.

În 2013, au fost create și validate trei scoruri prognostice pentru LMMC. Primul scor prognostic a fost elaborat de Grupul Spaniol de SMD. CPSS (The CMML Specific Prognostic Scoring System) a fost dezvoltat pe 558 pacienți și validat pe 274 pacienți (Such E et al, 2013). Cele patru variabile prognostice pentru OS și SFL au fost: subtipul FAB al LMMC, subtipul WHO al LMMC, grupele de risc citogenetic și dependența de transfuzia cu masă eritrocitară. Pentru fiecare variabilă s-a acordat un punct. S-au obținut patru grupe de risc: scorul (0), intermediar 1 (1), intermediar 2 (2-3) și risc crescut (4-5) cu supraviețuire mediană de 72, 31, 13 și 5 luni. CPSS confirmă impactul prognostic al subtipurilor FAB și WHO, recunoaște importanța dependenței de transfuzii și a citogeneticii în LMMC și oferă un scor simplu și robust pentru aprecierea prognosticului și planificarea terapiei.

Modelul Prognostic Mayo (Patnaik MM et al, 2013) acordă un punct la următoarele 4 variabile independente prognostice: număr absolut de monocite $> 10 \times 10^9/L$, prezența de CMI, hemoglobina $< 100g/L$ și trombocite $< 100 \times 10^9/L$. Acest model stratifică pacienții în trei grupe de risc: scăzut (0), intermediar (1) și crescut (≥ 2) care se traduce într-o mediană de OS de 32, 18 și 10 luni.

Grupul Francofon de Mielodisplazii (GFM) (Itzykson R et al, 2013) a analizat parametrii clinici și moleculari la 312 pacienți cu LMMC. Un model cu multivariante a identificat asocierea prognostică independentă între numărul de leucocite $> 15 \times 10^9/L$ (trei puncte), mutațiile genei ASXL1 (două puncte), vârstă > 65 ani (două puncte), numărul de trombocite $< 100 \times 10^9/L$ (două puncte) și hemoglobina $< 100g/L$ la femei și $< 110g/L$ la bărbați (două puncte). Acest model a stratificat pacienții în trei grupe de risc: scăzut (0-4), intermediar (5-7) și crescut (8-12) cu OS neatinsă pentru grupa risc scăzut, 38,5 pentru risc intermediar și 14,4 luni pentru risc crescut. În acest studiu, mutațiile genelor ASXL1, SRSF2, CBL și IDH2 au avut un impact asupra prognosticului la analiza univariantă.

Date comunicate de Grupul Spaniol de SMD au demonstrat că sideroblaștii inelari pot avea semnificație prognostică în LMMC (Such E. et al, 2009). Pacienții cu LMMC cu sideroblaști inelari peste 15% în MO la prezentare au o OS mai bună decât pacienții cu “LMMC clasică” și un risc scăzut de evoluție spre leucemie acută.

Tratamentul în LMMC este divizat în tratament suportiv și tratament direct/ țintit [(agenți hipometilanți, transplant allogeneic de celule stem hematopoietice (allo-TCSH)] (Patnaik MM, 2013). Tratamentul trebuie început când boala este simptomatică sau progresivă și în special când unul din următoarele evenimente apar: a) anemie severă ($Hb < 10g/dL$); b) prezența de blaști în sânge periferic $> 5\%$ (incluzând mieloblaști, monoblaști și promonocite sau $> 10\%$ blaști în MO); c) număr de trombocite $\leq 50 \times 10^9/L$; d) număr de leucocite $\geq 20 \times 10^9/L$; e) granulocite imature $\geq 10\%$ în sânge periferic; f) manifestări extramedulare ale bolii (cutanate, adenopatii); g) splenomegalie simptomatică (Onida F, 2013).

Strategia tratamentului trebuie decisă în acord cu fenotipul hematologic al bolii (fenotip LMMC-SMD sau

LMMC-NMP) și după numărul de blaști din MO (Onida F, 2013; Patnaik MM, 2013; Padron E et al, 2013). Pacienții cu LMMC-SMD și <10% blaști în MO trebuie tratați cu terapie suportivă cu scopul corectării citopeniilor. Pacienții cu anemie ($Hb < 10g/dL$) și eritropoietina serică $\leq 500mU/dL$ pot fi tratați cu agenți stimulatori ai eritropoezei. Factorii de creștere ai coloniilor granulocitare sunt recomandați numai în cazul unor infecții frecvente la neutropenici. Pacienții care primesc transfuzii frecvente cu masă eritrocitară și au risc de hemocromatoză au indicație pentru chelatori de fier. Pentru pacienții tineri cu donatori HLA identici înrudiți, o opțiune terapeutică poate fi allo-TSCH. La pacienții cu LMMC-SMD cu număr crescut de blaști ($\geq 10\%$ în MO și $>5\%$ în sânge), terapia suportivă trebuie completată cu introducerea agenților hipometilanți (5-azacytidina și decitabina). O opțiune pentru pacienții selectați poate fi allo-TCSH. Pacienții cu LMMC-SMD cu număr mare de blaști, rezistenți sau intoleranți la 5-azacytidina și non-eligibili pentru transplant, trebuie tratați cu terapie suportivă și înrolați în trialuri clinice cu agenți terapeutici noi.

Pacienții cu LMMC-NMP cu număr scăzut de blaști (<10% blaști în MO) trebuie tratați cu terapie de citoreducție. Hidroxiureea este medicamentul de elecție pentru controlul proliferării celulelor mielomonocitare și pentru a reduce organomegalia. Pentru controlul bolii și pentru a preveni creșterea rapidă a numărului de leucocite la pacienții rezistenți sau intoleranți la hidroxiuree trebuie introdusă terapie citolitică. Alți agenți eficienți utilizați: etoposid, doze mici de ARA-C, thioguanină. Agenții hipometilanți au fost utilizați în trialuri clinice. Pacienții cu LMMC-NMP și număr crescut de blaști (>10% în MO) trebuie să primească polichimioterapie urmată, când este posibil, de allo-TCSH. Pacienții cu număr mare de blaști rezistenți la schemele de polichimioterapie de tip LA trebuie tratați cu terapii noi, experimentale.

Singura opțiune curativă pentru pacienții cu LMMC este allo-TCSH. Allo-TCSH trebuie recomandat (cât mai repede) pentru pacienții tineri cu boală agresivă, scoruri de prognostic nefavorabile, cariotip încadrabil în grupa "high risk", număr crescut de blaști în MO.

Alți agenți utilizați în LMMC, singuri sau în asocieri cu agenți hipometilanți, includ inhibitori ai histon deacetilazei (panobinostat, vorinostat), agenți imunomodulatori (lenalidomida), inhibitori ai farnesyl transferazei (tipifarnib, lornafarnib).

Bibliografie

1. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, et al - Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukemia. Br J Haematol 2011, 153, 149-107;
2. Bennett JM, Catovsky O, Daniel MT et al – Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982, 51:189-199;
3. Colita A, Butoianu E, Ursea C et al – Twelve cases of chronic myelomonocytic leukemia in adults. – The Fifth Meeting of Intern.Soc.of Hematol.Europ. and African Div., Hamburg 16-31 aug.1979, abstr.III, p37;
4. Colita A, Colita D, Gologan R et al – A single Center retrospective analysis of 42 cases of chronic myelomonocytic leukemia – poster presentation – The 7th International Meeting on MDS – Paris, 15-18 Mai 2003;
5. Cazzola M, Malcovati L, Invernizzi R – Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms – Hematology Am Soc Hematol Edm Program 2011; 2011; 264-272;
6. Germing U, Strupp C, Alvado M et al – New prognostic parameters for myelomonocytic leukemia. Blood 2002; 100(2) 731-3;
7. Germing U, Strupp C, Knipp S et al – Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. Haematologica 2007, 92, 974-977;
8. Goasguen JE, Bennett JM, Bain J et al – Morphological evaluation of monocytes and their precursors. Haematologica 2009, 94, 994-997;
9. Gologan R, Berceanu A, Colita A et al – Clinical and Hematological Aspects of Chronic Myelomonocytic Leukemia. Study on 20 cases from a single center from Romania. Rom J Intern Med 2002, 40, 1-4, 95-102;
10. Gorczyca W – Flow cytometry immunophenotypic characteristics of monocytic population in acute monocytic leukaemia (AML-M5), acute myelomonocytic leukaemia (AML-M4) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Methods in Cell Biology 2004, 75, 665-677;
11. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A et al – Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2013, 121, 2186-219;
12. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A et al – Prognostic Score Including Gene Mutations in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol 2013, 31, 2436-2438;

13. Mandache E, Moldoveanu E., Colita A – Ultrastructural peroxidase pattern indicating celular maturity in myelomonocytic leukemia. Rev Rom Morphol Embryol Physiol 1983, XXIX, 4, p 259-262;
14. Onida F, Kantarjian HM, Smith TI et al – Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospectiv analysis of 213 patients. Blood 2002 (99) 840-849;
15. Onida F, Barosi G, Leone G et al – Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia; consensus statements from the SIE, SIE S, GITMO groups. Haematologica 2013, 98, 1344-1351;
16. Orazi A, Bennett J, Germing U, Brunning R, Bain B, Thiele J – Chronic myelomonocytic leukemia in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lhmphoid Tissues (ed by S Swerdlow, E Campo, N Lee Harris, ES Jaffe, SA Pelieri, H Stein, J Thiele, J Vardiman 2008) pp76-79, IARC Press, Lyon;
17. Padron E, Komrokyi R, List AF – The Clinical Management of Chronic Myelomonocytic Leukemia. Clin Advance in Hematol & Oncol 2004, 12 (3), 172-178;
18. Parikh SD, Tefferi A – Chronic myelomonocytic leukemia : 2012 update on diagnosis risk stratification and management. Am J Hematol 2012, 87, 611-619;
19. Patiu M, Plesa A, Cucuianu A et al – Chronic myelomonocytic leukemia. A comparative study of the subtype: dysplasia and proliferative. Documenta Haematologica 2000, 5, 63-68;
20. Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A – Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. Br J Haematol, 2014, 165, 273-286;
21. Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al – Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008; 112(1); 45-52;
22. Such E, Senet I, Nomdedeu B et al – Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) with more than 15% of ring sideroblasts in bone marrow: an overlapping disorder between CMML and refractory anemia with ring sideroblast. ASH (abstracts 290) Blood 2009, 114 (22);
23. Such E, Cervera J, Costa D et al – Cytogenetic stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica 2011, 96, 375-383;
24. Such E, Germing U, Malcovati L et al – Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2013, 121, 3005-3015;
25. Vardiman JW, Thile J, Arber DA et al – The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009, 114 (3), 937-951.

E2. PROFILUL PACIENTULUI CU LLC CARE NECESITA TRATAMENT.

Anca Lupu

Clinica de Hematologie, Spitalul Coltea, Bucuresti

Leucemia limfatică cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie în țările vestice cu o incidență de 4,2/100/000/an. Incidența crește la > 30/100.000/an în populația de peste 80 ani. Vârsta medie la diagnostic este de 72 ani. Aproape 10% dintre pacienții cu LLC au vârste de sub 55 ani.i

Durata mediană de supraviețuire de la momentul diagnosticului variază între 18 luni și peste 10 ani. Cu noile opțiuni terapeutice disponibile, supraviețuirea globală a pacienților aflați în stadii avansate ale bolii s-a îmbunătățit substanțial. Disponibilitatea markerilor de prognostic pot contura prognosticul pacienților cu LLC, mai ales în stadiile incipiente.ii

Tratamentul ar trebui administrat numai pacienților cu boală activă, simptomatică. Boala activă se definește prin următoarele condiții: simptome B semnificative, citopenie nedeterminată de mecanisme autoimune și simptome sau complicații ale limfadenopatiei, splenomegaliei sau hepatomegaliei, timpul de dublare a limfocitozei <6 luni (numai la pacienții cu >30.000 limfocite/l) precum și anemie autoimună și/sau trombocitopenie cu răspuns redus la terapia convențională.

Tratamentul bolii stabile, în stadiul incipient (stadiile Binet A și B, fără boală activă; Rai 0, I și II fără boală activă): studiile au arătat că tratamentul timpuriu cu agenți alchilanți nu îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții aflați în stadiu incipient al LLC.iii Tratamentul standard al pacienților aflați în stadiu incipient al bolii constă într-o strategie “watch and wait”. Hemoleucograma și examinarea clinică ar trebui efectuate la fiecare 3-12 luni.

Tratamentul bolii active, în stadiul avansat (stadiile Binet A și B, cu boală activă, stadiul Binet C; Rai 0-II simptomatice, Rai III-IV): condiția fizică și comorbiditățile pacientului trebuie evaluate în vederea stabilirii

schemei de tratament. Pentru evaluarea impactului comorbidităților, Scala Cumulativă de evaluare a Bolilor Asociate (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS) reprezintă un instrument folositor.^{iv}

O îmbunătățire a supraviețuirii a fost demonstrată de chemoimunoterapia de primă linie cu FCR la pacienții cu LLC având condiție fizică normală.^v De aceea, pentru acest tip de pacienți (cu activitate fizică normală, fără probleme majore de sănătate, cu funcție renală normală FCR reprezintă terapia standard de primă linie.

La pacienții cu comorbidități importante, clorambucil pare să reprezinte terapia standard.^{vi} Alternativele sunt terapia pe bază de analogi purinici, în doze reduse (FC, PCR – pentostatin, ciclofosfamidă și rituximab) sau bendamustina.^{vii}

Noi terapii țintite, mai active și mai bine tolerate, sunt în curs de aprobare de către autorități, în deosebi pentru acei pacienți cu condiție fizică alterată, vârstnici și care au, frecvent, comorbidități.

1. B.Eichhorst et al, Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi50-vi54, 2011;
2. H.Dohner et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343:1910-1916;
3. G.Dighiero et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1998; 338: 1506-1514;
4. M.Extermann et al, Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998; 16: 1582-1587;
5. M.Hallek et al, Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. Lancet 2010; 376: 1164-1174;
6. BF Eichhorst et al, First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009; 114: 3382-3391;
7. WU Knauf et al, Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009; 27: 4378-4384.

E3. COMPLICAȚII TARDIVE ALE BOLILOR HEMATOLOGICE ȘI TRATAMENTUL ACESTORA.

Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

În ultimele trei decenii s-a înregistrat o îmbunătățire remarcabilă în supraviețuirea pacienților cu boli hematologice maligne, iar populația care a supraviețuit pe termen lung cancerului continuă să crească. Subgrupuri de boli sau de tratament specific ale supraviețuitorilor pe termen lung au un risc de a dezvolta o evoluție nefavorabilă incluzând moarte prematură, a doua neoplazie, disfuncții organice (cardiac, pulmonar, gonadic) reducerea creșterii, scăderea fertilității, deficit funcțional intelectual, dificultăți în obținerea unui loc de muncă și asigurare de sănătate și reducerea calității vieții.

Complicațiile observate după transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) au origine multifactorială fiind legate de terapia anticancerasă anterioară, intensitatea regimurilor de transplant, boala greafă-contragrefă și alte complicații posttransplant.

Efecte cardiace

Antraciclina sunt cauze ale cardiomiopatiei cu debut tardiv caracterizată prin creșterea post-sarcinei urmată de dezvoltarea unui ventricul stâng dilatat cu perete subțire care devine slab compliant. Riscul pentru cardio-toxicitate, la pacienții expuși la antraciclina poate fi crescut de iradiere mediastinală, hipertensiune necontrolată, anomalii cardiace fundamentale, expunerea la agenții chimioterapeutici, altele decât antraciclina și dezechilibrul electrolitic. Riscul este crescut pentru supraviețuitorii de sex feminin, pentru cei care au fost foarte tineri (sub vârsta de 5 ani în momentul terapiei).

Toxicitatea cardiacă cronică asociată cu iradierea cel mai adesea se manifestă cu anomalii valvulare, boală coronariană, revărsate pericardice sau pericardită constrictivă uneori în asociere cu pancardită.

Disfuncția cardiacă tardivă după TCSH este multifactorială. Prezența factorilor de risc cardio-vasculari convenționali (hipertensiune, diabet, dislipidemie, creșterea indexului de masă corporală, sedentarismul și fumatul) pot crește riscul pentru toxicitate cardiacă la pacienții deja expuși la agenți cardio-toxici. Prevenția cardiotoxicității este în centrul investigației active. Antraciclinile încapsulate lipozomal au fost explorate pentru proprietatea lor de a scădea incidența cardiotoxicității, iar rezultatele biopsiei au confirmat o scădere timpurie a

cardio-toxicității și o relativă siguranță în folosirea clinică.

Agenți precum Dexrazoxazon, care îndepărtează fierul de la antracicline, au fost investigați ca și cardioprotectori. Efectele cardioprotective par să fie mai pronunțate la sexul feminin.

Recomandările pentru monitorizarea supraviețuitorilor pe termen lung după TCSH efectuate de către Grupul European pentru Transplant Medular și Centrul Internațional de cercetare pentru Transplantul Medular și Societatea Americană pentru Transplantul Medular (EBMT/CIBMTR/ASBMT) sugerează că nivelul colesterolului și al colesterol lipoproteină de densitate mare poate fi testat la fiecare 5 ani pentru bărbați începând cu vârsta de 35 de ani și pentru femei începând cu vârsta de 45 ani. Screening-ul pentru dislipidemie trebuie să înceapă la vârsta de 20 ani pentru fumători, pacienți cu diabet sau pacienți cu istoric familial de boală cardiacă.

Efecte pulmonare

Compromiterea funcției pulmonare la supraviețuitorii bolilor maligne hematologice a fost documentată după terapia convențională pentru Limfom Hodgkin (LH) și leucemie și după TCSH. Factorii de risc presupun expunerea la anumiți agenți chimioterapici (bleomicină, iradierea toracică, boli pulmonare preexistente) și vârsta tânără la expunerea agenților terapeutici toxici-pulmonari. Toxicitățile implică parenchimul pulmonar și căile aeriene determinând boală pulmonară obstructivă și restrictivă cronică, bronșiolite obliterante care sunt observate și după transplant. Recomandările pentru monitorizarea difuncției pulmonare la copiii supraviețuitori după un cancer elaborate de Grupul Oncologic pentru copii de urmărire pe termen lung (COG LTFU) includ asistarea simptomelor precum tusea sau dispneea cronică prin urmărire anuală și prospectiv respectarea restricției dozei cumulative la bleomicină și agenți alchilanți, limitarea dozei de radiații și a ferestrei de iradiere și interzicerea fumatului. Teste funcționale pulmonare și radiografia toracică sunt recomandate pentru pacienții cu risc.

Recomandarile EBMT/CIBMTR/ASBMT pentru supraviețuitorii de lungă durată a TCSH sugerează examinare clinică la 6 luni, 1 an și apoi anual, programe pentru întreruperea fumatului, teste funcționale pulmonare și radiologice la 1 an după TCSH allogenice pentru pacienții cu semne sau simptome de afectare pulmonară.

Efecte endocrinologice

Tiroida – Pacienții cu boli maligne hematologice tratați prin iradiere cranială, cranio-spinală sau în manta, au un risc crescut pentru complicații tiroidiene. Anomaliile includ hipotiroidism, hipertiroidism și neoplasme tiroidiene cu o rată mai mare decât cea constatată în populația generală.

Creșterea – Creșterea liniară imperfectă și statura scundă la adulți sunt complicații după tratamentul cu succes al bolilor hematologice maligne din copilărie. Iradierea sistemului nervos central are un impact negativ asupra înălțimii finale a adultului, la copiii suferinzi de leucemie pare să fie în legătură cu vârsta și sexul; femeile și copiii mai tineri de 8 ani în timpul terapiei sunt mai susceptibili.

Obezitatea – Prevalența crescută a obezității a fost înregistrată printre supraviețuitorii leucemiei acute limfoblastice (LAL) la copii. Obezitatea are impact negativ pe statusul de sănătate în general la supraviețuitori și este asociat cu rezistența la insulină, diabet zaharat, hipertensiune și dislipidemie. Deficiența hormonului de creștere după iradiere cranială predispune supraviețuitorul adult, cu LAL în copilărie în special sexul feminin, la obezitate abdominală și sindrom metabolic.

Disfuncția gonadală – A fost observată la pacienții de sex masculin și feminin după terapie bolilor hematologice maligne. Efectele iradierii ovarului sunt dependenți de vârstă și doza de iradiere. Reducerea producției de spermă s-a observat după iradiere testiculară cu doze de la 1 la 6 Gy și urmează un model dependent de doză. Azospermia s-a raportat la pacienții cu LH cu iradiere testiculară cu o expunere între 1 la 3 Gy. Deteriorările ovariene și testiculare pot rezulta și după agenții chimioterapeutici, agenții alchilanți demonstrând o asociere puternică.

Evoluția sarcinii – Nou născuții supraviețuitorilor bolilor hematologice maligne ale copilăriei par să nu aibe un risc crescut pentru cancer sau malformații congenitale. Frecvența nașterilor premature nu a fost legată de expunerea maternală anterioară la agenți alchilanți dar expunerea anterioară la doxorubicină sau daunorubicină crește riscul nașterii copiilor cu greutate mică la naștere, independent de istoricul de iradiere pelvină.

Efectele musculo-scheletare

Osteonecroza este o condiție debilitantă și dureroasă care se dezvoltă când irigarea cu sânge a osului este perturbată mai ales în aria circulației terminale rezultând moartea țesuturilor osoase sau perturbarea mecanismelor de reparare a osului. Osteonecroza s-a raportat după terapia convențională pentru bolile maligne

hematologice, după expunerea la Dexametazonă mai ales între vârsta de 10-20 ani. S-a raportat și la supraviețuitorii tratați prin transplant de celule stem hematopoietice. Cea mai implicată articulație a fost a soldului (80%), urmată de genunchi, coate, gleznă.

Osteopenia sau osteonecroza este observată la supraviețuitorii bolilor maligne hematologice. Factorii de risc includ terapia cu corticosteroizi, methrotexat (doze înalte) și iradiere cranială care determină insuficiență pituitară sau disfuncție gonadală. Factorii stilului de viață care cresc riscul de osteopenie includ lipsa exercițiilor fizice ritmice, aport inadecvat de calciu și vitamina D, fumatul și consumul excesiv de alcool. Durerea sau istoricul de fracturi pot fi singurele indicații ale osteonecrozei sau osteoporozei. Ghidurile COG LTFU recomandă efectuarea explorării Dexa sau CT cantitativ pentru supraviețuitori, 2 sau mai mulți ani după terminarea tratamentului, cu repetarea explorărilor în funcție de suspiciunea clinică.

Efecte neurocognitive

Pentru supraviețuitorii care au prezentat leucemie în copilărie, efectele neurocognitive tardive reprezintă un topic important. Acești pacienți sunt predispuși unor probleme de limbaj receptiv și expresiv, atenția, abilități vizuale și perceptuale motorii și adesea manifestă dificultăți academice în aria cititului, limbaj și matematică. Sindroamele neuropatologice în legătură cu leucoencefalopatia pot apărea la acești supraviețuitori incluzând radionecroza, leucoencefalopatia necrotizantă, microangiopatia mineralizantă și calcificarea distrofică, scleroză cerebeloasă, disfuncția măduvei spinale, manifestate clinic ca ataxie, spasticitate, dizartrie, hemipareză sau convulsii.

Mulți supraviețuitori adulți ai bolilor hematologice maligne exprimă modificări ale funcției neurocognitive care includ pierderea memoriei și dificultate în realizarea unor sarcini multiple. Acești pacienți pot suferi tulburări de dispoziție și simptome care compromit abilitatea lor de a funcționa adecvat incluzând oboseală și durere. Supraviețuitorii TCSH au deasemenea risc pentru efecte tardive neurocognitive.

Acești pacienți prezintă risc pentru dezvoltarea sechelelor în legătură cu funcția neuropsihologică precum timpul de reacție încetinit, reducerea atenției și concentrării, dificultăți în înțelegerea și rezolvarea unor probleme, tulburări ale memoriei, probleme cu funcția executivă și viteza de procesare și tulburări cognitive. Reducerea funcționării memoriei se asociază cu vârsta înaintată, interval prelungit după transplant, boala greafă contra gazdă și folosirea îndelungată a ciclosporinei. Nivelul educațional și social scăzut are impact asupra performanței cognitive.

Recomandările EBMT/CIBMTR/ASBMT sugerează că, pentru monitorizarea supraviețuitorilor pe termen lung după TCSH, acești pacienți trebuie să aibe o evaluare clinică pentru semne sau simptome de disfuncție neurologică la 1 an după transplant.

Alte toxicități

Efecte oculare – Supraviețuitorii bolilor maligne hematologice au risc de dezvoltare a cataractei ca o consecință a terapiei cu corticosteroizi, iradiere cranială, iradiere corporeală totală sau busulfan. Factori independenți asociați cu creșterea riscului pentru cataractă sunt vârstă înaintată, TCSH allogenic, doză mare de steroizi și administrarea acestora mai mult de 100 de zile. Xeroftalmia poate apărea ca o complicație tardivă datorită scăderii secreției lacrimale din cauza deteriorării glandei lacrimale în timpul iradierii sau la pacienții transplantați prin boală greafă contra gazdă.

Efecte auditive – Supraviețuitorii bolilor maligne hematologice care au primit chimioterapie pe bază de platină sau au avut iradiere cranială la vârstă tânără precum și cei care necesită terapie suportivă cu antibiotice aminoglicozide, au risc pentru pierderea auzului. Pierderea auzului asociată cu agenți ototoxici are origine senzorială și este ireversibilă.

Efecte dentare – Copiii a căror dinți nu s-au dezvoltat complet în timpul terapiei pentru cancer sunt mai vulnerabili la complicații dentare precum și chimioterapia efectuată în timpul copilăriei, poate determina modificări calitative ale smalțului și în dezvoltarea rădăcinilor. Pacienții care au efectuat radioterapie la nivelul capului și gâtului sunt susceptibili pentru complicații dentare, manifestate prin creșterea susceptibilității la carii dentare și gingivite ca rezultat al diminuării funcției glandei salivare.

Efecte hepatice - Disfuncția hepatică acută poate fi observată la anumiți agenți chimioterapici precum antimetaboliti și antracicline, dar a fost raportată o incidență scăzută a hepatotoxicității tardive la pacienții care au primit acești agenți.

A doua neoplazie

A doua neoplazie sau neoplazia ulterioară este definită ca un cancer distinct histologic dezvoltat după apariția primului cancer. A doua neoplazie este de fapt cea mai devastatoare consecință a terapiei canceroase. Malignitățile ulterioare sunt împărțite în două tipuri majore: sindromul mielodisplazic în legătură cu terapia și leucemia mieloidă acută (t-SMD/LAM) sau tumori solide. Timpul de latență între diagnostic și tratamentul primului cancer și dezvoltarea t-SMD/LAM este scurt, în timp ce malignitățile nehematopoietice sau tumorile solide par să aibe un timp de latență mai lung. Sexul feminin, vârsta înaintată la diagnostic, perioada timpurie de tratament, LH și tratamentul iradiant au fost identificați ca factori cu risc crescut pentru malignitățile ulterioare.

Anumiți pacienți și factori clinici sunt asociați cu un risc crescut pentru malignități ulterioare după TCSH. Au fost incluși: vârsta la TCSH, expunerea la chimioterapie și iradiere pre-TCSH, expunerea la iradiere corporeală totală ca parte a regimului de condiționare, infecții cu virusi oncogeni, imunosupresie prelungită după TCSH, TCSH autolog versus allogen și cancerul original. SMD/LAM este cauza majoră de mortalitate în afara recăderii la pacienții supuși TCSH autolog pentru LH sau limfon non hodgkin (LNH)

Tumorile sistemului nervos central (SNC) sunt cea mai obișnuită a doua neoplazie observată la supraviețuitorii cu LAL în copilărie și este asociată cu expunerea la iradiere craniană. De asemenea cancerul tiroidian secundar de tipul carcinomului papilar este asociat cu expunerea radioactivă a glandei tiroide ca parte a iradierii SNC, fie profilactic sau terapeutic, în caz de leucemie a SNC.

Supraviețuitorii LH reprezintă o grupă de supraviețuitori ai cancerului care au un risc înalt pentru al doilea cancer în special acei pacienți care au fost tratați predominant prin iradiere.

Cancerul de sân – Este cel mai obișnuit al doilea cancer raportat la femeile supraviețuitoare care în copilărie au fost tratate pentru LH cu iradiere tip manta, iar riscul rămâne crescut multe decade după expunere.

Cancer tiroidian – Este a doua cea mai obișnuită tumoră solidă raportată la supraviețuitorii care în copilărie au fost tratați pentru LH și este puternic asociat cu terapia iradiantă apărând mai frecvent la femei. Sexul, vârsta în timpul expunerii și timpul de la expunere au fost identificați ca factori care modifică riscul de cancer tiroidian în legătură cu iradierea.

Tumorile sistemului nervos central – Iradierea este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea unei tumori SNC noi. Există relație doză-răspuns între expunerea radioactivă și dezvoltarea unui nou neoplasm primar al SNC. Expunerea radioactivă a fost asociată cu creșterea riscului pentru gliome și meningioame ulterioare.

t-SMD/LAM - Câteva studii au descris un risc crescut pentru t-SMD/LAM la pacienții cu vârsta crescută la TCSH. Astfel t-SMD/LAM după TCSH este rezultatul toxicității cumulative care include chimioterapie pre-TCSH (alchilanți și inhibitori ai topoizomerazei II), inhibitori ai topoizomerazei II folosiți pentru mobilizare de celule stem și regimul de condiționare în TCSH. Ghidul COG LTFU recomandă monitorizare pentru t-SMD/LAM cu efectuarea anuală a unei hemograme complete pentru timp de 10 ani după expunerea la agenți alchilanți sau inhibitori de topoizomerază II.

Alte malignități ulterioare sunt asociate cu expunerea la radiații, screening-ul recomandă examinare fizică anuală a pielii și a țesuturilor din câmpul de iradiere. Screening-ul pentru diagnosticul precoce al cancerului colorectal (doza de iradiere de 30 Gy sau mai mare la nivelul abdomenului, pelvisului sau coloanei) include colonoscopia la fiecare 5 ani începând cu vârsta de 35 ani sau 10 ani după iradiere.

Efecte psihosociale

Supraviețuitorii malignităților hematologice dezvoltă risc pentru evoluție nefavorabilă psihosocială care poate afecta global calitatea vieții incluzând anxietate, depresie, boala stresului post-traumatic și bariere pentru apartenența la un sistem de îngrijire de sănătate. Impactul terapiei canceroase pe funcționarea psihosocială este dependent de multe variabile: intensitatea și durata terapiei, complicațiile în legătură cu tratamentul, comportamentul familial și sechele specifice tratamentului precum funcționare defectuoasă cognitivă sau fizică.

Evaluarea supraviețuitorilor pentru efecte tardive potențiale

Complicațiile tardive ale tratamentului pentru care un individ supraviețuitor are un risc sunt determinate de câțiva factori: diagnosticul pacientului, vârsta la tratament, agenții chimioterapeutici specifici administrați, câmpul și dozele specifice de iradiere, complicațiile în legătură cu terapia, suportul psihosocial primit, predispoziția genetică, comportamentul curent legat de sănătate (dietă, activitate fizică, consumul de tutun și alcool).

Abordările terapeutice pentru malignitățile hematologice variază larg, depinzând de vârsta pacientului la

diagnostic, subtipul biologic și stadializarea bolii, perioada de timp în care a fost diagnosticat, răspunsul inițial la terapie și preferința medicală și instituțională.

Concluzii

În timp ce tratamentul pentru malignitățile hematologice continuă să se îmbunătățească, îngrijirea pe termen lung a supraviețuitorilor acestor boli poate fi furnizată într-o manieră comprehensivă. Pentru diminuarea sechelelor în legătură cu tratamentul și furnizarea unei intervenții precoce pentru identificarea efectelor tardive trebuie să fie evaluat riscul complicațiilor pe termen lung pentru fiecare individ supraviețuitor.

Bibliografie

1. Wendy Landier and Smita Bhatia: Late Complications of Hematologic Disease and Their Therapies. Hematology. Basic principles and practice – Ronald Hoffman. 2013; 1452:1469.
2. Fajardo L, Stewart J, Cohn K: Morphology of radiation-induced heart disease. Arch Pathol 1968; 86:512.
3. Prout MN, Richards MJS, Chung KJ, et al: Adriamycin cardiotoxicity in children. Cancer 1977; 39:62.
4. van Dalen EC, Caron HN, Kremer LC: Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: The evidence. Eur J Cancer 2007; 43:1134.
5. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al: Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol 2004; 22:4979.
6. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al: Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: Joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). Bone Marrow Transplant 2006; 37:249.
7. Fulgoni P, Zoia MC, Corsico A, et al: Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Chest 1999; 116:1163.
8. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al: Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrine Metab 2000; 85:3227.
9. Sanders JE: Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. Bone Marrow Transplant 2008; 41:223.
10. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al: Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:3816.
11. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, et al: Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testes. Radiat Res 1974; 59:665.
12. Blatt J: Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. Med Pediatr Oncol 1999; 33:29.
13. Enright H, Haake R, Weisdorf D: Avascular necrosis of bone: A common serious complication of allogeneic bone marrow transplantation. Am J Med 1990; 89:733.
14. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, et al: Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. Med Pediatr Oncol 1999; 32:272.
15. Matsumoto K, Takahashi S, Sato A, et al: —Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate-dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy An MR analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:913.
16. Meyers CA: Neurocognitive dysfunction in cancer patients. Oncology (Williston Park) 2000; 14:75.discussion 79, 81, 85
17. Holmstrom G, Borgstrom B, Calissendorff B: Cataract in children after bone marrow transplantation: Relation to conditioning regimen. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80:211.
18. Matz GJ: Aminoglycoside cochlear ototoxicity. Otolaryngol Clin North Am 1993; 26:705.
19. Castellino S, Muir A, Shah A, et al: Hepato-biliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2010; 54:663.
20. Neglia JP, Friedman DL, Yutaka Y, et al: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 2001; 93:618.
21. Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M, et al: Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. Ann Neurol 1998; 43:627.

E4. ANEMIA APLASTICĂ. PATOGENEZĂ ȘI TRATAMENT. ACTUALITĂȚI.**Ljubomir Petrov**

Institutul Oncologic „Ion Chiricuța” Cluj Napoca

Anemia aplastică (AA) se poate defini ca o pancitopenie și maduva osoasă hipocelulară. Diagnosticul necesită excluderea altor cauze de pancitopenie.

AA cele mai deseori este idiopatică sau aparent are diverse cauze: radiații ionizante, substanțe chimice, medicamente, virusi. La copii și adulții tineri AA dobândită trebuie diferențiată de formele congenitale de insuficiență medulară cum ar fi anemia Fanconi (AF) și diskeratoză congenitală (DKC). Pacienții cu DKC pot să nu prezinte anomalii fizice caracteristice și pancitopenia poate să apară după vârsta copilăriei, mimând o AA dobândită. Deși AA se caracterizează printr-o depleție severă a tuturor liniilor hematopoietice: granulocitară, trombocitară, eritocitară valorile acestora pot să nu fie scăzute uniform.

Există câteva profiluri de histocompatibilitate asociate cu AA (HLA-DR2). Subtipurile HLA-DR pot fi utile și în anticiparea răspunsului la tratamentul imunosupresiv. Predispoziția genetică poate fi responsabilă de unele reacții idiosincrazice la chimicale și medicamente cauzatoare de AA. Polimorfismul genelor de citokine asociate cu un răspuns imun mai intens pot fi de asemenea mai pronunțat în AA.

O trasatură de laborator a pacienților cu AA este numărul foarte mic de celule stem hematopoietice și progenitori. La diagnosticul unei AA se estimează o reducere a numărului de celule stem la 1% din valoarea normală. Maduva osoasă nu este de tot săracă, ea este înlocuită de adipocite.

Modelele murine sugerează o inhibiție a hematopoiezei de către adipocite, însă sunt necesare studii în vederea validării rezultatelor la om. Există numeroase dovezi clinice și de laborator care susțin patogenезă imună a AA, răspunsul la tratamentul imunosupresor fiind cel mai convingător. Mecanismele intime a atacului imun nu sunt cunoscute. În serul pacienților cu AA s-au detectat câteva antigene tinta, însă relația lor cu răspunsul imun T nu este clară. Limfocitele citotoxice și citokinele de tip I par să medieze distrucția celulelor stem. Nu este clară nici mecanismul răspunsului imun celular aberant. Celulele T par să fie numerice și funcțional diminuate. Este posibil ca persistența anormală a unui răspuns inițial potrivit să aibă baze genetice dobândite.

Prima linie de tratament în AA depinde de severitatea bolii, vârsta pacientului, disponibilitatea unui donator potrivit și de prezența comorbidităților.

La pacienții sub 20 ani tratamentul de elecție constă în transplantul de celule stem hematopoietice. Se impune reducerea la minimum a transfuziilor de eritrocite și trombociti, iar donatorii familiali trebuie evitați pentru a reduce riscul imunizării HLA. Aproximativ 60 – 70% din pacienți se vindecă prin allotransplant de celule stem. Din nefericire numai 25 – 30% din primitorii potențiali au rude HLA potrivite. Restul de pacienți vor beneficia de tratament imunosupresor. Transplantul de la donori non familiali compatibili se poate încerca la pacienții tineri cu boala refractară. Abordarea terapeutică a pacienților între 20 - 45 ani este în curs de schimbare datorită programelor recente de transplant care reduc incidența și severitatea reacției grea contra gazda. Dacă pacientul este cu stare generală excelentă, fără comorbidități și are donator familial HLA identic prima alegere este transplantul de celule stem hematopoietice.

În lipsa donatorului se recomandă tratament imunosupresor cu globulina antitrombocitară (GAT) și ciclosporina. Pentru pacienții >45 ani se recomandă tratament imunosupresor. Rata de răspuns cu GAT/CSA este între 60 – 80% cu o supraviețuire la 5 ani comparabilă cu transplantul de celule stem. Răspunsul hematologic este de cele mai multe ori parțial și numeroși pacienți recad, devin dependenți de CSA sau dezvoltă o boală clonală secundară (hemoglobinurie paroxistică nocturnă, sindrom mielodisplazic sau leucemie acută).

Nu există un tratament standard a pacienților cu boala refractară sau recădere după tratamentul imunosupresor. Opțiunile terapeutice sunt: transplant nonfamiliar, transplant de celule stem de cordon ombilical, tratament imunosupresor cu doze mari de ciclofosfamidă, alemtuzumab singur sau în asocieri cu CSA sau alți agenți cum ar fi analogi de receptori de trombopoietină.

E5. MITUL LUI SISIF ÎN LEUCEMIA ACUTĂ. TERAPII NOI ȘI VECHI ÎN LEUCEMIA ACUTĂ MIELOBLASTICĂ.**A. Dăscălescu¹, C. Dănăilă¹, C. Burcoveanu²**

1 UMF „Gr. T. Popa” Iași, 2 Institutul Regional de Oncologie Iași

Leucemia acută mieloblastică (LAM) reprezintă una din cele mai agresive forme de hemopatii maligne. La

peste 40 de ani distanta de stabilirea tratamentului standard de inducție - cura "3+7", deși există progrese în înțelegerea patogeniei leucemiei acute mieloblastice și în stabilirea unor noi ținte terapeutice, până acum nu au apărut în terapia curentă a LAM agenți terapeutici noi cu rezultate semnificative, în ciuda repetatelor tentative experimentale din multime de trialuri clinice.

Remisiunea completă poate fi obținută la majoritatea pacienților sub 60 de ani, dar cu toate acestea doar 30-40% din acestia vor supraviețui pe termen lung. Supraviețuirea pe termen lung la pacienții peste 60 de ani este de 10-15%. În acest context este necesară dezvoltarea unor tratamente noi ce au ca țintă mecanismele implicate în proliferarea și supraviețuirea celulară în LAM. În această lucrare vom trece în revistă tratamentul epigenetic, imunomodulator, hipometilant precum și rolul anticorpilor monoclonali în terapia LAM.

În concluzie, deși există rezultate promițătoare ale unor mereu noi terapii și se pare că tratamentul individualizat al LAM în funcție de anomalii moleculare specifice fiecărui pacient pare să fie opțiunea cea mai bună pentru pacienții cu această afecțiune, aceasta opțiune ideală este încă departe de a fi devenit o realitate practică.

E6. MIELOMUL MULTIPLU DE LA BIOLOGIE LA TRATAMENT.

Badea Mihail, Daniela Badea

UMF Craiova

MM este o discrazie plasmocitară malignă ce își are originea într-o celulă B ce a traversat centrul germinativ, suferind deci procesul mutațiilor somatice și pe cel de switch izotipic. Acumularea anomaliilor responsabile de transformarea malignă este secvențială și începe într-o celulă B implicată într-un răspuns imunitar aberant; se caracterizează prin apariția fie a hiperdiploidiei (trisomii ale cromozomilor impari) fie a unor translocatii neintamplatoare. Clona formată deși malignă din punct de vedere biologic este asimptomatică (MGUS) și numai 1% pe an din aceste cazuri vor evolua spre malignitate clinică francă. Transformarea definitivă este asigurată fie de noi anomalii genetice la acumulate de celulă stem a neoplaziei, sau/si de modificări în micromediul medular legate de supravegherea imună, de angiogeneza, etc.

Prin patogenie și nu numai MM este afecțiune heterogenă în care biologia transformării maligne se reflectă în agresivitatea afecțiunii, în prognosticul, răspunsul la tratament și implicit în supraviețuirea globală a bolnavilor. Stratificarea prognostică se bazează în primul rând pe prezența sau absența unor anomalii genetice (t(14;16), t(14;20), or del17p13 prin FISH) sau de biologie moleculară (profilul expresiei genetice). MM high risk (cu anomalii menționate mai sus) este definit de o supraviețuire redusă (2 și 3 ani) în contextul terapiilor convenționale actuale inclusiv auto TM. Bolnavii cu risc intermediar (t(4;14) prin FISH sau deleția 13/hipodiploidia la ex citogenetic) au un prognostic ameliorat dacă sunt tratați precoce cu protocoale ce cuprind borteozomib ce sunt urmate de auto TM.

Rezultă că biologia moleculară a clonei maligne este implicată major în personalizarea programului terapeutic în MM.

E7. MANAGEMENTUL TROMBOFILIEI EREDITARE ÎN SARCINĂ.

Daniel Coriu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București,
Centrul de Hematologie și Transplant Medular Fundeni, București

Până în acest moment, în literatura de specialitate au fost raportate un număr important de mutații ereditare și polimorfisme cu potențial trombofilic. De asemenea există date publicate care arată implicarea acestor mutații / polimorfisme în apariția accidentelor trombotice din sarcină și a complicațiilor legate de sarcină: pierdere recurentă de sarcină, eclampsie severă fără cauză aparentă, «abruptio placentae», întârziere de creștere intrauterină, moarte intrauterină.

Conform ghidurilor internaționale (ACOG, CHEST, BJH guideline) screening-ul pentru trombofilii ereditare în sarcină, este indicat pentru: paciente cu istoric personal de TEV (în special evenimente trombotice neprovocate sau în prezența unui factor de risc minor); paciente cu istoric familial de TEV sau trombofilii ereditare (în special rude de gradul 1). Nu se recomandă efectuarea screening-ului în populație neselectată. În funcție de tipul trombofiliei ereditare există două grupe de risc: 1. Trombofilii ereditare cu risc scăzut: factor V Leiden – formă heterozigotă, mutația 20120 în gena protrombinei – formă heterozigotă, deficit de proteina C sau

deficit de proteina S. 2. Trombofilii ereditare cu risc înalt: deficitul de antitrombina, factor V Leiden – forma homozigota, mutatia 20120 în gena protrombinei – forma homozigota, dublu heterozigot pentru factor V Leiden și mutatia 20120 în gena protrombinei. Nu se recomandă testarea moleculară pentru alte polimorfisme cu risc trombofiliic.

Atunci când indicăm testarea moleculară pentru trombofilie ereditară trebuie să vedem dacă acest rezultat va influența decizia terapeutică a pacientei. De asemenea trebuie să ne asigurăm că aceste teste sunt realizate în laboratoare cu experiență, acreditate pentru testele respective, iar rezultatele sunt interpretate de clinicieni cu experiență.

Fiecare pacientă trebuie analizată individual, iar decizia terapeutică va fi luată în funcție de tipul trombofiliei ereditare și prezenta factorilor de risc adiționali, inclusiv istoric familial de tromboză instalată înainte de 50 ani. Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study (TIPPS) este singurul trial randomizat care are ca obiectiv să stabilească dacă administrarea profilactică de dalteparin reduce riscul de tromboembolie venoasă (TEV), respectiv riscul complicațiilor legate de sarcină la femeile gravide cu risc înalt de dezvoltarea acestor complicații. Rezultatele au fost recent publicate (Lacet, Iulie 2014) și indică absența unui beneficiu pentru gravidele care au primit anticoagulare profilactică. Există situații în care profilaxia este obligatorie – ex. gravide cu TEV anterior.

Administrarea terapiei antitrombotice profilactice la femeia gravidă trebuie să fie o decizie asumată de către medicul obstetrician în colaborare cu hematologul. Această terapie nu trebuie recomandată numai pe baza testelor de trombofilie ereditară și, în afara de costul terapiei (aprox 8000 US\$/ sarcină), trebuie să avem în vedere impactul psihologic al diagnosticului și al administrării zilnice de anticoagulant (aprox 400 injecții / sarcină).

This work was supported by the grant PN 42-099 from the Romanian Ministry of Research and Technology.

E8. LIMFOMUL DIFUZ CU CELULE MARI B – UNITATE ÎN HETEROGENITATE: FORME CLINICO-MORFOLOGICE, ASPECTE ETIOPATOGENETICE, DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE.

Galaftion Oltean

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

Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) este unul dintre cele mai comune subtipuri de limfoame non-Hodgkin (LNH) reprezentând până la 40% din cazuri, cu o incidență în creștere. Incidența lui crește cu înaintarea în vârstă. Are o evoluție naturală agresivă, se poate dezvolta din ganglionii limfatici sau din alte locuri extranodale (os, piele, tract gastro-intestinal, tiroidă, plămân etc). Etiologia DLBCL este necunoscută. **Factorii care conferă un risc crescut** de apariție includ imunosupresia (AIDS, boli autoimune sau etiologii iatrogene în cazul pregătirii transplantului), radiațiile, dieta, pesticidele, vopsele de păr. Un subset de DLBCL, incluzând limfomul imunoblastic și pe cel al SNC, sunt strâns asociate infecției cu VEB; conceptul limfomogenezei de tip antigen-driven este mai puțin dezvoltat pentru DLBCL. DLBCL se dezvoltă, de regulă, de novo, dar poate să apară și prin transformarea unui limfom indolent.

DLBCL reprezintă una dintre cele mai heterogene categorii din clasificarea OMS. Boala, privită ca „unitară” în grupul limfoamelor agresive, este, în mod evident, **heterogenă** din punct de vedere clinic, morfologic, citogenetic și molecular. Morfologic, DLBCL este compus din celule mari B, cu un index înalt de proliferare, asemănătoare centroblastilor germinali. Există câteva **variante morfologice** care includ subtipuri precum centroblastic, imunoblastic, plasmablastic, bogat în celule T/histiocite, și anaplastic (ALK+). **Celulele neoplazice din DLBCL exprimă** markeri pan-B, incluzând CD19, CD20, CD79a, CD45RA, și factorul nuclear de transcripție PAX5. Markerii asociați centrului germinal, precum CD10 și Bcl-6, sunt exprimați în aproximativ 30-40%, respectiv 60%. Translocația genei BCL2 (caracteristică a limfomului folicular) este prezentă în 20-30% din cazuri; CD5 este exprimat în doar 10% din DLBCL. Aproximativ 10% din cazurile de DLBCL au translocația t(8;14) MYC (care conferă un prognostic mai nefavorabil).

Pe baza **profilului expresiei genice** (GEP) și a semnăturii genice, DLBCL poate fi împărțit în cel puțin trei subtipuri diferite: 1. cu celule asemănătoare centrului germinal (GCB-like); 2. cu celule B activate (ABC-like); 3. limfom primar mediastinal cu celule B (PMBL), fiecare cu diferențe semnificative în ce privește prognosticul, PFS și OS după imunochimioterapie. În subtipurile de DLBCL au fost descrise **anomalii citogenetice** distincte. În GCB-DLBCL cea mai comună este t(14;18) cu rearanjarea BCL2 și a genelor pentru lanțul IGH, și translocația ce duce la rearanjarea genei MYC. În ABC-DLBCL cea mai comună este translocația genei BCL6 și

trisomia 3; deleția genei supresoare P53 este observată în 15-20% din cazuri. În PMBL este prezentă o creștere a brațului lung al cromosomului 9 (50%), cu activarea genei JAK2.

Subtipurile de DLBCL se dezvoltă ca urmare a alterațiilor genetice apărute în procesul de diferențiere/maturare a limfocitelor B și, în general, sunt caracterizate de blocaj al fenomenului de moarte celulară programată, o creștere a proliferării celulare, sau afectarea diferențierii terminale. În DLBCL au fost identificate câteva căi oncogenice: semnalul receptorului celulei B, activarea NFκB, dereglarea Bcl-6/apoptosis.

Diagnosticul DLBCL trebuie făcut prin excizia chirurgicală a unui nodul limfatic sau prin biopsie de țesut extraganglionar. Analize imunohistochimice minime (CD45, CD20, CD3) sunt obligatorii. Caracterizarea moleculară este recomandată, deși GEP rămâne investigațională. Stadializarea bolii se face după sistemul Ann Arbor. Pentru aprecierea prognosticului trebuie calculat IPI și IPI ajustat vârstei (aa-IPI). Pentru **stadializare** sunt necesare: examen sanguin complet, biochimie de rutină incluzând LDH și acid uric, precum și screening pentru HIV, virusurile hepatitice B și C; CT torace și abdomen; aspirat și biopsie de măduvă osoasă; evaluarea statusului de performanță și a funcției cardiace (fracție ejeție). La pacienții cu risc crescut trebuie luată în considerare și puncția spinală.

Prezentarea clinică a DLBCL este variabilă și depinde de histologie, vârstă și statusul imun. Tipic este prezentă adenopatia, de la cea asimptomatică la cea cauzatoare de dureri sau compresie de organ (ureter, măduva spinării). Măduva osoasă este interesată în aproximativ 20% din cazuri. Manifestările generale sau simptomele „B” (scădere ponderală, indispoziție, febră, transpirații nocturne, inapetență) pot fi prezente ca urmare a producerii, de către celulele limfomului sau de țesutul gazdei, de molecule inflamatorii sau a altor citokine și chemokine.

DLBCL cuprinde **subtipuri și variante** clinice și/sau morfologice distincte, precum și noi entități bazate pe manifestări clinice unice, vârstă sau localizare anatomică, patogenie virală, sau manifestări morfologice distincte:

1. **DLBCL, fără altă specificare:** centroblastic, imunoblastic, anaplastic; subgrupuri moleculare: GCB, ABC; subgrupuri imunohistochimice: CD5+, GCB, non-GCB.

2. **Limfomul cu celule mari B bogat în celule T/histiocite:** adesea prezent la tineri, în stadiu avansat de boală, cu afectarea MO, ficat, splină, cu evoluție clinică agresivă.

3. **Limfomul primar mediastinal cu celule B (PMBCL).** Frecvent la femei tinere, de regulă rămâne localizat la mediastin, frecvent este prezent un sindrom de venă cavă superioară. Pot fi afectați ganglionii regionali, dar diseminarea ganglionară la distanță nu este obișnuită. Afectarea extranodală frecventă, în particular la recăderi, este în ficat, rinichi, ovare, suprarenale, tract gastro-intestinal, SNC. Este presupusă o origine a celulelor B în medulara timică. Prin studii GEP s-a dovedit că PMBCL îmbracă aspecte comune cu limfomul Hodgkin clasic.

4. **Limfomul DLBCL primar al SNC.** Mai puțin de 1% din LNH și 2-3% din tumorile cerebrale; poate să apară la pacienți imunocompetenți sau cu imunodeficiențe (HIV). Manifestări clinice: deficite neurologice (50-80%), simptome neuropsihice, cefalee, neuropatii craniene asimetrice, vedere încețoșată, senzație de plutire. Are câteva semne distinctive la GEP și similitudini cu DLBCL apărute în alte zone imune privilegiate cum ar fi testiculul. Prognosticul nefavorabil este ameliorat de noile protocoale chimioterapeutice.

5. **DLBCL primar cutanat al piciorului (PCLBCL).** Apare tipic la persoane în vârstă, în particular la femei, afectează preferențial membrele inferioare, sub forma unor tumori roșii sau roșii-albastrii; diseminează frecvent în zone extracutanate. PCLBCL are un GEP asemănător cu tipul ABC-DLBCL și are un prognostic nefavorabil.

6. **DLBCL VEB+ al persoanelor în vârstă.** Apare la vârsta >50 de ani, la persoane fără imunodeficiențe cunoscute și anterior fără limfoame, ca o consecință a scăderii supravegherii imune odată cu înaintarea în vârstă. 70% dintre pacienți se prezintă cu boală extranodală (piele, plămân, amigdală, stomac), cu sau fără afectare ganglionară. Evoluția clinică este severă, cu o supraviețuire medie în jur de 2 ani. Granulomatoza limfomatoidă poate progresa într-un DLBCL EBV+.

7. **DLBCL asociat cu inflamația cronică.** Apare în contextul inflamației cronice de lungă durată (>10 ani), este asociat cu proliferarea EBV-driven de celule B. În majoritatea cazurilor afectează cavitățile organismului și spații înguste (cel mai adesea cavitatea pleurală, dar și osul, articulațiile și țesutul moale periarticular). Limfomul asociat pyotorax-ului se dezvoltă în cavitatea pleurală la pacienți cu pyotorax de lungă durată, predominant bărbați, cu o vârstă medie de 65-70 de ani. Masa tumorală (în pleură și/sau plămân) este mai mare de 10 cm; pacienții prezintă dureri toracice, dureri de coloană, febră, tuse, hemoptizie, dispnee. Prognosticul este bun dacă rezecția se face cu succes.

8. **Limfomul intravascular cu celule mari B (IVBCL).** Este un tip rar de DLBCL extranodal, cu creștere

selectivă de celule limfomatoase în lumenul vaselor, în particular în capilare. IVBCL apare la adulți și este larg diseminat în teritorii extraganglionare. Simptomele sunt predominant neurologice sau cutanate (forma vestică) sau pacienții prezintă insuficiență multiorganică, hepatosplenomegalie, pancitopenie și sindrom hemofagocitic (forma asiatică). Este un limfom agresiv, cu răspuns slab la chimioterapie.

9. DLBCL ALK+. Este o neoplazie cu proliferare monomorfă de celule mari B imunoblast-like ALK+, uneori cu diferențiere plasmablastică. Afectează nodulii limfatici sau se prezintă ca o masă mediastinală; apare mai ales la persoane vârstnice, cel mai adesea pacienții prezentând stadii avansate de boală; prognosticul este foarte prost.

10. Limfomul plasmablastic (PBL). LPB este o proliferare difuză a unor celule cu imunofenotip de celule plasmactice (CD138, CD38), și cu incidență crescută a translocațiilor MYC. Are o incidență crescută la pacienții HIV-pozitivi, de regulă este pozitiv pentru VEB; cel mai adesea are localizare extranodală (îndeosebi cavitatea orală). Evoluție clinică foarte agresivă.

11. Limfomul primar al cavităților seroase (PEL). Apare la pacienții infectați cu HIV, este întotdeauna asociat cu HHV8, celulele sunt coinfectate cu VEB, are un imunofenotip asemănător cu celulele plasmablastice. De regulă, se prezintă cu efuziuni seroase (pleural, pericardic, peritoneal), în absența adenopatiilor sau organomegaliei. Evoluție clinică extrem de nefavorabilă (supraviețuire <6 luni).

12. DLBCL în boala Castleman multicentrică (MCD) asociată cu HHV8. Proliferare de celule limfoide (asemănătoare plasmablastilor) infectate cu HHV8 exprimând IgM și apărând la pacienți infectați cu HIV care au dezvoltat MCD HHV8+. Caracteristic interesează ganglionii limfatici și splina, dar poate disemina (inclusiv aspect leucemic). Evoluție foarte nefavorabilă, cu supraviețuiri de doar câteva luni.

13. Limfoame borderline: a. Limfom cu celule B, neclasificabil, cu caracteristici intermediare între DLBCL și limfomul Burkitt; b. Limfom cu celule B, neclasificabil, cu caracteristici intermediare între DLBCL și limfomul Hodgkin.

Tratamentul DLBCL. Baza tratamentului o reprezintă chimioterapia citostatică (standardul actual este R-CHOP); alte mijloace terapeutice includ iradierea (fără beneficii clar dovedite), transplantul de celule stem (ASCT), alte regimuri de chimioterapie. Măsurile terapeutice trebuie stratificate în raport cu vârsta, aa-IPI și posibilitatea abordărilor de tratament cu doze intensificate. În cazurile cu încărcare tumorală crescută sunt necesare precauții (administrare de prednison) pentru evitarea sindromului de liză tumorală. Utilizarea profilactică de factori hematopoietici de creștere pentru prevenirea neutropeniei febrile este justificată în tratamentul cu intenție curativă și la toți pacienții vârstnici.

1. La pacienții tineri (<60 ani), IPI risc scăzut, fără boală bulky, R-CHOP 21 x 6 este standardul actual; consolidarea cu radioterapie pe ariile inițiale nu a dovedit un beneficiu clar. În cazurile **IPI risc scăzut cu boală bulky sau IPI risc scăzut–intermediar** tratamentul este R-CHOP 21 x 6 cu radioterapie pe zona afectată anterior de boală bulky, sau regimul intensificat R-ACVBP. La pacienții cu **IPI risc intermediar-crescut sau IPI risc crescut**, 6-8 cicluri R-CHOP sunt cel mai adesea utilizate; tratament intensificat cu R-ACVBP sau R-CHOEP; doze mari de chimioterapie (HDC) cu ASCT, ca tratament de consolidare după imunochimioterapie, au arătat rezultate promițătoare; HDC cu ASCT poate fi considerată pentru pacienți selectați cu risc înalt.

2. La pacienții în vârstă (>60 ani), 8 cicluri R-CHOP 21 este tratamentul standard actual. La pacienții cu boală localizată, consolidarea cu radioterapie nu a dovedit niciun beneficiu. În cazurile cu vârsta >80 ani, fără disfuncție cardiacă, poate fi utilizată combinația R-miniCHOP; la pacienții cu disfuncție cardiacă se va avea în vedere substituirea doxorubicinei cu etoposide, mitoxantrone sau doxorubicină liposomală – R-C(X)OP 21 x 6, sau tratament paliativ.

3. Profilaxia SNC trebuie recomandată la pacienții cu IPI risc crescut-intermediar și risc crescut, îndeosebi la cei cu mai mult decât o determinare extranodală sau LDH crescută, care au risc crescut de recădere în SNC. Se poate utiliza methotrexate intratecal sau intravenos în doze mari asociat cu un control eficient al bolii. Limfomul testicular și alte localizări specifice (sinus paranasal, cervical superior sau măduva osoasă) trebuie să beneficieze de profilaxia SNC.

4. Câteva localizări extranodale de DLBCL necesită considerații speciale. Tratamentul **DLBCL primar al SNC** trebuie să conțină doze mari de methotrexate și cytarabină; iradierea SNC este folosită, de regulă, ca și consolidare. **DLBCL primar testicular (PTL)** este caracterizat de un risc crescut de recădere extranodală, în SNC și testiculul contralateral, cu evoluție nefavorabilă. Tratamentul standard al PTL este R-CHOP 21 cu profilaxia SNC (intratecal și intravenos) și iradierea testiculului contralateral. În **PMBCL**, regimul R-CHOP 21 nu este într-un totu stabilit ca fiind un tratament definitiv, iar radioterapia rămâne controversată.

5. Evaluarea răspunsului și urmărirea bolii (follow-up). Examinările radiologice anormale inițial trebuie repetate după 3-4 cicluri și după ultimul ciclu de tratament. Examenul aspirat și biopsie de măduvă osoasă trebuie

repetate la sfârșitul tratamentului numai dacă măduva a fost afectată inițial. PET este absolut necesară pentru evaluarea post tratament. Un examen CT este recomandat la 6, 12, și 24 de luni după terminarea tratamentului; hemograma și LDH sunt necesare în evaluarea de la 3, 6, 12, și 24 de luni.

6. DLBCL recăzut și refractar. Oricând este posibil, trebuie obținut un examen histologic de verificare, acesta fiind obligator în recăderile la >12 luni de la diagnosticul inițial, în special pentru a ne asigura de pozitivitatea CD20. **La pacienții eligibili**, cu status de performanță adecvat, este recomandat un regim de salvare (R-DHAP, R-ICE) urmat, în cazurile responsive, de un regim high-dose (BEAM) cu suport de celule stem. ASCT după chimioterapie trebuie luată în considerare la pacienții cu boală refractară, recădere precoce, sau recădere după ASCT. **Pacienții neeligibili** pentru HDC pot fi tratați cu același sau cu un alt regim de salvare (R-GEMOX), care poate fi combinat cu iradierea pe câmpurile afectate sau, preferabil, să fie incluși în trialuri clinice.

Concluzii. Deși inițial a fost apreciat a fi o singură entitate, DLBCL este în realitate foarte heterogen din punct de vedere clinic, morfologic, citogenetic și molecular. DLBCL cuprinde subtipuri și variante distincte definite pe baza unor manifestări clinice unice, vârstă sau localizare anatomică, patogeneză virală sau caracteristici morfologice distincte. DLBCL are o evoluție agresivă, dar este potențial curabil cu chimioterapia citostatică combinată. Regimul R-CHOP rămâne terapia standard pentru majoritatea pacienților cu DLBCL. Terapia optimă viitoare va trebui să încorporeze informații moleculare (îndeosebi oferite de analiza PEG) pentru un tratament potrivit adaptat riscului bolii, cu includerea de noi agenți (inclusiv ținte epigenetice).

Bibliografie

1. Cerchietti L, Leonard JP. Targeting the epigenome and other new strategies in diffuse large B-cell lymphoma: beyond R-CHOP. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program*.2013; 2013:591-595.
2. Dave SS. Genomic stratification for the treatment of lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program*.2013; 2013:331-334.
3. Dunleavy K, Wilson WH. Diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. In *Hematology: basic principles and practice* (edited by Hoffman R. et al) - 6th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia 2014: 1244-1122.
4. Freiberg JW. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008; 22(5): 941-950.
5. Ghandi Shipra. Diffuse large B-cell lymphoma. *emedicine hematology.medscape* 2014.
6. Hernandez-Ilizaliturri FJ. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Non-Hodgkin Lymphoma) Treatment Protocols. *emedicine hematology.medscape* 2013/2005945.
7. Jaffe ES, Pittaluga Stefania, Anastasi J. Pathologic basis for the classification of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. In *Hematology: basic principles and practice* (edited by Hoffman R. et al) - 6th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia 2014: 1119-1122.
8. Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program*.2013; 2013:575-583.
9. Stein H, Warnke RA, Chan WC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. in *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (edited by Swerdlow SH and colab.), IARC, Lyon 2008: 233-237.
10. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012. 23 (suppl 7): vii78-vii82.
11. Wilson WH. Treatment strategies for aggressive lymphomas: what works?. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program*.2013; 2013:584-590.

E9. ANEMIA FANCONI. DIAGNOSTIC SI PROTOCOL DE EXPLORARE.

Gabriel Dragoș Găman¹, Mihnea-Alexandru Găman²

1 – Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

2 – Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București

Pana în prezent, au fost identificate cel puțin 13 tipuri de anemie Fanconi (AF), având o patologie moleculară suficient de complexă. Determinarea genotipurilor și analiza mutațională se impun în fiecare caz, intrucat au o reală influență în alegerea terapiei. AF este o boală „în trepte”. Manifestările hematologice nu constituie principalele semne sau simptome la pacientul cu AF și nici singurele manifestări clinice. Instabilitatea genetică a pacientului cu această boală se datorează expunerii la radiații ionizante, agenți carcinogeni din mediul

ambiental sau chimioterapiei. Astfel, expunerea la raze X constituie un risc nedorit.

Clasificarea manifestarilor clinice ale AF	
Hematologice	citopenii (pot preceda instalarea insuficienței medulare), risc crescut de a dezvolta sindroame mielodisplazice și LAM (incepând cu vârsta de 13 ani, riscul de LAM se multiplica de 800 de ori la pacientul cu AF)
Dermatologice	hiperpigmentari generalizate, tegumente „cafea cu lapte”, arii hipopigmentate, apariția unor cancere scuamoase cu diverse localizări (tegumente, cervix, vagin, vulva, canal anal)
Gastro-intestinale și hepatice	aproximativ 7% din pacienții cu AF prezintă anomalii ale tractului gastro-intestinal (ozena, greturi, varsături, dureri abdominale, diaree). Pot exista atrezii de esofag, duoden sau jejun, fistule esofraheale, anus imperforat. Apar tumori hepatice în absența consumului de alcool sau în absența APP de hepatită virală acută
Cardio-pulmonare	direct legate de asocierea unor malformații cardio-pulmonare
Locomotorii	degete absente, sindactilie, hipoplazii digitale, degete bifide, rudimentare sau trifalangiale; radius absent sau hipoplazic, ulna displazică, hipoplazia eminentei hipotenare sau absența primului metacarpian; micrognatie, microcefalie, facies triangular. Pacientul poate prezenta spina bifida, scolioza. Se pot asocia sindromul Sprengel sau Klippel-Feil
Oculare	microftalmie, strabism, epicanthus, cataractă, astigmatism
Renale	rinichi ectopici, hipoplazie/displazie renală, atrezii renale, hidronefroza, hidroureter
Endocrinologice	hipotiroidie, pubertate întârziată, diabet zaharat, osteopenie/osteoporoză
ORL	atrezii ale pavilioanelor urechilor, surditate de percepție sau hipoacuzie
Ginecologice	hipogenitalism, testicule ectopice, hipospadias, micropenis la bărbat; hipogenitalism, uter bicorn, infertilitate, menstruale anormale la femeie

Apariția unor tumori: tumori cerebrale la vârste sub 5 ani, tumora Wilms cu incidență maximă la vârsta de 4 ani, alte cancere renale (la cei cu idiopie BRCA2, pe această temă se derulează multiple studii).

Deoarece transplantul de celule stem de la donatori înrudiți sau efectuarea unei grefe "in mismatch" constituie azi o provocare, opțiunea aceasta devine plauzibilă pentru un număr din ce în ce mai mare de pacienți cu AF. Deoarece și incidența carcinoamelor scuamoase în special la nivelul tegumentelor, capului, gâtului, dar și la nivelul aparatului genital, este mare, evaluarea pacienților adulți înainte de alegerea terapiei este absolut necesară. Odată cu evaluarea primară a pacientului cu AF, se impune și explorarea endocrinologică și a tractului gastro-intestinal. Este necesară supravegherea psihologică a pacientului și a familiei sale din cauza posibilelor traume.

Teste diagnostice

Suspiciunea de AF impune internarea și explorarea pacientului în centre specializate cu experiență în diagnosticul și tratamentul acestei boli. Explorarea va începe prin efectuarea unor teste citogenetice ce evidențiază fragilitatea cromozomială: testul DEB (Diepoxybutan) și testul la mitomicina (MMC). Testele se vor efectua pe limfocite din sângele periferic.

Totii copiii suspectați de AF, odată internați, vor fi evaluați: istoric familial, consangvinizări, AHC de AF, contabilizarea anomaliilor fizice, neoplazii, PBO, explorarea imagistică (ultrasonografie) se va adresa pacienților cu displazii renale, hidronefroza. După efectuarea examenului de sânge periferic se va insista pe eventuale administrări medicamentoase. Vor fi evaluate funcția hepatică (bilirubina, ASAT, ALAT) și renală (electroliti serici, creatinina). Examenul urologic este util în diagnosticul de reflux genito-urinar, infecțiilor urinare, malformațiilor genito-urinare. Se va trece apoi la evaluarea endocrinologică: funcție tiroidiană,

glicemie, TTGO, profil lipidic, densitate osteo-medulara, depistarea anomaliilor osoase. Examenul oftalmologic este obligatoriu.

Se va identifica riscul de cancer la pacient și la persoanele înrudite. Vor fi identificate prin analiza genomică FANCD1/BRCA2, D2, I, M, N. Analiza mutațională este necesară încadrării pacientului într-unul din cele 5 grupuri genomice. Se vor efectua cele mai performante teste genetice, teste prenatale, testarea rudelor. Aceste tehnici pot fi însă efectuate doar în centre specializate. Severitatea AF este determinată de gena specifică FANCA; interesează și tipul de mutație. Pacienții cu FANCA nu au mutații homozigote care să răspundă de sinteza unor proteine capabile să inducă anemie sau o susceptibilitate crescută pentru apariția LAM. Tipul de mutație hipomorfică FANCA produce proteine cu o structură anormală. FANCC IV S4+4 A>T, comună la evreii Ashkenazi, se asociază cu anemia severă și aplazia medulară. Este frecvent sindromul VACTERL-H ce asociază malformații vertebrale, anele, fistule Eso-traheale, anomalii renale. La pacienții japonezi cu AF este de asemenea frecvent FANCC IV S4+ A>T, dar se asociază cu un fenotip mai bun decât la evreii Ashkenazi. Mutațiile FANCD1/BRCA2 și FANCN/PALB2 sunt asociate cu o predispoziție crescută pentru LAM și cu un fenotip fizic anormal. Anomaliile clusterului VACTERL-H sunt strans legate de mutațiile bialelice de tip FANCD1/BRCA2. Mutațiile FANCD 2 și FANCI sunt asociate cu anomalii severe, iar FANCI1 cu apariția unui sindrom anemic precoce.

Majoritatea pacienților cu AF dezvoltă insuficiența medulară, dar vârsta de apariție este variabilă. În cazul instalării SMD sau LAM, se va trece la depistarea eventualelor anomalii citogenetice. Tipajul HLA va fi efectuat atât pacientului, cât și familiei sale, pentru identificarea eventualilor donatori. Tratamentul transfuzional va fi efectuat cu prudență. Pacientul politransfuzat are mare risc de hemocromatoză secundară. Fierul se poate acumula la nivel hepatic, cardiac, la nivelul organelor endocrine. Se pot instala în timp: ciroza hemocromatozică, cardiomiopatia, disfuncții endocrine. Post-transplant va fi atent monitorizat metabolismul fierului, se vor utiliza chelatori de fier, dar nu mai devreme de un an de la transplant. Uneori, vor fi necesare flebotomii. Orice medicament administrat va fi imediat comunicat medicului terapeuț. Explorările radiologice vor fi evitate sau recomandate cu prudență.

Toate anomaliile aparatului locomotor vor fi contabilizate, impunându-se un control ortopedic sistematic. Toate anomaliile degetelor impun eventuale intervenții ortopedice corectoare. Nu va fi neglijat suportul psihologic acordat bolnavului.

Anomaliile ochilor și ale sferei ORL vor fi contabilizate, iar controalele ORL și oftalmologice vor fi efectuate de la vârsta de 4 luni deoarece sunt posibile și recomandabile unele intervenții chirurgicale corectoare. Pacientul va fi preluat de o comisie de dizabilități, fiind necesară și terapia verbală. Dacă pacientul a primit medicație ototoxica, antibiotice i.v., chelatori de fier, CT. post-transplant, sunt obligatorii audiograme seriata. Controlul și tratamentul gastro-enterologic sunt, de asemenea, necesare. Complicațiile hepatice se datorează uneori terapiei cu androgeni. La fiecare 6 luni, se impune repetarea ASAT, ALAT, a unor examene ultrasonografice. Datorită riscului de apariție a cancerelor scuamoase la nivelul tractului genital (cervix, vagin, vulva, canal anal), examenele ginecologice se impun la pacientele care au implinit 13 ani. Organele genitale externe vor fi inspectate. De la vârsta de 18, ani se vor efectua examene citologice cervicale (Papanicolau). Se vor administra contraceptive orale. Dacă există leziuni ale colului uterin sau anomalii citologice, se impune colposcopia. De la 9 ani, este obligatorie r.HPV pentru prevenția unor eventuale neoplasme - HPV. Anomaliile tractului genital sunt mai frecvente la cei cu malformații renale. Cancerul de sân este de asemenea frecvent la pacientele cu AF, motiv pentru care acestea vor fi supravegheate în acest sens de la vârsta de 20 ani, iar de la 25 ani se vor efectua mamografiile de „screening”. Orice pacientă transplantată va fi supravegheată atent în caz de sarcină. Este interzisă în aceste cazuri administrarea de androgeni. Pacientele cu AF prezintă sarcini cu risc, menopauză prematur instalată. Există risc major cardio-vascular, risc de cancere scuamoase ale capului și gâtului (HNSCC). Orice pacient cu HNSCC va fi investigat: există anomalii hematologice (anemie, monocitoză, trombocitopenie), anomalii ale degetelor; în caz de cancere, se va analiza un eventual răspuns atipic la CT. Examenul ORL va fi efectuat sistematic de la vârsta de 1 an (nasofaringe, orofaringe, laringe). Igiena orală va fi atent supravegheată, alcoolul și fumatul vor fi interzise. După TMO, există risc major de bacteriemii și infecții și de aceea igiena bucală este cu atât mai importantă.

Orice leziune tegumentară va fi supravegheată și în special negii pigmentari. Cei cu risc maxim de a dezvolta un cancer cutanat scuamos sunt cei cu mutații ale FANCD1/BRCA2. Riscul de dezvoltare a unui meduloblastom este mare la acești pacienți, motiv pentru care se impune efectuarea anuală a unui RMN cerebral. La pacienții cu AF apar uneori și cancere esofagiene și genitale. Vârsta de apariție este de aproximativ 20 ani.

În concluzie, circumstanțele de explorare ale anemiei Fanconi sunt: existența în familie a unui caz sau a mai multor cazuri de AF, apariția aplaziei medulare, existența unor anomalii ale aparatului locomotor (radius sau ulna

anormale, displazice, degete anormale, anomalii renale, microftalmia, microcefalia, existenta unor tegumente “cafea cu lapte”, a unor fistule eso-traheale, anusului imperforat, a diagnosticării unor sindroame mielodisplazice primare sau a LAM primara, a sensibilității anormale la RT sau CT. Suspiciunea diagnostică apare și în cazul apariției unor neoplasme anale/vulvare la o vârstă sub 40 ani.

Ne vom gândi la acest diagnostic în cazul unor citopenii, a prezentei unei macrocitoze inexplicabile (vitamina B12 serică, folati – valori normale), a apariției unor tumori hepatice, a insuficienței ovariene instalate înainte de 30 de ani, a infertilității. Aceeași semnificație o au unele tumori cerebrale aparute înainte de vârsta de 5 ani și a tumorii Wilms la copii sub 4 ani.

Vor fi efectuate: examenul citogenetic (monosomie 7, interesari ale perechilor de cromozomi 1,3,4,7). Există frecvent endoreduplicarea 3q26q29 (trisomii sau tetrasomii parțiale). Frecvența este și monosomia 7 (în clona 3q). Aproximativ 1/3 din pacienții cu monosomie 7 dezvoltă sindroame mielodisplazice sau LAM primara. Toate cazurile cu amplificări ale cromozomului 3 vor fi investigate (materialul cromozomal din banda G va fi utilizat pentru examenele genomice ulterioare). Depistarea unor amplificări ale cromozomului 3q vor fi obligatoriu confirmate prin tehnica FISH sau SKY. Se va efectua și hibridizarea genomică comparativă. Deoarece pacienții cu AF și anomalii ale clonei 3q au un mare risc de evoluție spre LAM, aceștia vor fi atent evaluați în vederea efectuării unui transplant de celule stem.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Blanche P. - Diagnostic evaluation of Fanconi Anemia. Guidelines for diagnosis and management, Ed. 2008, 13-33.
2. Akiko Shimamura - Treatment of hematologic abnormalities in Fanconi Anemia. Cover. Guidelines for diagnosis and management, Ed. 2010, 49-76.
3. Sarah J. S. - Gastrointestinal, hepatic and monitoring problems in Fanconi Anemia - Guidelines for diagnosis and management, Ed. 2012, 76-87.
4. Pamela Stratton et al, Gynecologic and fertility issues in Fanconi Anemia patients - Guidelines for diagnosis and management, 2013, 121-134.
5. Susan R, Rose et al - Endocrine disorders in Fanconi Anemia - Guidelines for diagnosis and management, Ed. 2013, 134-165.
6. Bhuvanesh S et al. - Head and neck squamous cell carcinoma in Fanconi Anemia patients. Guidelines for diagnosis and management, Ed. 2009, 250-264.
7. Ygal Dror et al, Inherited forms of bone marrow failure - chapter 27 in Hoffman et al – Hematology – basic principles and practice, Ed. 6, 2014, 307-3014.
8. Auerbach A. D. et al, Fanconi anemia and its diagnosis, Mutat Res, 668:4, 2009.
9. Kee Y et al. - Expanded roles of the Fanconi Anemia, Pathway in preserving genomic stability, Genes Dev., 2010;24:1680.
10. Kutler D, et al, A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia registry (IFAR), Blood 2013, 121:1249.

E10. LIMFOMUL CU CELULE DE MANTA - ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT.

Anca Bojan

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Limfomul cu celule de manta (LCM) este un subtip relativ rar de limfom non-Hodgkin (LNH), reprezentând aproximativ 7% dintre limfoamele non-Hodgkin la adulți. Vârsta medie la diagnostic este de 60-68 de ani, cu un raport bărbați/femei de 3/1. Majoritatea pacienților cu LCM se prezintă în stadiile avansate ale bolii și aproximativ 1/3 prezintă celule limfomatoase în sângele periferic. Interesarea SNC este rară și de obicei se asociază cu faza leucemică a bolii. Mai mult de 1/3 dintre pacienți prezintă semne generale la diagnostic și interesarea tractului digestiv este relativ frecventă. Histologic, celulele tumorale sunt limfocite B, de obicei de talie mică sau medie, monomorfe, cu nuclei neregulați. Morfologia poate varia de la limfocite mici (asemănătoare cu centrocitele sau limfocitele mici clivate), până la celule lymphoblast-like, în varianta blastoidă. În ciuda aspectului morfologic de celule mature, indicele mitotic este de regulă mult crescut față de limfoamele indolente. Din punct de vedere imunofenotipic, celulele exprimă antigene de linie B: CD19, CD20, CD5 și FMC7. În rare cazuri pot fi CD5- și CD23+ și prezintă un nivel crescut de IgM și IgD pe suprafață. Ciclina

D1 este pozitivă în 95% din cazuri, chiar și în cele CD5 negative și este utilă în diagnosticul diferențial cu alte limfoame relativ indolente: limfomul limfocitic, limfomul splenic de zona marginală, etc. În 5% din cazuri, ciclina D1 este negativă. Translocația t(11,14) se întâlnește în 50-60% din cazuri la examenul citogenetic, la FISH procentul fiind mai mare. În varianta blastoidă, apar și alte anomalii cromozomiale, asociate cu mutația oncogenei c myc, care conferă un prognostic nefavorabil.

În prezent, nu există un consens în ce privește tratamentul limfoamelor cu celule de manta. Având în vedere faptul că unii pacienți cu limfom cu celule de manta, în special cei cu indice de prognostic scăzut, au o evoluție indolentă timp de câteva luni sau ani de zile, se preferă urmărirea acestora în cazuri selectate. În general, pacienții cu vârsta sub 65 de ani, fără comorbidități, sunt candidați pentru chimioterapie în doze mari conținând Ara-C. Ulterior, se poate efectua sau nu transplantul autolog de celule stem ca terapie de consolidare. Strategia a apărut datorită faptului că pacienții tratați cu cure CHOP sau R-CHOP au avut interval liber de progresia bolii sub 16 luni. Toate studiile au demonstrat beneficii mai mari pentru pacienții care au fost tratați cu regimuri intensive conținând doze mari de Ara-C. Conform așteptărilor, tratamentele agresive au asociat și efecte adverse majore datorită toxicității crescute, mai ales la pacienții mai vârstnici. Studiile au demonstrat rate de răspuns complet de 87% cu regimul R-HyperCVAD /R-MTX-AraC, respectiv 61% cu regimul 3 R-CHOP +3 R-DHAP + transplant autolog de celule stem. Nu există consens în ce privește consolidarea cu transplant autolog cu celule stem, ratele de răspuns ale pacienților care au fost tratați cu R-HyperCVAD fără transplant fiind comparabile cu răspunsurile pacienților care au fost transplantați.

La pacienții vârstnici care nu sunt candidați pentru chimioterapie agresivă, opțiunea terapeutică trebuie să pună în balanță beneficiul clinic cu toxicitatea datorată tratamentului. Regimul R-HyperCVAD /R-MTX/Ara-C aduce mai puține beneficii la pacienții cu vârsta peste 65 de ani și prezintă toxicitate mai crescută. Pe de altă parte, regimul R-CHOP prezintă tolerabilitate mai bună dar este mai puțin eficient. Din aceste considerente, pacienții vârstnici sunt eligibili pentru testarea de noi regimuri, mai eficiente decât CHOP dar cu toxicitate mai redusă decât regimurile agresive pentru pacienții tineri. Pentru creșterea intervalului liber de progresie a bolii, s-a administrat tratament de întreținere cu Rituximab sau α -interferon, Rituximabul prezentând toxicitate mai mică și rezultate superioare Interferonului. Alte opțiuni de tratament au fost regimul standard R-HyperCVAD, fără alternanța cu R-MTX/Ara-C, urmat de tratament de întreținere cu Rituximab, Bendamustin în combinații cu Rituximab, Lenalidomida, Ofatumumab. Regimurile bazate pe Fludarabina nu au adus beneficii semnificative și au prezentat toxicitate hematologică importantă. Pacienții vârstnici, cu comorbidități rămân candidați pentru tratamente paleative, de exemplu Chlorambucil în combinație cu Rituximab.

Pentru tratamentul limfomului cu celule de manta recăzut, au fost introduși doi agenți noi: Bortezomib și Temsirolimus. Mai mult decât atât, Bendamustina și Lenalidomida aduc în studiile recente beneficii clinice importante. În cazuri selectate de limfoame recăzute, s-a efectuat transplant allogenetic de celule stem, dar sunt necesare studii bazate pe loturi ample de pacienți pentru a stabili rolul și eficiența transplantului allogenetic. Datorită recăderii frecvente și lipsei de răspuns la tratament, a fost necesară găsirea de noi linii de tratament care să acționeze pe creșterea și supraviețuirea celulară implicată în patogeneza limfomului cu celule de manta. Sunt studiate molecule care inhibă calea PI3K/AKT/MTOR, implicată în reglarea proliferării și creșterii celulare din cancerle hematologice.

Altă cale studiată pentru a fi ținta unor noi metode terapeutice este calea de semnalizare prin intermediul receptorilor pentru antigeni ai limfocitelor B. Astfel, Ibrutinib este un inhibitor selectiv de tirozin kinaza Bruton, primul din această clasă, cu administrare pe cale orală. Un studiu de fază 2 deschis internațional, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța Ibrutinib la pacienți cu LCM recidivat sau refractar, inclusiv la pacienții netratați anterior cu Bortezomib și la pacienții tratați cu Bortezomib, a demonstrat o rată a răspunsului global de 68%.

În concluzie, odată cu o mai bună înțelegere a patogenezei acestei boli, sunt necesare cercetări viitoare pentru dezvoltarea unor noi terapii țintite la pacienți selectați.

E11. HISTIOCITOZA CU CELULE LANGERHANS: DIAGNOSTIC SI ABOARDARE CLINICA.

Ana- Maria Vladareanu, Horia Bumbea, Elena Andrus, Minodora Onisai

Clinica de Hematologie a Spitalului Univesitar de Urgenta Bucuresti

Histiocitoza cu celule Langerhans (HCL) este o boala rara, polimorfa, care poate afecta orice organ sau sistem. Cunoscuta in trecut ca „ Histiocitoza X” , afectiunea de datoreaza proliferarii clonale a histiocitelor CD1+.

Clona maligna prezinta morfologia si fenotipul celulei Langerhans, celula dendritica specializata localizata la nivelul pielii si mucoaselor (CD1a, MHC II, granule Birbeck), precum si markeri ce apartin celulelor Langerhans activate (CD54, CD58).

Grupul de lucru al Histiocyte Society clasifica sindroamele histiocitare in 3 clase: (1) histiocitoza cu celule dendritice, (2) sindroame macrofagice si (3) histiocitoze maligne. LCH apartine primei clase si include la randul ei, mai multe forme de boala (boala Letterer-Siwe – forma acuta, diseminata, boala Hand-Schüller-Christian – forma intermediara, granulomul eozinofilic – forma cronica, indolenta, boala Hashimoto-Pritzker – forma congenitala, autolimitanta)

Patogeneza bolii ramane necunoscuta – proces reactiv versus proces neoplazic.

In anumite cazuri, diagnosticul este pur intamplator, alteori boala debuteaza brutal, inca din primele luni de viata, cu tablou leukemia-like (febra, hepatosplenomegalie, adenomegalie, citopenie) si mortalitate ridicata.

Tabloul clinic depinde in mod esential de organul interesat, de gradul lui de implicare functionala, dar si de numarul afectarilor (boala unifocala sau multisistemica). Sediile preferate sunt osul, pielea si glanda pituitara. Ganglionii limfatici, ficatul, splina, maduva hematopoietica si sistemul nervos central sunt mai rar afectate. Afectarea pulmonara este destul de frecvent intalnita la adult si poate anunta afectarea multistematica.

Diagnosticul se certitudine se stabileste pe baza examenului histologic si imunocitochimic al biopsiei din leziune. Criteriile acceptate pentru diagnostic includ pozitivitatea CD1a si/sau CD 207 (Langerin), precum si prezenta granulelor Birbeck la microscopia electronica.

Pana in prezent, nu exista un protocol terapeutic standard unanim acceptat. Optiunile terapeutice depind in principal de extensia si severitatea bolii la momentul diagnosticului. Grupul de lucru al Histiocyte Society propune stratificarea riscului in functie de numarul sistemelor afectate. Afectarea unifocala poate beneficia de tratament chirurgical. Terapia sistemica de prima linie este indicata in formele cu afectare multisistemica, dar si in cazurile de boala unifocala neresponsiva la tratament.

Recomandarile actuale de tratament sistemic (Histiocyte Society/2008) propun asocierea medicatiei citotoxice (Vinblastine, Metotrexat) cu corticosteroizi. Rolul transplantului allogeneic in LCH nu fost inca elucidat, fiind necesare trialuri suplimentare.

Evolutia LCH cu afectare unifocala este in general, favorabila, insa daca exista afectare multisistemica, atunci prognosticul este variabil (60% evolutie cronica, 30% remisiuni complete, 10% decese). Raspunsul la chimioterapie in primele 6 saptamani de tratament (inductie) este cel mai important marker prognostic pentru LCH multifocala.

E 12. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA.

Horia Bumbea

Clinica de Hematologie a Spitalului Univesitar de Urgenta Bucuresti
Universitatea de Medicina si Farmacie “Carol Davila” Bucuresti

Hemoglobinuria paroxistica nocturna (HPN) este o afectiune caracterizata printr-un defect al receptorului de glycosylphosphatidyl-inositol (GPI), datorat unui defect al genei PIG-A, determinand o absenta partiala sau completa a proteinelor legate de GPI, in special a CD59 (inhibitorul membranelor al lizei reactive, sau protectin) si CD55 (factorul de accelerare a degradarii), care rezulta in cresterea sensibilitatii eritrocitare la actiunea hemolitica a complementului.

Boala are varsta medie de debut la 32 ani, si o predominanta usoara a sexului feminine (53,2%), avand predominant manifestari clinice ale afectarii functiei hematopoietice: anemie aplastica sau hipoplazica (44 %), sindrom mielodisplazic (5.8 %), mielofibroza (0.4 %), si leucemie acuta mieloida (0.4 %).

Simptomele cele mai frecvente sunt: fatigabilitate (80 %), dispnee (64 %), cefalee (63 %), si hemoglobinurie (62 %). La barbati este descrisa si disfunctie erectila la 38 % dintre barbati cu aceasta afectiune.

Alte complicatii frecvente sunt: istoric de evenimente trombotice in 15.5 %, afectarea functiei renale in 13.9 %, terapie anticoagulanta in 31.1 %.

Supravietuirea este strans legata de severitatea complicatiilor, dintre care cele mai frecvente sunt: pancitopenia (15%), tromboza (28%) si sindromul mielodisplazic (5%). Este descrisa o mortalitate considerabila in HPN, cu o supravietuire medie de 14,6 ani si un risc de deces de 35% la 5 ani.

Diagnosticul este dificil datorita tabloului clinic polimorf si trebuie suspectat in urmatoarele situatii: evidenta anemiei hemolitice dobandite nonimune, cu evidenta hemolizei intravasculare, citopenii, tromboze venoase, anemie aplastica, mielodisplazie si disfgie episodica sau dureri abdominale.

Confirmarea diagnosticului se bazează pe identificarea clonei HPN. În trecut, se diagnostica indirect prin evidențierea sensibilității eritrocitelor la liza prin complement, respectiv prin testul lizei la sucroză și prin testul de hemoliza acida Ham.

În prezent, identificarea clonei HPN prin flowcitometrie este o metodă directă de identificare a defectelor de receptori de membrană la nivelul granulocitelor (CD24, CD16, FLAER, CD157), monocitelor (CD14, FLAER) și eritrocitelor (CD59, CD55) și permite cuantificarea clonei cu sensibilitate de 0,01%.

Identificarea clonei HPN în alte boli de insuficiență hematopoietică are importanță prognostică și de răspuns la tratament, în anemia aplastică indicând un prognostic bun la terapia imunosupresoare. La pacienții cu HPN se recomandă monitorizarea periodică a clonei HPN, la interval de 6-12 luni.

Tratamentul HPN s-a bazat (în lipsa unui tratament specific) pe terapia suportivă: refacerea rezervelor de fier și acid folic, transfuzii de masă eritrocitară, imunosupresie și stimulare a hematopoiezei.

Tratamentul cu anticorpi monoclonali (eculizumab) aduce o îmbunătățire dramatică a răspunsului la tratament, și reduce semnificativ indicația de transplant cu celule stem.

Transplantul de celule stem allogene reprezintă singura posibilitate de tratament curativ, însă s-a observat un avantaj de supraviețuire a clonei HPN la pacienții transplantați. În perspectivă, se preconizează posibilitatea terapiei genice.

E13. POSIBILITĂȚI DE TRATAMENT ÎN MIELOFIBROZA PRIMARĂ.

Andrei Coliță

Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Coltea, București

Neoplazii mieloproliferative (NMP) sunt boli clonale cu originea în celulele stem hematopoietice pluripotente. Expansiune clonală duce la hematopoieză crescută și anormală care produce un grup de sindroame interdependente, clasificate conform expresiei fenotipice predominante a clonei mieloproliferative.

Principalele entități care fac parte din categoria NPM sunt:

- Leucemia mieloidă cronică
- Policitemia vera (PV)
- Trombocitemia esențială (TE)
- Metaplazia mieloidă cu mielofibroza: Agnogenă/ Idiopatică; Post PV; Post TE

Metaplazia mieloidă cu mielofibroza sau mielofibroza primară (MF) este caracterizată de asocierea reacției stromale nonclonale a măduvei osoase (proliferare și activare fibroblastică) care provoacă fibroza colagenică, osteoscleroză și angiogeneză (proces care constituie ținte ale terapiei moderne) precum și de vârsta de apariție – în majoritatea cazurilor > 60 ani. Incidența este de 0,5/100.000/an.

Caracteristicile MF:

- Clinic: anemie progresivă, splenomegalie tumorală, cașexie, hematopoieză extramedulară (HEM)
- Hematologic: tablou leucoeritroblastic al sângelui, daciocite.
- Alterarea progresivă a calității vieții (nevoia de transfuzii cu ME, tulburări de compresie legate de splenomegalie și semne de hipermetabolism sever)
- Speranță de viață: 3,5- 5 ani (>10 - tineri cu prognostic bun)
- Cauze de deces: infecții, hemoragii, hipertensiune portală, insuficiențe organice, transformare în leucemie acută (10-20%)

Criteriile de diagnostic OMS (trebuie îndeplinite cele 3 criterii majore +2 minore)

Criterii majore

1. Prezența proliferării și atipiei megacariocitelor, de obicei, însoțită de fibroza reticulară și / sau colagen, sau, în absența fibrozei reticularice semnificative, modificările megacariocite trebuie să fie însoțite de o celularitate crescută a măduvei osoase caracterizată prin proliferarea granulocitară și adesea reducerea eritropoiezei (boala în fază celulară prefibrotică)

2. Nu se îndeplinesc criteriile OMS pentru PV, LMC, SMD sau alt neoplasm mieloid

3. Demonstrarea existenței JAK2V617F sau altui marker clonal (MPL515WL/K), sau în absența unui marker clonal, excluderea mielofibrozei secundare (boala inflamatorie sau neoplazică)

Criterii minore

1. Tablou leucoeritroblastic
2. Nivele LDH crescute
3. Anemie

4. Splenomegalie palpabila

O serie de parametrii clinici si paraclinici s-au dovedit a fi factori independenti de prognostic care au permis stratificarea dupa risc a pacientilor cu MF: Vârsta > 65 ani; Hb < 10 g/dl; Leucocite > 30.000/l; Leucocite < 4.000/l; Blasti circulanti > 1%; Semne constituționale prezente; Anomalii citogenetice; Eritroblasti în sangele periferic. > 2%; Trombocite < 300.000/l; Splenomegalie tumorală; JAK2 (V617F)/CALR; Celule CD34+ circulante. Pe baza acestor factori de prognostic au fost concepute mai multe scoruri prognostice, cel mai utilizat în prezent fiind DIPSS-plus care ia în calcul vârsta, numărul de leucocite si trombocite, anemia, necesitățile transfuzionale, simptomele constituționale, cariotipul si procentul de blasti circulanti. Pe baza acestui scor pacienții sunt clasificați în 4 categorii de risc (scazut, intermediar 1 si2, înalt) cu impact asupra supraviețuirii si conduitei terapeutice.

Posibilitățile de tratament în MF sunt reprezentate de:

- Metode conventionale care se adresează în primul rând ameliorării simptomatologiei bolii – caracter suportiv si paliativ si nu au impact asupra supraviețuirii
- Metode noi reprezentate de agenți noi care tînesc mecanismele patogenice ale bolii si de transplantul medular – singura metoda cu potențial curativ

Tratamentul conventional are mai multe componente:

1. Substitutiv - produse derivate de sange
2. Hipouricemiant + hidratare + alcalinizarea urinii
3. Tratament predominant antianemic: Androgeni, Corticosteroizi, Eritropoietina,
4. Tratament antiproliferativ: Interferon; Agenți citotoxici (Hidroxiurea, Busulfan, 2-Clordezoxiadenozina, Melfalan, 6-Tioguanina, Citozin arabinozid), Anagrelide
5. Reducerea hematopoiezei extramedulare: agenți citotoxici, ablație chirurgicală, radioterapie

Metode terapeutice noi

1. Imide imunomodulatoare (acțiune antiangiogenica): Thalidomida; Lenalidomida (cazurile cu deleție 5q)
2. Inhibitori ai transducției semnalelor intracelulare: Imatinib mesilat; inhibitori JAK – ruxolitinib, momelotinib, s.a
3. Alte molecule aflate în curs de investigație:
 - acțiune la nivelul cailor de semnalizare intracelulare
 - Agenți hipometilanti
 - Inhibitori de proteazom
 - Derivați IMIDe
 - Anti TNFα
4. Allo - Transplantul de celule stem (Allo-TCS) - Singura metoda terapeutică prin care se poate elimina fibroza medulară si care are potențialul de a vindeca boala.

În prezent abordarea terapeutică a pacienților cu MF depinde de încadrarea prognostică:

- Pacienții aflați în categoria de risc scazut si asimptomatici sunt ținuți în observație; cei simptomatici vor primi tratament simptomatic conventional

- Risc intermediar-1 - tratament simptomatic conventional sau terapie investigatională
- Risc intermediar-2 si înalt: <45 ani – Allo-TCS mieloablativ; 45-65 ani – Allo-TCS non-meiloablativ; >65 ani - terapie investigatională

Notiuni importante:

- Supraviețuirea mediană este de 5,5 ani dar există variații largi.
- Prezentarea clinică si hematologică – variată în funcție de stadiul bolii
- Principalii factori de prognostic: vârsta > 65 ani, prezenta simptomelor constituționale, Hb < 10 g/dL, leucocitoză > 25 x10⁹/L, blasti în SP > 1%; unele anomalii citogenetice
- Pe baza factorilor prognostici pacienții pot fi stratificați în 4 grupe de risc
- Încadrarea în grupe de risc este de maximă importanță în adoptarea conduitei terapeutice

E14. ACTUALITĂȚI PRIVIND LIMFOMUL HODGKIN.

Mihăilă RG

Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu

Introducere: Limfomul Hodgkin este o limfoproliferare malignă în care există celule Reed Sternberg într-

un mediu inflamator reactiv. Incidența acestui limfom este de circa 5/100000 locuitori/an (1) și reprezintă circa 1% din cazurile de neoplazii care apar anual (2). Incidența lui variază în funcție de gen, vârstă, localizarea geografică, grupul etnic și statusul socio-economic (3). În țările dezvoltate, incidența în funcție de vârstă este bimodală: predomină în decada a 3-a și a 8-a de viață. Cel de-al doilea pic se poate datora și confundării unor cazuri cu alte limfoproliferări cu care seamănă clinic (4). La tineri, incidența este egală între genuri (1). Boala apare mai frecvent în lunile februarie și martie (4). Țările în care incidența limfomului este cea mai mică înregistrează cele mai mari rate de mortalitate datorate lui și invers (3). Limfomul Hodgkin clasic are o histologie particulară, în sensul că puținele celule limfomatoase (sub 1% din populația celulară ganglionară) sunt înconjurate de numeroase celule inflamatorii. Se consideră că, în mediul ganglionar afectat, interacțiunea dintre celulele stromale și cele nonmaligne reactive cu celulele Reed Sternberg joacă rol important în patogenizarea bolii. Celulele inflamatorii prezente au activitate anormală: există o expansiune a celulelor supresoare mieloide, o dereglare a semnalizării prin celule T reglatoare și prin proteina HLA-G și o disfuncție a celulelor killer naturale, care pot avea rol prognostic (5). Celulele Hodgkin și Reed Sternberg ar avea originea în celulele din centrul germinativ (CG) sau în limfocitele B post-CG, deoarece sunt purtătoare ale genei care codifică regiunea variabilă a imunoglobulinelor mutată (6).

Etiopatogeneza: Se discută de mult rolul posibil al infecției cu virusul Epstein-Barr în patogenizarea acestui limfom, prin stimularea antigenică de lungă durată (la 40-60% dintre pacienți celulele Reed Sternberg sunt infectate latent cu virusul Epstein Barr). Se crede că virusul poate avea rol patogenetic central, într-un eveniment inițial, când ar salva celulele B din CG afectate de apoptoză (2). O semnătură genetică asociată cu statusul virusului Epstein-Barr în secțiunile histopatologice ganglionare pare să fie caracteristică răspunsului imun antiviral TH1. Activarea susținută a NF-kappaB este responsabilă de proliferarea celulelor Hodgkin și Reed Sternberg și previne intrarea lor în apoptoză. Gena TNFAIP3 codifică un inhibitor natural al NF-kappaB (denumit A20). Celulele care poartă mutația TNFAIP3 sunt negative pentru virusul Epstein-Barr. Deci, cele 2 evenimente transformatoare, implicate în patogenizarea limfomului Hodgkin clasic, sunt mutual exclusive (2). Infecția cu virusul HIV favorizează apariția limfomului Hodgkin, mai ales a formelor cu celularitate mixtă sau cu depleție limfocitară (este de 15 ori mai frecvent la cei infectați cu HIV față de populația generală). Studii de hibridizare genomică comparativă au stabilit că 4 gene se corelează cu un risc crescut de apariție a limfomului Hodgkin clasic: COX2, IL10, IL4, IL18, fapt care subliniază importanța semnalizării citokinice patologice în patogenizarea bolii. Și variantele genetice ale genelor implicate în repararea ADN-ului se asociază cu un risc crescut de apariție a bolii (7). Studiul profilului microarray ale liniilor celulare de limfom Hodgkin a arătat supraexpresia genelor FOXC1 și FOXD1 și scăderea transcripției genelor FOXO1, FOXN3 și FOXP1, care intervin în dereglarea diferențierii limfocitelor B (8). În plus, există silențierea genelor BIK și INPP5D (inductoare ale apoptozei), un inhibitor al mecanismului patogenetic oncogenic legat de PI3K. S-au identificat 2 subgrupuri moleculare ale limfomului Hodgkin clasic, în funcție de intensitatea activității factorilor transcripționali ai proto-oncogenelor IRF4, MYC și NOTCH1 (6). Expunerea crescută la radiații ultraviolete poate avea rol protector față de apariția limfomului Hodgkin, mai ales cel Epstein Barr pozitiv. Printre mecanismele plauzibile implicate ar fi: inducția exercitată de radiațiile ultraviolete asupra limfocitelor T reglatoare sau răspunsul celular față de leziunile ADN-ului (9).

Evoluție și prognostic: Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC) a stabilit că pacienții cu limfom Hodgkin în stadii incipiente care au unul dintre următorii factori de risc au prognostic nefavorabil: ≥ 50 ani, adenomegalii mediastinale voluminoase, VSH ≥ 50 mm/1h (sau ≥ 30 mm/1h dacă au simptome B), ≥ 4 regiuni implicate. Conform German Hodgkin Study Group, factorii de risc pentru pacienții cu boală în stadii incipiente sunt: adenomegalii mediastinale voluminoase, VSH ≥ 50 mm/1h (sau ≥ 30 mm/1h dacă au simptome B), ≥ 3 regiuni implicate și prezența bolii extraganglionare. Dacă nu există factori de risc, boala este considerată în stadiu limitat, iar dacă există 1 sau mai mulți factori de risc – în stadiu intermediar (10). EORTC a stabilit și factorii de risc pentru boala aflată în stadii avansate: vârsta peste 45 de ani, stadiul IV, genul masculin, albuminemie sub 40 g/l, hemoglobinemie sub 10,05 g/dl, leucocite peste 15000/mm³ și limfocite sub 600/mm³ sau sub 8% (Scorul Prognostic Internațional 0-7) (11). Studiul profilului expresiei genice, pe baza semnăturii ARN-ului din secțiuni ganglionare congelate ale pacienților care nu au răspuns la primul tratament aplicat, a constatat creșterea semnăturii genelor din macrofage, adipocite, celule angiogenice, celule Reed Sternberg, cu supraexpresia metalopetidazelor matriciale și subexpresia genelor limfocitelor B din centrul germinativ. Imunohistochimie a confirmat că prezența a sub 5% macrofage (celule CD68+) s-a corelat cu o supraviețuire fără progresie mai lungă; la pacienții aflați în stadii incipiente de boală (IA și IIA) absența macrofagelor în secțiunile ganglionare s-a corelat cu o rată de supraviețuire specifică bolii de 100%. CD68 este

un marker prognostic superior scorului IPS privind predicția supraviețuirii fără boală, conform mai multor studii, incluzând analize multivariate. CD163 este un alt marker specific pentru monocite/macrofage și are semnificație similară cu CD68, dar este mai specific decât acesta și permite identificarea macrofagelor cu mai multă certitudine (7). O proporție mare de celule CD20+ dispersate pe fondul secțiunilor ganglionare de limfom Hodgkin clasic pare să aibă rol prognostic favorabil privind supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală în acest tip de limfom, spre deosebire de depleția celulelor CD20+ pe fondul preparatelor histologice care coexistă cu creșterea numărului de macrofage CD68+ asociate tumorii – factor de prognostic negativ (12). Valoarea predictivă a examinării prin PET-CT după prima cură polichimioterapică a fost studiată la un lot de 126 de pacienți. Ea s-a dovedit a avea semnificație prognostică privind supraviețuirea fără progresie și cea globală. Supraviețuirea fără progresie la 2 ani pentru pacienții PET1 negativi a fost de 98,3%, iar pentru cei PET1 pozitivi – 40,8%. Nici un alt marker prognostic nu identifică un grup de pacienți cu un prognostic mai favorabil ca această examinare efectuată după prima cură polichimioterapică (10).

Tratament: Ghidul HL ESMO 2014 propune pentru boala aflată în stadiu limitat efectuarea a 2 cure ABVD, urmate de iradiere de tip ISRT cu 20 Gy (10, 13). Pentru stadiile intermediare sunt recomandate 4 cure ABVD, urmate de radioterapie de tip ISRT cu 30 Gy; la pacienții tineri, cu status de performanță bun, poate fi luată în discuție terapia cu 2 cure BEACOPP escaladat + 2 cure ABVD, urmate de iradiere de tip ISRT cu 30 Gy. Pentru stadiile avansate se propune efectuarea a 6-8 cure ABVD sau 6 cure BEACOPP escaladat, urmate de iradiere de tip ISRT cu 30 Gy pe masele reziduale PET-CT pozitive (și cu dimensiuni de peste 2,5 cm după BEACOPP și peste 2 cm după ABVD). Recomandările pentru pacienții cu boală refractară sau aflată în recidivă sunt: terapia de salvare (DHAP, ICE, IGEV), urmată de chimioterapie cu doze mari și autogrefă de celule stem periferice; brentuximab vedotin (BV) poate fi folosit la pacienții care recad după chimioterapie cu doze mari și autogrefă de celule stem periferice și la cei neeligibili pentru chimioterapie agresivă; unele combinații care includ gemcitabina pot fi folosite pentru creșterea calității vieții și prelungirea supraviețuirii; allografa de celule stem periferice după terapie de condiționare cu intensitate redusă poate fi luată în discuție la subiecți tineri, chimiosensibili, la care boala a recidivat după chimioterapie cu doze mari și autogrefă de celule stem periferice (10, 13, 14). PET-CT înainte de chimioterapie a permis creșterea estimării volumului prechimioterapic al masei tumorale în medie cu 8,8% și a volumului țintă clinic postchimioterapic cu 7,1% și a contribuit la delimitarea mai bună a câmpurilor de radioterapie asupra ganglionilor afectați, fără creșterea necesară a dozei de iradiere (INRT) (15). Un tiraj de faza a 2-a efectuat la 22 de pacienți cu limfom Hodgkin supradiafragmatic a stabilit că radioterapia efectuată cu respirația blocată în inspir profund a reușit să reducă doza de iradiere pulmonară în medie cu 2Gy și cea cardiacă cu 1,4Gy, fără scăderea dozelor țintă aplicate limfomului mediastinal (16). Unii pacienți au determinări atipice și extranodale ale limfomului Hodgkin, care crează dificultăți în alegerea terapiei, mai ales la diagnostic, în special când există insuficiență renală sau hepatică. O schemă utilă pentru cei cu anomalii biochimice hepatice este: ciclofosamidă, etoposid, procarbazină și prednison (17). O soluție pentru pacienții cu risc foarte ridicat, care îmbunătățește raportul risc/beneficiu, cu eficacitate crescută și cu toxicitate scăzută, o reprezintă produsul BV. Pacienții care recad sau au boală progresivă după autogrefa de celule stem periferice pot face chimioterapie de salvare, urmată de terapie cu BV, produs care conține un agent antimicrotubular (monomethyl auristatin E), care va fi eliberat selectiv în limfocitele B CD30+ (din limfomul Hodgkin dar și din limfoame nonHodgkiniene CD30+) datorită cuplării lui cu anticorpii monoclonali anti-CD30 (18) și care duce la arestul ciclului celular în faza G2/M. Se apreciază că rata de răspuns general ar fi de circa 75% (19). Chiar și administrat în monoterapie la pacienți cu boală refractară sau în recidivă duce la o rată de răspuns globală de 75% și la răspunsuri complete la 33% dintre ei, rezultate superioare oricărui agent chimioterapic sau oricărei combinații medicamentase încercate (19). Și pacienții care recad după allografa de celule stem periferice pot fi tratați cu BV (20). Adăugarea de BV la schema de condiționare cu intensitate redusă a pacienților cu limfom Hodgkin recidivat înaintea allogrefei de celule stem periferice a fost un succes, după o urmărire mediană de 14,4 luni. Tratamentul cu BV înaintea condiționării cu intensitate redusă (fludarabină/melphalan) și allogrefei, a permis reducerea complicațiilor legate de allogrefă, a toxicității perigrefă și a dus la creșterea supraviețuirii fără progresie la 2 ani la 59.3% față de 26.1% (fără BV) și la reducerea incidenței cumulative a progresiei și recidivelor la 23.8% față de 56.5% (21). Pentru pacienții care nu au indicație pentru grefă, există studii în derulare care asociază BV cu chimioterapia (înlocuirea bleomicinei, care are toxicitate cunoscută, în schemele ABVD sau BEACOPP), în formele limitate de limfom Hodgkin.

Bibliografie

1. Petrov L, Cucuianu A, Ghiurtz A. Manual de Hematologie Clinică. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca 1997.

2. Agostinelli C, Pileri S. Pathobiology of Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014040.
3. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, Mistiri ME, Federico M. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the Mediterranean basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014048.
4. Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: *Harrison's Hematology and Oncology*. The McGraw-Hill Companies, Inc 2010.
5. Romano A, Vetro C, Caocci G, Greco M, Parrinello NL, Di Raimondo F, et al. Immunological deregulation in classic Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014039.
6. Tiacci E, Döring C, Brune V, van Noesel CJM, Klapper W, Mechttersheimer G, et al. Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 120(23): 4609-4620.
7. Sánchez-Espiridión B, García JG, Sánchez-Beato M. Advances in classical Hodgkin lymphoma biology. Rezaei N (Ed.), InTech 2012. Available at: <http://www.intechopen.com/books/hodgkin-s-lymphoma/advances-in-classical-hodgkin-lymphoma-biologynew-prognostic-factors-and-outcome-prediction-using-g>.
8. Nagel S, Meyer C, Kaufmann M, Drexler HG, MacLeod RA. Deregulated FOX genes in Hodgkin lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014 Jul 17. doi: 10.1002/gcc.22204.
9. Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW, Smedby KE, de Sanjosé S, Kane E, et al. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013; 122(20): 4391-4399.
10. Hutchings M. Treatment guidelines: Hodgkin lymphoma. In: Pileri SA. *Lymphoma guidelines. A Refresher*. Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/828649_slide
11. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506-1514.
12. Panico L, Tenneriello V, Ronconi F, Lepore M, Cantore N, Dell'Angelo AC, et al. High CD20+ background cells predict a favourable outcome in classical Hodgkin lymphoma and antagonize CD68+ macrophages. 2014 Aug 7 : 1 - 15 . Available at : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=High+CD20%2B+background+cells+predict+a+favourable+outcome+in+classical+Hodgkin+lymphoma+and+antagonize+CD68%2B+macrophages>.
13. Eichenauer D et al. *Ann Oncol*. 2014, in press. In: Pileri SA. *Lymphoma guidelines*. Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/828649_slide
14. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2012; 97(2): 310-317.
15. Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V, Elleuch M, Fermé C, Bonniaud G, et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(5): 1047-1052.
16. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: Benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prospective+phase+II+trial+of+image-guided+radiotherapy+in+Hodgkin+lymphoma%3A+Benefit+of+deep+inspiration+breath-hold>.
17. Thakar K, Novero A, Das A, Lisinschi A, Mehta B, Ahmed T, et al. CEPP regimen as initial treatment for Hodgkin lymphoma patients presenting with severe abnormal liver function. *Biomark Res* 2014; 2: 12.
18. Vaklavas C. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma 2014. Available at: <http://tah.sagepub.com/content/3/4/209.abstract>.
19. Hutchings M, Borchmann P, Sureda A, Hagenbeek A. Extending the options in stem cell transplantation for patients with Hodgkin lymphoma 2013. Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/804490_2.
20. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120(3): 560-568.
21. Chen R, Palmer JM, Tsai NC, Thomas SH, Siddiqi T, Popplewell L, et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Jul 5. pii: S1083-8791(14)00404-2.

SECTIUNEA HEMATOLOGIE CLINICA

SESIUNE COMUNICARI

C1. Mutațiile somatice *CALR* și *JAK2* V617F definesc subgrupuri de pacienți cu trombocitemie esențială și mielofibroză primară care au particularități biologice distincte. Un studiu multicentric cuprinzând 199 de pacienți

Adrian P. Trifa^{1,2}, Radu Popp¹, Andrei Cucuianu³, Mihaela Tevef⁴, Claudia Bănescu⁵, Viola Popov⁴, Bianca Martin^{1,2}, Camelia Andrei², Delia Dima³, Anca Vasilache³, Ljubomir Petrov³, Laura Urian³, Anca Bojan³, Daniela Georgescu⁴, Mihaela Popescu⁴, Ștefan Vesa⁶, Mariela Militaru^{1,2}, Marcela Cândea⁷, Gabriela Mocanu⁸, Cristina Truică⁹, Adriana Todincă⁹, Alina Cătănă¹⁰, Romeo Mihăilă¹⁰, Ioan V. Pop¹

¹Disciplina de Genetică Medicală, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Genetic Center, Cluj-Napoca

³Clinica de Hematologie, Institutul Oncologic „Ion Chiricuță”, Cluj-Napoca

⁴Secția de Hematologie, Spitalul Colentina, București

⁵Disciplina de Genetică, UMF Tîrgu-Mureș

⁶Disciplina de Farmacologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

⁷Disciplina de Hematologie, UMF Tîrgu-Mureș

⁸Secția de Hematologie, Spitalul Colțea, București

⁹Secția de Hematologie, Spitalul Județean Baia-Mare

¹⁰Disciplina de Hematologie, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

Introducere

Trombocitemia esențială (TE) și mielofibroza primară (MFP) reprezintă neoplasme mieloproliferative non-BCR-ABL clasice, caracterizate în 50-60% din cazuri prin mutația somatică *JAK2* V617F. Aproximativ 5-10% din pacienții negativi pentru mutația *JAK2* V617F prezintă mutații somatice în gena c-MPL. Recent, a fost descoperită și a treia genă în TE și MFP, respectiv *CALR* (Calreticulina); aceasta prezintă mutații somatice la 60-70% din pacienții cu TE și MFP *JAK2*-negativi.

Material și metode

Acesta este un studiu multi-centric, care a inclus 199 de pacienți (153 cu TE și 46 cu MFP), diagnosticați în clinici și secții de hematologie din Cluj-Napoca, București, Tîrgu-Mureș, Baia-Mare și Sibiu. Mutația *JAK2* V617F a fost genotipată prin tehnica tetra-primer PCR, mutațiile c-MPL W515L/K/A și S505N au fost genotipate prin tehnica multiplex allele-specific PCR. Pentru mutațiile *CALR* de tip 1 (o deleție de 52 pb) și respectiv de tip 2 (o inserție de 5 pb), care reprezintă aproximativ 90% din totalul mutațiilor *CALR*, am dezvoltat o tehnică PCR simplex proprie, pe care am validat-o prin secvențare ADN.

Rezultate

JAK2 V617F a fost mutația cel mai frecvent întâlnită, la 83 de pacienți cu TE (54.2%) și 20 de pacienți cu MFP (43.5%). Mutațiile *CALR* au fost pe locul doi ca frecvență, întâlnite la 43 de pacienți cu TE (28.1%) și respectiv 13 pacienți cu MFP (28.3%). Mutațiile c-MPL au fost evenimente rare, întâlnite la 3 pacienți cu TE (2%) și respectiv 2 pacienți cu MFP (4.3%). Statusul triplu-negativ a caracterizat 24 de pacienți cu TE (15.7%) și respectiv 11 pacienți cu MFP (23.9%).

Pacienții *CALR*-pozitivi au avut: trombocitoză mult mai importantă și leucocitoză mai puțin marcată față de cei *JAK2*-pozitivi și triplu-negativi, indiferent de boală (TE sau MFP). Interesant, pacienții *CALR*-pozitivi fac mult mai rar tromboze și au splenomegalie mult mai rar (în TE) sau mult mai puțin importantă (în MFP) față de cei *JAK2*-pozitivi sau cei triplu-negativi.

Concluzii

TE și MFP *CALR*-pozitive reprezintă entități cu un fenotip diferit față de TE și MFP *JAK2*-pozitive sau cele triplu-negative. Acest fenotip este mai „blând” și conferă probabil o supraviețuire mai bună a pacienților *CALR*-pozitivi.

Cuvinte-cheie: trombocitemie esențială, mielofibroză primară, JAK2 V617F, CALR, c-MPL

C2. TRANSPLANT AUTOLOG LA O BOLNAVĂ CU MIELOM MULTIPLU CU LANȚURI UȘOARE ÎN STADIUL III B, DIALIZATĂ PENTRU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ.

Erzsébet Benedek Lázár^{1,2}, Judit Beáta Köpeczi¹, Enikő Kakucs¹, Aliz Beáta Tunyogi¹, I Benedek^{1,2}

¹Clinica de Hematologie și Transplant medular Tg-Mureș

²UMF Tg-Mureș

INTRODUCERE

Este cunoscută asocierea relativ frecventă a afecțiunilor renale secundare în cadrul mielomului multiplu care pot avea o multitudine de cauze: insuficiență tubulară, amiloidoză renală, depozite de calciu la nivel renal, efectele secundare renale ale hipercalcemiei în mielom etc.

MATERIAL ȘI METODE

Prezentăm modalitatea de tratament la o bolnavă tânără cu mielom multiplu în insuficiență renală sub tratament cu dializă. Metoda cea mai bună de tratament și consolidare este transplantul autolog de celule stem. Riscul a constat în faptul că bolnava în momentul recoltării era cu 3 sedințe de dializă/săptămână având o valoare a creatininei serice de 9.2 mmol/l. Recoltarea s-a efectuat cu factori de creștere granulocitari și la condiționare pre-transplant am administrat după o sedință de dializă doză HD de melphalan.

REZULTATE

Lucrare prezintă rezultatul transplantului și evoluția cazului posttransplant care pe lângă obținerea fazei de platou prezintă și o îmbunătățire a funcțiilor renale și scăderea numărului sedințelor de dializă necesare la doar două pe săptămână.

CONCLUZII

Cu toate că melphalanul are efect nefrototoxic, în insuficiența renală cauzată MM cu lanțuri ușoare cel mai eficient tratament este transplantul autolog de celule stem. Aplicată din timp, această metodă poate îmbunătăți funcția renală și reduce nevoia de dializa.

C3. ROLUL CITOMETRIEI ÎN FLUX ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDĂ.

Judit Beáta Köpeczi¹, Erzsébet Benedek Lázár^{1,2}, Enikő Kakucs¹, Aliz Beáta Tunyogi¹, I Benedek^{1,2}

¹Clinica de Hematologie și Transplant medular Tg-Mureș

²UMF Tg-Mureș

INTRODUCERE

Măsurarea bolii minime reziduale (BMR) care reflectă o evaluare a biologiei leucemiei acute este un factor de prognostic postterapeutic care a ajuns în ultimii ani în prim plan, deși momentul optim pentru determinarea BMR pentru stratificarea riscului și prin urmare a tratamentului probabil va fi redefinit în viitorul apropiat. Detectarea BMR prin citometrie în flux multiparametrică se bazează pe identificarea imunofenotipurilor asociate leucemiei (IFAL) pe celulele maligne. Acestea sunt absente sau extrem de rare pe celulele din SP sau MO sănătoasă.

SCOP

Scopul lucrării a fost studiul IFAL pentru evaluarea ulterioară a BMR și determinarea valorii prognostice a BMR la pacienții cu LAM după tratamentul de inducție.

MATERIAL ȘI METODE

În studiu au fost incluși 164 bolnavi adulți internați la Clinica de Hematologie și Transplant de Măduvă Tg-Mureș diagnosticați cu leucemie acută mieloidă. S-a efectuat imunofenotiparea măduvei osoase sau sângele periferic în 4 culori prin citometrie în flux atât la diagnostic cât și după tratamentul de inducție.

REZULTATE

Prin utilizarea unui panel larg de combinații de anticorpi monoclonali, imunofenotipul asociat leucemiei a putut fi detectat în peste 90% la pacienții cu leucemie acută mieloidă (LAM). Cele mai frecvente IFAL au fost expresia antigenică aberantă (infidelitate de linie celulară) și expresia antigenică asincronă.

Din totalul de 164 cazuri diagnosticați cu LAM, în 58 cazuri s-a obținut remisiune hematologică completă și în 44 cazuri remisiune hematologică incompletă (număr de neutrofile $<1,0 \times 10^9/l$ și/sau număr de trombocite $<100 \times 10^9/l$) după a 2-a cură de inducție. În aceste cazuri prezența bolii minime reziduale s-a studiat prin imunofenotipare din măduva osoasă. La un număr de 29 cazuri a fost prezentă boala minimă reziduală. În analiza univariată prezența BMR după tratamentul de inducție a influențat nefavorabil supraviețuirea globală ($p < 0.0001$). De asemenea analiza multivariată a demonstrat că prezența BMR reprezintă un factor de prognostic negativ independent ($p < 0.0001$).

CONCLUZII

Identificarea imunofenotipul asociat leucemiei, fiind prezentă într-o proporție semnificativă a cazurilor cu leucemie acută mieloidă este o abordare fezabilă pentru detectarea bolii minime reziduale.

Evidențierea BMR prin CFM atât după tratamentul de inducție este un factor de prognostic independent în LAM și are implicații în stratificarea riscului respectiv alegerea strategiei terapeutice la bolnavii cu LAM.

C4. TBC MILIAR ȘI LEUCEMIE CU CELULE PĂROASE LA UN PACIENT CU LEUCEMIE GRANULOCITARĂ CRONICĂ.

L. Urian¹, L. Petrov¹, D. Burcezan¹, M. Patiu¹, C. Basarab¹, M. Flonta², A. Bojan¹, A. Cucuianu¹, A. Vasilache¹, T. Torok¹, M. Zdrenghia¹, C. Truică³

1. Institutul Oncologic „Ion Chiricuță”, secția Hematologie, Cluj-Napoca, România

2. Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca, România

3. Spitalul Clinic Județean de Urgență „Constantin Oprea”, secția Hematologie, Baia-Mare, România

Introducerea în arsenalul terapeutic al leucemiei granulocitare cronice (LGC) a inhibitorilor de tirozin-kinaza (TKI) a schimbat dramatic prognosticul acestor boli.

TKI prezintă reacții adverse hematologice (supresie medulară), imunologice (depresie imună), precum și extra hematologice, care diferă de la medicament la medicament.

Imatinibul, dar mai ales dasatinibul, are efecte imunosupresoare. Granulocitopenia postterapeutică și imunosupresia sunt responsabile de unele infecții, inclusiv tuberculoza miliară.

Asocierea boală mieloproliferativă și limfoproliferativă este rară. Asocierea leucemie granulocitară cronică și leucemie cu celule păroase (HCL) este excepțională. Nu se cunoaște substratul acestei asocieri. Asocierea simultană sau secvențială a LGC cu HCL ridică mai multe semne de întrebare legate de patogeneză: rolul unei medicații citoreductoare, interesarea unei celule stem comune cu expresie biliniară sau pur și simplu asociere întâmplătoare.

Prezentăm observația clinică a unui pacient în vârstă de 51 de ani cu LGC diagnosticat în 2005. Din 2005 și până în 2012, pacientul a urmat un tratament cu Glivec 400mg/zi, având ca rezultat un răspuns molecular major susținut.

În ianuarie 2012, tratamentul cu Glivec este întrerupt și schimbat pe Dasatinib din cauza unei septicemii cu *Candida glabrata* și stafilococ coagulazo-pozitiv. Tratamentul antipiretic și antibiotic a fost inefficient. Se instalează o hepatosplenomegalie, cu icter. Paraclinic: pancitopenie, sindrom de colestază, sindrom de hepatocitoliză și coagulogramă modificată în sensul unei coagulari intravasculare diseminate. Computerul tomograf pune în evidență imagini micronodulare pulmonare și hepato-splenice. Hemoculturile sunt negative.

Se suspectează o tuberculoză diseminată și se inițiază un tratament tuberculostatic „de probă”, care are ca efect rezoluția tuturor simptomelor, regresia hepato-splenomegaliei și normalizarea progresivă bioumorală. Ulterior se confirmă tuberculoza prin culturi din spută.

Se reia tratamentul cu Glivec 400 mg/zi. La nouă luni apare o splenomegalie progresivă cu pancitopenie și limfocitoză cu limfocite atipice, cu prelungiri citoplasmice pe frotiu. Biopsia osteo-medulară, flowcitometria și analiza moleculară (mutația BRAF) stabilesc diagnosticul de leucemie cu celule păroase. Tratamentul asociat glivec și α interferon este urmat de remiterea HCL și persistența răspunsului molecular major al LGC.

Se discută rolul imunosupresiei prin TKI, poate și a HCL preclinic, în apariția tuberculozei miliare,

semnificația asocierii LGC-HCL și tratamentul optim al acestei asocieri morbide.

C5. AMILOIDOZA SISTEMICA TIPLANT USOR: MANAGEMENT.

Daniel Coriu, Camelia Dobrea, Monica Dogaru, Sorina Badelita

Centrul de Hematologie și Transplant Medular

Institutul Clinic Fundeni, București

Amiloidoza sistemică tip lant ușor (AL amiloidoza sau amiloidoza primară) este o boală cu prognostic foarte sever determinată de depunerea în țesuturi a lantului ușor de imunoglobulina produs de o populație redusă de plasmocite monoclonale. Aceasta depunere se realizează perivascular / intercelular în toate țesuturile corpului, excepție notabilă creierul, într-o manieră foarte neuniformă și va determina suferința organelor afectate predominant (inimă, rinichi, tub digestiv, ficat, splină, nervi...)

Incidența estimată a bolii este în jur de 10 pacienți / milion locuitori / an. Aceasta înseamnă în România în jur de 200 cazuri noi de AL amiloidoza / an. Din păcate, incidența și prevalența reală a bolii este mult, mult mai mică decât cea estimată. Cauza este nediagnosticarea corectă a bolii, nerecunoașterea simptomatologiei specifice. Sunt câteva motive pentru aceasta:

- tabloul clinic foarte heterogen, pacientul se prezintă pentru simptomatologia legată de determinarea predominant de boală (neuropatie, cardiomiopatie restrictivă, boala renală, tulburări de tranzit...) și foarte rar medicul specialist (neurolog, cardiolog, nefrolog, gastroenterolog...) se gândește la această boală.
- lipsa unor modificări clare în testele de laborator: medulograma indică de obicei o plasmocitoză ușoară (60% din pacienți au plasmocitele medulare sub 10%), electroforeza proteinelor serice este normală în 40- 50 % din cazuri, iar imunofixarea proteinelor serice este normală în 20- 30 % din cazuri.
- dificultăți în diagnosticul histologic- puțini patologi au experiență în colorația Rosu Congo și examen în lumină polarizată. Întâlnim frecvent rezultate fals negative, dar și fals pozitive.

În plus, chiar dacă diagnosticul de amiloidoza a fost realizat, apar probleme în diagnosticul diferențial al amiloidozei tip lant ușor cu amiloidoza ereditară - ex amiloidoza tip transthyretin Glu 54 Gln specific populației din România, vârsta de debut și tabloul clinic (cardiomiopatie restrictivă, neuropatie) sunt similare cu amiloidoza lant ușor, dar tratamentul și prognosticul sunt complet diferite. Suspiciunea de amiloidoza ereditară este dată de istoricul familial și absența semnelor de gamapatie monoclonală - este nevoie de imunohistochimie, secvențializarea fibrelor de amiloid și examene moleculare.

Pentru un diagnostic, stabilirea prognosticului și monitorizarea corectă a amiloidozei tip lant ușor este nevoie de folosirea unor instrumente noi: serum free light chain assay (FLC) și NT-proBNP.

Prognosticul acestor pacienți depinde de: momentul diagnosticului – o intervenție precoce da rezultate excelente; de numărul și tipul organelor afectate predominant – determinari mutiorganice sau afectare cardiacă severă (sept interventricular peste 15 mm) indică prognostic foarte sever.

Terapia etiologică în amiloidoza tip lant ușor, similară cu cea din mielomul multiplu, urmărește distrugerea populației plasmocitare clonale: bortezomib, melfalan, ciclofosfamidă, dexametazon, autotransplant medular. Încă de la diagnostic se face o stratificare pe grupe de risc și terapia va fi personalizată în funcție de grupa de risc. Un rol important îl are terapia suportivă care necesită o echipă multidisciplinară antrenată în managementul complex al acestor pacienți.

This work was supported by the grant CEEEX 74/2006 from the Romanian Ministry of Research and Technology. The authors express their gratitude to Professor Alan Solomon and his team from HICP, University of Tennessee, Knoxville, TN, USA for their permanent support in the diagnosis of difficult cases.

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ – SESIUNE POSTERE

P1. LEUCEMIA CU PLASMOCITE-PREZENTARE DE CAZ

Marcela Cîndea¹, Galaftion Oltean¹, Smaranda Demian¹, Ioan Macarie¹, Bogdana Dorcioman², Dorina Petra²

¹ UMF Tg-Mureș, Clinica Medicală I-Hematologie

² SCJU Tg-Mureș, Laboratorul Central

Introducere: Leucemia cu plasmocite este una din cele mai rare forme a neoplaziilor cu plasmocite. Prognosticul acestei boli este extrem de scăzut cu o supraviețuire medie de numai câteva luni. Este caracterizată prin prezența în sângele periferic a peste 20% plasmocite. Poate fi primară, în cele mai multe cazuri, sau secundară, care apare pe parcursul evoluției mielomului multiplu.

Prezentare de caz: O pacientă în vârstă de 76 de ani, se prezintă în serviciul nostru acuzând grețuri, varsături, amețeli, febră netermometrizată și scădere ponderală. În cursul lunii mai a.c., pacienta a fost internată în Cl. Nefrologie pentru un episod de insuficiență renală acută, unde este depistată cu leucocitoză și anemie și este îndrumată spre clinica noastră. Analizele de laborator și punctia medulară efectuată în serviciul nostru pun în evidență plasmocite 38%, cu decarcare plasmocitară periferică de peste 20% și cu aspect imunofenotipic de plasmocit-CD20+, CD38+, CD19-, CD56-. Pacienta prezintă la diagnostic leucocitoză de 53.000/mm³, anemie 8,3g/dl, trombocitopenie 77.000/mm³ și disfuncție renală creatinina 2,84mg%. Radiografiile de calota și bazin nu au pus în evidență leziuni osteolitice. Am administrat o cură VAD, ziua 1-4, cu scăderea leucocitelor la 8870 și ameliorarea funcției renale, creatinina 1,21mg%. Postchimioterapie pacienta dezvoltă o complicație infecțioasă, enterocolită cu *Clostridium Dificile*, motiv pentru care întrerupem chimioterapia.

Concluzii: Comparativ cu mielomul multiplu, leucemia cu plasmocite prezintă mai frecvent caracteristici clinice de leucemie acută: anemia și trombocitopenia apar mai frecvent și sunt mai severe. Leziunile osteolitice sunt mai puțin exprimate în schimb hipercalcemia și insuficiența renală sunt des întâlnite.

Cuvinte cheie : plasmocit, leucemie, prognostic.

P2. EVOLUȚIA ȘI COMPLICAȚIILE PACIENȚILOR CU MIELOM MULTIPLU ÎN STADIUL AVANSAT DE BOALĂ.

Cristina Sorica, Ioana Ioniță, Ovidiu Potre-Oncu, Laura Toma, Mihai Ioniță, Andrada Mariniță, Ruxandra Dabici, Monica Pescaru, Cristina Sandi, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș, Timișoara

Departamentul de Hematologie, Timișoara

Introducere. Mielomul multiplu este o neoplazie caracterizată prin proliferarea clonală a plasmocitelor maligne în măduva osoasă, prezența unei proteine monoclonale și afectarea unor organe țintă.

Scopul studiului este să propună evaluarea complicațiilor și evoluției pacienților cu mielom multiplu în stadiul avansat de boală.

Metode. Am efectuat un studiu analitic retrospectiv pentru 80 de pacienți cu mielom multiplu în stadiul avansat de boală aflați în evidența Clinicii de Hematologie Timișoara din ianuarie 2008-decembrie 2013. Diagnosticul mielomului multiplu s-a efectuat prin demonstrarea prezenței imunoglobulinei monoclonale în ser, excreție de lanțuri usoare în urină (Kappa și Lambda), plasmocitoză medulară peste 10%, leziuni litice osoase. La toți pacienții s-a efectuat examen clinic complet, hemograma, teste biochimice, radiografii (schelet). Tomografia computerizată a fost efectuată în funcție de recomandarea clinicianului.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților a fost de 60 de ani cuprinzând 61% bărbați și 39% femei.

Din cei 80 de pacienți 52% au prezentat IgG, 29% IgA, 2% IgD, 1% IgM iar 16% lanțuri libere. Pacienții au fost stadializați 24% std.II și 76% std.III iar Beta2microglobulina apare crescută peste 3,5 mg/L la 34% iar peste 5,5 mg/L la 66% din pacienți. Analiza complicațiilor legate de boală și de terapie releva faptul că 70% au dezvoltat anemie, 36% fracturi cu tasări vertebrale, 30% insuficiență renală cronică, 12% complicații neurologice, 10% infecții iar 2% sindrom de hipervascularitate.

Concluzii. Mielomul multiplu ramane o provocare diagnostica si terapeutica prin gama larga de complicatii posibile al caror management interdisciplinar constituie o conditie esentiala pentru o evolutie cat mai buna a acestor bolnavi.

Evolutia acestei neoplazii ramane nefavorabila la majoritatea pacientilor, in special la cei cu forme avansate de boala.

P3. IMPORTANȚA PANCITOPENIEI ÎN EVOLUȚIA ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LIMFOM NON HODGKIN

Ovidiu Potre Oncu , Cristina Sorica , Claudiu Ioniță , Mirela Nedelcu , Florina Molin , Zoe Cojan , Hortensia Ionita.

Universitatea de Medicina si Farmacie Victor Babes, Timisoara

Departamentul de Hematologie, Timisoara

Introducere. La pacientii cu limfom Non-Hodgkin polichimioterapia poate afecta maduva osoasa prin efectul citotoxic al medicatiei cu aparitia pancitopeniei. În studiile efectuate asupra evolutiei LNH, indiferent de aspectul histologic, pancitopenia se corelează cu o evolutie nefavorabilă. Aplicarea unei chimioterapii mai agresive, desi poate influenta favorabil reducerea masei tumorale, adaugă un grad de severitate evolutiei globale a bolii prin efectele secundare incluzând si toxicitatea asupra măduvei osoase si ca atare accentuarea pancitopeniei.

Scopul: Studiul isi propune evaluarea supravietuirii la pacientii cu pancitopenie si rolul acesteia ca factor de prognostic in evolutia si tratamentul pacientilor cu LNH.

Metode: Am efectuat un studiu analitic retrospectiv pentru 151 de pacienti în perioada mai 2008-aprilie 2013 diagnosticati cu Limfom Non Hodgkin în Departamentul de Hematologie, Timisoara. Principala metodă de diagnostic a fost biopsia, urmată de examenul histopatologic si imunohistochimic a tesutului recoltat. Stabilirea stadiului s-a realizat cu ajutorul tomografiei computerizate (CT) si biopsiei osteomedulare (BOM). Tratamentul polichimioterapic si numărul de cicluri efectuate s-a decis în functie de stadiul si gradul histologic al bolii. Datele pacientilor privind istoricul medical precum si testele de laborator efectuate au fost extrase din foaia de observatie a pacientului.

Rezultate: Varsta medie a pacientilor inclusi in studiu a fost de 49.69 de ani cu o varsta minima de 18 ani si o maxima de 89 de ani, din care 37.7% au fost femei si 62.3% barbati. Perioada de urmarire din momentul diagnosticului a fost de 13.92 ± 6.24 luni pana in cazul remisiunii complete la 33.7% din pacienti si remisiunii partiale la 45.7% din pacienti. Au prezentat boala progresiva 17,2%, 0.6% au recidivat si 2.5% au decedat. Au fost urmarite valorile hemoglobinei, trombocitelor , leucocitelor si gradul pancitopeniei la pacientii luati in studiu. A fost observata curba de supravietuire in functie de parametrii analizati, care au relevat o supravietuire de aproximativ 8 luni la pacientii cu pancitopenie sevara.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu sugereaza ca pancitopenia este asociata cu o rata redusa de supravietuire. Valorile scazute ale hemoglobinei, leucocitelor si trombocitelor asociate ar putea fi un factor de prognostic important in evolutia acestor bolnavi.

P4. TRATAMENTUL CU BORTEZOMIB ÎN MIELOMUL MULTIPLU - EXPERIENȚA CLINICII MEDICALE I COMPARTIMENTUL HEMATOLOGIE TÎRGU-MUREȘ

Dorina Petra, Galafteon Oltean, Smaranda Demian, Habor Adriana, Ioan Macarie, Marcela Cîndea

Clinica Medicală I, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tîrgu-Mureș

Introducere: Mielomul multiplu este o boală cu evoluție imprevizibilă, care în ultima perioadă a prezentat o creștere a numărului de cazuri nou diagnosticate. Tratamentul cu Bortezomib a schimbat semnificativ supraviețuirea și prognosticul la acești pacienți.

Material și metodă: Studiul este de tip observațional și prospectiv. A fost efectuat pe 120 de pacienți tratați în perioada ianuarie 2009 - iunie 2014 în Clinica Medicală I Departamentul Hematologie Tîrgu-Mureș. Lotul a fost împărțit în două subloturi: unul format din 41 pacienți tratați cu Bortezomib (Bortezomib+Dexametazona, Bortezomib+Ciclofosfamida sau Melphalan+Prednison) iar celălalt din 79 pacienți tratați cu chimioterapie standard. Am efectuat o analiză descriptivă, testul Chi-square, analiza supraviețuirii a fost estimată folosind curbele Kaplan Meier și comparată cu Logrank test.

Rezultate: Sublotul pacienților tratați cu Bortezomib a avut o vârstă medie de 63 ani, 53,65% au fost IgG secretori, 46,34% fiind în stadiul III de boală. Un număr de 23(56,09%) pacienți au primit Bortezomib ca tratament de primă linie, numărul mediu de cure administrate fiind 6,68. Un procent de 21,95% au avut răspuns complet la terapie, 41,46% răspuns parțial și 36,58% răspuns minim/fără răspuns. Nu a existat o diferență semnificativă statistic din punct de vedere al ratei RC+RP între pacienții tratați ca primă linie cu Bortezomib și cei cu recădere de boală (63,41% versus 60,86%, $p=0,754$). Mediana supraviețuirii pacienților tratați cu Bortezomib este de 51 luni semnificativ mai mare spre deosebire de 22 luni în cazul chimioterapiei standard ($p=0,0484$). Un număr de 4 pacienții care au răspuns la tratament au efectuat transplant medular. Efectele adverse cele mai frecvente la tratament au fost: polineuropatia(14,63%), infecțiile(9,75%), trombocitopenia(4,86%) și reacția pancreatică(1 pacient).

Concluzii: Se observă o supraviețuire net superioară a pacienților tratați cu Bortezomib, asociind o toleranță acceptabilă la tratament.

Cuvinte cheie: mielom multiplu, Bortezomib, supraviețuirea, răspuns la terapie

P5. MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE ÎN LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE - PREZENTARE DE CAZ.

Budai Ema, Ioniță Ioana, Sorică Cristina, Potre-Oncu Ovidiu, Hațegan Cătălina, Cornea Liliana, Sima Raluca, Pescaru Monica, Ioniță Hortensia

Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara, Departamentul de Hematologie, Timișoara

Leucemia cu celule păroase (HCL) a fost descrisă prima dată în 1958 sub denumirea de reticuloendotelioză leucemică, iar din 1970 recunoscută ca entitate clinică bine definită. HCL este o limfoproliferare malignă caracterizată prin pancitopenie prezentă pe frotiul periferic și în măduva osoasă cu apariția unor limfocite atipice cu prelungiri citoplasmice, care asociază un risc infecțios crescut.

În Clinica de Hematologie Timișoara, în perioada 2004-2014 au fost diagnosticate 30 de cazuri cu HCL, însumând 22 bărbați(73,33%) și 8 femei(26,67%), dintre care 21 de pacienți(70%) au prezentat complicații infecțioase.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 36 de ani, diagnosticată în Mai 2013 cu HCL, căreia i s-a administrat tratament cu Litak(Cladribina) 0.1 mg/kgc/zi timp de 7 zile. Tratamentul a fost bine tolerat, postchimioterapie a reconstituit pe linie trombocitară și eritrocitară dar cu persistența neutropeniei. Biopsia osteomedulară de control a decelat infiltrat tumoral redus comparativ cu momentul diagnosticului. Considerându-se remisiune parțială s-a inițiat un nou ciclu de chimioterapie cu instalarea aplaziei medulare. La finele curei pacienta prezintă sindrom febril prelungit, tuse seacă iritativă, dispnee cu ortopnee, tahicardie, starea generală detriorându-se progresiv. Consulturile interdisciplinare coroborate cu investigațiile imagistice-radiografice și CT au stabilit diagnosticul de bronhopneumonie acută cu insuficiență respiratorie acută. Evoluția sub terapie a fost lent favorabilă, schema terapeutică fiind în repetate rânduri ajustată. La radiografia cardio-pulmonară efectuată la externare, nu au fost descrise modificări sechelare. S-a efectuat o nouă biopsie osteomedulară care a decelat o minimă infiltrare limfoidă. Pacienta este reevaluată periodic și nu a mai prezentat infecții.

Complicațiile infecțioase apărute la pacienții cu HCL sunt amenințătoare de viață, necesitând o abordare pluridisciplinară și un tratament complex instituit precoce.

P6. EVOLUTIA PACIENTILOR CU LEUCEMIE LIMFATICA CRONICA IN STADII AVANSATE DE BOALA IN ERA ANTICORPILOR MONOCLONALI

Pescaru Monica, Oros Dacian, Sorica Cristina, Ovidiu Potre-Oncu, Sima Raluca, Demeter Eniko, Ursescu Diana, Focht Ana-Maria, Budai Ema, Maria Iordache

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

Introducere. Leucemia limfatica cronica reprezinta cea mai frecventa limfoproliferare a adultului. Este caracterizata prin acumularea limfocitelor maligne la nivelul maduvei osoase, sangelui si ganglionilor limfatici cu aparitia adenopatiilor si hepatosplenomegaliei si are un varf de incidenta in jurul varstei de 72 de ani. Clinic, evolueaza in doua etape: o faza neagresiva, care nu necesita tratament si o faza agresiva, cu raspuns modest la

terapiile conventionale. Adaugarea anticorpilor monoclonali la schemele clasice de tratament in stadii avansate de boala a dus la ameliorarea prognosticului.

Scop. Studiul are ca scop evaluarea prognosticului pacientilor aflati in stadii avansate de boala (stadiul C) precum si eficienta schemelor moderne de tratament.

Material si metode. Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 40 de pacienti diagnosticati cu LLC stadiul C si chimiotratati in asociere cu anticorpi monoclonali (Rituximab) in Clinica de Hematologie Timisoara in perioada ianuarie 2009- decembrie 2013. Eficienta tratamentului s-a apreciat pe baza urmatoarelor criterii: remiterea simptomatologiei clinice generale, diminuarea organomegaliei, scaderea limfocitozei, evaluarea bolii minime reziduale iar prognosticul s-a estimat pe baza hemoleucogramei, aspiratului medular, imunofenotipului si examenului citogenetic.

Rezultate. 85% dintre pacienti sunt cu varste cuprinse intre 60-80 de ani. La finalul tratamentului, la 37,5% dintre pacienti s-a obtinut remisiune completa, la 20% remisiune partiala, 22,5% au prezentat progresia bolii si s-au inregistrat 20% decese. Reactiile adverse dezvoltate dupa administrarea de Rituximab in 2 cazuri (5%) au impus intreruperea tratamentului. 67,5 % dintre pacienti nu au prezentat reactii adverse. Organomegalia s-a remis la 62,5% dintre pacienti iar adenopatiile la 72,5% dintre pacienti la finalul tratamentului.

Concluzie. Asocierea anticorpilor monoclonali la diferitele scheme chimioterapice administrate la pacientii diagnosticati cu LLC stadiul C este bine tolerata chiar si in cazul pacientilor cu varste inaintate, evolutia acestora fiind favorabila.

P7. LIMFOM PRIMAR CUTANAT CU CELULE MARI B TIP PICIOR- PREZENTARE DE CAZ.

Carmen Seles, Anca Bojan

Clinica Hematologie, Institutul Oncologic "Ion Chiricuta" Cluj-Napoca

Introducere: Limfomul primar cutanat cu celule mari B tip picior reprezinta un neoplasm rar si mai agresiv decat celelalte tipuri de limfoame Non-Hodgkin cu celule mari B. Apare mai ales la femeile varstnice si se caracterizeaza prin leziuni elevate, rosii sau rosii-albastrii, localizate la nivelul jumatatii inferioare a membrului inferior, uni sau bilateral.

Caz clinic: Prezentam cazul unei paciente in varsta de 85 ani, care in urma cu 10 luni se prezinta la Sectia Chirurgie a Institutului Oncologic "Ion Chiricuta" Cluj-Napoca, datorita aparitiei unor formatiuni vegetante la nivelul gambei drepte, asociate cu durere de intensitate crescuta in timpul mersului. Examenul radiologic al gambei drepte a evidentiat zona de fractura la nivel tibial, o opacitate cu aspect polilobat, de 7,7/6,2 cm in partile moi adiacente si cateva opacitati cu aceleasi caractere in 1/3 inferioara a gambei drepte. S-a efectuat biopsie excizionala a unei formatiuni (metastaza in tranzit), examenul histopatologic si imunohistochimic stabilind diagnosticul de limfom primar cutanat cu celule mari B tip picior. Bilantul imagistic nu a evidentiat prezenta unor determinari secundare. Ulterior, pacienta este directionata in Clinica Hematologie Cluj-Napoca in vederea efectuării tratamentului de specialitate. In momentul internării, la nivelul gambei drepte au fost prezente mai multe formatiuni vegetante, bine delimitate, cu semne celsiene, diametru cuprins intre 1,5 si 5 cm si 1 leziune cu diametru de 6 cm, sangeranda, supurativa, cu depozite de fibrina; biologic, s-a evidentiat anemie normocroma normocitara usoara (Hb= 11 g/dl, Htc=35,2%, MCV= 80,7 fl, MCH= 25,2 pg, MCHC= 31,3 g/dl), nivel leucocitar si trombocitar in limite normale; LDH seric crescut (696 U/l). S-a decis administrarea tratamentului chimioterapic- cura tip CEOP (Etoposide in locul Doxorubicinei, datorita varstei inaintate si a toxicitatii crescute), la interval de 3 saptamani, cu toleranta clinica buna si cu evolutie favorabila, dupa 4 cure avand loc disparitia leziunilor vegetante la nivelul gambei drepte si epitelizarea leziunilor; ulterior, s-a asociat tratament cu anticorp monoclonal- Rituximab (700 mg) si s-au efectuat 2 cure R-CEOP si 1 cura R, un urma careia reapar leziunile la nivelul gambei drepte, de pana la 2-3 cm si se decide administrarea de cure R-COP, cu toleranta clinica buna. Dupa 3 cure R-COP, pacienta prezinta recidiva locala la nivelul fetei laterale a gambei drepte, de culoare violacee, fara adenopatii periferice, fara semne generale, motiv pentru care s-a decis administrare de tratament metronomic.

Concluzii: acest caz subliniaza trasaturile caracteristice ale limfomului primar cutanat cu celule mari B: varsta inaintata (85 ani), sexul feminin, localizarea leziunilor la nivelul membrului inferior, caracterul agresiv, tendinta la recidiva, necesitatea mai multor linii de chimioterapie.

P8. LEUCOENCEFALOPATIE MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ LA O PACIENTĂ CU LIMFOM NON-HODGKIN APARUTĂ DUPĂ TRATAMENTUL CU RITUXIMAB.**Burcă C., Gheorghe-Labău O., Chirilă M.**

Spitalul Clinic Municipal „Dr. Gavril Curteanu”, Secția Hematologie Clinica, Oradea

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este o boala demielinizantă a sistemului nervos central fiind produsă de către polyomavirusul JC. Este considerată ca o complicație infecțioasă, fatală, care apare la pacienții cu HIV/SIDA precum și la pacienții care urmează tratament imunosupresor sau terapii biologice noi. Prezentăm cazul unei paciente cu Limfon Non-Hodgkin splenic de zonă marginală care a dezvoltat Leucoencefalopatie multifocală progresivă după tratamentul cu rituximab asociat cu chimioterapie.

Pacientă în vârstă de 64 ani este diagnosticată cu Limfon Non-Hodgkin splenic de zonă marginală stadiul IV pe baza examinării HP+IHC a măduvei osoase. Pacienta este cunoscută cu hepatita cronică virală B. Se inițiază chimioterapie tip CHOP după care pacienta efectuează splenectomie, ulterior R-CHOP, 4 aplicații. Datorită decompensării hepatice se oprește tratamentul cu rituximab. La 3 luni de la oprirea tratamentului pacienta dezvoltă Leucoencefalopatia multifocală progresivă, demonstrată prin RMN cerebral și PCR polyomavirus JC din lichidul cefalorahidian.

Imunodepresia severă permite reactivarea virală care duce la apariția Leucoencefalopatiei multifocale și care poate apărea la pacienții cu malignități hematologice care urmează chimioterapie asociată cu terapii biologice noi cum sunt anticorpii monoclonali. Pentru diagnostic sunt necesare investigații imagistice, RMN precum și demonstrarea virusului prin PCR din LCR sau prin biopsie cerebrală. Acest caz precum și cele descrise în literatură țin să sensibilizeze clinicienii de posibilitatea diagnostic de Leucoencefalopatie progresivă la pacienții hematologici care urmează imuno-chimioterapie și care prezintă fenomene neurologice.

P9. HEMORAGIE MUSCULO-CUTANATĂ CU NECROZĂ TISULARĂ LA O PACIENTĂ VÂRSTNICĂ CU HEMOFILIE A DOBÂNDITĂ. PREZENTARE DE CAZ.**Burcă C.¹, Miculschi G.², Gheorghe-Labău O.¹**¹Spitalul Clinic Municipal „Dr. Gavril Curteanu”, Secția Hematologie Clinica, Oradea²Spitalul Clinic Municipal „Dr. Gavril Curteanu”, Secția Pediatrie II, Compartiment Onco-Hematologie Oradea**GENERALITĂȚI**

Hemofilia A dobândită este o afecțiune hemoragică rară determinată de apariția de autoanticorpi față de Factorul VIII de coagulare. O afecțiune ce apare mai frecvent la vârstnici și este asociată cu malignitatea, boli autoimune sau sarcina. În 50% din cazuri rămâne idiopatică.

SCOP

Dorim să prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 83 de ani diagnosticată în 2011 cu Hemofilia A dobândită formă severă (activitate FVIII<1%, titru inhibitori 166 UBethesda), care a dezvoltat un hematom gigant la nivelul antebrațului stâng cu necroză musculo-cutanată cu evoluție favorabilă sub tratament cu agenți de bypass.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacientă vârstnică, diagnosticată de aproximativ 2 ani cu hemofilia A dobândită formă severă, idiopatică, care prezintă frecvente hemoragii cutanate și mucoase. Pacienta a urmat tratament imunosupresor însă fără rezultat în eradicarea inhibitorilor. În Oct.2013 se internează în Clinica Hematologie Oradea cu sângerare și tumefiere importantă a antebrațului stâng cu suprainfecție cutanată și care evoluează cu necroză musculară, tegumentară și de părți moi pe fața antero-medială. Se efectuează tratament local dermatologic intensiv precum și tratament antibiotic și rFVIIa (Novoseven). Evoluția este favorabilă cu detașarea țesutului necrotic și reepitelizare fără sângerare importantă.

REZULTATE

Evoluție favorabilă a unui episod hemoragic grav complicat cu infecție și necroză musculo-cutanată la o pacientă vârstnică cu Hemofilia A dobândită severă.

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Hemofilia A dobândită este o coagulopatie cu grad mare de complicații și cu mortalitate ridicată care necesită diagnostic și tratament prompt. Principiile tratamentului constau în controlul hemoragiilor și terapia de eradicare a inhibitorilor. La pacienții vârstnici tratamentul poate pune numeroase probleme ținând cont de comorbiditățile

acestora și efectele adverse ale terapiei. La această pacientă, la care terapia de eradicare a eșuat, este foarte important controlul hemoragiilor, folosind tratament hemostatic local și antihemofilic prin agenți de by-pass.

P10. MANAGEMENTUL LEUCEMIEI LIMFOBLASTICE ACUTE A VÂRSTNICULUI. EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU.

Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță, Liviu Chevereșan, Maria Iordache, Claudiu Ioniță, Despina Călămar, Mihai Ioniță, Todorescu Violeta, Cristina Sorică, Dacian Oroș

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes”, Timișoara

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

Scop. Prezentarea experienței Clinicii de Hematologie cu referire la 48 de cazuri consecutive a unor pacienți vârstnici cu LAL colectate în ultimii doisprezece ani cu vârsta medie de 65 ani (interval 61-84 ani).

Metode. Clasificarea FAB L2/L1: 39/9; media WBC a fost de $18 \times 10^9/L$ (intervalul 2-179); raportul Bărbați / Femei a fost: 17/31. Patruzeci și două de cazuri (87,5%) au aparținut liniei celulare B (pre-pre-B 10, 27 comune, B pre B-5) și 6 (12,5%), liniei celulare T (stadiul pre-T). Cromozomul Philadelphia a fost prezent la 12 pacienți (25%).

Din cei 48 de pacienți aflați în evidență, 35 pacienți (varsta medie 65 ani, intervalul 61-74, status bun de performanță și fără factori de co-morbiditate), au primit un tratament intensiv, cum ar fi protocoalele LAL la tineri. Restul de 13 pacienți mai în vârstă (varsta medie 76 ani (interval 65-86) și cei cu comorbidități cardiace severe, pulmonare, renale și hepatice, s-a utilizat o chimioterapie blândă, inclusiv prednison, vincristin, 6-mercaptopurină și methotrexat.

Rezultate. Zece pacienți (20,8%) din grupul tratat cu scop curativ au decedat în timpul fazei de inducție; 23 pacienți (47,9%) au răspuns complet (RC) și, în prezent, 2 pacienți sunt în viață la 14 și 42 luni. Din cei 13 pacienți care primesc tratament mai puțin intensiv și de susținere numai 4 (8,33 %) au obținut un răspuns complet (RC), de scurtă durată, ceilalți pacienți au avut recidivă precoce și deces.

Concluzii. Datele noastre au demonstrat că modelele imunofenotipice a pacienților sunt foarte importante pentru supraviețuire și prognostic. Din experiența noastră a reieșit de asemenea că pacienții mai tineri, care pot tolera un tratament agresiv, ar putea beneficia de această abordare, deoarece există posibilitatea realizării unei supraviețuiri mai prelungite.

P11. COMPLICAȚIILE TROMBOTICE ȘI HEMORAGICE ÎN POLICITEMIA VERA.

Mihai Ioniță, Ioana Ioniță, Maria Chevereșan, Despina Călămar, Mihaela Delamarian, Claudiu Ioniță, Dacian Oroș, Ovidiu Potre-Oncu, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes”, Timișoara
Spitalul clinic de urgență Municipal, Timișoara

Introducere. Policitemia vera (PV) aparține grupului de boli mieloproliferative cronice bcr-abl negative caracterizate printr-o expresie frecventă a mutației JAK2V617F. Tromboembolismul și evenimentele hemoragice sunt complicații cu impact negativ asupra supraviețuirii globale.

Scop. Am studiat complicațiile trombotice și hemoragice ale unui grup de pacienți diagnosticați cu PV în concordanță cu ghidurile WHO 2008 și relațiile potențiale între evenimentele trombotice/hemoragice și variabilele clinice și de laborator ale PV.

Metodă. Am analizat retrospectiv incidența trombozelor arteriale și venoase și a evenimentelor hemoragice precum și relația acestora cu variabilele clinice și de laborator, precum și supraviețuirea globală.

Rezultate. Am evaluat 132 pacienți: 78 pacienți de sex feminin și 54 pacienți de sex masculin. La diagnostic 38% au fost asimptomatici, 24% au prezentat splenomegalie și 15% hepatomegalie. Un eveniment trombotic a apărut la 35 pts (26,5%) în timpul evoluției bolii, iar 11% au prezentat fenomene hemoragice. Cele mai frecvente au fost trombozele arteriale. Timpul mediu și mediana dintre diagnostic și apariția evenimentului trombotic și hemoragic a fost de 281 și 169 de zile. Timpul mediu și mediana între începerea oricărei forme de tratament pentru boala mieloproliferativă și apariția unui eveniment trombotic a fost de 190 respectiv 149 de zile. Valorile mediane ale Ht, Hb, MCV, leucocitelor și trombocitelor au fost de 53,8%, 17,5g/dl, 82, 8fl, $1105 \times 10^9/L$ și

620x109/L. De asemenea nivelul LDH a fost crescut la 41% pacienti. Valoarea medie a eritropoietinei serice a fost de 6,75μ/ml. Biopsia osteomedulara a relevat panmieloza la 58%, fibroza la 28% pacienti. Prima linie de tratament a fost hidroxiuree la 62%pacienti, iar 21% au fost tratati doar prin flebotomie.Tratamentul antiplachetar si anticoagulant s-a aplicat la 69% respectiv 7% pacienti.

Nivelul trombocitelor, leucocitelor și al hematocritului la diagnostic a fost nesemnificativ statistic între pacienții care au prezentat un eveniment trombotic/hemoragic si cei fara aceste evenimente. Nivelul parametrilor hemogramei nu prezintă diferențe semnificative între evenimentul trombotic/hemoragic și nivelul acestora la diagnostic. Timpul median de urmarire a pacientilor a fost de 40 luni (0,5-148). S-au inregistrat 16 decese iar supravietuirea la 5 si respectiv la 10 ani a fost de 87%, respectiv 68%. Varsta >65 ani, LDH crescut si prezenta evenimentelor trombotice/hemoragice au fost factori de prognostic nefavorabili pentru supravietuire.

Concluzii. S-a demonstrat o incidență crescută a complicațiilor tromboembotice/hemoragice la pacienții cu PV. Leucocitoza a fost sugerată ca factor de risc pentru tromboză, dar în studiul nostru nici un parametru analizat nu a influențat semnificativ statistic apariția evenimentului trombotic hemoragic.

P12. MIELOMUL MULTIPLU RECĂZUT ȘI REFRACTAR EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII.

Ioana Ioniță, Liviu Cheveresan, Maria Iordache, Despina Calamar-Popovici, Dacian Oros, Claudiu Ioniță, Cristina Sorică, Mihai Ioniță, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicina si Farmacie "Victor Babeș", Timișoara, Disciplina Hematologie

Introducere. Mielomul multiplu (MM) este o afecțiune malignă cu celule plasmatică. Aceasta este a doua boală hematologică ca și frecvență, fiind caracterizată prin infiltrarea plasmatică malignă sau a măduvei osoase și este asociat cu un nivel crescut al proteinelor monoclonale în sânge și / sau urină.

Scop. Evaluarea retrospectivă a rezultatelor terapeutice a evoluției și complicațiilor tratamentului cu bortezomib, doxorubicin și dexamethasone (PAD) în tratamentul pacienților cu mielom recăzut/refractor.

Pacienți și metode. 57 pacienți au fost tratați în medie cu patru cicluri PAD pentru 28 zile (1-8). Bortezomib s-a administrat la 1.3 mg/m² (zilele 1, 4, 8,11), doxorubicin la 9 mg/m² (zilele 1-4) și dexamethasone 20 mg po (zilele1-4, 8-11).

Rezultate. 57 pacienți au fost evaluați pentru eficacitatea tratamentului, 66% au avut boală refractară și 34% au recidivat. Vârsta medie a fost de 62 ani (37-76), 57% au fost de sex masculin, 43% de sex feminin. Electroforeza proteinelor serice a arătat o bandă localizată la 75% din pacienți și imunoelectroforeza sau imunofixarea a arătat o proteiă monoclonală la 84%. Un lant ușor monoclonal a fost identificat în urină la 62%. Mielomul non-secretor a fost recunoscut la 2% din pacienți, iar mielomul cu lanțuri ușoare a fost prezent la 17%. Albumina serică cu mai puțin de 3mg-dl a fost identificată la 61% din pacienți. Radiografiile convenționale au arătat o anomalie la 85%.

Timpul mediu de la diagnostic a fost de 17 luni (2-115) și numărul mediu a terapiilor de primă linie a fost 2 (1-5): 72% au primit chimioterapie convențională, 15% Alkeran și Dexamethason și 13% au fost autogrefați. Rata globală de răspuns a fost de 60%, 31% din pacienți efectuând un răspuns complet (CR), 24% un răspuns parțial foarte bun (VGPR), 28% răspuns parțial. Boală stabilă a fost observată la 17%. Supraviețuirea fără progresie (PFS) a fost de 15,9 luni. Cele mai frecvente efecte toxice de gradul 3-4 au fost neutropenie 15%, trombocitopenie 18%, anemie 10%, infecții 14%, neuropatie periferică 9% și tulburări gastrointestinale 4%. S-a constatat un deces (1.1%) datorită sepsisului.

Concluzii. Combinația de bortezomib, doxorubicin și dexamethasone (PAD) este bine tolerată și induce răspunsuri semnificative clinic și remisii prelungite la pacienții cu MM recăzut și refractor.

P13. MANAGEMENTUL TROMBOCITOPENIEI IMUNE CRONICE, EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU.

Claudiu Ioniță, Ioana Ioniță, Liviu Cheveresan, Despina Călămar, Maria Cheveresan, Mihai Ioniță, Dacian Oros, Hortensia Ioniță

Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babes”, Timisoara

Departamentul de Hematologie , Timisoara

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

Scop. Sa evalueze tratamentul pacientilor cu PTI din Departamentul de Hematologie, Timisoara pe o perioada de 15 ani (I 1999-XII2013).

Metode. Am efectuat un studiu retrospectiv pentru 325 de pacienti cu PTI. Datele demografice a pacientilor, istoricul medical, tratamentele curente si efectele adverse, au fost extrase din foaia de observatie a pacientului pentru cele 12 luni înainte de vizita cea mai recenta.

Rezultate. Varsta medie a pacientilor a fost de 45,1 ani, cuprinzand 58% femei si 42% barbati. Timpul mediu de la diagnosticul de PTI la începutul perioadei de observatie a fost de 23 de luni. Inainte de perioada de observatie, 35% dintre pacienti au fost splenectomizati si tratamentul cel mai utilizat a fost corticoterapia. Pe parcursul perioadei de observatie, au fost tratati 72% din totalul pacientilor. Cele mai frecvente motive invocate pentru tratament au fost numarul de trombocite (73%), urmate de simptome hemoragice (51%). Corticosteroizii au reprezentat 62% din tratamente, urmate de Ig IV (19%), azatioprina (11%) si rituximab (8%). Splenectomia (11% dintre pacienti) si transfuzii de trombocite (32% din pacienti) au fost efectuate in cursul perioadei de observatie. Pentru monitorizarea nivelului trombocitelor, 82% dintre pacienti au consultat hematologul de 1 până la 10 ori în timpul perioadei de observare. Principalele motive pentru consultatie au fost numărul scazut de trombocite (42% din consultatii) si sângerare (34% din consultatii). În general, 42% dintre pacienti au necesitat spitalizare. Durata medie de spitalizare a fost de 13,2 zile.

Concluzii. Studiul retrospectiv a 325 de pacienti ofera rezultate terapeutice care decurg din metodele de tratament din Departamentul nostru. S-a demonstrat că simptomele de sangerare sunt destul de frecvente in randul pacientilor cu PTI cronic. Corticosteroizii reprezinta tratamentul cel mai utilizat in departamentul nostru.

P14. LIMFOAME INDOLENTE LA TINERI - DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC ȘI IMPLICAȚII TERAPEUTICE.

Anca Ciobanu, Oana Stanca; Irina Triantafyllidis; Cecila Ghimici; Doina Barbu; Anca Roxana Lupu.
Clinica de Hematologie, Spitalul Coltea, Bucuresti

Abstract: Limfoamele maligne non-Hodgkiniene sunt tumori ale sistemului celular al imunitatii. Sunt neoplazii care prezinta aspecte histopatologice, trasaturi clinice, evolutive, de prognostic si agresivitate foarte variate. Limfoamele foliculare sunt cele mai frecvente limfoame indolente si reprezinta ~ 25% din totalul limfoamelor maligne la adult.

Pe baza datelor existente in literatura de specialitate am analizat un lot de 109 de pacienti internați în Clinica de Hematologie a Spitalului Coltea, București în perioada ianuarie 2008 - decembrie 2012.

Analiza pacientilor s-a facut din punct de vedere al unor factori de prognostic: virsta, sex, stadiul de boala ANN Arbor, valoarea hemoglobinei si a LDH, numarul de arii ganglionare afectate.

Metoda -in stratificarea lotului de pacienti luati in studiu, au fost analizati urmatorii parametrii: date despre pacient (sexul, virsta); bilanțul clinic (status de performanță ECOG, semne B de boala , prezenta sindromului tumoral, stadiul de boala la diagnostic), bilant paraclinic (Hemoleucograma , Medulograma , functie renala si hepatica;ex. HP si IHC al biopsiei ganglionare si osoase; teste de biologie moleculara in cazurile selectate; examene imagistice (radiografie pulmonara, ecografie abdominala si tomografie computerizata).

Concluzii: Parametrii fara valoare prognostica au fost: vârsta; sexul; mediu de proveniență; stadiul bolii; prezența afectării medulare la debut; valoarea lui Ki-67.

Parametrii cu valoare prognostica au fost : prezenta determinarilor extraganglionare; dimensiunea si localizarea adenopatiilor; prezenta semnelor B de boala; prezenta hepatosplenomegaliei; nivelul seric al LDH; nivelul seric al VSH; nivelul seric al fibrinogenului; numărul de trombocite la diagnostic; valoarea hemoglobinei la diagnostic; numărul de leucocite si numarul de limfocite din singele periferic la diagnostic; tipul histologic al limfomului indolent; Valoarea IPI; tipul de răspuns obținut.

**P15. MANGEMENTUL PACIENȚILOR CU LEUCEMIE GRANULOCITARĂ CRONICĂ
IMPACTUL NOILOR METODE DE DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTICE.**

Aliz Beáta Tunyogi¹, Erzsébet Benedek Lázár^{1,2}, Judit Beáta Köpeczi¹, Enikő Kakucs¹, I Benedek^{1,2}

1 Clinica de Hematologie și Transplant medular Tg-Mureș

2 UMF Tg-Mureș

INTRODUCERE

Leucemia mieloidă cronică (LGC) este o boală clonală mieloproliferativă ce se caracterizează prin prezența cromozomului Philadelphia, rezultat în urma translocăției t(9;22) ce determină apariția genei hibrid BCR/ABL care codifică o proteină cu funcție de tirozin-kinază implicată în proliferarea celulară. Utilizarea primului inhibitor de tirozin-kinază (ITK) a schimbat radical evoluția bolii. Monitorizarea tratamentului la pacienții cu leucemie granulocitară cronică prin detectarea nivelurilor transcripționale de BCR-ABL prin metoda real time polymerase chain reaction (RQ-PCR) este esențială în evaluarea răspunsului terapeutic.

MATERIAL ȘI METODE

La Clinica de Hematologie și Transplant Medular Tg-Mureș între anii 2008 și 2014 30 de pacienți cu LGC au fost monitorizați regulat pentru detectarea nivelurilor transcripționale de bcr-abl prin metoda RQ-PCR.

REZULTATE

Sub tratament cu Imatinib 16 pacienți au ajuns în remisie moleculară majoră. Un pacient a pierdut răspunsul molecular complet după cinci ani de tratament cu Imatinib. Cinci pacienți au beneficiat de transplant alogen de la donator înrudit. Un pacient este în remisie moleculară completă după 9 ani de la efectuarea transplantului alogen fără semne de boală greață contra gazdă. Șase pacienți prezintă pozitivitate pentru mutația Met351Thr cu nivele transcripționale în creștere care au necesitat schimbarea tratamentului ITK de generația a doua.

CONCLUZII

Deoarece creșterea nivelurilor transcripționale de BCR-ABL este un indicator precoce al pierderii răspunsului terapeutic, ceea ce implică necesitatea schimbării strategiei terapeutice, monitorizarea moleculară este indispensabilă la pacienții cu LGC.

**P16. INFLUENȚA POLIMORFISMELOR ASOCIATE STATUSULUI TROMBOFILIC ASUPRA
EVOLUȚIEI SARCINII.**

Simona Neamțu, Lorena Dijmarescu, Liliana Stanca, Iulia Tudorascu, Magdalena Manolea

Universitatea de Medicina si Farmacie, Craiova, Romania

Introducere: Trombofilia include o serie de stări de hipercoagulabilitate, ce predispun la tromboze intravasculare. Existența unei anomalii ereditare la nivelul sistemului coagulare-fibrinoliza asociată cu un factor de risc adițional (fumat, staza venoasă, ateroscleroza, consum de pilule contraceptive), predispune la declanșarea procesului trombotic.

Material și metode: Studiul include femei de vârstă fertilă care au avut în antecedente 2-3 avorturi spontane și care doresc să obțină o sarcină, precum și femei multipare care nu au fost investigate din punct de vedere al statusului trombofilic. Evaluarea clinică s-a făcut conform unei fișe de observație special elaborată, iar investigațiile paraclinice au cuprins teste hematologice, explorări imagistice, tehnici moleculare.

Rezultate: Cauzele trombofiliei sunt fie congenitale (hiperactivitate a coagularii, deficit al sistemului anticoagulant), fie dobândite, care realizează un status procoagulant; relativ frecvent întâlnit este sindromul antifosfolipidic, manifestat prin niveluri crescute de anticorpi împotriva fosfolipidelor anionice membranare și a proteinelor plasmactice asociate, care determină apariția trombozelor venoase sau arteriale ori alte complicații ce pot duce la întreruperea sarcinii.

Concluzie: Gravitatea consecințelor induse de prezenta trombozelor intravasculare la femeia gravidă, justifică măsuri de prevenire primară, coroborate cu necesitatea găsirii și aplicării unui algoritm pentru un diagnostic precoce.

P17. AGRESIVITATEA CLINICĂ ȘI EVOLUTIVĂ A BOLII UNUI PACIENT DIAGNOSTICAT CU LIMFOM PLASMOCITOID BLASTIC CU CELULE DENDRITICE/NK

Fetco Diana², Merticariu Amalia², Burcoveanu Cristina², Ghiorgheu Doramina², Dăscălescu Angelica¹

1 Universitatea de Medicina și farmacie „Gr. T. Popa” Iași

2 Institutul Regional de Oncologie Iași

Neoplasmul plasmocitoid blastic cu celule dendritice/NK (BPDCN) este o malignitate hematologica rara caracterizata prin proliferarea unei clone de precursori ai celulelor plasmocitoide dendritice.

Din punct de vedere clinic si evolutiv BPDCN este caracterizat prin doua paterne principale: 1- in 90% din cazuri domina leziunile cutanate urmate de diseminare tumorală; 2 – in 10% din cazuri se intalneste leucemie acuta cu implicare sistemica inca de la inceput. Chiar si in aceste cazuri sunt prezenti multipli noduli cutanati.

Fenotipul patognomic pentru BPDCN este prezenta expresiei markerilor CD4, CD45RA, CD56 si CD123.

Pana in prezent nu s-au identificat aberatii cromozomiale specific bolii.

Cazul de fata este al unui barbat care prezinta multiple formatiuni tumorale localizate pe torace anterior, posterior, scalp, membre inferioare si superioare, cu dimensiuni cuprinse intre 6/5 cm pana la 10/15 cm, cu aspect ulcero-necrotic, burjonate, unele continand viermi, nedureroase. S-a stabilit diagnosticul de BPDCN pe baza examenului AP si IHC din biopsie cutanata si s-a initiat tratament chimioterapic cu evolutie initial favorabila dar grevata ulterior de alterarea starii de constienta datorita unor formatiuni tumorale solide localizate parieto-occipital drept si cerebelos stang.

In ciuda evolutiei clinice indolente, cursul bolii este unul agresiv, cu o supravietuire medie la 12-14 luni.

In prezent, nu exista un tratament optim pentru BPDCN. Tratamentul intensiv pentru leucemie acuta creste rata remisiunii complete, insa doar transplantul medular allogenetic, dupa obtinerea primei remisiuni, creste sansa unei supravietuiri pe termen lung.

P18. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ CU BAZOFILIE ȘI TROMBOCITOZĂ - PREZENTARE CAZ CLINIC.

Daniela Burcezan, Diana Radu, Laura Urian, Ljubomir Petrov, Mariana Pațiu, Carmen Basarab

Institutul Oncologic “Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, România

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o boală mieloproliferativă cronică având ca element caracteristic prezența cromozomului Philadelphia și/sau a rearanjamentului BCR-ABL1.

Din punct de vedere clinic se caracterizează prin splenomegalie, leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare, bazofilie în general moderată și eozinofilie variabilă. Trombocitoza este o trăsătură comună a bolilor mieloproliferative cronice, fiind în general asimptomatică în LMC, având o incidență de 30-50%. Trombocitoza extremă este definită ca un număr de plachete peste $1000 \times 10^9 / L$ și, la fel ca și o trombocitoză izolată, în absența leucocitozei, se întâlnește rar în LMC. Bazofilia și trombocitoza extremă sunt constatari foarte rare la debutul unei leucemii mieloid cronice.

Bazofilia și trombocitoza progresivă semnifică progresia bolii spre faza accelerată sau iminența unui puseu blastic. Evoluția naturală a bolii, în lipsa tratamentului, cuprinde două sau trei faze: faza cronică, faza accelerată și faza blastică. Faza accelerată este definită, prin criterii WHO, ca prezența unei bazofilii periferice de peste 20 %, trombocitoză de peste $1000 \times 10^9 / L$ sau care nu răspunde la tratament, 10-19% blaști în sângele periferic sau măduvă, splenomegalie progresivă și creșterea numărului de leucocite, neinfluențate de tratament și diferite anomalii citogenetice. Se consideră că prezența transcriptului e6a2 BCR-ABL cu o evoluție clinică extrem de agresivă este corelată cu apariția unei bazofilii marcate. Sunt autori care opinează că aceleași molecule proangiogenice (precum HGF - hepatocyte growth factor) sunt implicate atât în transformarea blastică a LMC cât și în proliferarea bazofilelor și că sunt necesare studii suplimentare asupra semnificației deleției 9 q.

Pentru încadrarea pacienților în grupe de risc sunt disponibile diferite scoruri de risc. Două dintre acestea sunt scorurile Sokal și Hasford, care permit stratificarea pacienților în grupe de risc mic, intermediar și ridicat. Un criteriu important al scorului Hasford îl constituie chiar bazofilia.

Descriem cazul clinic al unei paciente tinere, la care s-a descoperit întâmplător o trombocitoză marcată, asimptomatică, în valoare de $2.700.000 / \mu L$, cu un tabloul sangvin cu o bazofilie 60%. Testele citogenetice ulterioare realizate din măduvă au relevat prezența cromozomului Philadelphia în 100% din metafazele analizate, iar BCR-ABL pozitiv majoritar.

Evoluția pacientei sub tratament cu inhibitori de tirozin kinaza, Dasatinib în doză de 50mg, este una favorabilă, pacienta prezentând la ultimul control, un număr de trombocite de 95.000/μL și o bazofilie de 1%.

Am prezentat acest caz datorită rarității apariției simultane, la debutul unui leucemii mielode cronice, a bazofiliei marcate și a trombocitozei extreme la o pacientă complet asimptomatică și pentru evoluția rapid favorabilă sub tratament.

P19. TRATAMENTUL IMUNOSUPRESOR ÎN ANEMIA APLASTICĂ-EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE CLUJ NAPOCA.

C.Tomescu¹, L.Urian¹, A.Bojan¹, L.Petrov²

1 Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu"

2 Institutul Oncologic "Ion Chiricuta" Cluj Napoca

Introducere: Anemia aplastică este o boală clonală a celulei stem, caracterizată prin pancitopenie periferică cu diferite grade de hipocelularitate medulară. În majoritatea cazurilor, anemia aplastică dobândită este o boală autoimună, mediată de celulele T.

Material și metodă. Am luat în studiu toți pacienții diagnosticați cu anemie aplastică în timpul internării în Clinica de hematologie a IOCN în perioada 2004-2014. Am analizat vârsta, sexul, manifestările clinice, hemoleucograma, biopsia osteo-medulară, tipul de tratament, răspunsul la tratament, efecte adverse, evoluția pacienților.

Rezultate. Grupul studiat cuprinde 85 pacienți. Vârsta medie a pacienților la diagnostic este de 46,4 ani, repartitia pe sexe: 47 femei și 38 bărbați. Tratamentul administrat a constat în ATG la 28 pacienți și CSA la 34 pacienți, cu o rată de răspuns globală de 70%.

Concluzii. Rata de răspuns bună, corelată cu vârsta tânără, numărul absolut de reticulocite și limfocite.

P20. EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE COLENTINA ÎN TRATAMENTUL CU VIDAZA.

Daniela Georgescu, Mihaela Popescu

Sectia Hematologie, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti

Introducere: Mai multe studii efectuate au indicat ca terapia cu agentii hipometilanti 5-azacitidina și decitabina în sindromul mielodisplazic cu risc crescut conduce la răspunsuri citogenetice complete, inclusiv în cazurile cu anomalii cromozomiale complexe. Pe de altă parte, tratamentul cu 5-azacitidina la pacienții cu leucemie acută mieloidă care nu se califică pentru chimioterapie agresivă și allotransplant medular, poate conduce la independența transfuzională și creșterea calității vieții la jumătate dintre pacienții tratați.

Material și metode: Prezentăm cazurile a 5 pacienți care au primit terapie cu 5-azacitidina (Vidaza) în intervalul 2010-2014 în Secția de Hematologie Colentina. Toți cei 5 pacienți sunt de sex masculin, cu vârste cuprinse între 56-84 ani, 3 pacienți diagnosticați cu SMD – grupa de risc prognostic intermediar/crescut, 1 pacient cu AREB-1, 2 pacienți cu AREB-2, iar 2 pacienți diagnosticați cu leucemie acută mieloblastică tip M4 FAB refractară/recăzută. Examenul citogenetic s-a efectuat în 3 dintre cazuri, toți cei 3 pacienți prezentând cariotip normal. Toți cei 5 pacienți au primit în total 29 cicluri de Vidaza (în medie 5.8 cicluri). Schemele utilizate au fost 75, respectiv 100 mg/kgc/zi, 7 zile, repetat la 28 zile și 100 mg/kgc/zi, 5 zile, repetat la 28 zile.

Rezultate: Primul pacient cu AREB-2 a primit 6 cicluri de Vidaza, conducând la reducerea necesarului transfuzional de masă eritocitară, dar cu trombocitopenie severă persistentă, iar la 12 luni după încheierea terapiei survenind transformarea în leucemie acută mieloblastică și decesul. Al doilea pacient cu AREB-2 a primit 14 cicluri de Vidaza; după 4 cicluri reevaluarea citogenetică a indicat un cariotip complex, incluzând del(5q), procentul de blasti medulari s-a redus, s-a înregistrat o minimă reducere a necesarului transfuzional, dar cu trombocitopenie severă persistentă; după 14 cicluri de Vidaza s-a înregistrat transformarea în LAM și s-a inițiat chimioterapie. La pacientul cu AREB-1, după 3 cicluri de Vidaza s-a înregistrat cvasinormalizarea tabloului hematologic. În cazul pacienților cu leucemie acută refractară, unul dintre ei este independent transfuzional după 3 cicluri de Vidaza și cu număr normal de trombocite, cel de-al doilea a primit până în prezent un ciclu de terapie, sub care s-a menținut pancitopenie severă. Toți cei 5 pacienți tratați au suportat bine terapia, fără efecte adverse non-hematologice notabile.

Concluzii: Datele prezentate indică rezultate similare celor prezentate în literatură, efectul cel mai important

fiind pe calitatea vieții prin reducerea necesarului transfuzional. Agenții hipometilanti sunt o alternativă terapeutică mai puțin toxică decât agenții citotoxici/antimetabolici clasici, al căror principal mecanism de acțiune este depleția enzimei ADN-metiltransferază și ieșirea din ciclul celular al celulelor maligne, indiferent de statusul p53.

P21. DIAGNOSTICUL SINDROAMELOR MIELODISPLAZICE/MIELOPROLIFERATIVE – O PROVOCARE PENTRU CLINICIAN.

Mihaela Popescu, Daniela Georgescu

Spitalul Clinic Colentina, Secția Hematologie

Introducere: Sindroamele mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) sunt neoplazii mieloides rare cu manifestări combinate displazice și proliferative. Clasificarea OMS 2008 a neoplaziilor mieloides include patru entități în această categorie, respectiv leucemia mielomonocitară cronică, leucemia mielomonocitară juvenilă, leucemia mieloidă cronică BCR/ABL1 -, SMD/SMPC neclasificabil și o entitate provizorie, anemia refractară cu sideroblasti inelari asociată cu trombocitoză marcată (ARSI-T).

Material și metode: Prezentăm cazurile a 3 pacienți diagnosticați cu ARSI-T în clinica noastră între 2012-2014.

Rezultate: Primul caz, o femeie de 77 ani, s-a prezentat cu anemie, displazie pe seria eritroidă, sideroblasti inelari medulari, prezenta del(11p) și t(3;6) la examenul citogenetic, fiind încadrată inițial ca anemie refractară cu sideroblasti inelari (ARSI). După 4 luni de evoluție se constată apariția elementelor mieloproliferative, respectiv hepatosplenomegalie, leucocitoză cu deviere la stanga până la mieloblast, trombocitoză. În context s-a testat mutația JAK-2 V617F care a fost pozitivă, iar la biopsia osteomedulară s-au evidențiat proliferare megakariocitară marcată și displazie eritroidă, în final stabilindu-se diagnosticul de ARSI-T.

Cel de-al doilea caz este un bărbat de 89 ani care s-a prezentat cu anemie și trombocitoză marcată, la examenul medular evidențiindu-se displazie eritroidă, prezenta de sideroblasti inelari; cariotipul din maduva osoasă a fost normal, mutația JAK2 pozitivă, iar pe biopsia osteomedulară s-au evidențiat proliferare de megakariocite atipice și, ca o particularitate, hipoplazie eritroidă. Diagnosticul și în acest caz a fost ARSI-T.

Al treilea pacient este un bărbat de 75 ani care s-a prezentat cu hepatosplenomegalie usoară, anemie, leucocitoză marcată cu deviere la stanga până la mieloblast, displazie eritroidă și megakariocitară, sideroblasti inelari medulari, proliferare granulocitară și megakariocitară atipică pe biopsia osteomedulară; mutația BCR/ABL1 negativă; cariotipul nu a putut fi efectuat datorită absenței metafazelor. Inițial acest pacient a fost încadrat ca SMD/SMPC neclasificabil, ulterior s-a adăugat trombocitoză, s-a testat mutația JAK2 care a fost negativă în acest caz, diagnosticul final fiind ca și în cazurile precedente ARSI-T.

Concluzii: Cazurile prezentate ilustrează diversitatea tabloului clinic, morfologic, citogenetic și molecular cu care se poate prezenta aceeași entitate diagnostică, care poate fi explicată prin mecanisme moleculare patogenice diferite. În acest context ar fi utilă testarea și a altor markeri moleculari, cum ar fi SF3B1, pentru care a fost demonstrată implicarea patogenă în apariția sideroblastilor inelari. Mijloacele terapeutice în această boală sunt limitate, hidroxiurea fiind un agent citoreducător eficient dar cu efecte daunatoare pe anemie, iar Lenalidomida care a înregistrat efecte benefice în unele cazuri nu este accesibilă pacienților din România. Identificarea de noi markeri moleculari ar putea constitui baza unor noi terapii țintite.

P22. FRECVENȚA ȘI PATOGENIA AFECTĂRII RENALE ÎN HEMOPATIILE MALIGNE.

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

Spitalul Clinic Colentina, Secția Hematologie

Scopul lucrării/obiective: Cercetarea prevalenței afectării renale la subiecții cu hemopatii maligne, identificarea principalelor mecanisme etiopatogenice, evaluarea impactului afectării renale asupra evoluției și pronosticului hemopatiei.

Material și metoda: Am analizat rezultatele evaluării funcției renale la un lot reprezentat prin 414 subiecți diagnosticați cu hemopatii maligne în clinica noastră între anii 2008-2014: 231(55,8%) subiecți de sex M și 183 (44,2%) subiecți de sex F, vârsta cuprinsă între 33 și 92 ani, vârsta medie 65,3 ani.

S-a cercetat:

- frecvența afectării renale la subiecții cu mielom multiplu (MM) (80 subiecți), limfoame maligne non-Hodgkin (LMNH) (140 subiecți), leucemii acute (LA) (17 subiecți), sindroame mieloproliferative (SMP): leucemia mieloidă cronică (LMC) (22 subiecți), trombocitemia esențială (TE) (30 subiecți), metaplazia mieloidă cu mielofibroza (MMM) și policitemia vera (PV) (28 subiecți), sindroame mielodisplazice (SMD) (15 subiecți), leucemia limfocitară cronică (LLC) și leucemia cu celule parvoase (HCL) (62 subiecți), limfoame Hodgkin (BH) (20 subiecți).
- tipul afectării renale: nefropatii tubulare (NT), nefropatii glomerulare (NG), determinări renale de boală, invazia/compresia cailor urinare și a vaselor renale ș.a.
- impactul afectării renale asupra evoluției, terapiei și pronosticului hemopatiei.

Rezultate: Frecvența afectării renale la cei 414 subiecți monitorizați a fost de 29,47% (122 subiecți din cei 414 monitorizați); frecvența maximă a fost identificată la subiecții cu MM: 48,75% (39 subiecți), urmată de LA: 47% (8 subiecți), SMP (PV, MMM): 35,71%, TE: 26,66% (8 subiecți) și SMD: 26,66% (4 subiecți), BH: 25% (5 subiecți), LLC: 22,58% (14 subiecți), LMNH: 22,14% (31 subiecți), LMC: 13,6% (3 subiecți).

Din cei 122 subiecți cu afectare renală NT au fost constatate la 68% din subiecți (83), NG au fost constatate la 23% din subiecți (28), mecanisme complexe (determinări renale de boală, tromboza vase renale, compresiuni/invazii cailor urinare) au fost constatate la 9% din subiecți (11).

NT au avut frecvența maximă la subiecții cu MM: 41,25% (33 din cei 80 subiecți cu MM), iar NG au avut frecvența maximă la subiecții cu BH: 15% (3 din cei 20 subiecți) și la subiecții cu LMNH: 7,1% (10 din cei 140 subiecți.)

Mecanismele etiopatogenice majore identificate au fost: hiperuricemia la 42,6% din subiecți (52 din 122), hipercalcemia la 16,39% din subiecți (20), concentrația serică și urinară a lanturilor usoare lambda (prezente la 60% din subiecții cu MM și NT) și kappa (prezente la 40% din subiecții cu MM și NT), infecțiile recurente la 14,1% din subiecți (17), fenomenele autoimune induse de boală la 6,5% din subiecți (8), crioglobulinemiile la 1,64% din subiecți (2), recurența infecțiilor urinare, antibioterapia și terapia proapoptotică, sindromul de liza tumorală la 3,2% din subiecți (4), determinările de boală la 1,64% din subiecți (2), invazia/compresia cailor urinare și a vaselor renale la 7,37% din subiecți (9).

Concluzii: Afectarea renală în hemopatiile maligne are o frecvență semnificativă de 29,47%.

Mecanismele etiopatogenice majore sunt reprezentate de tulburările metabolice: hiperuricemie, hipercalcemie, sindrom de liza tumorală, prezența imunoglobulinelor cu structură patologică, mecanisme autoimune, infecții și stări septicemice, terapia complicațiilor infecțioase, chimioterapia proapoptotică, determinările de boală la nivel renal, compresia/invazia cailor urinare și a vaselor renale. Mai notăm patologia asociată: diabet zaharat, afecțiuni cardiovasculare și vârstă medie de 65 ani a subiecților monitorizați.

Fragilizarea biologică a bolnavului ce asociază și boala renală cronică, necesitatea ajustării dozelor medicației proapoptotice, antibiotice antibacteriene/antimicotice/antivirale au un efect nefavorabil asupra pronosticului hemopatiilor. Contextul impune corectarea imediată a tuturor mecanismelor patogene cu potențial agresiv asupra funcției renale.

P23. ALLOTTRANSPLANT DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE ÎNTR-UN CAZ DE LEUCEMIE MIELOMONOCITARĂ CRONICĂ (LMMC) FORMĂ MIELODISPLAZICĂ ÎN TRANSFORMARE SPRE LEUCEMIE ACUTĂ.

Mihaela Cirstea¹, Didona Vasilache¹, Camelia Dobrea¹, Anca Gheorghe¹, Cerasela Jardan¹, Adriana Coliță¹, Bogdan Ionescu¹, Zsofia Varady¹, Daniel Coriu¹, Anca Roxana Lupu²

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

² Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Coltea, București

Leucemia mielomonocitară cronică (LMMC) este o afecțiune clonală a celulei stem hematopoietice care se caracterizează prin prezența unei monocitoze absolute ($>1000/\text{mmc}$) în sânge periferic și prezența de aspecte mielodisplazice și mieloproliferative în măduva osoasă. Incadrată de WHO în categoria sindrom mielodisplazic/neoplazie mieloproliferativă este cea mai agresivă neoplazie mieloidă cronică cu supraviețuire de 14-24 luni și transformare în procent de 30 % în leucemie acută.

Strategia tratamentului este decisă de fenotipul bolii și numărul de blasti din MO. Singura opțiune curativă pentru LMMC este allotransplantul cu cel stem hematopoietice (TCSH). TCSH trebuie recomandat cât mai repede pentru pacienții tineri cu boala agresivă, număr crescut de blasti în MO.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 46 ani internată în Centrul de Hematologie și Transplant Medular

IC Fundeni în mai 2013 cu astenie fizică.

Examenul de laborator a evidențiat: Hb= 7.g/dl, Ht= 23 %, VEM 100 fl, Tromb 241.000/mm³. WBC= 7.790 /mL N 1% S 35 % E 1% L 52% M 10%.

Examenul măduvei osoase: aspirat – Mbl 10-11%; prezenta de elemente displazice (granulocite hipogranulare, megaloblastoizi pe seria eritrocitară).

PBMO – moderată hiperplazie granulocitară, rare grupe de eritroblasti, Mk mici, cu nucleu hipolobulat.

Colorații de IHC: CD 34 + 12-14% celule.

Cariotip – 6 metafaze: 3 celule cu inversie cromozom 1 ; hiperdiploidii cu 84 și 99 cromozomi.

În perioada martie- iunie 2013 necesită repetate internări pentru suferințe legate de anemie și se administrează repetate transfuzii cu masă eritrocitară.

Hemogramele repetate arată o scădere a neutrofilelor și creșterea monocitelor (1400/mm³) care s-a menținut > 3 luni. Aspiratul de măduvă osoasă din mai 2013: mieloblasti 6-7% + 5-6% celule monocitare atipice (promonocite).

PBMO- CD 34+ 12-14 %.

Pacienta a fost încadrată inițial ca AR cu exces de blasti în transformare.

Apariția și menținerea monocitozei în sp și ulterior în MO au dus la schimbarea încadrării în LMMC- forma mielodisplazică (clasificare FAB) și LMMC-2 (mieloblasti + monoblasti + promonocite) în sânge și MO <20 % (clasificare WHO).

Tratamentul efectuat: chimioterapic (2 cure "3+7" și 2 cure EMA). Fiecare cură a fost urmată de perioade lungi (30 zile) de citopenie severă febrilă. Refacerea din citopenie s-a produs după fiecare cură cu creșterea numărului de monocite urmate de scăderea lor și refacerea cantității de neutrofile.

La imunofenotiparea de MO- iulie 2013- se identifică următoarele populații celulare: o populație de celule CD45 pozitiv, complexitate internă medie (40%), ce exprimă markeri de celulă monocitară patologică aflată în diverse stadii de maturare astfel: CD117 pozitiv (15%), din care CD177+ și CD34+ (10%); CD64+ și CD14- (8%); CD64+ și CD14+ (18%) acestia coexprimă CD36, CD11b, CD300, CD4, CD56.

Concluzie: proliferare celule linie monocitară cu procent crescut de celule imature.

Reexaminarea citogenetică- evidențiază t (1;3).

Teste de biologie moleculară: FLT3, NPM1, E2A-PBX1, PML-RAR alpha, MLL-AF4, CBFb- MYH 11, BCR-ABL1, SIS-TAL, MLL- AF9 negative.

Alotransplantul cu celule stem hematopoietice de la donator neînrudit în aprilie 2014. Ultimul control de la allotransplant cu CSH chimerism 100% celule donator.

P24. DIAGNOSTICUL MOLECULAR ÎN SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE JAK2 POZITIVE: EFICIENȚA METODELOR DE DETECȚIE

Rodica Talmaci¹, Mihaela Dragomir², Natalia Cucu³, Adriana Vulpe², D. Jordan⁴, D. Coriu^{1,2}

1 – Departamentul de Hematologie - I.C.Fundeni, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila",

2 – Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni,

3 – Centrul de Epigenetică,

4 - S.C.MedLife S.A.

Mutația V617F de la nivelul genei JAK2 este prezentă la mai mult de jumătate din pacienții cu Sindroame Mieloproliferative Cronice (SMPC), precum Policitemia Vera, Trombocitemia Esențială și Mielofibroza Idiopatică.

Aceasta duce la autoînhibarea activității tirozin kinazei JAK2 din citoplasma, enzima cu rol în transducția semnalului de la receptorii factorilor de creștere, ceea ce determină proliferarea celulară crescută în măduva osoasă hematopoietică și în sângele periferic.

Pentru detectia mutației V617F se utilizează noi și noi metode de genetică moleculară. Prima metodă implementată este metoda ARMS-PCR (Amplification-Refractory Mutation System) descrisă de Baxter et al. și optimizată în laboratorul nostru pentru detectia concomitentă a alelei cu mutație și a alelei wild type. Sensibilitatea de detecție a metodei este de până la 1%.

Au fost analizate în laborator 620 de probe de sânge periferic de la pacienți cu diagnostic sau suspiciune de SMPC.

Jumatate din probele pozitive au fost evaluate ca "pozitivitate slab detectabila" ("low level positive"). Incarcatura alelei mutante este exprimata ca un raport intre JAK2 V617F / JAK2 wildtype. Un raport de 1,5% sau mai mic este considerat a fi negativ; un raport intre 1,5% si 5% este considerat ambiguu; un raport mai mare de 5% este considerat pozitiv.

La unele persoane apar clone pozitive JAK2 V617F, dar raman ca o subpopulatie de celule; neavand suficiente avantaje pentru crestere nu se dezvoltă mai departe.

Rezultatele ambigui din aceste cazuri pot fi cauzate de:

- tratamentul anterior cu terapie citoreductiva
- prezenta a doua clone MPN la pacient
- prezenta unei mutatii alternative in exonul 14
- prezenta unui polimorfism ereditar care afecteaza legarea primerilor ARMS.

Aceste cazuri ar trebui interpretate in context clinic, tinand cont si de alte criterii de diagnostic.

Comparativ, pentru unele probe "low level positive", s-a realizat detectia mutatiei cu kit comercial JAK2 ACE Genotyping (Seegene) (sensibilitate de pana la 10%), rezultatele fiind "negative".

Pentru confirmare, cateva probe "low level positive" au fost secventiate prin metoda Next Generation Sequencing (MiSeq-illumina) cu sensibilitate de 1-5%. Rezultatele au confirmat prezenta mutatiei V617F la nivelul exonului 14 din gena JAK2.

Pentru o evaluare semicantitativa in vederea monitorizarii terapiei, s-a utilizat o metoda de mare acuratete si sensibilitate de detectie - Sistemul de Genotipare automata i-densy (Arkray). Aceasta metoda realizeaza extractia, amplificarea PCR si analiza curbelor de topire in acelasi tub de reactie in decurs de 2 ore.

Rezultatul acestei abordari ofera informatii utile pentru cea mai avantajoasa metoda de detectie a mutatiei JAK2 V617F, in vederea unei abordari terapeutice de inalt profesionalism.

P25. EVALUAREA DE TEHNOLOGIE MEDICALA – EXPERIENTA CENTRULUI DE TRANSPLANT MEDULAR DIN TIMISOARA

Smaranda Arghirescu¹, Petre Serban², Anca Isac³, Andreea Pascalau³, Cristian Jinca¹, Andrada Oprisoni¹, Margit Serban³

1 - Universitatea de Medicina si Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

2- Universitatea de Vest Timișoara

3- Spitalul Clinic de Urgenta pentru Copii „Louis Turcanu” Timișoara

Introducere: Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) este o procedură terapeutică complexa, pretentioasa, cu numeroase riscuri imediate și la distanță, dar salvatoare de viata, ce presupune costuri mari și foarte mari. Rentabilitatea și fezabilitatea sa este dependentă de numeroși factori (tip de transplant, vârsta bolnavilor, patologia asistată, factorii ei de risc evolutiv, dar și dimensiunea centrului, numărul anual de transplanturi, etc.), respectiv de potentialul economic al tarii respective.

Obiective:

- Obiectivele primare propuse au fost evaluarea rezultatelor TCSH si stabilirea resurselor financiare
- Obiectivele secundare se refera la evaluarea raportului mediu de cost-efectivitate (average cost-effectiveness ratio) (ACER) , aprecierea raportului incremental al cost-efectivității (incremental cost-effectiveness ratio) (ICER) si la analiza de minimizare a costurilor
- Obiectivele tertiare : previziunea impactului unor măsuri medicale și organizatorice ipotetice asupra cost-efectivității TCSH

Material si metoda: Studiul a fost efectuat pe un lot de 51 de pacienti consecutivi, transplantati in cursul anului 2013, cu urmatoarea repartitie pe grupe de varsta: 7 pacienti sub 18 ani, 4 pacienti intre 18-26 ani si 40 pacienti peste 26 ani. Din lotul examinat , 45 de pacienti au beneficiat de TCSH autolog, 4 TCSH inrudit HLA compatibil, 1 pacient TCSH neinrudit HLA compatibil si 1 pacient TCSH neinrudit partial compatibil. Patologia pentru care s-a realizat TCSH a fost urmatoarea: 24 pacienti cu mielom multiplu, 11 pacienti cu limfom Hodgkin, 9 pacienti cu limfom non-Hodgkin , 1 pacient cu nefroblastom, 4 pacienti cu LAM, 1 pacient cu LAL si 1 pacient cu SMD.

Parametri luati în considerare au vizat starea de sănătate , durata de timp necesară grefării, supraviețuirea globală (overall survival –OS) , supraviețuirea fără boală (disease free survival –DFS) , supraviețuirea fără evenimente-event free survival(EFS) , precizarea complicatiilor și decesul și cauzele lui pe o perioada de un an in conditii de spitalizare .Suplimentar a fost evaluata calitatea vietii (subiectiv) prin chestionarul EQ-5D si scala de analogi

vizuali (VAS).

Datele financiar-contabile extrase din serviciul administrativ au avut în vedere cheltuielile din medicamente facute pe parcursul unei perioade de 1 an în cadrul spitalului.

Rezultate: Supraviețuirea globală la 15 luni a fost de 80%, decesul a survenit la 17,6% dintre cazuri.

Cele mai importante complicații în etapa precoce au fost: mucozita, infecții și reacția grea față de gazda, iar în etapa tardivă infecțiile bacteriene și reactivarea virală.

Rezultatele analizei economice: costul mediu al TCSH (autolog + allogeneic) și cheltuielile aferente primului an de în Timișoara a fost de 31.908 \$, iar în lume 36.000 – 88.000 \$ TCSH autolog și 96.000 – 204.000 \$ TCSH allogeneic.

ICER a fost de 11.020,35 \$ și ACER a fost de 10.730,86 \$, justificând pe deplin oportunitatea efectuării TCSH în România.

Concluzii

1. TCSH a fost indicat în situații patologice extrem de severe, de boli maligne, amenințătoare de viață (în 88,88% cu factori de predicție nefavorabili) dovedindu-se a fi o metodă terapeutică salvatoare pentru 82,4% din pacienți.

2. În ciuda măsurilor protective extrem de riguroase (mediu de îngrijire, alimentație, terapie complexă cu antibioprolaxie bacteriană, fungică și virală, substituție profilactică de Imunoglobuline) evoluția a fost încărcată cu numeroase (62,74% din bolnavi în etapa precoce și 29,41% în cea tardivă) complicații, cu precădere infecțioase (64,7% din ele) din fericire controlate în marea majoritate a cazurilor (87,9%). Decesele (17,6%) au fost determinate în 55,56% din cazuri de patologia malignă de fond, chemorezistentă răspunzătoare de recidivă, progresia bolii sau a II-a malignopatie.

SECTIUNEA MEDICINA TRANSFUZIONALA - SESIUNE EDUCATIONALA

E1. RELATIA DE CAUZALITATE INTRE AUTOSUFICIENTA DE COMPONENTE SANGUINE SI ASIGURAREA SECURITATII TRANSFUZIONALE IN CTS BRASOV.

L.Florea

Centrul de transfuzie sanguina Brasov,
Romania

Introducere: Securitatea transfuzionala reprezinta ansamblul etapelor logistice, clinice si biologice legate de transfuzia sanguina si de componentele sanguine umane. Securitatea transfuzionala, conform OMS, poate fi obtinuta numai indeplinind (parcurend) cinci conditii (etape) esentiale: asigurarea unei structuri si a unei organizari nationale; donatorii de sange trebuie sa fie voluntari si neremunerati; testarea si procesarea tuturor unitatilor colectate; utilizarea clinica, rationala a sangelui; managementul calitatii prin implementarea sistemelor de calitate care au ca scop asigurarea calitatii transfuzionale.

Autosuficienta inseamna echilibrul dintre cerere si oferta. In acest timp trebuie sa existe si un echilibru perfect intre securitatea transfuzionala si autosuficienta sanguina pe plan local.

Dificultatile aflate in calea constituirii unei surse sigure de sange pot fi urmatoarele:

- lipsa unui plan sau a unei politici nationale transfuzionale
- lipsa unui serviciu organizat de transfuzie de sange
- lipsa donatorilor fidelizati sau prezenta unor donatori nesiguri
- neefectuarea screening-ului pe sangele donat
- lipsa fondurilor sau a truselor de testare si a personalului calificat

Am studiat datele statistice din CTS Brasov pe ultimii cinci ani, privind numarul de prize de sange prelevate de la donatorii noi ocazionali si de la cei pe care am reusit sa-i fidelizam. In pararel, am studiat cererea/livrarea de componente sanguine umane.

CTS Brasov respecta (parcure)cele cinci etape ale sigurantei transfuzionale, dar sunt momente ale anului cand nu putem oferi componente sanguine umane decat intr-o proportie variabila catre serviciile medicale.

Concluzii: Autosuficienta este uneori greu de realizat, avand in vedere ca doar 17-18% din locuitorii judetului Brasov sunt donatori de sange, iar cererile sunt mari. Deficitul de anumite componente sanguine variaza intre 80-90%.

E2. MANAGEMENTUL RISCULUI IN SELECTIA DONATORULUI, ETAPA IMPORTANTA IN CRESTEREA SECURITATII TRANSFUZIONALE.

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

Centrul de Transfuzie Sanguina Ploiesti

Introducere: Realizarea obiectivelor unei organizatii presupune cunoasterea si asumarea de riscuri multiple. Managementul riscului este un proces ciclic, cu mai multe faze distincte: identificarea riscului, analiza riscului si reactia la risc.

Material si metoda: Identificarea tuturor riscurilor posibile este punctul de pornire in selectia corecta a donatorilor. Aceasta se face de catre echipa manageriala prin utilizarea experientei personalului de executie impreuna cu care se identifica toate riscurile in cadrul unor intalniri formale.

Se incepe cu intocmirea unui liste de control care cuprinde surse potentiale de risc in selectie care ar putea fi produse de in primul rand de personalul de executie care ar putea sa genereze aceste riscuri. De asemenea, de cele mai multe ori, la riscurile legate de mediul intern trebuie bifat personalul de executie, care interactioneaza cu donatorii, care de cele mai multe ori este insuficient, (prin lipsa cronica de personal din ultimii ani), este nemotivat prin drepturile salariale acordate in general, si raportate la aceeasi categorie de personal din alte unitati medicale, este total nepregatit in domeniul comunicarii si relationarii cu un public, ce are mari si numeroase asteptari si care considera ca ofera mult si primeste foarte putin in schimb. Obiectivele prea mari stabilite de echipa manageriala, raportate la capacitatea si posibilitatile de recoltare a centrelor de transfuzie pot fi un risc

însemnat în selecția donatorilor. În acest context, obiectivele prea mari ale oricărei echipe manageriale din centrele de sange, fiind în concordanță cu cererile din spitale, dar în totală discordanță cu dotările și numărul personalului, constituie un risc permanent în selecția donatorilor, care este greu de gestionat fără alocări importante de fonduri. Riscurile impuse din exterior prin legislația în vigoare și legislația nou apărută trebuie gestionate. Reacția la risc a echipei manageriale trebuie să fie promptă și să intervină în eliminarea riscurilor sau macar diminuarea riscurilor ce se poate realiza printr-o serie de instrumente cum sunt: Pentru că multe riscuri în selecția donatorului sunt legate de activitatea personalului, reacția la risc a managerului trebuie să pornească de la instruirea personalului medical care lucrează cu potențialii donatori. Reproiectarea judicioasă a echipelor de muncă, în care să existe colaborare perfectă, reproiectarea proceselor și a circuitelor, în sensul creșterii eficienței și fluidizării traseului donatorilor, cu o scădere a timpului de așteptare, prin creșterea folosirii eficiente a spațiului și a echipamentelor. Dacă riscurile sunt legate de timpii de execuție a activităților, programarea științifică a acestora, poate diminua riscurile în limite rezonabile. Obiectivele prea mari în creșterea continuă a colectei, impuse de cerințele în permanență creștere a spitalelor trebuie uneori ajustate.

Concluzie: Toate măsurile luate, de identificare a surselor de risc, de analiză și reacție la risc duc la concluzia că, până la urmă, performanța în procesul de management al riscului în selecția donatorilor, indiferent de condițiile de mediu, este dată de calitatea managerului centrului de transfuzie și de implicarea personalului medical.

E3. ELEMENTE CHEIE ÎN ASIGURAREA SECURITĂȚII TRANSFUZIONALE: CALITATEA REACTIVILOR ȘI TEHNICILE UTILIZATE ÎN IMUNOHEMATOLOGIA ERITROCITARĂ.

S. Sirian

București

Testările de imunohematologie urmăresc calificarea imunohematologică atât a donatorilor de sange cât și asigurarea compatibilității imuno-hematologice a produselor de sange cu primitorii acestora.

Calificarea imunohematologică este asigurată de calitatea reactivilor, a tehnicilor, cât și de metodologia specifică aplicată în fiecare situație.

Reactivii de imunohematologie trebuie să fie conform caracteristicilor și normelor internaționale și naționale prevăzute, iar toate tehnicile utilizate trebuie validate pentru un reactiv și un material specific.

Reactivii utilizați atât pentru tehnicile de hemaglutinare în fază lichidă cât și în fază solidă sunt cei pentru detectarea antigenelor eritrocitare (OAB, RH s.a.), hematiile pentru grupajul OAB și pentru cercetarea anticorpilor iregulari anti-eritrocitari și reactivi pentru evidențierea anticorpilor anti A și anti B imuni. În ceea ce privește metodologiile specifice, acestea includ grupajul OAB, RhD, fenotipare Rh-K, fenotipări extinse impuse de anumite situații, cercetarea anticorpilor iregulari anti-eritrocitari și a anticorpilor imuni anti A și anti B, probele de compatibilitate majoră, utilizând complementar atât tehnici de hemaglutinare în fază lichidă cât și în coloană.

Calitatea reactivilor de imunohematologie poate fi sau poate deveni necorespunzătoare, fie inițial, de la producător, fie ulterior, prin transport sau conservare necorespunzătoare, sau prin perimare, prin depășirea termenului de utilizare. De aceea acești reactivi trebuie validați inițial de la producător și atestați de un organism național sau internațional, iar ulterior, utilizatorul, va efectua validarea lor la primirea și apoi va efectua zilnic controlul intern de calitate.

E4. PROGRAMUL DE CONTROL EXTERN ÎN IH- COE/ EDQM ETAPA 2013: EXPERIENȚA ROMÂNIEI.

A. M. Dobrota

Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Constanța

Introducere: Departamentul EDQM al Consiliului European, în colaborare cu Comitetul de Experti în domeniul transfuziei, a lansat în 2010 un proiect pilot de control extern pentru laboratoarele din centrele de transfuzie din țările membre ale CoE. Programul a inclus scheme de control extern pentru serologie, biologie moleculară și imuno-hematologie. Inițial limitat la maxim 60 instituții participante, din 2012 numărul acestora a fost extins la 100. Participarea este gratuită, instituțiile participante având doar obligația plății taxei de transport.

Material și metoda: Participarea unei instituții din domeniul transfuziei la o schemă de control extern de

calitate pentru testele efectuate reprezintă o cerință obligatorie și un mijloc de evaluare a performanței laboratoarelor sale, respectiv a competenței tehnicienilor autorizați să efectueze testele respective. În perioada 2010- 2012 România nu a participat la acest program, din motive financiare generate de limitările impuse de structura bugetului. În 2013, INHT a susținut includerea a 6 centre de transfuzii în program, pentru a participa la schema de control extern în imunohematologie. Această schema a inclus un exercițiu cu testarea unor probe necunoscute pentru determinare grup ABO, fenotip RH/KEL și fenotip extins Duffy, Kidd, MNSs, ca și depistare și identificare de anticorpi iregulari; toate aceste teste sunt incluse în algoritmul de testare în imuno-hematologie al centrelor de transfuzie, iar reactivii sunt disponibili la cerere.

Rezultate: Sunt prezentate rezultatele exercitiului de control extern în imuno-hematologie 2013.

Concluzii: Participarea celor 6 centre de transfuzie din România la această schema de control extern a oferit oportunitatea unei evaluări obiective a competenței laboratoarelor implicate, dar și a capacității manageriale de gestionare a acestei activități, într-un context organizatoric European, cu reguli stricte.

E5. MANAGEMENTUL RISCULUI INFECTIOS ÎN LABORATORUL DE MALADII TRANSMISIBILE PRIN SÂNGE.

M.Hoinarescu, I. Rachita*, A. Necula***

*CTSMB, **INHT

Zona de risc. Registratura. Testare MTS. Cab.1

Obiective. Înregistrarea corectă a eprubetelor pilot, în ordinea codurilor de donare. Validarea corectă a unităților de sânge. Informarea corectă a donatorilor în privința rezultatelor. Îndeplinirea criteriilor de validare a testelor de laborator.

Respectarea criteriilor de excludere (temporară/definitivă) a donatorilor. Interpretarea corectă a rezultatelor.

Descrierea riscului. Neconcordanță între numele donatorului și codul de bare. Validarea unei unități de sânge cu probleme. Substituire de persoană. Contaminarea microplacilor. Comunicare falsă a datelor de eliminare a donatorului. Criterii de validare incorecte.

Circumstanțele care favorizează apariția riscului. Etichetarea incorectă a eprubetelor pilot la recoltare. Înregistrarea greșită a rezultatelor. Neprezentarea C.I. la eliberarea rezultatelor. Defectarea aparaturii de laborator. Date insuficiente. Calibrare incorectă.

Responsabilul cu gestionarea riscului. Șef laborator + înlocuitor

Strategia adoptată pentru risc. Tratarea riscului

Instrumente de control intern. Verificare în sistem informațional. Reverificare în registrele probelor reactive. Verificare carnet donator și C.I./B.I. Revizie aparatură de laborator și calibrare pipete. Reverificarea datelor înainte de comunicare către fișier. Control intern.

Observatii. Se va evalua ori de câte ori apar modificări în compartiment

E6. PROVOCĂRI ÎN GESTIONAREA RISCURILOR ÎN ACTIVITATEA TRANSFUZIONALĂ DE SPITAL.

A. M. Dobrota

Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Constanța

Introducere: Tratamentul transfuzional rămâne încă o indicație fără alternativă în numeroase situații clinice. Chiar și în cazul existenței unor alternative terapeutice, medicii prescriptori optează încă în exces pentru componentele sanguine. În ciuda tuturor măsurilor de creștere a securității transfuzionale, rămâne un risc rezidual imposibil de redus la zero până în prezent, unanim recunoscut de specialiștii în domeniu, aparent ignorat de utilizatori și necunoscut de pacienți. Indicațiile în exces de tratament transfuzional adaugă riscuri suplimentare pentru pacient, parțial previzibile. Atât medicul curant, cât și pacientul, trebuie să își asume riscurile inerente și previzibile, fiecare în limita responsabilității sale față de actul terapeutic indicat, respectiv acceptat.

Material și metoda: Prezentarea își propune o analiză a riscurilor potențiale, inerente sau previzibile, ce pot apărea în cursul desfășurării activității transfuzionale la nivelul spitalului. Cunoașterea aprofundată a fiecărei etape din activitatea transfuzională de spital, atât organizatoric cât și ca act medical, permite, la o analiză critică, identificarea diverselor riscuri și potențiale măsuri pe prevenire/reducere a lor. Rolul esențial în promovarea

acestei atitudini responsabile revine Comisiei de transfuzie și hemovigilenta din spital, susținută de managementul spitalului. Deși importanța tratamentului transfuzional este recunoscută, la nivel declarativ, de numeroși clinicieni, se înregistrează în continuare o rezistență tacită față de asumarea rolului activ pe care acestia îl au, conform standardelor naționale, în asigurarea calității și securității administrării transfuziei, ceea ce conduce la transferarea întregii responsabilități medicale către asistentele „transfuzoare”.

Rezultate: În condițiile lipsei de diseminare a informației adecvate între UTS, Comisie de transfuzie și hemovigilenta și secții, ca și a unei atitudini pasive din partea medicilor curanți, majoritatea riscurilor previzibile sunt ignorate, negate sau neidentificate. Riscuri suplimentare sunt generate prin neimplicare și neasumare a responsabilității.

Concluzii: Riscurile tratamentului transfuzional trebuie cunoscute de medicul curant și aduse la cunoștința pacientului înainte de prescrierea acestui tratament, ca bază pentru o indicație terapeutică asumată. Cunoașterea riscurilor oferă oportunitatea eficientizării prin rationalizare a utilizării tratamentului transfuzional.

E7. INCIDENTELE POSIBILE ÎN CENTRUL DE TRANSFUZIE.

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

Centrul de Transfuzie Sanguină Ploiești

Introducere: Proverbul românesc: “Cine nu muncește nu greșește” este cât se poate de adevărat și în zilele noastre. Este unanim recunoscut faptul că în activitatea cotidiană, omul este supus greșelii.

Dorința de autoperfecționare a oricărei organizații, face ca în orice sistem de management al calității implementat, să fie inserată o procedură generală de înregistrare și rezolvare a erorilor / neconformităților, o procedură generală de întreprindere a acțiunilor preventive și corective. Observarea și analiza sistematică a erorilor / neconformităților într-o organizație, constientizarea tuturor activităților sensibile, a punctelor critice în cadrul proceselor, constientizarea erorilor care pot apărea în cadrul activității medicale zilnice, atenționarea personalului de execuție asupra greșelilor ce se pot produce într-un loc de muncă, determină în mod semnificativ reducerea numărului de erori / neconformități.

Material și metoda: Întreg personalul centrului de transfuzie are responsabilitatea de a semnaliza și înregistra incidentele aparute în activitatea zilnică. Prevenirea apariției unor incidente nedorite ca și prevenirea repetării lor, în activitatea CTS, cu înregistrarea și analizarea lor periodică în ședințe operative este o cale de perfecționare a muncii într-un centru de transfuzie, cu scopul final de creștere a securității transfuzionale. Au fost înregistrate începând din anul 2012 toate incidentele aparute în lanțul transfuzional, care au fost observate de către personalul de execuție sau de personalul de conducere. Acestea au fost analizate și remediate rapid, la momentul producerii sau analizate periodic, în funcție de impactul lor asupra activității, pentru a se evita repetarea lor.

Pot apărea incidente minore, fără impact asupra securității transfuzionale dar și pot să apară incidente majore care să afecteze calitatea produselor de sânge și deci securitatea transfuzională. În urma notării sistematice a unor incidente aparute în activitatea cotidiană, și în urma studierii proceselor în Centrul de Transfuzie Sanguină Ploiești, cu observarea tuturor punctelor critice, am realizat un opis de incidente nedorite, pe care dacă le studiem și le constientizăm ca fiind posibil să apară în anumite puncte, avem șanse mari să le evităm, să procedăm de așa manieră ca să nu se producă, și să asigurăm calitatea produselor de sânge.

Rezultate: Am identificat 97 incidente posibile care pot afecta calitatea produselor sanguine produse de un centru. Le-am clasificat pe sectoarele de activitate și le-am discutat împreună cu personalul pentru a încerca să lucrăm de așa manieră încât să le evităm.

Concluzii: Constientizarea faptului că se poate greși, identificarea punctelor critice din sistem face ca să lucrăm responsabil, luând toate măsurile pentru a evita producerea greșelilor ce pot afecta calitatea actului medical.

E8. NIVELUL DE INFORMARE AL PERSONALULUI MEDICAL DIN UNITĂȚILE SANITARE DIN BRAȘOV CU PRIVIRE LA HEMOVIGILENȚĂ.

C. Roșu, E. Savuly, L. Florea

CTS BRAȘOV

Introducere: Hemovigilența constă în detectarea, culegerea și analiza tuturor informațiilor cu privire la efectele nedorite și neașteptate legate de transfuzia sanguină.

În România, legislația privind implementarea sistemului de hemovigilență a fost adoptată în anul 2006. Astfel Ministerul Sănătății Publice a elaborat Normele privind organizarea sistemului de hemovigilență, de asigurare a trasabilității, precum și regulamentul privind sistemul de înregistrare și raportare în cazul apariției de incidente și reacții adverse legate de colecta și administrarea de sânge și de componente umane. Ulterior s-au adus o serie de modificări legislative, în conformitate cu legislația europeană.

Obiectivul propus: Aprecierea nivelului de informare al personalului medical implicat în aplicarea procedurilor de hemovigilență

Materiale și metode: Instrumentul cercetării pe care l-am utilizat a fost chestionarul. La întrebările chestionarului au răspuns 35 de cadre medicale cu studii diferite; personal angajat în unitățile de transfuzie sanguină din spitale (UTS), în secțiile clinice în care se utilizează tratament transfuzional și în CTS Brașov. Toate categoriile de personal menționate sunt implicate în aplicarea procedurilor de hemovigilență.

Rezultate: Rezultatele prelucrării chestionarului se expun în extenso în lucrare.

Concluzii: Deși toate categoriile de personal medical supuse analizei în urma chestionarului, posedă un anumit nivel de cunoștințe, se observă totuși o anumită diferențiere în funcție de specificul sectorului sanitar în care se aplică procedurile de hemovigilență. Nivelul de informare în domeniu, al celor implicați în rețeaua de hemovigilență trebuie îmbunătățit permanent. Alături de farmacovigilență, hemovigilența trebuie considerată parte componentă a vigilenței generale din domeniul sănătății.

E9. MENTINEREA DOCUMENTELOR CALITATII IN CENTRUL DE TRANSFUZIE SANGUINA BRASOV.

A. Munteanu

Centrul de Transfuzie Sanguina BRASOV

Introducere. Incadrându-se în cerințele legislației Uniunii Europene, CTS Brașov, ca fiecare din centrele de transfuzie sanguină din țară, a trebuit să-și realizeze și să mențină un sistem de calitate bazat pe buna practică de producție din Directiva 2003/94/CE și să respecte cerințele specificate în Directiva 2005/62/CE, transpuse la noi în Legea 282/2005.

Sistemul de calitate este de o importanță definitorie pentru a asigura calitatea și siguranța componentelor sanguine produse și livrate către spitale și pentru a asigura siguranța și satisfacția donatorilor. Trebuind să fie acoperite toate activitățile care influențează calitatea componentelor sanguine produse de CTS Brașov, a fost necesară crearea unor reguli, obiective și responsabilități bine definite și implementarea lor prin planificare, controlul calității, asigurarea și îmbunătățirea continuă a calității.

Metoda de lucru. Acest sistem a încercat în permanență să se asigure că, pe cât posibil, procesele care au loc în cadrul CTS Brașov sunt specificate în instrucțiuni corespunzătoare, ca sunt efectuate conform principiilor bune practici și ca respecta normativele în vigoare, interne și internaționale.

A fost numit, în cursul anului 2007, un reprezentant al managementului calității (RMC).

Acesta, împreună și cu alte persoane din CTS, a redactat Procedurile Standard de Operare (SOP) care descriu amănunțit activitatea pentru fiecare compartiment, Procedurile Generale (PG) care stabilesc reguli de conduită și activitate valabile pentru toată instituția, precum și toate celelalte documente interne ale calității. Toate documentele redactate au fost consemnate, anual, în Registrul de control al documentelor.

Sistemul de control al documentelor implică și revizuirea acestora, fie periodică, la un an, fie de necesitate, atunci când intervin modificări de proceduri de lucru datorate fie modificării de legislație, fie achiziționării unor noi echipamente. Astfel, în 2011, în Laboratorul de Biochimie a fost necesară modificarea tuturor SOP-urilor, datorită achiziționării analizorului Vitros de biochimie și a analizorului de hematologie.

În Laboratorul de Control al calității, de asemenea datorită achiziționării de echipamente noi (analizorul de hematologie, analizorul de bacteriologie BacT/ALERT 3D), au fost modificate complet procedurile de control, atât hematologic, cât și bacteriologic.

Permanent a apărut necesitatea redactării unor noi proceduri, datorită încercării de a îmbunătăți și diversifica metodele de testare a sangelui prelucrat, de exemplu în cadrul Laboratorului de Imuno-hematologie, unde s-au introdus noi tehnici de fenotipare extinsă a donatorilor.

RMC păstrează, în format electronic, toate documentele interne ale calității, registrele de control al calității, pe ani, evidențele revizuirilor, pe ani, precum și evidența arhivării documentelor.

De asemenea, se arhivează, în format electronic și pe hârtie, toate documentele calității care au ieșit din uz, pentru o perioadă de 15 ani, conform normativelor.

Concluzii. Acestea toate asigură o bună trasabilitate, conform cerințelor UE.

S-a încercat ca documentația să fie accesibilă tuturor (fiecare conține o listă de distribuție) și să fie redactată cât mai clar, în același timp respectându-se legile referitoare la protecția datelor.

Conducerea verifică permanent activitatea RMC, existând și o permanentă informare, consultare și cooperare, în ambele sensuri, ca mecanism de evaluare și îmbunătățire continuă. Acolo unde este cazul se aplică măsuri de remediere.

SECTIUNEA MEDICINA TRANSFUZIONALA

SESIUNE COMUNICARI

C1. DONAREA DE SANGE – DISPONIBILITATE SI IRESPONSABILITATE.

C. Ruxandu, F. Neagu, D. Gosa, M. Popa, I. Cristea

Centrul de Transfuzie Sanguina al Municipiului Bucuresti

„Sangele nu are substitut si la fiecare 3 secunde cineva are nevoie de sange.”

Conform legislatiei in domeniul transfuziei sanguine orice persoană cu vârsta între 18 și 65 ani, sanatoasa, fizic si psihic, si indeplinind anumite conditii privind starea fiziologica, in momentul donarii, este eligibila pentru a dona sange. Aparent, aceste conditii creeaza posibilitatea unei largi categorii de populatie de a face un gest unic pentru a contribui la redobandirea sanatatii sau salvarea vietii unui semen. In realitate, pentru fiecare tara ramane o adevarata provocare satisfacerea cerintelor constante de sange ale spitalelor print-o colecta stabila si suficienta de sange de la donatori sanatosi.

În Romania doar 1,7% din populație donează sânge, comparativ cu 10% în Danemarca, 9% în Anglia, 8% în Olanda, 6% în Germania, sau 4% în Ungaria. Astfel, în țara noastră se înregistrează un deficit major de sânge, donatorii asigurând doar 65% din totalul necesar. Intr-o campanie recenta, de Ziua Mondiala a Donatorului de Sange, fiind interviuati cu privire la motivele pentru care au donat sange, romanii au raspuns: 12% au făcut-o pentru beneficii materiale, 44% pentru cunoscuți, iar 44% s-au declarat „donatori din convingere”. Indiferent, insa, de motive, orice persoana care manifesta disponibilitatea de a dona sange si indeplineste conditiile mentionate, trebuie sa constientizeze ca acestea sunt doar conditii initiale, foarte importante, dar nu suficiente pentru a dobandi sau mentine calitatea de donator de sange. Aceasta presupune mult mai mult - calitati morale deosebite, responsabilitate si disponibilitate pentru urmare a anumitor proceduri in ziua donarii de sange, dar si pentru respectarea unor reguli stricte chiar in viata de zi cu zi.

Abateri de la conduita morala sau neglijarea obligatiilor legate de donare, de catre potentialii donatori, motivatii ascunse sau alte scopuri nedeclarate ale acestora, determina riscuri pentru sanatatea proprie sau pentru asigurarea calitatii si securitatii transfuzionale. In cadrul Centrului de transfuzie sanguina Bucuresti am identificat si astfel de cazuri, iar studiile de caz efectuate au demonstrat aparitia unor riscuri deosebite, ceea ce implica abordarea unor masuri concrete, punctual, dar si la nivelul intregului sistem transfuzional.

Este unanim recunoscut in prezent, prin experienta unor tari avansate, ca un rol crucial in asigurarea securitatii transfuzionale si in sustenabilitatea unui sistem transfuzional national il are promovarea donarii benevole si neremunerate 100%.

C2, POLITICA ACTUALA SI NOI STRATEGII IN PROMOVAREA DONARII DE SANGE

F. Neagu, C. Ruxandu, D. Gosa, M. Popa, I. Cristea

Centrul de Transfuzie Sanguina al Municipiului Bucuresti

In timp ce, unele tari au un sistem transfuzional bine echilibrat si bazat pe donarea de sange benevola si neremunerata 100%, altele, printre care si Romania, sunt dependente, in grade variate, de recrutarea donatorilor de sange din randul familiei, prietenilor sau persoanelor interesate de compensatii materiale. Deși majoritatea românilor știu că nu sunt suficienți donatori de sange in Romania, doar 1,7% din populație donează sânge. Lipsa timpului liber, teama de a se îmbolnăvi și lipsa unui spațiu adecvat recoltării sunt principalele motive invocate de românii care nu donează sânge.

Practicarea transfuziei sanguine moderne a fost fondata pe principiile donarii voluntare, anonimatul donatorului si primitivului, benevolatul donatorului si absenta oricarui profit din partea unitatilor implicate in serviciile de transfuzie sanguina.

„Sangele este o resursa nationala; donarea de sange este un act voluntar, benevol si neremunerat.”, se stipuleaza in legislatia romaneasca. Aceeasi lege prevede pentru refacerea echilibrului biologic postdonare, alocarea unor tichete de masa donatorilor, pentru achizitionarea de alimente si bauturi nealcoolice, fapt ce determina perceptia existentei unor beneficii materiale in urma donarii de sange. Provocarea in acest caz, pentru Romania, ramane crearea unui cadru pentru promovarea donarii benevole de sange si atragerea

donatorilor de sange neremunerati 100%, conditie primordiala pentru o colecta de sange stabila si securizata, pentru un sistem transfuzional national sustenabil.

Organizatia Mondiala a Sanatatii si Crucea Rosie Internationala au elaborat un cadru global cu scopul declarat al introducerii donarii benevole in fiecare tara din lume, cadru care stabileste masuri privind politica nationala, la nivel de sistem medical, dar si in particular la nivel de sistem transfuzional. In concordanta cu aceste recomandari si cadrul legislativ romanesc, la nivelul Centrului de transfuzie sanguina Bucuresti au fost initiate si elaborate noi strategii in promovarea donarii de sange si recrutarea donatorilor.

S-a dovedit cu certitudine si este de necontestat, ca sistemul transfuzional este o parte importanta a sistemului medical national, cand acest sistem transfuzional este eficient si echilibrat structurat, iar baza construirii lui o reprezinta extinderea donarii benevole si neremunerate 100%.

C3. EVALUAREA VIREMIEI HIV, HCV, HBV LA DONATORII DE SANGE SEROPOZITIVI; IMPACTULASUPRASTRATEGIILORDE TRIERE PRIN NATADONARILORDE SANGE.

A. Necula, A. Popescu

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

Background: Tehnicile de amplificare a acizilor nucleici (NAT) au fost introduse treptat in intreaga lume, complementar testarii serologice, pentru reducerea riscului rezidual de ITT (Infectii Transmise prin Transfuzie) datorat ferestrei serologice negative sau infectiilor cronice „silentioase”. Sisteme de testare triplex sau duplex sunt actualmente disponibile si testarea se face fie pe DI (donare individuala) fie pe minipool-uri (MP) de 6 pana la 96 donari, in acord cu politicile nationale. In zone cu conditii epidemiologice diverse au fost raportate rezultate variate obtinute cu NAT pe cazuri pozitive cu serologie negativa si cu serologie confirmata, evidentiind diferente importante in detectia cazurilor de fereastră negativa si a celor de infectie oculta. In Romania, trierea donarilor de sange se face exclusiv prin metode serologice si detectia a unor donari viremice negative serologic indica necesitatea introducerii NAT. Prevalentele locale si evaluarea nivelului viremiei la donatorii seropozitivi contribuie la stabilirea marimii pool-ului pentru NAT. Prezintam aici rezultatele testarii prin NAT a donarilor confirmate serologic.

Methods: Probe de plasma provenite de la donari confirmate anti- HIV(201), anti-HCV(408) si HbsAg(366) au fost extrase cu EZ1 DSP Virus Kit (Qiagen) si amplificate cu Arthus HIV, HCV si HBV PCR kits (Qiagen) pentru cuantificarea viremiei. LODs95% pentru teste sunt de 67, 34 si respectiv 3.8 IU/ml. Toate probele au fost confirmate serologic cu Inno-Lia Score (Innogenetics) pentru HIV si HCV, si printr-un test de confirmare pentru AgHBs, precum si anti-HBc, AgHBe si anti-Hbe pentru infectia cu HBV. Pentru HCV au fost testate probe pozitive cu profil serologic complet (316) si probe slab pozitive (92) cu reactivitati fata de doua antigene virale diferite.

Results: HIV-1: 198/201 au avut ARN detectabil in domeniul log 1.7-7.4, cu exceptia unui caz detectabil in mod repetat sub limita de cuantificare LOD 95%. 91.9% din viremii au fost peste log 3.0 si 8.6% au fost peste log 6.0, cumuland 41.2% din cazurile cu infectie recenta. 3 cazuri seropozitive nu au fost detectate de NAT, fie datorita limitelor testului, fie apartenentei la asa numita categorie de „elite controllers”. HCV: Intre cazurile pozitive 71% (223/316) au fost detectate, rezultat comparabil cu cele raportate in tarile europene, cu 97.3% viremii plecand de la log 3.0, si 31.4% peste log 6.0. Numai 4.9% au fost sub log 3.0 si un caz repetabil detectat sub LOD 95%. Pentru cazurile cu profil serologic slab pozitiv s-au detectat numai 8/92. HBV: 90.2% din probe au fost detectate, numai 33.3% avand viremii peste log 3.0, si 11% fiind repetabil detectate sub LOD 95%. 184/330 (55.8%) cazuri au prezentat viremii intre LOD 95% si log 3.0, caracteristice pentru purtatorii asimptomatici, in contrast cu 44/47 cazuri cu viremii peste log 6.0 care au fost pozitive si pentru AgHbe.

Conclusions: Prevalentele locale pentru virusuri transmisibile prin sange si detectia prin NAT in ultimii doi ani a unor donari de „fereastră negativa” pozitive pentru HIV si HCV indica faptul ca reducerea suplimentara a riscului rezidual de ITT se poate face numai prin introducerea NAT pentru trierea donarilor impreuna cu imbunatatirea standardelor de selectie a donatorilor. Marimea adecvata a mini-pool-urilor trebuie determinata luand in considerare distributia viremiilor in randul donatorilor seropozitivi si impactul asupra procesului de validare a unitatilor de sange.

Pe de alta parte, infectii nereplicative, serologic pozitive cu HBV si HCV cu NAT negativ sunt frecvent raportate in intreaga lume, in special in randul donatorilor de sange, indicand faptul ca trierea serologica trebuie

menținută chiar în condițiile introducerii celor mai sensibile variante de NAT efectuate pe donare individuală.

C4. REZULTATE SEROLOGICE ATIPICE INTR-UN CAZ DE INFECȚIE CU VHB DE NOVO POST TRANSPLANT HEPATIC.

A. Necula*, M. Hoinarescu**

*Laboratorul Central de Referință pentru Virusurile Transmise prin Sange, Inst. National de Hematologie Transfuzională, București, România (LCR-VTS), **Centrul de Transfuzie al Municipiului București (CTSMB)

Introducere: Profilurile serologice care permit diagnosticul serologic al infecției acute sau cronice HVB sunt bine stabilite dar, ocazional, pot fi generate profiluri serologice atipice deoarece dinamica expresiei proteinelor virale și a anticorpilor corespunzători poate varia în cursul natural al infecției. Printre factorii care interacționează și pot fi implicați în generarea unor profiluri serologice neobisnuite sunt frecvent citați, infecția cu variante virale și/sau factorii legați de gazda (toleranta imună, răspunsul imun celular și imunosupresia). Prezentăm aici rezultatele serologice obținute într-un caz de infecție cu VHB post transplant hepatic la un pacient neexpus anterior la VHB.

Metoda: Patru probe de ser și plasma recoltate de la pacient pre transplant (1995-2012) au fost disponibile și au fost anterior negative pentru VHB și VHC. La 11(I) și 16(II) luni după transplant s-au recoltat probe de ser și plasma pentru testarea indicatorilor infecției cu CMV deoarece exista suspiciunea de infecție/reactivare CMV sau rejecție a greșei după creșterea ALT /AST, iar ulterior a fost intensificată terapia imunosupresoare. Au fost recoltate probe ulterioare la 18(III), 19(IV) și 21(V) luni după transplant. Probele pre-transplant și prima(I) proba post-transplant au fost inițial testate pentru AgHBs EIA (EnzymeImmunoAssay), anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anticorpi anti-CMV-IgM și IgG, și antibodies anti-EBV VCA-IgM and IgG. Pe proba (I) s-au determinat ADN CMV și EBV. Probele ulterioare au testat suplimentar pentru HBeAg, anti-HBe și ADN VHB.

Rezultate: Toate probele pre-transplant au fost negative pentru indicatorii infecțiilor cu VHB și VHC, și pozitive pentru anti-CMV-IgG, anti-EBV VCA-IgG și anti-EBV EBNA-IgG. Proba(I) a fost negativă în testele curente pentru AgHBs și anti-HBc și a avut aceleași profiluri serologice pentru CMV și EBV ca și probele anterioare. ADN CMV a fost negativ, dar s-a detectat o viremie EBV slabă (132 gEq/ml) ca posibil datorată reactivării EBV sub imunosupresie. Proba(II) a fost negativă în testul curent pentru AgHBs dar pozitivă pentru anti-HBc. Testarea suplimentară a determinat un nivel crescut de AgHBe, ADN VHB (log c=7.42 IU/ml), AgHBs (1.0 IU/ml) într-un test CLIA cantitativ și un rezultat slab pozitiv într-un test EIA AgHBs alternativ. Testarea retrospectivă a probei(I) a arătat valori mai scăzute ale AgHBe și AgHBs CLIA (0.31 IU/ml), reactivități în jurul pragului EIA AgHBs alternativă și valori ridicate ale viremiei HBV (log c=6.36 IU/ml), specifice infecției acute cu VHB. Inițierea terapiei antivirale a condus la scăderea semnificativă a viremiei pe parcursul următoarelor patru luni, până la log c=1.36 IU/ml și la negativarea AgHBe și a AgHBs.

Concluzii: Am confirmat un caz de infecție VHB acută cu reactivități atipice în testele EIA utilizate în trierea curentă pentru AgHBs. Reactivitățile slabe sau lipsa detecției de către aceste teste, cu sensibilități demonstrate de <0.05 UI/ml, în ciuda unor viremii ridicate indică de obicei variante virale, generate de mutații la nivelul determinantului „a” al AgHBs care reprezintă chiar tinta testelor de triere pentru AgHBs. „Infecțiile oculte cu virus B”, caracterizate prin prezenta viremiei alături de anti-HBc și lipsa AgHBs detectabil, distincte de cazurile de „fereastră serologică negativă” sunt tot mai frecvent comunicate odată cu introducerea trierii prin NAT a donarilor de sange. Deoarece pentru cazul prezentat nu au putut fi determinați alți factori de risc în afara grefonului și a produselor sanguine administrate nu poate fi exclusă transmiterea prin transplant/transfuzie și este necesară investigarea donatorilor de sange implicați.

C5. VALOAREA DETERMINĂRILOR ANTICORPILOR ANTI-HLA ÎN TRANSPLANTUL DE CELULE STEM – STUDIU PRELIMINAR

R. Caisan, M. Dutescu, L. Ulea, O. Buturca, I. Popescu

Institutul National de Hematologie Transfuzională – Laboratorul HLA

Introducere: Unul din factorii majori care contribuie la succesul transplantului de celule stem este buna compatibilitate, de 10/10, dintre primitor și donator. Numărul pacienților care au primit transplant de celule stem cu incompatibilitate HLA a crescut semnificativ, incluzând donatori neînruditi.

Studiile recente au sugerat că prezenta anticorpilor specifici anti HLA (DSA) la pacienți este asociată cu eșecul

greței în transplantul de măduvă cu mismatch HLA.

Scopul: Studiul prezent a vrut să demonstreze dacă este necesar să avem propria strategie națională pentru determinarea anticorpilor anti HLA la pacienții care au avut un mismatch HLA în cadrul transplantului de celule stem. Dacă pacienții au anticorpi pozitivi este bine să evităm donatorii care posedă tinta antigenică a anticorpilor HLA.

Cazuistica: Autorii prezintă patru cazuri ale unor pacienți cu leucemie acută care aștepta transplant de celule stem de la donatori neînruditi. Toate cazurile au avut un mismatch HLA de clasă I între donatori și primitori. Serul pacienților a fost analizat pentru detectarea anticorpilor anti HLA de clasă I utilizând tehnologia Luminex, incluzând mix de bile și bile HLA de clasă I.

Concluzii: Rezultatele au demonstrat că toate serurile pacienților primitori nu au prezentat anticorpi specifici (DSA) împotriva mismatchului donatorului. Autorii discută posibilul impact al anticorpilor specifici HLA în serul pacienților.

Studiile viitoare vor încerca să stabilească valoarea acestor anticorpi, ca un test de rutină înaintea transplantului.

C6. IMPORTANTA DETERMINĂRII CORECTE A GRUPEI DE SÂNGE.

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

Centrul de Transfuzie Sanguină Ploiești

Introducere: La peste 100 de ani de la descoperirea grupelor sanguine, de importantă capitală pentru practica transfuzională, de către Karl Landsteiner, efectuarea corectă a grupajului sanguin rămâne încă o problemă de mare actualitate.

Material și metoda: Prezentare de caz. Pacienta de 64 ani se internează 20.09, în spitalul S.M. pentru: stare generală alterată, astenie și fatigabilitate, paloare marcată, fără sindrom hemoragiar, și fără organomegalie. Examenele paraclinice arată: sindrom inflamator important, pancitopenie severă, hiperglicemie, hipersideremie. Pe frotiul de sânge periferic se decelează cu greu, din cauza leucopeniei severe, câțiva blasti. Valori biologice: Hb -5,1 g/dl, leucocite -1870/mm³, trombocite -49.000/mm³, VSH -150 mm/1h, bilirubina -1 mg/dl, Fe -309 mg/dl, uree -35 mg/dl, creatinina -0,6 mg/dl, ALT-42 U/l, AST-31 U/l, GGT-88 U/l, proteine totale -6,6 mg/dl, frotiul sanguin arată: Eritrocite în fisicuri, formula leucocitară: B1 3%, S 50%, E 2%, Lf 43%, Mo 2%, Ebl 4/100 elemente, grup de sânge AB+.

După consult medicul decide administrarea unui tratament cu vitamine și cu masă eritrocitară pentru corectarea anemiei. Se administrează 4 CER.UA de grup AB+. Starea pacientei nu se ameliorează, anemia se corectează, având în observație diagnosticul de Leucemie acută, pacienta este transferată după 10 zile de spitalizare la Spitalul Fundeni pentru continuarea investigațiilor.

În data de 23.10. pacienta se reinternează în Spitalul J.N. cu Diagnosticul Mielom multiplu, anemie severă. După evaluare clinică și biologică, datorită anemiei constatate se decide administrarea de masă eritrocitară. Se efectuează grupa și Rh-ul și se constată că pacienta este B+. Se administrează 2 CER.UA B+ în pofida faptului că pacienta afirmă că are grup sanguin AB+, deoarece ca a primit la spitalizarea anterioară, masă eritrocitară de grup AB+. Analizând cererile de sânge am constatat că pacienta a primit 9 CERUA B+ în spitalul J.N, corectarea anemiei pacientei fiind un deziderat major.

Rezultate: La investigație retrospectivă am constatat că în prima internare în spitalul S.M, în UTS, efectuarea grupajului sanguin a fost incorectă. Asistentă din UTS a efectuat grupajul sanguin doar prin metoda Beth Vincent, care a arătat grupa AB+, datorită poliaglutinării, cauzate de mielom, personalul din UTS considerând că determinarea grupe de sânge doar prin metoda Beth Vincent este suficientă. În discuțiile ulterioare, am constatat că nu a fost interpretat faptul că pacienta a intrat în spital cu Hb 5,1 g/dl și că a fost externată cu aceeași valoare în pofida celor 4 unități de masă eritrocitară primite pe parcursul celor 10 zile de internare. Faptul că hematiile erau dispuse în fisicuri, la examenul frotiului sanguin, nu a determinat reevaluarea grupe sanguine. Primitorul nu a prezentat o simptomatologie zgomotoasă și transfuzia incompatibilă nu a fost diagnosticată și nu a lăsat urmări grave.

Concluzie: Efectuarea corectă a grupajului sanguin rămâne încă un deziderat pentru multe din unitățile de transfuzie din spitale. Pregătirea asistentilor care lucrează în UTS-uri este primul pas în realizarea unei depline securități transfuzionale, punctul de pornire în asigurarea securității transfuzionale constituindu-l pregătirea medicilor coordonatori de UTS.

C7. IMPORTANTA DETERMINARII ANTIGENELOR ERITROCITARE A1 SI A2 IN CENTRELE DE TRANSFUZIE SI IN UNITATILE DE TRANSFUZIE DIN SPITALE.

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

Centrul de Transfuzie Sanguina Ploiesti

Introducere: Natura chimica a antigenelor eritrocitare ABH a constituit o preocupare a imunologiei de la descoperirea grupelor sanguine, dar a fost elucidata de abia intre 1960 - 1975. Descoperite de mult, cele doua structuri antigenice diferite A1 si A2, cu mare aplicabilitate in practica transfuzionala, nu au inca prioritatea cuvenita in studiul grupelor sanguine.

Material si metoda: Avand in vedere aceste date, am incercat sa identificam existenta subgrupelor A1, A2, A1B si A2B in populatia donatorilor din CTS Ploiesti, si sa etichetam ca atare unitatile de sange.

Pe o perioada de 3 luni, la un numar de 1736 donatori de grup A au fost identificati 1479 donatori cu grupa A1, si 297 donatori cu grupa A2, (procentual A2 fiind 17%, din toti donatorii A sau in alt mod de calcul, A2 reprezinta 20% din A1). La 2 donatori au fost identificati anticorpi anti A1.

La 320 donatori de grup AB, 66 au fost A2B, (20%). La 2 donatori A2B au fost identificati anticorpi anti A1. Produsele de sange au fost etichetate ca atare, plasma pungilor A2 si A2B cu anticorpi anti A1 a fost rebutata. In urma determinarii sistematice a subgrupelor A1 si A2 am constatat ca ne incadram ca proportie, intre subgrupa A1 si A2 in datele descrise in literatura de specialitate de pana la 20%.

Utilitatea demersului nostru ar fi deplina daca si in unitatile de transfuzie din spitale s-ar face si identificarea celor doua antigene si pacientilor primitori.

Prezentare caz: Pacient de 57 ani, cu varice esofagiene si cu hemoragii gastrice in antecedente, internat pentru hemoragie digestiva suprioara, cu hemoglobina 6,5g/dl, necesita administrare de masa eritrocitara. Medicul prescriptor indica transfuzie cu 2 CER.UA izgrup, izoRh. Probele pretransfuzionale pentru stabilirea grupajului sanguin se efectueaza atat, in laboratorul spitalului cat si in unitatea de transfuzie sanguina. In laborator si in UTS apare aceeaasi dificultate de grupaj sanguin prin neconcordanța între proba globulara si cea serica, iar proba se trimite spre elucidare la CTS.

La CTS se efectueaza grupajul sanguin prin metoda Beth Vincent si prin metoda Simonin, folosind hematii test O, A1, A2, B. Eritrocitele pacientului nu aglutineaza cu reactiv anti A1. Concluzionam ca este o grupa A2 cu anti A1. Se trimit 2 CER.UA de grup A2 compatibile, care sunt transfuzate fara probleme. Din istoricul transfuzional al pacientului, aflam ca a primit in internari anterioare, masa eritrocitara A, de 3 ori in ultimii doi ani. Banuim ca 80% din unitati au fost de grup A1 si au imunizat primitorul.

Concluzie : Consideram recomandabila cercetarea sistematica in CTS-uri a antigenelor A1 si A2, dar si in UTS-uri unde primitorii A2 sau A2B pot fi imunizati prin transfuzie de masa eritrocitara A1 sau A1B. Este importanta efectuarea probei serice atat in CTS cat si in UTS-uri cu eritrocite O, A1, A2, B, pentru identificarea eventualilor anticorpi anti-A1, si cresterea securitatii transfuzionale.

C8. HAPLOTIPRAR CDE CU TRANSMITERE FAMILIALA.

S. Sirian, D. Vuculescu

Bucuresti

Introducere: Sistemul Rh este unul dintre cele mai complexe sisteme umane de grup sanguin. Antigenele Rh sunt codificate de un locus RH complex situat pe bratul scurt al cromozomului 1. Conform teoriei Fisher-Race, transmiterea genetica a caracterelor Rh se face in bloc, printr-un set de cate 3 gene strans legate. Mai recent, teoria Tippett, validata si de genetica moleculara, arata ca locusul RH al genomului uman consta in 2 gene hemoloage, strans legate, gena RHD si gena RHCE. Pentru interpretarea serologica a datelor obtinute, mai luata in considerare este teoria Fisher-Race. Cele 3 perechi de gene transmise in bloc, constituie 8 haplotipuri, din a caror combinatie rezulta 36 de genotipuri diferite.

Scop: Testari imunoserologice intreprinse la 6 membri ai unei familii pentru a demonstra transmitia genetica a haplotipului CDE.

Material, metode: Subiectul, barbat adult caucazian, testat in vederea donarii de sange tintita, pentru sotia sa. Identitatea de grup 0AB, sistemele Kk, MN, Ss, Pp, absenta de anticorpi iregulari antieritrocitari, la ambii soti. La fenotiparea, Rh, sotia prezinta fenotipul CcDee (frecventa 32%) sotul CCDEe (frecventa 0,2%).

Pentru stabilirea genotipului, s-au testat parintii si descendentii subiectului. Haplotipul rar CDE a fost prezent la

tatal subiectului, la subiect si la unul din fiii acestuia, precum si fenotipul CCDEe.

Concluzii: Haplotipul CDE este un haplotip rar (frecventa sub 1% la caucazieni), rezultat din crossing-over-ul factorilor C si D din haplotipurile cu frecventa mare (haplotipuri de grad I).

In cazul studiat s-a evidentiat transmiterea acestui haplotip de-a lungul a 3 generatii din familie (bunic, tata si un nepot). Fenotipul Rh CCDEe are frecventa in jur de 0,20% la caucazieni, prezenta lui radicaand probleme in cazul transfuziilor la respectivii purtatori.

C9. STUDIU COMPARATIV ASUPRA DEPISTARII ANTICORPILOR IREGULARI PE MICROPLACI (DIAGAST) SI CASETE (DIAMED / ORTHOBIOVUE) IN CTSMB.

A.Zagrean

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

Obiective: Scopul acestui studiu a fost sa monitorizeze si sa compare diferite tehnici de evidentiare a anticorpilor iregulari cu semnificatie clinica.

Materiale/Metode: Echipamente: analizatorul automat Qwalys (Diagast), Sistemul Ortho BioVue , Sistemul Dia Med

Scrimingul de anticorpi pe Qwalys:

S-a utilizat TCI avind la baza metoda hemaglutinarii in microplaca prin Erythrocytes Magnetised Technology (brevet Diagast) folosind microplaci pretratate cu antiglobulina umana anti IgG si NanoLys (ce creeaza o bariera de densitate intre ser si AHG) cit si Hema Screen (panel de celule magnetizate)

Scrimingul de anticorpi pe casete:

S-a folosit Testul enzimatic prin micrometoda hemaglutinarii in coloana (casete cu microbile Ortho BioVue si casete cu gel Dia Med) cit si paneluri specifice tratate enzimatic . Metoda se bazeaza pe retinerea aglutinatelor pe suprafata suportului

Pentru compararea datelor centralizate anual s-au utilizat arhivele de date cit si sistemul informatic.

Rezultate: Au fost procesate 45 716 probe in decursul anului 2013 din care 21,82% au fost depistate DAI pozitive

Dupa identificare 45,04 % anticorpi anti Rh, 24,78 % alte sisteme, 30,18 % neidentificati

Concluzii: Pentru asigurarea securitatii transfuzionale se recomanda utilizarea atat a testului Coombs cit si a celui enzimatic in depistarea anticorpilor iregulari.

C10. STATUSUL IMUNOLOGIC AL PACIENTILOR POLITRANSFUZATI CE AU PRIMIT TRANSFUZII DE SANGE DIN SPITALUL MUNICIPAL HATEG.

V. Halmagi, C.Bichis, D.Horvat

CTS Deva-Hunedoara

Introducere

Securitatea transfuziei

Inainte de a decide suportul transfuzional al unui pacient trebuie cercetate antecedentele transfuzionale si obtinerea dosarului transfuzional anterior(statusului imunologic al pacientului).

Inainte de a transfuza un produs sanguin este imperativ de a verifica:

- Concordanta intre identitatea bolnavului de pe eticheta produsului si identificarea bolnavului transfuzat
- Compatibilitate imunologica a produsului
- Data si ora de pe eticheta produsului si respectarea lor
- Integritatea ambalajului (pungii)
- Aspectul produsului (culoare) iar pentru concentratele de globule rosii si aspecte legate de coagulare si hemoliza
- Nici un alt produs (medicament sau solutie) nu trebuie introdus in punca cu produsul sanguin.

Scop, material si metoda: Daca bolnavul este cunoscut ca politransfuzat se va preleva inainte de transfuzie testul R.A.I. (si eventual Ac Anti-HLA) si vom transfuza concentrate de globule rosii izogrup. Testul de compatibilitate dintre eritrocitele donatorului si serul primitivului trebuie sa se efectueze in toate cazurile cu prezenta de anticorpi antieritrocitari iregulari la pacientii care pot dezvolta hemoliza, dar si in toate cazurile in care un pacient urmeaza a fi transfuzat.

În lucrare am făcut un studiu asupra statusului imunologic al mai multor pacienți transfuzati, unii dintre ei politransfuzati, din Spitalul Municipal Hateg.

Concluzii: Transfuzia alogenă este una dintre cele mai uzuale proceduri de salvare a vieții. Ea reprezintă însă o terapie periculoasă pentru că se asociază cu complicații severe, unele letale. Cele mai severe și cele mai frecvente reacții transfuzionale sunt cele imunologice.

Ele sunt declanșate de incompatibilitatea în diverse sisteme de grup sanguin. Astfel, ele pot să apară împotriva eritrocitelor (hemoliza intravasculară sau extravasculară), leucocitelor, trombocitelor, imunoglobulinelor (Ig) sau altor antigene plasmatic. De aceea, transfuzia se face sub un control riguros biologic și al compatibilității imunologice.

C11. CAZURI CLINICE DE IMPAS TRANSFUZIONAL REZOLVATE LA NIVELUL CTSJ HUNEDOARADEVA.

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

* - CTS Deva, ** - CTS Hunedoara

Introducere

- Noțiunea de impas transfuzional se referă la :
 - - riscul de a se ajunge la un status refractar la transfuzia de sânge ceea ce face actul terapeutic ineficace sau la
 - - apariția unei reacții posttransfuzionale ce poate avea chiar consecințe grave pentru pacient.
 - Este o situație rară, dar nu excepțională fiind întâlnită frecvent la politransfuzati, gravide multipare sau bolnavi cu anumite patologii.
 - Dacă cauza principală este de ordin imuno hematologic, complexitatea acestui fenomen vine din faptul că este foarte greu să găsim, apoi, un produs sanguin labil compatibil cu primitorul din punct de vedere imunologic.
- Scop, material și metode: Gestiunea riscului de impas transfuzional

Interfața între medicul prescriptor, medicul responsabil de la UTS, precum și cel de la CTS (Centru de Transfuzie Sanguină) este fundamentală în gestionarea riscului de impas transfuzional. Gestiunea specifică a riscului de impas transfuzional se referă strict la pacientul ce necesită terapie transfuzională la un moment dat. Trebuie să urmărim continuu pacientul începând de la indicația corectă a componentului sanguin labil.

În lucrare am descris 3 cazuri de impas transfuzional rezolvate la nivelul centrului nostru de transfuzie.

Impasul transfuzional poate fi generat de mai multe situații

- a) anemia hemolitică autoimună
- b) o grupă sanguină rară
- c) situațiile de imunizare complexă
- d) pacienți cu deficit de imunoglobuline
- e) pacienți cu boli maligne

Concluzii: Transfuzia în AHAI poate pune probleme datorită faptului că prezența autoanticorpilor serici liberi sau la suprafața hematiilor interferează cu realizarea testelor pretransfuzionale de rutină cum ar fi: depistarea anticorpilor anti eritrocitari, fenotipajul extins, testul de compatibilitate directă și astfel trebuie să efectuăm teste suplimentare pentru a putea transfuza bolnavul.

Principalul risc transfuzional în anemia hemolitică autoimună, mai ales în cea cu autoanticorpi la cald, este potențiala mascare a alloanticorpilor de interes transfuzional de către autoanticorpi, aceștia din urmă recunoscând cel mai adesea un antigen eritocitar de frecvență crescută.

C12. COMPATIBILITATEA TRANSFUZIONALA ÎN ALOIMUNIZARI MULTIPLE ANTIERITROCITARE.

S. Sirian*, D. Vuculescu*, J. Zamfir**

*București, **Spt. Urgenta Floreasca, București

Introducere. Aloimunizarile anti eritrocitare posttransfuzionale sunt dependente de statusul imunologic al primitorului, de imunogenicitatea antigenului anti eritocitar cât și de numărul și frecvența unitatilor transfuzate. În cazul transfuziilor cronice, pe perioade lungi de timp, apar frecvent aloimunizări anti eritrocitare multiple, comparativ cu situația transfuziilor unice masive sau a unui număr limitat de transfuzii pentru o anumită situație,

unde aloimunizarile multiple sunt mai puțin frecvente. Existența aloimunizarilor multiple la pacienții cu program transfuzional cronic complica foarte mult selecția de sânge compatibil, solicitând utilizarea variatelor tehnici și metode pentru testarea unui număr din ce în ce mai mare de donatori, din care se selectează un număr din ce în ce mai mic de unități compatibile.

Scop: Prezentarea tehnicilor și metodelor imunologice utilizate pentru selecția de sânge compatibil în cazul unor aloimunizări multiple antieritrocitare.

Reactivi, metode, tehnici: Reactivi pentru teste de hemaglutinare în fază lichidă și în coloană (Ortho, Diamed, Scangel), tehnici de hemaglutinare în fază lichidă și în coloană, la temperatura camerei, la +40°C și la 37°C, în mediu salin, cu enzime (papaină, bromelina, ficină) și cu ser antiglobulinic.

Cazuistica: Pacienți cu afecțiuni diverse, în program transfuzional cronic, de lungă durată, prezentând aloimunizări multiple ca de ex. anti c + Cw + s + Cob, anti Jka + Lu a, anti S + Kpa, anti E + Fyb + Leb, s.a. Se prezintă tehnicile de stabilire a specificității și semnificației clinice a anticorpilor respectivi și proporția unităților compatibile selectate în fiecare situație.

Concluzii: Prezența aloimunizarilor antieritrocitare la pacienți politrasfuzati cronic reclamă utilizarea a variate tehnici și metode de testare, atât pe esantioanele de sânge ale primitorilor cât și pe un număr din ce în ce mai mare de donatori, numărul unităților compatibile scăzând însă pe măsura ce se dezvoltă un nou aloanticorp pe parcursul programului transfuzional.

C13. SELECTIA DE SANGE COMPATIBIL INTR-UN CAZ DE ANEMIE HEMOLITICA AUTOIMUNA.

L. Groza, M. Hanta*, N. Dinita*, F. Dumitriu*, S. Sirian***

Cts Focsani, **București

Introducere: Anemia Hemolitică Autoimună (AHAI) este o afecțiune dobândită datorită hiperhemolizei acute indusă de autoanticorpi antieritrocitari. În funcție de tipul autoanticorpilor, AHAI poate fi de tip "la cald" "la rece" sau "mixtă". În crizele acute de hemoliză, singura terapie care asigură supraviețuirea bolnavului este transfuzia de eritrocite. Datorită faptului că autoanticorpii au o largă specificitate (de ex. a⁺e⁺, a⁺I⁺), unitățile de sânge compatibile necesare sunt foarte dificil de selectat.

Scopul: Expunerea etapelor parcurse, a metodelor și tehnicilor utilizate pentru selecția de sânge într-un caz de AHAI.

Material, metode: S-au utilizat tehnici și reactivi de hemaglutinare în fază lichidă și în coloană (Ortho-BioVue), la temperatură de +40°C, +220°C, +370°C, în mediu salin, cu enzime (bromelina, ficină) și cu ser antiglobulinic.

Caz: Pacient 84 de ani cu anemie acută (Hb 6,5 g%). La testările de rutină pentru fenotipare 0AB, RhK se constată poliglutinabilitatea; TCD polispecific pozitiv; anticorpi antieritrocitari prezenți.

Se recurge la metoda spălării eritrocitelor cu SF la diverse temperaturi, la diluții, absorbții, titrare aglutinine la rece.

Rezultat, concluzii: Pacient de grupă 0, fenotip cadeekk, TCD anti C3d, prezenta de aglutinine la rece titru 1/1024.

Pentru selecția și sânge compatibil izogrup, izofenotip RhK, se preîncalzește serul (la 37°C) și se utilizează în diluție de 1/4 în SF. Se selectează unitățile cu cea mai fină aglutinare prin TCI și la rece și se indică încălzirea sangelui înainte de transfuzie și menținerea pacientului în ambianța de 22-24°C pe timpul transfuziei.

C14. REGIMURI TRANSFUZIONALE IN TALASEMIA MAJORA- EXPERIENTA INHT.

F. Vladareanu, D. Voicu, L. Nitu, C. Calota, I. Constantinescu

Institutul National de Hematologie Transfuzionala

Introducere: Tratamentul de bază în talasemia majoră este reprezentat de transfuzii sanguine regulate pe toată durata vieții în paralel cu terapia chelatoare de fier. Schemele transfuzionale actuale pentru talasemia majoră au ca principal obiectiv supresia adecvată a hiperactivității măduvei osoase. Există astfel: 1) regimul de supertransfuzie cu menținerea Hb pretransfuzională la peste 11g/dl, 2) regimul de hipertransfuzie cu Hb pretransfuzională la valori peste 10g/dl și 3) regimul de transfuzie moderată cu valori între 9 și 10g/dl.

Scop : Analiza rezultatelor regimului transfuzional aplicat pentru pacienții cu talasemie majoră aflați în

evidenta INHT.

Cazuistica : In evidenta INHT exista un numar de 100 pacienti cu β talasemie majora, cu varste intre 4 si 46 ani, aflati in regim transfuzional cronic la intervale de 2-5 saptamani. Practica noastra presupune transfuzarea de concentrate eritrocitare deleucocitate(filtrare pre-stocaj) fenotipate extins RhD-Kell, inainte de fiecare transfuzie efectuandu-se probe cross-match si screening de noi anticorpi iregulari.

Majoritatea pacientilor se afla in regim de transfuzie moderata, cu mentinerea Hb pretransfuzionale la valori peste 9g/dl; acesta permitand o crestere si o dezvoltare normala a organismului, desfasurarea unor activitati fizice obisnuite si supreseaza adecvat activitatea maduvei hematogene. Exista insa si un numar de pacienti (20-30%) care au mai degraba un regim de subtransfuzie cu Hb pretransfuzionale medii in jur de 8g/dl.

Concluzii: Regimul transfuzional optim este acela care poate corecta anemia severa, care supreseaza eritropoeiza ineficienta si care minimizeaza acumularile posttransfuzionale de fier.

Terapia transfuzionala sustinuta, cu mentinerea valorilor Hb pretransfuzionale peste 9g/dl , alaturi de cea chelatoare ajustata nevoilor fiecarui pacient, au dus la o crestere semnificativa a calitatii vietii si a duratei acesteia pentru talasemia majora.

C15. ROLUL PARAMETRIILOR CENTRIFUGĂRII ASUPRA CALITĂȚII CONCENTRATELOR PLACHETARE.

O.Coban*, M.Dobreanu*, A. Balan, A.Olteanu****

*Institutul National de Hematologie Transfuzionala, **Centrul de Transfuzie Sanguina al Municipiului Bucuresti

Obiective: Calitatea concentratelor plachetare joacă un rol important în eficiența terapiei transfuzionale. Ca urmare, acest studiu urmărește evaluarea calității concentratelor plachetare obținute din plasma bogată în plachete. Au fost monitorizați următorii parametri de calitate ai concentratelor plachetare: volumul componentului sanguin, numărul de plachete, numărul de leucocite; parametrii de centrifugare au fost: vitezele de centrifugare, timp, temperatura, vitezele de accelerare și decelerare. De asemenea a fost determinat și randamentul de recuperare al plachetelor în produsul final.

Material și metoda: Studiul a avut o durată de 6 luni., timp în care au fost evaluate 396 de unități sanguine recoltate la CTS-București. Au fost recoltați 450 ml sânge în pungi triple cu 63 mL anticogulant CPDA-1. Pentru procesare s-au utilizat centrifugi Jouan KR 4.22 și KRi, eșantioanele au fost testate pe analizorul hematologic Nihon Cell-Dyn. Parametrii centrifugilor au fost modificați permanent în funcție de rezultatele obținute la controlul parametrilor hematologici ai concentratelor plachetare și a produselor intermediare, în vederea identificării parametrilor optimi de centrifugare.

Rezultate:

Dintre parametrii hematologici de calitate urmăriți, numărul total de plachete și gradul de recuperare al plachetelor au fost influențate în special de parametrii primei centrifugări, care trebuie să fie suficient de blândă pentru ca marea majoritate a trombocitelor să rămână suspendate în plasmă. A doua centrifugare a fost în toate cazurile suficient de energetică pentru o sedimentarea eficientă a plachetelor, astfel încât a jucat un rol mai mic în obținerea unei concentrații optime de trombocite. Gradul de celularitate al plasmei rezultate, fiind cu mult sub intervalul de etalonare al analizorului hematologic, este doar orientativ, o evaluare exactă putându-se efectua doar cu un flowcitometru.

Valorile obținute pentru numărul total de plachete/unit de concentrat plachetar au fost prelucrate statistic calculându-se valorile medii și deviațiile standard.

Concluzii:

- Parametrii de centrifugare au importanță majoră în obținerea unui concentrat plachetar de calitate în care numărul de plachete să asigure eficiența terapeutică a produsului.
- Obținerea unor concentrate plachetare de calitate presupune monitorizarea permanentă a parametrilor de centrifugare descriși.
- Efectele modificării unuia sau mai multor parametri se determină prin controlul numărului de elemente din: sângele total, concentratele eritrocitare, plasma bogată în plachete, concentratul plachetar și plasma.

C16. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ TALASEMIEI MAJORE.**F. Vladareanu*, C. Teleianu**, D. Voicu*, L. Nitu*, C. Calota*, I. Constantinescu***

*Institutul National de Hematologie Transfuzionala, **INRMFB- Ambulator Cardiologie

Deși calitatea vieții pacienților cu talasemie majoră și durata acesteia s-au îmbunătățit spectaculos în ultimii ani, complicațiile cardiace reprezintă încă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. Hipertensiunea pulmonară pare să fie o complicație relativ comună pacienților cu talasemie majoră, monitorizarea echocardiografică evidențiind valori crescute ale presiunii sistolice pulmonare. Cauzele hipertensiunii pulmonare nu sunt întotdeauna cunoscute, cei mai importanți factori declanșatori fiind cei asociați talasemiei: hipoxia cronică, hemoliza accentuată, depozitele de fier din ficat, cord și plămân, tendința crescută de microtromboze, precum și splenectomia.

Evaluările anuale cardiologice efectuate pacienților cu talasemie majoră au evidențiat mai multe cazuri cu diferite grade de hipertensiune pulmonară, două dintre ele severe, simptomatice prin scăderea toleranței la efort, dispnee la eforturi mici, usoare edeme gambiere. Ambele pacienți au vârsta peste 40 ani, asociază hepatită cronică cu virus C, osteoporoză secundară, hipogonadism, splenectomie și colecistectomie, precum și un istoric transfuzional inconstant, cu perioade lungi de timp fără transfuzii sanguine.

Pentru unul din cazuri s-a realizat confirmarea diagnosticului prin cateterism cardiac și s-a inițiat tratamentul vasodilatator specific cu sildenafil, alături de terapia anticoagulantă orală, care sunt până în prezent bine tolerate. Celălalt caz este în curs de confirmare a diagnosticului, iar pentru ambele pacienți s-a decis intensificarea ritmului transfuzional la regimul de hipertransfuzie, concomitent cu o terapie chelatoare susținută.

C17. SINDROMUL ANEMIC ÎN AFECȚIUNI TIROIDIENE.**I. Constantinescu, D. Voicu, F. Vladareanu**

Institutul National de Hematologie Transfuzionala

Scopul lucrării: studierea incidentei sindromului anemic în afecțiuni tiroidiene, precum și stabilirea diferitor tipuri etiologice de anemie întâlnite în acest tip de afecțiune.

Material și metoda : au fost studiați 24 de pacienți care s-au prezentat la Laboratorul de Diagnostic Hematologic al Institutului National de Hematologie Transfuzionala în decursul unui an calendaristic (intervalul iulie 2013 – iulie 2014), pacienți care fuseseră anterior investigați în diverse servicii de endocrinologie și diagnosticați cu diferite afecțiuni tiroidiene.

La acești pacienți am urmărit : valorile Hb., Ht., indicii eritrocitari (MCV), aspectul frotiului de sange periferic, valorile sideremiei și ale vitaminemiei B12, testul Coombs direct și indirect.

Rezultate: Pacienții studiați aveau vârste cuprinse între 29 și 82 de ani, majoritatea fiind de sex feminin (doar 2 pacienți de sex masculin) ; jumătate din cazuri erau deja diagnosticate cu tiroidită cronică autoimună, cu valori crescute ale ATPO (valori oscilând de la ușor crescute până la valori imense) ; restul cazurilor cuprind : hipotiroidii, hipertiroidii, boala Basedow, gusa toxică polinodulară, gusa micronodulară cu normofuncție. Suferința tiroidiană a precedat cu 1 până la 30 de ani instalarea sindromului anemic. O parte din pacienți erau în tratament cu Eutirox la prezentarea în serviciul nostru.

Anemia a fost ușoară în cea mai mare parte din cazuri (Hb > 10 g/dl la 19 cazuri din cei 24 pacienți), moderată în 3 cazuri (Hb = 8-9 g/dl) și severă doar în 2 cazuri (Hb = 6-7 g/dl).

În majoritatea cazurilor, (17 din cele 24 cazuri), anemia avea caracter macrocitar (MCV – între 95 fl. și 125 fl.) cu frotiu sugestiv al sangelui periferic : macrocitoză ușoară, poikilocitoză, policromatofilie, uneori hipersegmentare granulocitară ; 14 cazuri au prezentat valori scăzute ale vitaminemiei B12 (valori între 83 – 161 pg/ml) ; mentionăm ca au fost și cazuri cu frotiu sugestiv dar cu valori normale ale vitaminemiei B12, la care s-a decis monitorizarea valorilor vitaminemiei B12 la fiecare 2 ani. Ca modificări hematologice adiționale am remarcat : sideropenie (6 cazuri), modificări sugerând mielodisplazie (2 cazuri), modificări autoimune (AHAI – 2 cazuri) 2 cazuri au asociat leucopenie și alte 3 cazuri – trombocitopenie. Ca și co-morbidități mentionăm 2 cazuri de boala celiacă, 2 de sferocitoză ereditară și 1 caz de psoriazis.

Concluzii :

1. Asocierea patologică tiroidiană-anemie este net predominantă la sexul feminin, fiind afectate toate grupele de vârstă
2. de cele mai multe ori, afectarea tiroidiană precede instalarea sindromului anemic

3. Cel mai frecvent este vorba de anemie macrocitar-megaloblastica prin deficit de vitamina B12.
4. La pacienti cu afectiuni tiroidiene este necesara monitorizarea periodica a vitaminei B12 serice.

C18. VALOAREA TESTARII MOLECULARE INTR-UN CAZ DE ANEMIE HIPERSIDEREMICA – EXPERIENTA UNUI SINGUR CENTRU.

M. Dutescu, R. Caisan, L. Ulea, O. Buturca, I. Popescu, F. Vladareanu

Institutul National de Hematologie Transfuzionala – Bucuresti

Este unanim recunoscut faptul ca diagnosticarea anemiilor poate fi inselatoare si dificila in unele cazuri. Un diagnostic exact si corect constituie insa un element crucial pentru tratamentul si monitorizarea pacientilor. In ultimii ani au fost descrise detaliat modificarile moleculare si genetice ale unor sindroame anemice, o gama foarte variata de mutatii putand fi intalnita in fiecare tip de boala genetica mostenita.

Prezentare ce caz : barbat, 39 ani, diagnosticat in 1983 cu talasemie minora la noi la institut cu Hb F > 10-11%, fara nici o transfuzie pana in prezent. Dupa diagnosticare nu a mai facut nici un control pana de curand cand a facut o colica biliara pentru care s-a internat la gastroenterologie. Parametrii clinici si de laborator ca: paloare, icter, hepatosplenomegalie, Hb 9g/dl si feritina 1700 ng/ml., au ridicat suspiciunea de hemocromatoza. Testele DNA pentru 11 din cele mai frecvente mutatii pentru hemocromatoza au fost negative. Consultul hematologic a ridicat suspiciunea de talaemie intermedia. Au fost investigate, prin tehnica de biologie moleculara, 22 din cele mai frecvente mutatii pentru β Talasemie, specifice zonei mediteraneene. Testarea a aratat dubla heterozigotie: -101[C>T] si Codon 8[-AA]

In INHT, principalele unelte de diagnostic au fost, timp de mai multi ani, combinatia clasica de electroforeza de hemoglobina si frotiu sanguin. Incepand cu 2009 a fost introdusa metoda de biologie moleculara. In opinia noastra, metodele clasice raman de baza pentru diagnosticul de rutina, dar biologia moleculara permite clarificarea cazurilor ambigue si dificile.

C19. VARIATIA VALORILOR TROMBOCITELOR LA DONATORII DE CONCENTRAT TROMBOCITAR CU DONARI REPETATE PRIN AFEREZA.

E. Negoita

C.T.S.M.B

Introducere: Numarul de trombocite al donatorilor de concentrat trombocitar prin afereza poate varia de la o donare la alta, permitind sau nu selectia acestora pentru o noua donare .

Scop : Studiul variatiei numaratoriei de trombocite de la o donare la alta la donatorii de concentrat trombocitar cu donari multiple, succesive prin afereza.

Material și metoda: S-a studiat un lot de 163 de donatori de concentrat trombocitar care au donat la un interval de 30 de zile intre donari, intr-o perioada de 1 an la C.T.S.M.B, cu aparatul Haemonetics MCS +.

Rezultate: S-a constatat ca din 163 de donatori, 103 (63%) au prezentat scaderea numarului de trombocite si 60 dintre acestia (37%) au prezentat cresterea numarului de trombocite la urmatoarea donare.

Numaratoarea de trombocite a scazut cu valori cuprinse intre 1 000/ μ L si 170 000/ μ L si a crescut cu valori intre 1 000/ μ L si 100 000/ μ L.

La donatorii cu peste 5 donari succesive s-a inregistrat fata de valoarea initiala de la prima donare scaderea numarului de trombocite in 67% din cazuri si cresterea acestora in 33%, cu valori cuprinse intre 3 000 / μ L si 100 000 / μ L .

Concluzii: La donatorii de concentrat trombocitar prin afereza se constata la un interval de 30 de zile de la prima donare scaderea numarului de trombocite in aproximativ 60 % din cazuri si cresterea acestora in 30%, tendinta ce se pastreaza si dupa mai mult de 5 donari succesive prin afereza.

C20. COLABORAREA CENTRU DE TRANSFUZIE - MEDIC CURANT: SURSA DE PLUSVALOARE IN ASIGURAREA UNUI TRATAMENT TRANSFUZIONAL PERSONALIZAT.

A. M. Dobrota*, T. Adam, A. Apostol, L. Tuta**

*Centrul Regional de Transfuzie Sanguina Constanta, **Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta

Introducere: Efectul tratamentului transfuzional este influentat direct atat de corectitudinea prescriptiei, adaptata la pacient, cat si de calitatea componentelor sanguine administrate. Diferenta intre o prescriptie bazata pe indicatia generica a unui component sanguin si cea bazata pe o analiza a profilului pacientului (varsta, patologie, istoric, fenotip antigenic, prognostic, etc.) marcheaza trecerea la medicina transfuzionala moderna. Diversitatea componentelor sanguine disponibile medicilor pentru a practica o medicina transfuzionala personalizata este conditionata insa de dezvoltarea serviciilor oferite de centrele de transfuzie, in corelatie cu specificul si dezvoltarea serviciilor medicale din regiune. De abilitatile manageriale si orientarea celor doua tipuri de institutii: spital si centru de transfuzie – catre interesele pacientilor depinde realizarea unei interfete clinice – platforma de colaborare specialist medicina transfuzionala – coordonator UTS – medic curant, menita sa creasca sansa pacientilor la un tratament personalizat. Compromiterea acestei sanse si inducerea unor riscuri generate de lipsa tratamentului adecvat pot fi evitate prin construirea unei colaborari directe, pe principii de respect si etica profesionala, intre specialistul centrului de transfuzii si medicul curant, pentru identificarea solutiilor terapeutice optime.

Material si metoda: Prezentarea aduce in discutie necesitatea dezvoltarii colaborarii intre medicii curanti si centrele de transfuzie, astfel incat sa se valorizeze investitia din sistemul de transfuzie printr-o crestere a calitatii tratamentului transfuzional, dpdv al practicii de spital.

Solutiile propuse sunt exemplificate cu experienta din ultimii 15 ani din jud. Constanta. Colaborarea cu cativa colegi clinicieni a facut posibila asigurarea unui tratament personalizat pentru pacientii cu indicatii de transfuzii iterative, pacienti cu transplant renal, sugari, copii si adulti cu hemopatii maligne, etc.

Rezultate: Dupa o informare sustinuta cu privire la capacitatea de raspuns a CRTS Cta la nevoile transfuzionale complexe ale diferitelor categorii de pacienti, au fost stabilite colaborari cu cativa medici clinicieni din sectiile oncopediatrie, hematologie, nefrologie, ceea ce a permis administrarea unui tratament transfuzional modern, personalizat, pacientilor selectati. In timp, s-a dezvoltat o baza de date cu profilul antigenic al pacientilor cu indicatie de transfuzii iterative, ceea ce a facut posibila recoltarea in avans a unor componente sanguine cu particularitatile indicate, administrarea lor in timp util si reducerea riscului transfuzional.

Concluzii: Centrele de transfuzie din Romania au in prezent potentialul de a raspunde nevoilor complexe transfuzionale ale diferitelor categorii de pacienti. Feedback-ul transmis de medicii curanti este esential pentru evaluarea capacitatii de raspuns, a eficacitatii produselor furnizate si a nevoilor de dezvoltare.

C21. ROLUL ECHIPEI MANAGERIALE IN ASIGURAREA CALITATII SI SECURITATII TRANSFUZIONALE LA NIVELUL UNUI SPITAL PRIVAT: CONCLUZII DUPA 5 ANI DE ACTIVITATE.

Alina Mirella Dobrota*, Ion Marius Rusa**

*Centrul Regional de Transfuzii Sanguine Constanta

**Spital Euromaterna Constanta

Introducere: Integrarea in Uniunea Europeana a impus adoptarea unui set de legi si norme care reglementeaza activitatea transfuzionala la nivelul centrului de transfuzie si al spitalului, incepand cu anul 2006. Desi masuri similare au fost aplicate inca din 1972, cu trecerea generatiilor cunostintele de specialitate si practicile corecte au disparut la nivelul multor spitale, inregistrandu-se o rezistenta considerabila in respectarea si implementarea actualelor norme.

Material si metoda: Lucrarea prezinta experienta unui spital privat monospecialitate- obstetrica ginecologie, in proiectarea planului de management, organizarea si implementarea standardelor specifice domeniului transfuziei sanguine la nivelul spitalului. Initial abordata ca o formalitate fara importanta, sub influenta mentalitatii de angajat intr-o institutie publica, asigurarea conformitatii spitalului cu cerintele legale s-a dovedit o provocare a carei importanta a fost recunoscuta in timp..

Rezultate: Rigurozitatea impusa de autoritatile locale si de centrul de transfuzii in aplicarea normelor la nivelul primului spital privat din regiune ca o preconditie pentru inceperea activitatii, a condus in timp la crearea unui model de organizare, dotare, formare profesionala si colaborare in practicarea unei transfuzii moderne. Experienta acumulata a convins echipa manageriala ca si in activitatea transfuzionala investitia in calitate este o necesitate iar masurile proactive permit reducerea riscului transfuzional : la 5 ani de activitate, a fost initiat un proces complex de revizuire si elaborare a unei documentatii personalizate, cu implicarea intregii echipe, cu scopul de a integra intr-un concept unitar diversele activitati reglementate de norme specifice . Ca o consecinta fireasca, a fost solicitat si organizat primul program de formare a medicilor clinicieni in domeniul transfuziei sanguine

Concluzii: Experienta prezentata scoate in evidenta aspecte reale din practica de spital, marcate de riscul de a transfera practici incorecte perpetuate in spitalele publice la nivelul sistemului privat de sanatate. Asocierea unei atitudini suportive, dar ferme la nivelul autoritatilor de sanatate publica si a centrelor de transfuzie cu o abordare responsabila a managementului spitalelor private constituie solutia pentru un serviciu transfuzional de calitate.

SESIUNE ASISTENTE MEDICALE

A1. ADMINISTRAREA DE VELCADE IN TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU -ADMINISTRAREA SUBCUTANATA.

As. Nedelcu Elena, As. Berbece Liliana

Spitalul Militar Central "Carol Davila" - Bucuresti Oncologie/Hematologie

1. Ce este Velcade si pentru ce se utilizeaza?

Velcade contine substanta activa denumita bortezomib, un asa numit "inhibitor proteozomal". Proteozomii au un rol important in controlarea functiei si cresterii celulelor. Interferand cu functia lor, bortezomib poate distruge celulele canceroase.

Velcade este utilizat pentru tratamentul mielomului multiplu (un tip de cancer al maduvei osoase) la pacientii cu varsta peste 18 ani.

2. Forma de prezentare - disponibil sub forma de Velcade 3,5 mg pulbere pentru solutie injectabila intravenos sau subcutanat.

3. Attentionari si precautii

- Alergii la substanta activa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament;
- Afectiuni grave ale inimii si plamanilor;
- Numar scazut de globule rosii sau globule albe;
- Hemoragii si/sau un numar scazut de plachete sanguine;
- Diaree, constipatie, greata sau varsaturi;
- Afectiuni renale;
- Insuficienta hepatica moderata pana la severa;
- Parestezii si neuropatie;
- Hipertensiune si hipotensiune arteriala;
- Sarcina si alaptare.

4. Administrarea Velcade

Medicul va determina doza de Velcade in functie de inaltimea si greutatea pacientului (suprafata corporala).

Doza initiala uzuala de Velcade este de 1,3 mg/m² suprafata corporala de doua ori pe saptamana. Medicul poate sa schimbe doza si numarul total de cicluri de tratament, in functie de raspunsul pacientului la tratament, la aparitia anumitor reactii adverse si a afectiunilor de baza.

5. Mielom multiplu progresiv

Atunci cand Velcade este administrat singur, un ciclu de tratament consta intr-un total de 4 doze. Dozele se administreaza intravenos sau subcutanat in zilele 1, 4, 8 si 11, urmand o pauza de 10 zile fara tratament. Astfel durata unui ciclu de tratament este de 21 zile (3 saptamani). Se vor administra pana la 8 cicluri de tratament (24 de saptamani).

6. Mielom multiplu netratat anterior

Daca pacientul nu a fost tratat anterior pentru mielom, si nu intruneste criteriile pentru efectuarea unui transplant de celule stem sanguine, se va administra Velcade impreuna cu alte doua medicamente care contin melfalan si prednison. In acest caz, durata unui ciclu de tratament este de 42 de zile (6 saptamani). Se vor administra 9 cicluri de tratament (54 de saptamani).

7. Administrarea Velcade prin injectie subcutanata

Velcade este un medicament citotoxic. De aceea, se recomanda prudenta in timpul manipularii si prepararii. Se recomanda utilizarea echipamentului de protectie corespunzator acestor substante.

TEHNICA ASEPTICA TREBUIE STRICT RESPECTATA IN TIMPUL MANIPULARII MEDICAMENTULUI VELCADE.

Pregatirea flaconului de 3,5 mg: se adauga 1,4 ml ser fiziologic in flaconul care contine pulberea de Velcade. Concentratia solutiei rezultate va fi de 2,5 mg/ml.

Inainte de administrare se observa orice modificare de culoare sau particule in suspensie. Daca acestea sunt prezente, solutia trebuie aruncata.

- Se verifica doza corecta de injectare subcutanata = 2,5 mg/ml.

- Solutia reconstituita nu contine conservanti si trebuie utilizata imediat dupa preparare.
- Inainte administrare se confirma doza si concentratia din seringă.
- Injectarea se face subcutanat ,in unghi de 45-90°.
- Solutia reconstituita se administreaza subcutanat in coapse (dreapta sau stanga)sau in abdomen(parte dreapta sau stanga).
- Locurile de injectare trebuie schimbate pentru injectii succesive.
- Daca apare o reactie locala la locul injectarii dupa administrarea subcutanata a Velcade, fie se administreaza subcutanat o solutie cu concentratie mai mica de Velcade(1 mg/ml in loc de 2,5mg/ml), fie se recomanda comutarea la administrare intravenoasa.

8. Reactii adverse

Reacțiile adverse grave mai puțin frecvente raportate în timpul tratamentului cu VELCADE includ insuficiența cardiacă, sindromul de liză tumorală, hipertensiunea pulmonară, sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă, afecțiunile pulmonare infiltrative difuze acute și, rar, neuropatia vegetativă.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu VELCADE sunt greața, diareea, constipația, vărsăturile, fatigabilitatea, febra, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferică (inclusiv senzorială), cefaleea, parestezia, scăderea apetitului alimentar, dispneea, erupția cutanată tranzitorie, herpesul zoster și mialgia.

9. Concluzii

- Substanța activă din Velcade, bortezomibul, este un inhibitor proteozomal.
- Acesta inhibă proteozomul, un complex intracelular care descompune proteinele când nu mai sunt necesare.
- Atunci când proteinele din celulele canceroase, cum ar fi cele care controlează dezvoltarea celulelor, nu sunt descompuse, acestea sunt afectate și, în cele din urmă, mor.

A2. HEMOFILIA: CONSIDERAȚII PRACTICE ȘI OPȚIUNI ACTUALE DE MANAGEMENT.

Dr. Adriana Diaconu

Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, București

Hemofilia este o afecțiune hemoragică congenitală rară datorată deficitului de factor VIII (Hemofilia A) sau factor IX (Hemofilia B) de coagulare și care se manifestă prin episoade hemoragice spontane și prelungite, uneori amenințătoare de viață. Episoadele hemoragice repetate, cel mai frecvent localizate la nivelul articulațiilor și mușchilor, pot duce în timp la apariția complicațiilor invalidante.

Diagnosticul hemofiliei se bazează pe determinarea nivelului factorului de coagulare, pattern-ul hemoragic și istoricul familial. În funcție de nivelul de deficit al factorului de coagulare, hemofilia poate fi severă, moderată sau ușoară. Complicația frecventă pe termen lung a hemofiliei este afectarea permanentă a articulațiilor (artropatia hemofilicului) datorată episoadelor hemoragice repetate. Afectarea articulară poate fi întâlnită chiar și după perioade scurte de expunere la cantități mici de sange în articulație. Hemoragiile repetate musculare pot avea de asemenea efecte pe termen lung, cu afectare musculară și la nivelul nervilor cu potențial de apariție a contracturilor musculare.

Tratamentul hemofiliei este amplu și are ca scop preservarea stării de sănătate fizică și calitatea vieții pacienților. Obiectivul primar al tratamentului constă în prevenirea și tratarea episoadelor hemoragice. Tratamentul prompt al episoadelor hemoragice acute este esențial pentru reducerea complicațiilor pe termen lung.

Concentratele de factor VIII sau IX disponibile sunt fie derivate plasmatice, fie produse prin tehnologie recombinantă. Factorii recombinanți sunt clasificați în factori de prima, a doua sau a treia generație, în funcție de expunerea la proteinele de origine umană sau animală. De asemenea, produsele recombinante de factor VIII de coagulare sunt clasificate ca proteine cu lungime completă sau proteine cu domeniul B eliminat. Principalele probleme cu privire la terapia de substituție constau în posibilitatea de transmitere virală sau a prionilor și posibilitatea de dezvoltare a anticorpilor inhibitori. Factorii care cresc riscul de apariție al inhibitorilor sunt: severitatea hemofiliei, tipul mutației genetice, istoricul familial, vârsta la diagnostic și prima opțiune de tratament.

Educația pacientului este de asemenea un element cheie în tratamentul hemofiliei, nu doar pentru recunoașterea rapidă a episoadelor hemoragice dar și pentru a permite îmbunătățirea calității vieții prin înțelegerea bolii și a nevoii de tratament comprehensiv.

A3. GHIDURI ȘI PRINCIPII EUROPENE DE MANAGEMENT A PACIENȚILOR CU HEMOFILIE.**As. Livia Neacșu**

Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Colțea, București

Obiectivul primar al tratamentului în hemofilie constă în substituția adecvată a factorului de coagulare deficitar pentru a preveni sau a rezolva episoadele hemoragice acute. Dar managementul pacienților cu hemofilie este complex, necesitând o paletă foarte largă de servicii furnizate de echipe multidisciplinare de medici specialiști.

Managementul pacienților cu hemofilie este cel mai bine condus în centre comprehensive de tratament, cu îmbunătățirea stării de sănătate fizică, psiho-socială și calității vieții pacienților și cu scăderea morbidității și mortalității.

Consorțiul European de Hemofilie a elaborat cele zece Principii Europene de Management a Hemofiliei, principii susținute de țările membre UE, pentru îmbunătățirea tratamentului pacienților cu hemofilie în toate țările europene. Conform acestor principii, în fiecare țară trebuie să existe o organizație centrală pentru hemofilie și registru național al pacienților cu hemofilie, de asemenea trebuie să existe centre comprehensive și centre de tratament a hemofiliei iar medicii și reprezentanții pacienților trebuie să ia parte la deciziile naționale privind managementul hemofiliei împreună cu autoritățile decizionale. Pacienții cu hemofilie trebuie să aibă acces la concentrate de factori de coagulare sigure, eficiente și la un nivel optim de tratament, trebuie să se asigure accesul la tratamentul profilactic și tratamentul la domiciliu, să aibă acces la servicii specializate și de urgență și să se asigure accesul la tratamentul pentru managementul inhibitorilor. Programele educaționale și de cercetare sunt aspecte importante de viitor pentru a asigura un nivel la standarde înalte de tratament (Colvin 2008).

De asemenea, conform recomandărilor europene, consumul minim de factor VIII pentru fiecare țară trebuie să fie de 3 I.U. per capita; în România consumul de factor FVIII este 0.5 IU/capita (O'Mahony 2013).

În concluzie, pacienții cu hemofilie trebuie tratați în centre comprehensive cu acces la echipe multidisciplinare de medici specialiști asigurând astfel cel mai bun plan terapeutic pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

A4. MANAGEMENTUL HEMOFILIEI – O PROVOCARE ÎN CLINICA PRACTICĂ?**As. Lucica Adam**

Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, București

Hemofilia necesită un angajament pe termen lung la regimul de tratament. La pacienții și în familiile cu hemofilie, aderența la tratament este dificilă când un copil de vârstă mică trebuie tratat la fiecare 2 zile sau de 3 ori pe săptămână în cadrul regimului de tratament profilactic.

Dificultatea principală în ceea ce privește aderența la regimul profilactic de tratament la copiii de vârstă mică este accesul venos care reprezintă un aspect esențial în tratamentul hemofiliei. Conform Ghidului WFH, venele trebuie tratate cu grijă deoarece reprezintă linia vieții la pacienții cu hemofilie.

Accesul venos periferic este puternic încurajat de consensul de recomandare dacă venele sunt adecvate și copilul nu este de vârstă foarte mică. Majoritatea persoanelor folosesc acele fluturări în abordul venos periferic. Prin această metodă este folosit câte un ac la fiecare administrare care apoi este îndepărtat. Astfel, acul nu rămâne sub piele – scăzând în acest fel riscul de infecție și crescând libertatea de mișcare a pacientului.

Dispozitivele de acces venos trebuie evitate ori de câte ori este posibil dar pot fi necesare la anumiți copii. Infecția este complicația principală asociată cu dispozitivele de acces venos central (CVAD) și cauza cea mai frecventă de înlăturare a acestora. Tromboza este de asemenea o complicație a CVAD. Dispozitivele de acces venos central pot fi complexe și necesită un proces amplu de training. Există de asemenea riscul de rupere sau disfuncționalitate a dispozitivului. Datorită tuturor acestor motive, este recomandat ca CVAD să fie folosit doar când utilizarea accesului venos periferic nu este fezabilă și ca durată, trebuie folosit doar atât cât este nevoie din punct de vedere medical.

Medicamentele care afectează funcția trombocitară, în mod special acidul acetilsalicilic și medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene trebuie evitate.

Activitatea fizică trebuie încurajată pentru a susține starea fizică și dezvoltarea neuromusculară normală, cu o atenție deosebită acordată tonusului muscular.

În concluzie, accesul venos periferic trebuie preferat pentru administrarea terapiei de substituție la pacienții

cu hemofilie iar educația pacienților și familiei este de asemenea importantă pentru a crește aderența pacientului la tratament.

A5. INFIINTAREA REGISTRULUI DE DONATORI VOLUNTARI NEINRUDITI (RNDVCSH)- O SANSAPENTRU PACIENTII CE NECESITA UN ALLOTRANSPLANT.

As.Constantin Mihaela- Silvia, As.Toma Elena, As.Bostanaru Gina

Centrul pentru Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Preocupari in vederea infiintarii Registrului de Donatori au existat inca din Martie 2009 in sa recunosterea sa de Organizatiile Internationale de specialitate a avut loc in 2012- 2013.

Registrul Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice este instituția responsabilă cu coordonarea și supravegherea activităților de recrutare, testare și donare de celule stem hematopoietice de la donatori neînruți, conform standardelor Asociației Mondiale a Donatorilor de Măduvă.

Parteneri implicați in buna functionare a activitatii acestei institutii:

- Registrul de Donatori Voluntari Neiruditi -RNDVCSH
- Centrele donatorilor CSH (18)
- Laboratoare de testare HLA si markeri virali (6)
- Centre de prelevare CSH (3)
- Centre de transplant CSH (3)

Mod de functionare (activitati):

· coordonarea metodologică a activităților de înscriere, testare și donare de celule stem hematopoietice de la donatori neînruți.

- crearea și gestionarea unei baze de date cu donatorii de celule stem hematopoietice.
- identificarea donatorilor compatibili de celule stem hematopoietice.
- interconectarea cu organisme similare internaționale.
- cercetare în domeniul transplantului de celule stem.

Misiunea RNDVCSH: de a identifica și asigura, la standarde internaționale, donatori voluntari de celule stem hematopoietice compatibili, neînruți, tuturor pacienților din România care au nevoie de un transplant de celule stem hematopoietice și pentru care nu există donatori voluntari compatibili înruți.

Cine poate fi donator: orice persoana cu varsta între 18- 45 ani cu o stare generala buna se poate inscrie pentru a fi donator voluntar.

Colaborarea RNDVCSH- Departament Transplant Medular Fundeni: Odata cu infiintarea Registrului de Donatori Voluntari de Celule Stem sansele pacientilor care nu aveau un donator compatibil in familie au crescut.

- 2013-2014 pacienti transplantati cu donator neinruditi – 19 (adulti 14 ,copii 5)

Concluzii: Infiintarea Registrului de Donatori Voluntari a adus un beneficiu foarte mare atat pacientilor care necesitau un transplant de celule stem si nu aveau un donator compatibil dar totodata si celor ce simteau nevoia sa ajute o persoana aflata in dificultate in sa nu exista un cadru legal care sa mijlocesca aceasta actiune.

A6. SUPORTUL TRANSFUZIONAL LA COPIII TRANSPLANTATI.

As.Cocos Teodora, As.Lica Doinita

Centrul pentru Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

1 .Definitie: Transfuzia- transferare de sânge integral sau componente sanguine de la o persoană (donator) la alta persoana (primitor)

2. Componente sanguine necesare la pacientii transplantati:

Celulele rosii din sange (eritrocite)

Celulele rosii din sange sunt folosite pentru a îmbunătăți oxigenarea în tesuturi si corectarea anemiei, fara a provoca o crestere semnificativă a volumului de sânge.

In general, atunci când este administrat unui pacient, nivelul hemoglobinei este mai mic de 7 g / dl Un pacient poate avea nevoie de o transfuzie de eritrocite în : aplazie medulara,pancitopenie. La copil se tine cont de greutatea corporala. (10ml/ kg corp)

Administrarea de trombocite:

Ajuta la prevenirea unei hemoragii severe.

Celulele plachetare sunt administrate când numărul de trombocite este sub 20.000 de celule / mm³. Transfuzia de trombocite poate fi administrată profilactic dacă numărul este mai mic de 50000 celule / mm³ la pacienții cu tulburări vasculare, tumori, sepsis sau alte infecții.

- Numărul de trombocite normal este între 150.000 - 300.000.
- Plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat
- Plasma proaspăt congelată este porțiunea de fluid limpede din sânge care rămâne atunci când celulele roșii sunt eliminate din sânge integral.

- Este indicat după TCSH în următoarele situații: VOD în urma tratamentului cu Busulfan, în CID severă etc.

Tranfuzia de granulocite: pot fi utilizate pentru a trata pacienții care sunt grav neutropenici sau un număr de neutrofile mai mic 500x10⁹ și cu infecții confirmate în special cele cauzate de organisme gram-negative, care nu răspund la antibiotice.

3. Obiectivele transfuziei:

- Reglarea volumului de sânge circulant.
- Îmbunătățirea capacității de a transporta oxigenul.
- Corectarea tulburărilor de hemostază - minimizarea sangerării.
- Corectarea tulburărilor de coagulare și / sau înlocuirea proteinelor plasmatiche.

4. Reacții adverse:

reacție hemolitică: febră, eritem facial, dureri musculare, dispnee, hipotensiune;

reacții anafilactice: prurit, urticarie, tulburări respiratorii asmatoide, șoc;

5. Măsurile terapeutice: Oprirea transfuziei, menținerea liniei venoase cu soluție salină, evaluarea stării pacientului și semnelor vitale, anunțarea medicului. În funcție de gravitate medicul indică medicația de urgență.

6. Concluzie: În România există o mare preocupare pentru mobilizarea unui număr cât mai mare de donatori.

Este foarte important ca produsele de sânge folosite la pacienții neutropenici să fie de leucocitate și iradiate pentru a preveni transmiterea unei infecții virale sau bacteriene.

A7. ÎNGRIJIREA TEGUMENTELOR ȘI MUCOASELOR PACIENȚILOR NEUTROPENICI.

As. Dumitra Macoveanu, As. Nusi Stanciu, As. Constantin Mihaela- Silvia

Centrul pentru Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

Neutropenia este o afecțiune care se caracterizează printr-o scădere a numărului de neutrofile din circulația sanguină. Neutropenia afectează capacitatea corpului de a lupta împotriva infecțiilor.

Infecții:

- dovedite microbiologic

- probabile (criterii clinice, imagistice, fungi / bacterii izolate într-o singură hemocultură). Riscul de infecție bacteriană este asociat severității și duratei neutropeniei.

- posibile (febră de origine necunoscută, din sepsis) – asociere cu alte disfuncții de organe

Inflamarea mucoasei cavității bucale

Mucozitele pot fi: edem, eritem, atrofie și ulceratii la nivelul cavității bucale. Inflamarea mucoasei cavității bucale reprezintă unul dintre mai puternicele efecte secundare ale chimioterapiei în doză mare. Mucozita determină durere, restricția aportului oral, iar în cazuri severe necesitatea nutriției parentale și analgezicelor narcotice.

Procedura de transplant medular presupune o etapă în tratamentul pacientului hematologic, în care neutropenia reprezintă una din perioadele cele mai dificile iar prevenirea infecțiilor reprezintă un pas important.

Este necesară supravegherea portajului microbial prin recoltarea la internare și săptămânal a produselor patologice pentru examene bacteriologice sau de izolare a fungilor, a altor germeni posibil implicați (ex. BK urina, sputa).

Examen paraclinice: Hemograma cu formula leucocitară, VSH, CRP, Culturi: -urocultura, coprocultura, exudate (nazale, faringean, auriculare, perianal) secreție de cateter (la nevoie), hemocultura, Radiografie torace

Infecții bacteriene și virale

Manifestări clinice- febră, elemente de foliculită, infecții urinare cu disurie, fistule anale mucozita bucală, infecție CVC, fungice

Măsurile de prevenire:

- la internare, investigare amănunțită pentru depistarea și tratarea unei eventuale infecții.

- administrarea preventivă de medicație p.o antifungică, antivirală și antibacteriană.

- efectuarea gargarei cu solutie de bicarbonat 14% alternativ cu apa de gura
- Baneocin X 2/ zi unguent pentru protejarea regiunii perianale
- Dus zilnic, cu sapun cu betadina primele 7 zile
- Spalaturi bucale zilnic de 6-7 ori/zi alternativ cu bicarbonat de sodiu 14%
- Daca mucozita este de gradele I si gr. II – Caphosol- deoarece contine Lidocaina si GelX Oral Spray
- Pentru mucozita cu sangerari linguale se recomanda pe langa antialgic general (Morfina sau Tramal) Rp care contine: 500 ml Ser Fiziologic+ Vit C 2 f+ Acid Tranexamic f 2
- Infectii stafilococice cutanate- Betadina si unguent Fucidine aplicate local
- Inflamarea la locul de inserare CVC- Tamponare cu Betadina si Baneocin pulbere.

CONCLUZII

Este extrem de important si chiar vital pentru pacient sa se intervina cu tratamentul adecvat, sa fie protejate tegumentele si tratata mucozita cat mai eficient si rapid posibil. In lipsa tratamentului, orice infectie poate pune in pericol viata pacientului. Totodata, controlul durerii reprezinta o prioritate, pentru ameliorarea calitatii vietii pacientului.

A8. ATITUDINEA TERAPEUTICA A ASISTENTULUI MEDICAL DE HEMATOLOGIE IN STOPUL CARDIORESPIRATOR.

As. Norica Ionescu

Departamentul Transplant Medular-Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Obiectivele acestei lucrari:

- transmiterea unor informatii cat mai precise si actualizate despre pasii pe care trebuie sa-i urmeze asistenta medicala in cazul de stop cardiorespirator, in sectia de hematologie.
- prezentarea unui protocol de lucru in cazul acestei urgente medicale.
- prezentarea semnelor si simptomelor care confirma instalarea acestei situatii de urgenta.

Definitie: Stop cardiorespirator - incetarea functiei cardiace si respiratorii. Daca disfunctia, fie cardiaca, fie respiratorie nu este remediata rapid, poate conduce la decedarea pacientului

Semne si simptome:

- scaderea progresiva a tensiunii arteriale,
- dificultati de respiratie,
- coloratia vanata (cianotica) a buzelor, varfului degetelor, lobului urechii,
- privire fixa, orientata in sus,
- batai neregulate ale inimii.

Semnele caracteristice stopului cardio- respirator deja instalat - situatie in care bolnavului trebuie sa i se acorde primul ajutor urgent sunt:

- pierderea constientei,
- absenta pulsului la arterele mari (carotida, femurala) si a zgomotelor cardiace,
- tensiunea arteriala nemasurabila,
- paloare urmata brusc de cianoza,
- cresterea diametrului pupilelor,
- scaderea tonusului muscular,

Lipsa interventiei de urgenta in astfel de cazuri (in primele 5-10 minute), prin resuscitare, duce la decesul bolnavului.

Masurile de urgenta aplicate in sectia de hematologie :

- strigati dupa ajutor
- asezati pacientului in decubit dorsal
- se incearca deschiderea cailor aeriene superioare prin hiperextensia capului si ridicarea barbiei
- se introduce o pipa Guedel, pentru fixarea mandibulei
- se incepe masajul cardiac: se pozitioneaza mainile in centrul toracelui victimei, se comprimă sternul aproximativ 4-5 cm, frecvența compresiilor: 100/min (30 compresii toracice la 2 respiratii)
- se monitorizeaza pacientul (ECG, TA, AV, R, SPO₂)
- se recolteaza avl (EAB) – pentru determinarea echilibrului acido-bazic)
- pregatim medicatia de urgenta: adrenalina, atropine, amidarona, NaCl, KCl, Ca.
- pregatim materiale pentru intubatie (la nevoie)

Concluzii: Victimele unui stop cardio-respirator au nevoie de manevre de resuscitare în cel mai scurt timp posibil. Resuscitarea asigură un debit cardiac mic dar esențial către inimă și creier de aceea trebuie să acționăm în timp util cu promptitudine.

A9. TRANSPLANTUL MEDULAR, ETAPA ÎN TRATAMENTUL PACIENTILOR CU LAL. STUDIU DE CAZ.

As.Tudor Georgeta, As.Constantin Mihaela- Silvia

Centrul pentru Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București

Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) reprezintă procedura terapeutică destinată să restabilească funcția hematopoietică și imună la pacienții cu diverse boli dobândite/moștenite, maligne/nemaligne.

Transplantul de celule stem hematopoietice este un act medical prin care sunt transferate celule stem hematopoietice sănătoase de la un donator la un pacient.

Există 2 tipuri de proceduri: autotransplant și allotransplant.

Autotransplantul: -procedura prin care celulele stem se obțin de la pacient și se conservă la temperaturi foarte joase (crioprezervare) cu DMSO, înainte de terapia mieloablative.

Allotransplantul: procedura în care celulele stem hematopoietice (CSH) sunt obținute de la o persoană sănătoasă înrudită sau neînrudită.

Sursa de Celule Stem Hematopoietice: măduva osoasă, sânge periferic (CSP), cordon ombilical.

Allotransplantul de Celule Stem Hematopoietice: este procedura prin care se administrează unui pacient denumit receptor, celule hematopoietice de la un donator sănătos perfect compatibil HLA, după terapia mieloablative, în intenția de a repopula sau înlocui hematopoieza receptorului.

Tipuri de allotransplant (în funcție de donator):

- **Syngeneic** dacă donatorul și receptorul sunt gemeni monozigoti
- **Allotransplant identic familial** ruda cu primitorul, compatibili HLA (frăți, surori)
- **Allotransplant haploidentic** dacă donatorul este ruda cu primitorul dar compatibilitatea este de ~50%
- **Allotransplant identic nonfamilial** dacă donatorul nu este ruda cu primitorul dar există compatibilitate HLA. Acest lucru este posibil și în România începând cu 2013, odată cu înființarea "Registrului Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem Hematopoietice"

Experiența noastră: Nr total transplanturi 2001-iulie 2014 -**610 total pacienți (Autotransplant 491, Allotransplant 119 (donator înrudit 100- donatori neînriditi 19))**

Studiu de caz: ML. pacienta, 18 ani la diagnosticarea cu LAL cu risc crescut în 2003. În 2004 internată în DTMO pentru Allogrefa genoidentică de celule stem periferice, condiționată prin iradiere corporală totală (DT 12 Gy) și Ciclofosfamidă (DT 120mg/kgc).

Evoluție după transplant: Nr de zile de spitalizare 60 zile, ieșire din aplazie zi +14, mucozită: grad III (zi -2+14), GVHD Acută: grad II ZI +16, osteoporoză post administrare cortizon (Dexa scor-3,3), insuficiență ovariană post-TBI, GVHD ficat zi +251. În prezent în remisiune completă, fără semne de GVHD fără modificări ale bilirubinei și transaminazelor.

Concluzie: Allotransplantul reprezintă o procedură complexă în care progresul se obține treptat. De aceea drumul spre vindecare este anevoios, uneori greu de parcurs însă nu imposibil.

Lupta cu aceste boli o ducem împreună în fiecare zi cu implicare, răbdare și profesionalism.

A10. RELATIONAREA PERSONALULUI MEDICAL CU DONATORUL DE SÂNGE - IMPACT ASUPRA DONARII DE SÂNGE.

As.F.Meliaca, As.E.Glogot, As.C.Nedelcu, As.L.Coman, As.N.Acatrinei

Centrul de Transfuzie Sanguină al Municipiului București

În centrul de transfuzie sanguină, chiar de la primul pas al circuitului, potențialul donator intră în contact cu asistentul medical care-i oferă consiliere, îndrumare și o informare medicală specializată, urmând ca pe tot parcursul acestui circuit să relationeze cu asistenții medicali de la diferite nivele - pentru efectuarea testelor predonare, pentru evaluarea parametrilor individuali, pentru recoltarea de sânge și, uneori, pentru aplicarea unor măsuri medicale de urgență, în cazul incidentelor postdonare.

Personalul medical din centrul de transfuzie sanguina , respectiv asistentul medical, asupra careia se concentreaza aceasta lucrare, stie ca profesia medicala trebuie exercitata cu rabdare, generozitate, pasiune, sinceritate, locul central in activitatea de ingrijire ocupandu-l persoana „ cu nevoi de ingrijire”, care trebuie inteleasa si acceptata “asa cum este”. In cazul activitatii noastre, expresia „asa cum este” capata o conotatie aparte, actul medical fiind adresat donatorului de sange. Acesta este o persoana sanatoasa, fizic si psihic, care poate avea varsta intre 18 si 65 ani, cu disponibilitatea declarata si asumata de a face un gest nobil , indiferent de motivele personale, respectiv de „a dona sange”. Confruntarea personalului medical , in acest caz, nu este cu temerile, angoasele si nevoile unui om bolnav care nu stie ce trebuie sa faca pentru a-si redobandi sanatatea , ci cu un om sanatos, in general, cu incredere in sine, hotarat si decis pentru a dona sange , uneori prea timid si nelinistit, alteori prea entuziast sau prea orgolios.

Aceasta diversitate de particularitati individuale fizice, psihice, de tipuri comportamentale si de personalitate, de categorie sociala, etnie, nivel de cultura sau apartenenta religioasa reprezinta o adevarata provocare pentru asistentul medical care are datoria de a stabili o relatie de incredere si respect reciproc cu donatorul de sange pentru atingerea unui scop comun - donarea de sange in conditii de confort si securitate pentru donator si obtinerea unitatii de sange care sa indeplineasca normele de calitate si securitate transfuzionala. In concluzie, paleta donatorilor de sânge este una dintre cele mai colorate, de aceea și relationarea personalului medical trebuie sa fie adaptata in functie de individ si particularitatile acestuia.

Comunicarea personalului medical cu donatorul trebuie sa fie in concordanta cu starea psihica si fizica a fiecarui individ , cu posibilitatile lui de intelegere si asociata cu elemente de sprijin pentru a influenta pozitiv finalizarea cu succes a donarii de sange. Adesea, atitudinea noastra insuficient controlata poate influenta donatorul, generand suspiciuni si disconfort acestuia, si, implicit, afectand donarea de sange. Competenta profesionala a asistentului medical din centrul de transfuzie sanguina se demonstreaza prin cunostinte teoretice aprofundate si capacitatea de a le aplica intr-o activitate creatoare, de ingrijire individualizata, personalizata, si competenta, incepand cu primirea donatorului si terminand cu multumirea si felicitarea acestuia pentru intentia si fapta lui de a dona sange, oferind o sansa la viata, unui necunoscut.

A11. CHIMIOTERAPIA IN ONCOLOGIE.

As. Mocanu Mariana Daniela, As. Anghel Raluca, As. Neamtu Elena

Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Definitie

- Sunt medicamente utilizate în bolile neoplazice
- au scop de a:
 - distruge celulele canceroase
 - opri proliferarea acestora

Tumora malignă este o populație celulară heterogenă formată din 3 tipuri de celule:

- celule în faza de diviziune celulară influențate de citostatice;
- celule în repaus (Go) rezistente la citostatice;
- celule care și-au pierdut capacitatea de diviziune - rezistente la citostatice.

Citotoxicitatea anticanceroaselor:

- explicată prin mai multe mecanisme;
- citostaticele omoară celulele maligne aflate în faza de diviziune celulară (în repaus scapă de sub acțiunea citostaticelor).

Utilizări terapeutice

Scopul chimioterapiei variază în funcție de stadiul cancerului

Distingem:

a) **Chimioterapia de inducție** - utilizată înaintea tratamentului loco-regional al unei tumori localizate cu dublu scop:

- tratamentul precoce al metastazelor infraclinice;
- diminuarea dimensiunilor tumorii primare ce permite efecuaarea unui tratament local conservator (ex.: păstrarea vocii într-un neoplasm laringian).

b) **Chimioterapia adjuvantă** - utilizată după tratamentul radiochirurgical pentru a evita recidiva tumorii (ex.: neo mamar).

c) **Chimioterapia paleativă** - utilizată în stadiul metastatic al tumorii depășite chirurgical; ameliorează calitatea

vieții prin scăderea consecințelor invaziei tumorale (reduc durerea, dispneea, etc.).

Contraindicații:

- tumori localizate care pot fi extirpate chirurgical și răspund favorabil la Rx terapie
- deprimare medulară severă (leucocite sub 3000/mm³ și numărul de trombocite sub 50.000/mm³);
- sarcină (pot acționa toxic asupra embrionului ⇒ malformații, avort)

În stadiul terminal al neoplasmului

Prudenta la batrani

PRINCIPIILE TRATAMENTULUI CITOSTATIC

Pentru alegerea unei scheme terapeutice se va ține seama de:

1. Particularitățile fiecărui bolnav:

- vârsta;
- starea de nutriție;
- starea funcțională a unor organe vitale (ficat, rinichi);
- valorile hemogramei; contraindicații temporare a citostaticului când numărul de leucocite < 3000/mm³ și numărul de trombocite este < 50.000/mm³;
- existența unor afecțiuni asociate

PRINCIPALELE GRUPE DE MEDICAMENTE ANTICANCEROASE

I. Citostatice care acționează în principal asupra sintezei de ADN

Antimetaboliții

II. Citostatice care acționează asupra ADN -ului preformat:

II.1. Agenți alchilanți

II.2. Agenți intercalanți

III. Citostatice care acționează la nivelul mitozei (alcaloizii toxici ai fusului)

IV. Agenți terapeutici utilizați în hormonoterapia cancerului

I. Citostatice care acționează în principal asupra sintezei de ADN

Antimetaboliții

Sunt analogi ai purinelor și pirimidinelor care ajunși în organism interferează cu calea fiziologică de sinteză a nucleotizilor și ac. nucleici ⇒ blochează sinteza normală a bazelor purinice și pirimidinice acționând în faza "S" a ciclului celular.

- | | |
|----------------------|---------------|
| • Metotrexat | • Azatioprina |
| • 5 - Fluorouracil | • Citarabina |
| • 6 – Mercaptopurina | • Hidroxiurea |

METOTREXAT

Mec de acțiune: analog al acidului folic ⇒ inhibă competitiv dihidro-folat reductaza ⇒ împiedică formarea ac. tetrahidrofolic și consecutiv împiedică sinteza nucleotizilor pirimidinici, respectiv sinteza de ADN;

Utilizări terapeutice:

- hemopatii maligne:
 - limfoame maligne Hodgkin și non Hodgkin;
 - leucemii acute;
 - mielom multiplu;
- tumori maligne solide:
 - tumori testiculare și ovariene;
 - neoplasm mamar;
- boli autoimune

Efecte adverse:

- supresie medulară manifestată prin infecții, hemoragii secundare;
- tulburări digestive: grețuri, vărsături necesitând administrarea prealabilă de antiemetice;
- tromboze și tromboflebite la locul injectării;
- cistită hemoragică (ciclofosfamida - datorită metabolitului său toxic acroleina cu eliminare urinară);
- teratogenitate și mutagenitate.

Administare:

- oral; i.v. perfuzie

- polichimioterapie la interval de 3 - 4 săptămâni

II. Citostatice care acționează asupra ADN -ului preformat

- provoacă rupeți la nivelul ADN-ului (parțial reparate de către celula tumorală) determinând moartea celulei neoplazice

II.1. Agenți alchilanți:

- Ciclofosfamida
- Ifosfamida
- Clorambucil (LEUKERAN)
- Busulfan (MYLERAN)
- Cisplatina
- Procarbazina (Natulan)

II.2. Agenți intercalanți

Antraciclinele:

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Bleomicina
- Daunorubicina
- Idarubicina

III. Citostatice care acționează la nivelul mitozei

(alcaloizii toxici ai fusului)

Alcaloizii de vinca roșea - extrași din planta "vinca roșea".

- Vincristina (ONCOVIN)
- Vinblastina (VELBE)
- Vindesina

Utilizări terapeutice:

- leucemie acută limfoblastică;
- limfoame maligne;
- cancer mamar și bronhopulmonar;
- neuroblastom;
- nefroblastom;
- sarcoame ale părților moi

Efecte adverse:

- reacții neuromusculare manifestate prin neuropatie sensitivă și motorie; diminuarea reflexelor O.T.; tetrapareză;
- tulburări digestive;
- necroză tisulară la locul de administrare;
- mielosupresie moderată.

Administrare: i.v. la 3 săptămâni în asociere cu alte citostatice.

IV. Agenți terapeutici utilizați în hormonoterapia cancerului

1. Tamoxifen

- compus nesteroidic care datorită asemănării structurale cu estradiolul prezintă afinitate pentru receptorii estrogenici (de la nivelul glandei mamare) pe care se fixează împiedicând legarea și acțiunea estrogenilor la nivelul țesutului estrogeno-dependent;
- reduce efectele prolactinei asupra celulelor neoplazice mamare (îndeosebi în premenopauză când efectul prolactinei este crescut);
- blochează sinteza de prostaglandine la nivelul celulelor tumorale (elimină durerile în metastazele osoase).

Utilizări terapeutice:

- cancer mamar estrogeno-dependent;
- neoplasm de corp uterin;

Efecte adverse:

- greață, vărsături;
- bufeuri de căldură;
- trombopenie ușoară;

Administrare: oral 1caps/zi 5 zile la 3 luni

Utilizări terapeutice:

- cancer mamar estrogeno-dependent;
- neoplasm de corp uterin;

Efecte adverse:

- greață, vărsături;
- bufeuri de căldură;
- trombopenie ușoară;

Administrare: oral 1caps/zi 5zile la 3 luni

A12. TRATAMENTUL DURERII IN CANCER.

As. Graur Antoaneta, As. Floricel Anisoara

Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, Bucuresti

Obiective:

- Sa defineasca durerea
- Sa enumere tipurile de durere
- Sa prezinte sistemul de evaluare a durerii cronice in cancer
- Sa discute scala de analgezie OMS
- Sa prezinte principiile tratamentului opioid

DEFINIȚIA DURERII

Durerea este o experiența senzorială și emoțională dezagreabilă, dată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială”

(Asociația Internațională pentru Studiul Durerii, 1994)

O.M.S. estimează că în întreaga lume, în mod curent, 4 milioane de oameni suferă din cauza durerii dată de cancer sau datorită unui tratament antialgic necorespunzător. (Hawthorn & Redmind, 1998).

În România, la ora actuală, 50% dintre pacienții care mor din cauza cancerului suferă dureri necontrolate, insuficient calmate. (Clark & Wright, 2003)

Pragul durerii reprezintă toleranța pe care fiecare persoană o are la durere

Factorii ce ridică pragul durerii

- tratamentul simptomelor asociate
- somnul
- compasiunea
- înțelegerea
- activitățile creatoare
- relaxarea
- scăderea anxietății
- creșterea tonusului psihic
- analgezice corect folosite

Factorii care coboară pragul durerii

- disconfortul
- insomnia
- oboseala
- anxietatea
- frica
- depresia
- tristețea / supărarea
- sentimentele de izolare, abandon
- furia, mânia

CAUZELE DURERII

1. Cancer – tumora primara și metastaze
 - metastaze osoase
 - compresie de nerv
 - invazie locală viscerală
 - infiltrarea țesuturilor moi

- presiune intracraniană crescută
- 2. Tratament anticanceros
 - chirurgie
 - chimioterapie
 - radioterapie
- 3. Coexistența altor afecțiuni
 - spondiloză
 - artrite

Clasificare în funcție de aspectul temporal:

1. Acută - datorată unei leziuni acute; rezultatul stimulării nociceptorilor periferici somatici sau viscerali.
 - dispare odată cu vindecarea
 - durează de obicei atât cât durează afecțiunea care a provocat-o, sau cu ceva mai mult (zile sau săptămâni).
2. Cronică
 - datorată unei leziuni cronice
 - se intensifică odată cu evoluția bolii
 - durerea cronică neoplazică are un mecanism patogenetic oarecum diferit de cel responsabil pentru apariția durerii cronice din alte afecțiuni. = distrucție tisulară continuă și progresivă, durerea poate fi considerată ca o durere acută produsă continuu, de lungă durată.

TIPURI DE DURERE

răspuns la opioide:

- opioid responsabilă (ex. durerea viscerală)
- opioid semiresponsivă (ex. durerea neuropatică)
- opioid rezistentă (ex. contractura musculară)

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT AL DURERII

- Administrare regulată, după ceas
- Pe cale orală
- După scara de analgezie

Analgezicele de pe treapta I:

- Aspirina
- Paracetamol
- Metamizol (Algolmin)
- Piafen

AINS:

- Ibuprofen (Nurofen, Paduden)
- Diclofenac (Voltaren)
- Naproxen
- Indometacin
- Fenilbutazonă
- Ketoprofen

Analgezicele de pe treapta a II-a:

- Codeina (Dihidrocodeina)
- Pentazocina (Fortral)
- Tramadol (Tramal, Mabron)
- Co-Proxamol

Opioidale de pe treapta a III-a:

- Petidina (Mialgin)
- Metadona (Sintalgon)
- Hidromorfon
- Morfina injectabilă sau sub formă de comprimate (MST, Vendal, Sevedol)

Efectele secundare ale opioidelor

- Constipație
- Greata, voma
- Uscăciunea gurii
- Halucinații (rar)

Somnolenta (rar)
Prurit, transpiratii (foarte rar).

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL HEMOFILIEI ȘI BOLII VON WILLEBRAND

Referințe:

1. Ghidul European de management al hemofiliei "Guidelines for the management of hemophilia", Srivastava A et al, Haemophilia 2012
2. Ghidul WFH de management al hemofiliei, Editia a 2-a
3. Principiile Europene de management a hemofiliei "European Principles of haemophilia care", Colvin, Haemophilia 2008
4. Recomandarile EDQM de tratament a hemofiliei cu factori de coagulare „Kreuth III: European consensus proposal for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates” Giangrande, Haemophilia 2014

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Hemofilia este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului VIII (Hemofilia A) sau a factorului IX (Hemofilia B) de coagulare.

Hemofilia A este mai frecventă decât hemofilia B, reprezentând 80-85% din totalul cazurilor de hemofilie. Incidența hemofiliei A este de 1 caz la 5000 – 10000 noi-născuți de sex masculin. 75% din cazurile de hemofilie sunt transmise ereditar, restul de 25% (iar după unii autori chiar până la 50%) reprezentând cazuri de hemofilie de novo.

In funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, există 3 forme de Hemofilie:

- Forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare >5%
- Forma moderată, cantitatea de factor de coagulare 1– 5%
- Forma severă, cantitatea factor de coagulare <1%

Manifestările hemoragice

- Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii.
- Severitatea episoadelor hemoragice în hemofilie este în general corelată cu nivelul factorului de coagulare (Tabelul 1).
- Cele mai frecvente episoade hemoragice sunt interne, la nivelul articulațiilor și mușchilor (Tabelul 2).
- Unele manifestări hemoragice (cerebrale, gastro-intestinale, gat, laringe) pot pune viața în pericol și necesită tratament de urgență

Severitatea Hemofiliei	Nivelul factorului de coagulare	Episoade hemoragice
Severă	<1 UI/dl sau <1% din valoarea normală	Hemoragii spontane la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză identificabilă
Moderată	1-5 UI/dl sau 1-5% din valoarea normală	Ocazional hemoragii spontane; hemoragii prelungite în urma traumatismelor minore sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară	5-40 UI/dl sau 5-40% din valoarea normală	Hemoragii severe în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale; hemoragiile spontane sunt rare.

Tabelul 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70-80
Hemorații musculare	10-20
Alte hemorații majore	5-10
Hemorații SNC	<5

Tabelul 2 – Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚĂLALHEMOFILIEI

II.1. Diagnostic postnatal

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell au valori frecvent normale în formele non-severe și nu sunt indicate ca teste screening
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sangerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	<i>Prelungit</i>	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau <i>prelungit</i>	Normal sau <i>prelungit</i>	Normal sau <i>reduc</i>
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau <i>prelungit</i>	Normal sau <i>reduc</i>

Tabelul 3- Interpretarea testului screening

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică/ cromogenica (<1% forme severe; 1 - <5% forme moderate; 5-40% forme ușoare)
- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX

II.2. Diagnostic prenatal

- analiza arborelui genealogic
- diagnosticul sexului fetal
- explorări biomoleculare pentru precizarea substratului genetic al bolii

III. PRINCIPII DE TRATAMENT A HEMOFILIEI

- Scopul principal al tratamentului constă în prevenirea și tratamentul episoadelor hemoragice.
- Profilaxia la copiii cu hemofilie severă este recunoscută ca tratament standard. Profilaxia la adulți poate fi de asemenea inițiată atunci când este necesar, în funcție de decizia medicului.
- Tratamentul pacienților cu hemofilie este cel mai bine condus în Centre Comprehensiv de tratament a hemofiliei.
- Episoadele acute hemoragice trebuie tratate cât mai repede posibili, preferabil în intervalul de 2 ore de la debut. Dacă există dubii de diagnostic al episodului hemoragic, recomandarea este de tratament.
- Diagnosticul și inițierea rapidă a tratamentului limitează distrugerea țesuturilor articulare.

- În cazul unui episod hemoragic acut, trebuie efectuată o evaluare pentru stabilirea sediului hemoragiei (dacă nu este evidentă clinic) și inițiat tratamentul cu factorul de coagulare deficitar.
- În cazul hemoragiilor severe, amenințătoare de viață, în special cele cu localizare la nivelul cerebral, gat, laringe, tract gastro-intestinal, tratamentul cu factorul de coagulare deficitar trebuie inițiat imediat, chiar înainte de finalizarea evaluărilor de diagnostic.
- Pentru a facilita managementul corect în situații de urgență, toți pacienții trebuie să poarte asupra lor un card de identificare care să conțină următoarele informații referitoare la boală: diagnosticul și severitatea bolii, statusul inhibitorilor, produsul și dozele folosite în tratamentul bolii și informațiile de contact ale medicului hematolog curant.
- Dacă episodul hemoragic nu este rezolvat în ciuda administrării dozei adecvate de factor de coagulare, trebuie măsurat nivelul plasmatic al factorului de coagulare; dacă acesta este semnificativ scăzut, trebuie evaluată prezența inhibitorilor și nivelul acestora.
- Pacienții cu inhibitori care nu au răspuns sau care nu sunt eligibili pentru terapia de inducere a toleranței imune ar trebui să urmeze tratament profilactic cu agenți de bypass.
- Decizia de selecție a concentratelor de factori de coagulare pentru tratamentul pacienților cu hemofilie nu trebuie luată doar pe baza criteriilor de cost ci și pe baza criteriilor de calitate a produsului respectiv; pacienții cu hemofilie trebuie să aibă acces la concentrate de factori de coagulare sigure și eficiente în doze optime; se recomandă ca în cazul profilaxiei la copiii netratați anterior (PUP) să se administreze concentrate de factori de coagulare recombinanți.
- Prezervarea accesului venos este de importanță vitală la pacienții cu hemofilie.
- Evitarea produselor care produc disfuncție plachetară, în special cele care conțin aspirină. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene trebuie administrate cu precauție. Este recomandată de exemplu, administrarea acetaminofen cu sau fără codeină pentru controlul durerii; când se administrează combinații de medicamente trebuie avute în vedere interacțiunile medicamentoase.
- Terapia la domiciliu cu factor de coagulare poate fi inițiată la copiii de vârstă mică cu acces venos adecvat, după un training adecvat al membrilor familiei; tratamentul la domiciliu reduce costurile și complicațiile asociate hemofiliei și ar trebui să fie regulă pentru toți pacienții cu hemofilie.

IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI

IV.1. Profilaxia accidentelor hemoragice

IV.1.1. Definiții:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu, regulat inițiat înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic, înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari* și înaintea vârstei de 3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu, regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari* dar înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic.

Profilaxie terțiară: tratament continuu, regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

Profilaxia intermitentă (periodică): tratament administrat pentru prevenirea sangerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 45 de săptămâni într-un an.

*Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Tratamentul continuu este definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și la un minim de administrări definite a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an.

IV.1.2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

IV.1.3. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

1. Pacienți cu Hemofilie congenitală formă severă (deficit congenital de FVIII sau FIX) fără inhibitori
2. Pacienți cu varsta cuprinsă între 1-18 ani
3. Pacienții cu forma severă de boală, indiferent de varsta, în situații de risc sporit de sangerare (terapie dentară, intervenții invazive, recuperare fiziokinetoterapeutică)

IV.1.4. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic; Factor VIII de coagulare recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic; Factor IX de coagulare recombinant

Doze:

Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare

- 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile la pacienții cu varsta peste 6 ani
- 20-50 UI factor VIII/ kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână la pacienții cu varsta < 6 ani.

Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare

- 20-40 UI factor IX/kg, la intervale de 3-4 zile.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului hematolog.

Recomandări de administrare:

- În cursul profilaxiei la copii netratați anterior (PUPs) se recomandă administrarea de concentrate de factor VIII de coagulare recombinant.
- În general se recomandă folosirea pe termen lung a aceluiași produs biologic cu excepția cazurilor în care se dovedește lipsa eficienței sau apariția complicațiilor la produsul respectiv
- O schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic permite individualizarea dozelor și a intervalului de administrare

IV.1.5. Monitorizarea tratamentului (Parametrii clinic-paraclinici, periodicitate)

- Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.
- Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

IV.1.6. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

IV.2. Tratamentul curativ al accidentelor hemoragice

IV.2.1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic

IV.2.2. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

1. Pacienți cu hemofilie congenitală și fără inhibitori, cu episod hemoragic
2. Varsta: orice grupă de vârstă

IV.2.3.Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)**Produse:**Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic; Factor VIII de coagulare recombinantHemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic; Factor IX de coagulare recombinant

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII/ IX, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Hemofilia A:**Doze:**

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$Unități (UI) \text{ necesare} = greutate (kg) \times creșterea \text{ dorită de factor VIII } (\%) \times 0,5.$

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.

Tabelul 4 –Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Doza și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual. În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Hemofilia B:**Doze:**

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația empirică, conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Doza necesară se calculează utilizând următoarea formulă:

$Unități \text{ necesare} = greutate (kg) \times creșterea \text{ dorită de factor IX } (\%) (UI/dl) \times 1,1$

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare orală	20 – 40	Se repetă la intervale de 24 ore, cel puțin 1 zi, până când sângerarea indicată de durere este rezolvată sau vindecată,.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom	30 – 60	Se repetă perfuzarea la intervale de 24 ore, timp de 3–4 zile sau mai mult, până la rezolvarea durerii și a invalidității acute.
Hemoragii amenințătoare de viață	60 – 100	Se repetă perfuzarea la intervale de 8-24 ore, până la eliminarea riscului vital.

Tabelul 5 –Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului hematolog.

IV.2.4. Monitorizarea tratamentului (Parametrii clinic-paraclinici, periodicitate)

- monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.
- monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

IV.2.5. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

IV.3. Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice majore

IV.3.1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice majore

IV.3.2. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

1. Pacienți cu hemofilie congenitală și fără inhibitori care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice majore
2. Varsta: orice grupă de varstă

IV.3.3. Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic; Factor VIII de coagulare recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic; Factor IX de coagulare recombinant

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$Unități (UI) necesare = greutate (kg) \times creșterea dorită de factor VIII (\%) \times 0,5.$

Tipul de intervenție chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile Dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Tabelul 6 –Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Doza și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația empirică, conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Doza necesară se calculează utilizând următoarea formulă:

$Unități necesare = greutate (kg) \times creșterea dorită de factor IX (\%) (UI/dl) \times 1,1$

Tipul de intervenție chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracția dentară	30 – 60	La intervale de 24 ore, cel puțin 1 zi, până la vindecare.
Majore	80 – 100 (pre și post operator)	Se repetă perfuzarea la intervale de 8-24 ore, până la vindecare, apoi terapie pentru cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea unei activități a F IX de 30%-60%.

Tabelul 7 –Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului hematolog.

IV.3.4. Monitorizarea tratamentului (Parametrii clinic-paraclinici, periodicitate)

- În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII/IX.
- monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sange sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX - nevoia de transfuzii de sange similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sange este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10-25%) dar diferența este evaluată de chirurg/ anestezist ca fiind nesemnificativă clinic - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX - nevoia de transfuzii de sange similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Statisfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sange sunt crescute cu 25-50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: - doze suplimentare de FVIII sau FIX - necesar de transfuzii de sange de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie
Prost/ Fără răspuns	Intra- și postoperator pierderea de sange este substanțial semnificativ crescută (>50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia - hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sangerărilor Sau - creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat

Tabelul 8: Definirea evaluării eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

IV.3.5. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
- Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau antiFIX

V.PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CU INHIBITORI

V.1. Definiția afecțiunii

- Administrarea concentratelor de factori de coagulare poate fi recunoscută de către organism ca proteină străină stimulând producerea de anticorpi (imunoglobuline IgG).
- Apariția anticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX este considerată cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei
- Prezența inhibitorilor trebuie suspectată la orice pacient care nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare
- Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20-30% la pacienții cu hemofilie A formă severă și de 5% la pacienții cu hemofilie B
- Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns
 - Titru înalt (high responder) ≥ 5 BU; de obicei răspuns anamnestic la FVIII
 - Titru scăzut (low responder) < 5 BU; rar răspuns anamnestic la FVIII
- Inhibitorii tranzitorii sunt aceia care dispar spontan

V.2. Principii de tratament

- Managementul episoadelor hemoragice la pacienții cu inhibitori trebuie făcut în colaborare cu un centru cu experiență în managementul inhibitorilor
- Pacienții cu inhibitori în titru scăzut pot fi în continuare tratați cu factorul de substituție în doză mai mare, pentru a neutraliza inhibitorii și a controla evenimentul hemoragic.
- La pacienții cu inhibitori în titru înalt (> 5 BU) se recomandă inițierea terapiei de inducere a toleranței imune (ITI);

- Pacienții cu inhibitori care nu au răspuns sau care nu sunt eligibili pentru terapia de inducere a toleranței imune ar trebui să urmeze tratament profilactic cu agenți de bypass.

V.3.Profilaxia accidentelor hemoragice

V.3.1.Obiective: prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori

V.3.2.Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

1. Pacienți cu hemofilie congenitală și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX.

V.3.3.Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)-complex de antiinhibitori ai coagularii

Doze:

- pacienții cu titrul anticorpilor inhibitori ridicat și cu sângerări frecvente, la care ITI este scăzută sau nu este luată în considerare:

70 – 100 U/kg corp, o dată la două zile.

Această doză poate fi crescută până la 100 U/kg corp zilnic, dacă pacientul continuă să sângereze, putând fi scăzută treptat.

- pacienții cu titru anticorpilor inhibitori ridicat și ITI: administrare concomitentă cu concentrate de factor VIII

50 – 100 U/kg corp, de două ori pe zi, până ce titrul anticorpilor inhibitori ai factorului VIII au fost reduși la < 2 B.U

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp și minut.

V.3.4.Monitorizarea tratamentului (Parametrii clinic-paraclinici, periodicitate)

- Nu trebuie depășită doza unică de 100 U/kg corp și doza zilnică de 200 U/kg corp. Pacienții la care se administrează în doză unică 100 U/kg corp trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau simptome de ischemie coronariană acută.

V.3.5.Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

V.4. Tratamentul curativ al accidentelor hemoragice

V.4.1.Obiective: oprirea evenimentului hemoragic la pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX

V.4.2.Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

1. Pacienți cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX

V.4.3.Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)-complex de antiinhibitori ai coagularii
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

- **Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)**

Hemoragie în articulații, mușchi sau în țesuturile moi

- Pentru hemoragiile ușoare sau moderate se recomandă o doză de 50 – 75 U/kg corp la 12 ore
- Pentru hemoragii severe musculare și în țesuturile moi, cum ar fi hemoragia retroperitoneală, se recomandă doze de 100 U/kg corp la 12 ore.

Hemoragii ale mucoaselor

- 50 U /kg corp, la fiecare 6 ore, cu monitorizarea atentă a pacientului (locul vizibil al hemoragiei, măsurarea repetată a hematocritului). Dacă hemoragia nu se oprește, doza poate fi crescută la 100 U/kg corp, având grijă să nu se depășească doza zilnică de 200 U/kg corp.

Alte hemoragii severe

- În hemoragiile severe, cum ar fi sângerarea la nivelul sistemului nervos central, se recomandă o doză de 100 U/kg corp, la intervale de 12 ore. În cazuri individuale, poate fi administrat la intervale de 6 ore, până ce se obține o ameliorare clinică evidentă

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.

- **Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)**

Episoade de sângerări ușoare sau moderate

- Ø Două până la trei injecții a câte 90 μg/kg administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 μg/kg.
Sau
- O singură injecție cu 270 μg/kg.

Episoade de sângerări severe

- Doza inițială recomandată este de 90 μg/kg repetată la fiecare două ore până la observarea ameliorării clinice. Dacă este necesară continuarea terapiei, intervalul dintre doze poate fi crescut la 3 ore timp de 1 – 2 zile. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

V.4.4. Monitorizarea tratamentului (Parametrii clinic-paraclinici, periodicitate)

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

V.4.5.Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

V.5. Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice majore

V.5.1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice majore

V.5.2. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

1. Pacienti cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice majore

V.5.3 Tratament (doze, condiții de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Produse:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)-complex de antiinhibitori ai coagularii
- Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

- Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
- Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică, se pot administra 50 – 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.

• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

- Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.
- În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

V.5.4.Monitorizarea tratamentului (Parametrii clinic-paraclinici, periodicitate)

- Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

V.5.5.Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

VI. PROTOCOL DE EVALUARE PERIODICĂ A PACIENȚILOR CU HEMOFILIE

Statusul articular

- scor articular clinic
- scor articular radiologic, echografic, RMN
- consult ortopedic

Statusul neuro-psihic

- examen neuro-psihiatric
- alte investigații în funcție de starea bolnavului

Statusul stomatologic, oftalmologic, ORL

Statusul biologic

- coagulograma, activitate reziduală a factorului deficient
- titrul inhibitorilor
- explorări hepatice (proteinemie, electroforeza proteinelor serice, transaminaze, lactic dehidrogenaza, fosfataza alcalină, bilirubina)
- explorări serologice (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-VHC, Ac anti-HIV 1 și 2, Ac anti-HTLV I și II, Ac anti-CMV IgG și IgM)
- altele: hemograma, examen de urina

Alte măsuri

- sfat genetic
- suport psihologic și de orientare socio-profesională

Protocol de urmărire a complicațiilor (anual)

1. Complicațiile tratamentului

1.1. Determinarea inhibitorilor (anticorpi anti-factor VIII/IX infuzat)

- metoda coagulometrică Bethesda sau test modificat Nijmegen
- la copii, dozarea inhibitorilor trebuie făcută după primele 5 zile de expunere, la 10-15 zile, la 25 zile de expunere și la 50 de zile de expunere și apoi de 2 ori pe an; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin odată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive (peste 5 zile), la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical
- determinarea titrului bazal și a titrului anamnestic după administrarea de factor VIII/IX (<5 UB inhibitori în titru mic; >5 UB inhibitori în titru mare)

1.2. Determinarea complicațiilor infecțioase

- explorări hepatice (proteinemie, electroforeza proteinelor serice, transaminaze, lactic dehidrogenaza, fosfataza alcalină, imunocantitație) de două ori pe an
- explorări serologice (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-VHC, Ac anti-HIV 1 și 2, Ac anti-HTLV I și II, Ac anti-CMV IgG și IgM) de două ori pe an
- încărcătura virală în caz de infecție (VHB, VHC, HIV)

2. Complicațiile bolii

2.1. Artropatia cronică

- scor articular clinic – Scor Gilbert și HJHS (hemophilia joint health score)
- scor articular radiologic Pettersen
- scor ecografic, scor RMN scor osteodensiometric
- consult ortopedic/kinetoterapeut

2.2. Sechele neuro-senzoriale și psihice

- examen neuro-psihiatric
- alte investigații în funcție de starea bolnavului (TC, RM, EMG, viteză de conducere nervoasă)

2.3. Probleme stomatologice

- examen stomatologic

2.4. Altele

- Examen oftalmologic, ORL, Hemograma

2.5. Evaluarea calității vieții

- HaemoQoL
- Kids'Life Assessment tool
- Haemophilia activities list (HAL)
- Functional independence score in hemophilia (FISH)
- Paediatric haemophilia Activities List (Ped HAL)

BOALA VON WILLEBRAND

I. Definiția afecțiunii:

Boala von Willebrand reprezintă cea mai frecventă coagulopatie congenitală transmisă autosomal dominant care afectează ambele sexe. Afecțiunea se caracterizează prin deficit cantitativ sau calitativ al unei glicoproteine (numită factor von Willebrand sau FvW) din sânge necesară pentru adeziunea trombocitelor la peretele vascular. Deoarece această proteină are de asemenea rol de proteină de transport și rol stabilizator pentru factorul VIII de coagulare, activitatea factorului VIII este uneori scăzută în mod proporțional cu nivelul reducerii de FvW

Tipul	Transmiterea	Prevalența	Fenotipul hemoragic
Tipul 1	Autosomal dominant	Până la 1%	Hemoragii ușoare - moderate
Tipul 2A	Autosomal dominant (sau recesiv)	Nu foarte frecvent	Fenotip variat- frecvent hemoragii moderate
Tipul 2B	Autosomal dominant	Nu foarte frecvent	Fenotip variat- frecvent hemoragii moderate
Tipul 2M	Autosomal dominant (sau recesiv)	Nu foarte frecvent	Fenotip variat- frecvent hemoragii moderate
Tipul 2N	Autosomal recesiv	Nu foarte frecvent	Fenotip variat- frecvent hemoragii moderate
Tipul 3 (severă)	Autosomal recesiv	Rară (1:250 000 până la 1: 1 000 000)	Hemoragii severe

Tabelul 9-Prevalența și fenotipul hemoragiilor la pacienții cu boală von Willebrand

Tabloul clinic se caracterizează în special prin prezența hemoragiilor mucoase (ex. epistaxis, echimoze, hemoragii gastro-intestinale). Menoragia este o problemă frecventă la pacienții cu boală von Willebrand.

Tipul 1 de boală von Willebrand este o formă ușoară de boală și reprezintă forma cea mai frecventă de boala von Willebrand. Se caracterizează prin nivel redus de FvW dar structura și funcția FvW sunt normale.

Tipul 2 de boală von Willebrand se caracterizează prin nivele diferite de FvW dar are o activitate funcțională anormală caracterizată prin activitate funcțională scăzută, frecvent evaluată ca activitatea cofactorului ristocetina

Tipul 3 de boală von Willebrand se caracterizează prin absența FvW și reducerea concomitentă a nivelului circulant de FVIII; acești pacienți pot avea un comportament similar cu cel al hemofiliei moderate

Trăsăturile biologice ale tipurilor de boală von Willebrand sunt descrise în Tabelul 10

Test	Tip 1	Tip 2				Tip 3
		A	B	M	N	
Timp de sangerare	prelungit	prelungit	prelungit	prelungit	(N)	prelungit
vWF:Ag	↓	↓	(↓)	↓	↓	ND
vWF:RCof	↓	↓↓	↓	↓↓	↓	ND
vWF:CBA	↓	↓↓	↓	↓↓	↓	ND
RIPA	(↓)	↓	()	↓	↓	↓↓
FVIII	(↓)	↓	(↓)	↓	↓↓	↓↓
Multimeri de FvW	N	↓(GM mare)	↓(GM mare) (GM mica)	N	N	absenti

Legenda: N-normal; ↓-redus; ↓↓ - foarte redus, (↓)- normal sau redus; ()- normal sau crescut; ND- nedetectabil

Tabelul 10- Trăsături biologice caracteristice ale diferitelor subtipuri de boală von Willebrand

II. Principii de tratament în boala von Willebrand

- Tratamentul bolii depinde de subtipul de boală și de severitatea manifestărilor hemoragice.
- Profilaxia pe termen lung este rareori necesară dar trebuie luată în considerare în caz de hemartroze recurente sau hemoragii cutaneo-mucoase excesive care nu pot fi controlate adecvat cu alte tratamente
- Tratamentul bolii von Willebrand constă în administrarea de desmopresin (DDAVP) sau concentrate de FVIII îmbogățite cu FvW.

În deciderea conduitei terapeutice la pacienții cu boală von Willebrand trebuie luați în considerare următorii factori:

- Tipul manifestărilor hemoragice
- Nivelurile serice de FVIII și FvW și subtipul bolii von Willebrand
- Istoricul anterior al pacientului privind episoadele hemoragice și răspunsul la tratament
- Răspunsul anterior al FVIII și FvW la tratamentul cu desmopresin (dacă a fost efectuat)
- Prezența inhibitorilor
- Riscurile potențiale ale tratamentului

Tipul de boală von Willebrand	Tratament de elecție	Tratament alternativ sau adițional
Tipul 1	Desmopresin	Antifibrinolitice Estrogen
Tip: 2A 2B 2M 2N	Concentrat de FVIII cu FvW Concentrat de FVIII cu FvW Concentrat de FVIII cu FvW Desmopresin	
Tipul 3	Concentrat de FVIII cu FvW	Desmopresin Concentrat trombocitar

Tabelul 11 – Tratamentul diferitelor tipuri și subtipuri de boală von Willebrand

Tipul de sangerare	Doza (UI/Kg)	Nr. de administrări	Intervalul de administrare	Obiectiv/Durata administrării
Extracție dentară	20	1	-	FVIII > 30 UI/dl pe o durată de min 6 ore
Sangerare posttraumatică	20	1	-	
Sangerare spontană	45 ±12	Până la rezolvarea hemoragiei	24 ore	5±4 zile
Intervenții chirurgicale majore	50	1 administrare/ zi sau 1 administrare la 2 zile	24-48 ore	FVIII > 50 UI/dl până la vindecarea completă
Intervenții chirurgicale minore	30	1 administrare/zi sau 1 administrare la 2 zile	24-48 ore	FVIII > 30 UI/dl până la vindecarea completă

Tabelul 12- Dozajul concentratului de FVIII îmbogățit cu FvW la pacienții cu boala von Willebrand neresponsivi la desmopresin în funcție de tipul de sangerare

Recomandări privind tratamentul hemoragiilor minore și profilaxia în cazul intervențiilor chirurgicale minore

- Sangerările minore trebuie tratate cu DDAPV intravenos sau nazal
- Dacă răspunsul la DDAPV este inadecvat, trebuie administrate concentrate cu FvW cu dozare inițială a unităților de FvW:RCo și secundar a unităților de FVIII
- Pentru intervențiile chirurgicale minore, profilaxia trebuie să asigure un nivel al activității FvW:RCo și de FVIII > 30 UI/dl și preferabil > 50 UI/dl pentru 1-5 zile

Recomandări privind tratamentul hemoragiilor majore și profilaxia în cazul intervențiilor chirurgicale majore

- În cazul hemoragiilor severe (ex intracerebrale, retroperitoneale) sau în cazul profilaxiei pentru intervenții chirurgicale majore, ținta inițială a nivelului de activitate a FvW:RCo și a FVIII trebuie să fie de > 100 UI/dl și nivelul de > 50 UI/dl trebuie menținut pentru cel puțin 7-10 zile
- Pacienții care primesc concentrate cu FvW trebuie atent evaluați în ceea ce privește riscul trombotic și inițiate măsuri de prevenire a apariției trombozelor
- Pentru a scădea riscul perioperator de apariție a trombozelor, nivelul de FvW:RCo nu trebuie să depășească 200 UI/dl și activitatea FVIII nu trebuie să depășească 250 UI/dl

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand

- La adolescente și femeile adulte care nu doresc copii, contraceptivele hormonale reprezintă prima linie de tratament în cazul menoragiilor
- În cursul nașterii, nivelele serice de FvW:RCo și FVIII trebuie să fie de cel puțin 50 UI/dl înaintea nașterii și acest nivel trebuie menținut cel puțin 3-5 zile cu supraveghere ulterioară pentru a preveni apariția hemoragiei post-partum.

INDEX AUTORI

SECȚIUNEA HEMATOLOGIE CLINICĂ

Acatrinei N.	A10
Adam Lucica	A4
Andrei Camelia	C1
Andrus Elena	E11
Anghel Raluca	A12
Arghirescu Smaranda	P25
Badea Daniela	E6
Badea Mihail	E6
Badelita Sorina	C5
Balea Marius Lucian	P22
Banescu Claudia	C1
Basarab Carmen	C4, P18
Benedek Lazar Erzsebet	C2, C3, P15
Benedek Istvan	C2, C3, P15
Berbece Liliana	A1
Bojan Anca	C1, C4, E10, P7, P19
Bostanaru Gina	A5
Budai Ema	P5, P6
Bumbea Horia	E11, E12
Burca C.	P8, P9
Burceazan Daniela	C4, P18
Burcoveanu Cristina	E5, P17
Calamar Despina	P10, P11, P12, P13
Candea Marcela	C1, P1, P4
Catana Alina	C1
Cheveresan Liviu	P10, P12, P13
Cheveresan Maria	P11, P13
Chirila M.	P9
Ciobanu Anca	P14
Cirstea Mihaela	P23
Cocos Teodor	A6
Cojan Zoe	P3
Colita Adriana	E1, P23
Colita Andrei	E13
Colita Dan	E1
Coman I.	A10
Constantin Mihael Silvia	A5, A7, A9
Coriu Daniel	C5, E1, E7, P23, P24
Cornea Liliana	P5
Cucu Natalia	P24
Cucuianu Andrei	C1, C4, P7, P19
Dabici Ruxandra	P2
Danaila C.	E5
Dascalescu Angelica	E5, P17
Delamarian Mihaela	P11
Demeter Eniko	P6
Demian Smaranda	P1, P4

Dijmarescu Lorena	P16
Dima Delia	C1
Dobrea Camelia	C5, P23
Dogaru Monica	C5
Dorcioman Bogdana	P1
Dragomir Mihaela	P24
Fetco Diana	P17
Flonta M.	C4
Florice! Anisoara	A11
Focht Ana-Maria	P6
Gaman Gabriel Dragos	E9
Gaman Mihnea-Alexandru	E9
Georgescu Daniela	C1, P20, P21,P22
Gheorghe Anca	P23
Gheorghe-Labau O.	P8, P9
Gheorghiu Doramina	P17
Ghimici Cecilia	P14
Glogot E.	A10
Graur Antoaneta	A11
Habor Adriana	P4
Hategan Catalina	P5
Ionescu Bogdan	P23
Ionescu Norica	A8
Ionita Hortensia	E3, P2, P3, P5, P10, P11, P12, P13
Ionita Ioana	E3, P2, P5, P10, P11, P12, P13
Ionita Mihai	P2, P10, P11, P12, P13
Ionita Claudiu	P3, P10, P11, P12, P13
Iordache Maria	P6, P10, P12
Isac Anca	P25
Jardan Cerasela	P23
Jardan D.	P24
Jinca Cristian	P25
Kakucs Eniko	C2, C3, P15
Kopeczi Judit Beata	C2, C3, P15
Lica Doinita	A6
Lupu Anca	E2, P14, P23
Macarie Ioan	P1, P4
Macoveanu Dumitra	A7
Manolea Magdalena	P16
Marinita Andrada	P2
Martin Bianca	C1
Meliaca F.	A10
Merticariu Amalia	P17
Miculschi G.	P9
Mihaila Romeo	C1, E14
Militaru Mariela	C1
Mocanu Gabriela	C1

Mocanu Mariana Gabriela	A12
Molin Florina	P3
Murat Meilin	P22
Neacsu Livia	A3
Neamtu Elena	A12
Neamtu Simona	P16
Nedelcu C.	A10
Nedelcu Elena	A1
Nedelcu Mirela	P3
Oltean Galaftion	E8, P1, P4,
Onisai Minodora	E11
Oros Dacian	P6, P10, P11, P12, P13
Oprisoni Andrada	P25
Parvu Andrada	C5
Patiu Mariana	C4, P18
Patrinoiu Oana	P22
Pascalau Andreea	P25
Pescaru Monica	P2, P5, P6
Petra Dorina	P1, P4
Petrov Ljubomir	C1, C4, E4, P18, P19
Pop V.Ioan	C1
Popescu Mihaela	C1, P20, P21, P22
Popov Viola	C1, P22
Popp Radu	C1
Potre-Oncu Ovidiu	P2, P3, P5, P11
Radu Diana	P18
Sandi Cristina	P2
Seles Carmen	P7
Serban Margit	P25
Serban Petre	P25
Sima Raluca	P5, P6
Sorica Cristina	P2, P3, P5, P6, P10, P12
Stanca Liliana	P16
Stanca Oana	P14
Stanciu Nusi	A7
Talmaci Rodica	P24
Tevet Mihaela	C1, P22
Todinca Adriana	C1
Todorescu Violeta	P10
Toma Elena	A5
Toma Laura	P2
Tomescu C.	P19
Torok T.	C4
Triantafyllidis Irina	P14
Trifa A.P.	C1
Truica Cristina	C1, C4
Tudor Georgeta	A9
Tudorascu Iulia	P16
Tunyogi Aliz Beata	C2, C3, P15

Urian Laura	C1, C4, P18, P19
Ursescu Diana	P6
Varady Zsofia	P23
Vasilache Anca	C1, C4
Vasilache Didona	P23
Vesa Stefan	C1
Vladareanu Ana-Maria	E11
Vulpe Adriana	P24
Zdrenghea M.	C4

SECȚIUNEA MEDICINĂ TRANSFUZIONALĂ

Adam T.	C20
Apostol A.	C20
Balan A.	C15
Bichis C.	C10, C11
Buturca O.	C5, C18
Caisan R.	C5, C18
Calota C.	C14, C16
Catana M.	C6, C7, E2, E7
Coban O.	C15
Coman M.	C6, C7, E2, E7
Constantinescu I.	C14, C16, C17
Cristea I.	C1, C2
Dinita N.	C13
Dobreanu M.	C15
Dobrota A.M.	C20, C21, E4, E6
Dumitriu F.C13	
Dutescu M.	C5, C18
Florea L.	E1, E8
Gheorghe D.	C6, C7, E2, E7
Gosa D.	C1, C2
Groza L.	C13
Halmagi V.	C10, C11
Hanganu C.	C6, C7, E2, E7
Hanta M.	C 13
Hoinarescu M.	C4, E5
Horvat I.	C10, C11
Munteanu A.	E9
Neagu F.	C1, C2
Necula A.	C3, C4, E5
Negoita E.	C19
Nitu L.	C14, C16

Olteanu A.	C15
Popa M.	C1, C2
Popescu A.	C3
Popescu I.	C5, C18
Rachita I.	E5
Rosu C.	E8
Rusa I.M.	C21
Ruxandu C.	C1, C2
Savuly E.	E8
Sirian S.	C8, C12, C13, E3
Teleianu C.	C16
Tuta L.	C20
Ulea L.	C5, C18
Vladareanu F.	C14, C16, C17, C18
Voicu D.	C14, C16, C17
Vuculescu D.	C8, C12
Zagrean A.	C9
Zamfir J.	C12