

PROTOCOALE DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT ÎN HEMATOLOGIE

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

2014

Sub redactia Conf. Dr Andrei Cucuianu

Au contribuit (in ordine alfabetica):

Conf Dr. Anca Bojan

Dr Cristina Bagacean

Dr Delia Dima

Dr Ioana Frînc

Dr Claudia Nicorici

Asist Univ Dr Andrada Parvu

Conf Dr Mariana Pațiu

Prof Dr Ljubomir Petrov

Dr Cristina Selicean

**Cercetator stiintific grad 3, Dr Ciprian
Tomuleasa**

Asist Univ Dr Tunde Török

Sef Lucr Dr Laura Urian

Dr Anca Vasilache

Sef Lucr. Dr Mihnea Zdrenghea

Corespondenta:

acucuianu@yahoo.com

hemato@iocn.ro

Cuprins

1. Protocol de Functionare Laborator Clinic (Mariana Patiu, Cristina Selicean)
2. Leucemii Acute (Andrei Cucuianu)
3. Leucemia Mieloida Cronica (Ljubomir Petrov)
4. Bolile Mieloproliferative Cronice Bcr-Abl Negative (Laura Urian)
5. Sindroamele Mielodisplazice (Andrei Cucuianu)
6. Anemia Aplastica (Ljubomir Petrov, Delia Dima)
7. Limfomul Hodgkin (Anca Vasilache, Delia Dima)
8. Limfoamele Non-Hodgkin (Tunde Torok)
9. Leucemia Limfatica Cronica (Anca Bojan)
10. Leucemia cu Celule Paroase (Laura Urian)
11. Leucemia cu Limfocite Mari Granulare (Cristina Bagacean)
12. Mielomul Multiplu (Anca Bojan)
13. Macroglobulinemia Waldenstrom (Anca Vasilache)
14. Anemia Feripriva (Andrada Parvu)
15. Anemia Megaloblastica (Andrada Parvu)
16. Anemia Hemolitica Autoimuna (Andrada Parvu)
17. Purpura Trombocitopenica Imuna (Andrei Cucuianu)
18. Protocol Management Peri/Post Splenectomie (Delia Dima)
19. Purpura Trombotica Trombocitopenica (Andrei Cucuianu)
20. Hemofilii (Andrei Cucuianu)
21. Trombofilii (Dr Claudia Nicorici, Dr Delia Dima, Dr Andrei Cucuianu)
22. Protocol Transfuzii (Andrei Cucuianu)
23. Neutropenii Febrile (Delia Dima)
24. Tulburari Hidro-Electrolitice (Delia Dima)
25. Protocol Urgente Hematologice (Delia Dima)
26. Protocol Durere (Ioana Frînc)
27. Protocol Manopere Invazive (Mihnea Zdrenghea, Cristina Bagacean)
28. Corelatii Clinico-Genetico-Moleculare In Onco-Hematologie (Ciprian Tomuleasa, Delia Dima)

Cuvant inainte

Hematologia, in special onco-hematologia reprezinta un domeniu extrem de dinamic, in care ritmul descoperirilor in descifrarea etiopatogenezei si, consecutiv, al unor noi tratamente, se inteteste de la an la an. In aceste conditii, managementul optim al pacientului hematologic devine din ce in ce mai complex. In acelasi timp, desi dorim sa oferim pacientilor nostrii cele mai noi si mai eficiente tratamente, costurile mari ale acestora impun gasirea unor modalitati optime de utilizare a resurselor de care dispunem. Aceasta problema este din ce in ce mai pregnantă pe plan mondial, chiar in tarile cele mai bogate. Ghidurile internationale folosite ca repere pe plan mondial, cum sunt ghidurile NCCN, ESMO, ELN, EORTC, sunt modele ideale pentru activitatea noastra, insa restrangerile specifice sistemului nostru medical impun adaptarea acestor recomandari in functie de necesitatile si posibilitatile locale.

Aceasta sinteza a protocoalelor actuale de diagnostic si tratament in principalele boli hematologice, benigne si maligne, diagnosticate si urmarite in sectia noastra, doreste sa constituie un instrumente practic de lucru, pentru medicii clinicieni aflati in fata unor decizii diagnostice si terapeutice. Cartea este o baza orientativa in activitatea clinica de zi cu zi si nu neaparat ca un set de reguli coercitive, deoarece nici un ghid nu poate sa cuprinda in intregime complexitatea situatiilor din activitatea clinica reala.

Aceasta este cea de-a doua editie a "Potocoalelor". Fata de prima editie, cea din 2012, am adus modificari semnificative la capitolele preexistente, incercand sa incorporam noile date din literatura si noile recomandari ale ghidurilor internationale. Am adaugat de asemenea cinci noi capitole. La elaborarea acestei lucrari a contribuit intregul colectiv, in spiritul bunei colaborari profesionale, caracteristice clinicii noastre.

Martie 2014, Cluj-Napoca,

Autorii

1. PROTOCOALE LABORATOR ANALIZE MEDICALE - HEMATOLOGIE

1.1. RECOLTAREA PRODUSELOR PATOLOGICE

1.1.1. MATERIALE NECESARE PENTRU RECOLTARE

1. Scaun/pat de recoltare
2. Manusi chirurgicale;
3. Tampoane de vata;
4. Alcool medicinal;
5. Garou;
6. Ace cu holder
7. Lantete cu varf de 1.9 mm
8. Hartie de filtru
9. Cronometru
10. Vacutainere cu EDTA-K₃ (dop rosu)
11. Vacutainere cu citrat 3,2% (dop verde)
12. Vacutainere pentru VSH cu citrat (dop negru)
13. Vacutainere fara aditiv cu dop alb
14. Recipient pentru sumar de urina
15. Coprorecoltor
16. Stativ pentru vacutainere
17. Lame de sticla

1.1.2. RECOLTAREA PROBELOR DE SANGE “CAPILAR”

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

1. Pregatirea psihica a pacientului consta in descrierea gestului si a necesitatii efectuarii acestuia.
2. Se dezinfecteaza cu alcool medicinal tegumentul degetului inelar.
3. Se lasa sa se evapore alcoolul;
4. Se punctioneaza tegumentul cu acul sau cu lanteta printr-o miscare rapida si ferma destul de profund pentru obtinerea spontana a sangelui;
5. Se asteapta sa apara prima picatura de sange care se sterge cu un tampon uscat.
6. Pentru **frotiul de sange capilar** se punctioneaza pulpa degetului inelar sau mijlociu;

se recolteaza pe marginea unei lame slefuite o picatura proaspata de sange,

- lama se aplica pe o alta lama orizontala astfel incit picatura de sange sa se intinda prin capilaritate la marginea de contact dintre cele 2 lame, care fac un unghi de aproximativ 30 de grade;
- se imprima apoi lamei slefuite o miscare de translatie usoara ceea ce permite sangelui sa se intinda intr-un strat subtire;

- imediat dupa intinderea frotiului lama se agita pentru uscarea rapida la aer;
 - frotiurile de sange capilar (minimum doua) se realizeaza de catre personalul de la camera de recoltare
 - La sfarsitul recoltarii se realizeaza in fata pacientului inscripționarea frotiurilor.
7. Pentru **timpul de sangerare** se punctioneaza lobul urechii cu lanteta
- se declanseaza cronometru si se culeg picaturile de sange din 30 in 30 de secunde, pe o hartie de filtru prin absorbtie, fara apasare pe incizie,
 - sfarsitul sangerarii este marcat de momentul in care nu se mai coloreaza hartia de filtru; se opreste cronometrul si se noteaza timpul.
 - Dupa incheierea acestor manopere, se aplica peste locul punctiei un tampon de vata uscat.

1.1.3. RECOLTAREA PROBELOR DE SANGE VENOS

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

- e. Vacutainerul cu citrat pentru VSH (dop negru), dupa ce garoul a fost complet eliberat.
 - f. Vacutainerele cu anticoagulant / aditivi dupa ce sunt extrase din holder, se rotesc usor 180 grade de 4-5 ori pentru omogenizarea blanda a sangelui cu solutia anticoagulant/ aditivul.
14. La sfarsitul recoltarii, dupa eliberarea presiunii garoului, se extrage acul din vena si se acopera locul punctiei cu un tampon de vata;
15. Dupa oprirea sangerarii la locul punctiei, acesta se acopera cu un plasture.
- 16. La sfarsitul recoltarii se realizeaza, in fata pacientului, inscripționarea vacutainerele si celorlalte recipiente cu numele si prenumele pacientului**

17. Consideratii speciale

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

1.1.4. RECOLTAREA URINII PENTRU EXAMENT COMPLET DE URINA

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

1.1.5. RECOLTAREA MATERII FECALE PENTRU DEPISTAREA HEMORAGIILOR OCULTE

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

HEMATOLOGIE		Durata de la primirea probei pana la eliberarea rezultatului⁶
1.	Hemoleucogramă completă - hemoglobină, hematocrit, număr eritrocite, număr leucocite, număr trombocite, formulă leucocitară, indici eritrocitari , indici trombocitari – analizor	4 ore 10 minute-urgente
2.	Examen citologic al frotiului sanguin - microscopie	4 ore 30 minute-urgente
3.	Numaratoare Reticulocite	4 ore 30 minute-urgente
4.	Concentrat leucocitar	4 ore 60 minute -urgente
5	Estimare numar trombocite, leucocite pe frotiu	4 ore 60 minute -urgente
6	Demonstrarea falsei trombocitopenii induse de EDTA ⁴	4 ore
7	Timp Quick, activitate de protrombină	4 ore 30 minute-urgente
8	APTT	4 ore 30 minute-urgente

1.2. LISTA INVESTIGAȚIILOR CU TIMP DE ELIBERARE REZULTATE

9	INR (International Normalised Ratio)	4 ore 30 minute- urgente
10	D-dimeri	4 ore 30 minute- urgente
11	Timp de singerare	10 minute
12 .	VSH	4 ore 60 minute- urgente
13 .	Test Ham	4 ore
14 .	Rezistenta globulara	24 ore
	BIOCHIMIE	
15 .	Acid uric seric	4 ore 60 minute- urgente
16 .	Creatinină serică	4 ore 60 minute- urgente
17 .	Calciu ionic seric	4 ore 60 minute- urgente
18 .	Calciu seric total	4 ore 60 minute- urgente
19 .	Magneziemie	4 ore 60 minute- urgente
20 .	Sideremie	4 ore 60 minute- urgente
21 .	Glicemie	4 ore 60 minute- urgente
22 .	Colesterol seric total	4 ore 60 minute- urgente
23 .	Trigliceride serice	4 ore 60 minute- urgente
24 .	Uree	4 ore 60 minute- urgente
25 .	Feritina serica³	4 zile³

26 .	Proteine totale serice	4 ore 60 minute- urgente
27 .	TGO	4 ore 60 minute- urgente
28 .	TGP	4 ore 60 minute- urgente
29 .	Fosfatază alcalină	4 ore 60 minute- urgente
30 .	LDH	4 ore 60 minute- urgente
31 .	Bilirubină totală	4 ore 60 minute- urgente
32 .	Bilirubină directă	4 ore 60 minute- urgente
33 .	IgA, seric	4 ore 60 minute- urgente
34 .	IgM seric	4 ore 60 minute- urgente
35 .	IgG seric	4 ore 60 minute- urgente
36 .	Examen complet de urină (sumar + sediment)	4 ore 60 minute- urgente
37 .	Hemosiderinurie	4 ore
38 .	Reactia Gregersen	4 ore
	CITOLOGIE - CITOCHIMIE	
39 .	Citodiagnostic lichid punctie (medulara, ganglionara, lichid ascitic, pleural, LCR etc)^{1,2}	24 ore ¹ 2 ore – urgente ²
40 .	Reactia peroxidaze	24 ore
41 .	Reactia Perls	24 ore

¹ -24 ore din momentul inceperii examinarii citologice, in functie de numarul solicitarilor;

rezultat scris

² -2 ore pentru urgente; **rezultat verbal**

³ -se lucreaza doar **joi/vineri** din motive dependente de numarul redus al solicitarilor

⁴ -necesita minimum 3 hemograme efectuate la interval de 1 ora intre ele si examinarea microscopica a minimum 4 frotiuri sanguine

⁵ - pentru pacientii din ambulator

- tarifele sunt stabilite anual de serviciul contabilitate al Institutului Oncologic I Chiricuta Cluj Napoca si listele respective sunt afisate la secretariat si la laborator

⁶ -eliberarea rezultatelor pentru probele trimise ca “urgente” depinde de momentul primirii probei, de timpul efectiv de executate a testului si de numarul solicitarilor de acest fel

2. LEUCEMII ACUTE

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

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

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

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

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

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

1. Clasificarea OMS (WHO) a LAM:

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

- Eritroleucemia (M6)
- Leucemia acuta megacariocitara (M7)
- Sarcomul granulocitic

2. Clasificarea FAB a LAM.

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

2.2. PROTOCOL INVESTIGATII IN LEUCEMIILE ACUTE

2.2.1. Investigatii la diagnostic

1. Citologie, imunologie - sange periferic
 - hemograma
 - tablou sanguin
 - reticulocite
 - ± citochimie – mieloperoxidaza
 - imunofenotipizare - citometrie in flux
 - tipaj HLA – la pacient si la posibillii donatori de celule stem (frati, surori) - *
se face in cazuri selectionate, la pacientii eligibili pentru allo-transplant de celule stem (vezi indicatiile allo-transplantului de celule stem in LA, subcapitolele 2.3.6.6 si 2.3.7.6)
2. Citologie, imunologie – maduva osoasa
 - aspirat medular
 - citochimie
 - ± citometrie de flux
 - biopsie osteo-medulara
 - in caz de punctie alba sau neconcludenta
 - daca se impune imunohistochimie (in lipsa citometriei in flux)
3. Citogenetica - cariotip – preferabil din aspirat medular - * *la ora actuala, in centrul nostru aceasta investigatie este rambursata doar partial - se efectueaza in laboratoare private.*

4. Biologie moleculara – se indica in general in caz de cariotip normal:
 - de rutina:
 - mutatiile NPM1 si FLT3 in LAM cu cariotip normal - ** la ora actuala, aceste investigatii se fac contra cost in laboratoare private fiind rambursate partial*
 - BCR-ABL in cazul LAL Philadelphia pozitiva - ** aceasta investigatie se poate face in prezent datorita unor sponsorizari; nu este rambursata prin sistemul public*
 - exceptional se pot indica alti markeri moleculari, in cazuri individuale pentru confirmarea sau infirmarea unui examen citogenetic neconcludent
3. Biochimie
 - uzuale – ASAT/ALAT, Bilirubina, Azot, Creatinina, Glicemie
 - acid uric
 - LDH
 - ionograma (Na, K, Ca, P)
 - Procalcitonina in caz de febra cu culturi negative
4. Hemostaza
 - TQ, APTT, Fibrinogen, produsi de degradare ai fibrinei (PDF) tip D-dimeri
5. Imagistica
 - Radiografie torace
 - Ecocardiografie (in principal intereseaza fractie de ejectie VS)
 - CT, RMN – la indicatie
6. Examen lichid cefalorahidian (in caz de LAL sau LAM 4,5)
7. Bacteriologie
 - hemoculturi in caz de $T > 37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatura periferica corespunzand unei temperature centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$)
 - exudat faringian, examen sputa, urocultura, coprocultura (in caz de simptomatologie sugestiva $\pm$ febra)

2.2.2. Investigatii pe parcursul tratamentului – perioada de aplazie

1. Hematologie – sange periferic
 - hemograma la 2-3 zile (sau altfel, la indicatie)
 - tablou sanguin – la sfarsitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau altfel, la indicatie
2. Hematologie – maduva osoasa
 - aspirat medular – la sfarsitul perioadei de aplazie, in caz de hemograma normala, tablou sanguin normal (fara blasti)
3. Biochimie
 - uzuale, LDH, acid uric – o data pe saptamana sau mai des, la indicatie
 - ionograma - la indicatie
 - procalcitonina in caz de febra cu culturi negative
4. Hemostaza
 - la indicatie
5. Imagistica – RX, Eco, CT, RMN - la indicatie
6. Bacteriologie
 - hemoculturi – ascensiune febrile $> 37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatura periferica corespunzand unei temperature centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$), repetat daca persista febra > 72 ore sub tratament antibiotic

- exudat faringian, examen sputa, coproculturi, etc la indicatie
- culture cateter – intotdeauna la suprimarea cateterului
- test Galactomannan in caz de suspiciune aspergiloza

2.2.3. La sfarsitul tratamentului de inductie

1. Hematologie
 - hemograma
 - tablou sanguin
 - medulograma
 - imunofenotipare, in cazuri selectionate, mai ales in LAL in caz de suspiciune a persistentei unui procent <5% de limfoblasti
2. Citogenetica - cariotip - in caz ca criteriile periferice si medulare de remisiune completa sunt indeplinite
3. Biologie moleculara – in caz ca exista un marker initial cuantificabil – de exemplu BCR-ABL

2.2.4. La sfarsitul tratamentului de consolidare

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

2.2.5. In caz de recidiva – repetarea protocolului de investigatii de la DIAGNOSTIC

2.3. PROTOCOL TRATAMENT

2.3.1. Masuri generale

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

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

1. Utilizarea exclusiv a concentratelor de elemente sanguine, nu a sangelui integral.
2. Transfuziile de masa eritrocitara : indicate la Hgb<8g/dl, sau intre 8 si 10g/dl daca exista indicatie speciala
3. Transfuziile de masa trombocitara: indicate la Tr<10.000/mm³, sau la valori mai mari daca exista sindrom hemoragipar. ** Data fiind incertitudinea obtinerii la timp a preparatelor de concentrate trombocitare, se accepta si comanda de masa trombocitara la valori in jurul celei de 20.000/mm³, chiar si in lipsa hemoragiilor, la indicatia medicului.*
4. Transfuziile de plasma: indicate in caz de coagulopatie de consum
5. Transfuziile de masa leucocitara: in caz de neutropenie <500/mm³, cu febra rezistenta la antibioterapie tintita conform antibiogramei.

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

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

2.3.4. Factori de crestere

1. G-CSF, 5µg/kg/zi, practic o seringă preumpluta de 300 µg la cei cu greutate mica/medie si o seringă preumpluta de 480 µg, s.c. se va adauga in caz ca protocolul folosit specifica acest lucru (ca de exemplu in protocolul FLAG), sau in celelalte cazuri daca exista neutropenie severa (<500/µl) cu febra peste 38°C, pana la cresterea neutrofilelor peste 1000/µl.

2.3.5. Masuri de urgenta legate de proliferarea leucemica (vezi si capitolul 25, "Protocol urgente in hematologie")

2.2.5.1 Citoreductia de urgenta. Hiperleucocitoza la diagnostic, sau o crestere foarte rapida a numarului de leucocite in primele zile de la diagnostic sunt asociate cu complicatii severe de organ datorita leucostazei capilare (in special leucostaza pulmonara si cerebrala). In aceste conditii sunt necesare masuri citoreductorii de urgenta, inainte de inceperea chimioterapiei propriu-zise. Riscul de leucostaza este mai mare in LAM (in general la leucocitoza $>100.000/\mu\text{l}$) in special in LAM cu componenta monocitara si mai redus in LAL (la leucocitoza $>350-400.000/\mu\text{l}$). Citoreductia de urgenta se face fie prin leucafereza (metoda de electie), fie prin doze mari de hidroxiuree (3-6g/zi). Este de mentionat ca aceste masuri produc doar rezultate tranzitorii si ca adevarata "citoreductie" se realizeaza doar prin schemele de chimioterapie prezentate in subcapitolele urmatoare.

2.2.5.2. Sindromul de liza tumorală (vezi capitol 25). Apare in special in cazurile cu hiperleucocitoza, fie spontan, fie consecutiv chimioterapiei. Tratamentul ideal este preventiv, constand in alcalinizare cu bicarbonat de sodiu, hiperhidratare, stimularea diurezei, alopurinol. Citoreductia de urgenta prin leucafereza in cazurile cu hiperleucocitoza este "per se" si o masura de prevenire a acestui sindrom. Tratamentul sindromului de liza tumorală consta hiperhidratare, diuretice, alcalinizare, corectarea tulburarilor electrolitice. In rare cazuri, cand aceste masuri sunt insuficiente, se poate recomanda hemodializa.

2.3.6. PROTOCOL CHIMIOTERAPIE LEUCEMII ACUTE LIMFOBLASTICE (LAL) LA ADULTI

2.2.6.1 Protocoale de prima linie - sub 65 ani

2.3.6.1.1 – Protocol Hoelzer adaptat

1. Inducere I.

Vincristin (iv) – 2mg, zilele 1, 8, 15, 22

Doxorubicin (iv, 30 min), 25 mg/m^2 , zilele 1, 8, 15, 22

L-Asparaginaza (iv, 30 min), 5 000 IU/m², zilele 15,17,19,21,23,25,27

Prednison (po) 60 mg/m^2 , zilele 1-28, apoi reducerea treptata a dozelor

Metotrexat (MTX) intratecal (i.t) - 15 mg, ziua 1

2. Inducere II.

Cyclophosphamide (iv) - 650 mg/m^2 , zilele 29, 43, 57

Cytarabine (iv, 1 h) - 75 mg/m^2 , zilele 31-34, 38-41, 45-48, 52-55

6-Mercaptopurine (po) - 60 mg/m^2 , zilele 29-57

MTX i.t. – 15 mg, zilele 31, 38, 45, 52

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

Cytarabine (iv, 3 h, la 12 ore) - $1 000 \text{ mg/m}^2$, zilele 1-4

Doxorubicin (iv, 30 min) – 30 mg/m^2 , zilele 3-5

- apoi, dupa recuperarea hematologica:

MTX (iv, 24 h) - $1 500 \text{ mg/m}^2$, zilele 1, 15 + Leucovorin (iv, la 24 ore de la inceperea MTX) – 6 doze la interval de 6 ore

L-Asparaginase (iv, 30 min) - 10 000 U/m², zilele 2,16

6-Mercaptopurine (po) - 25 mg/m², zilele 1-5, 15-19

4. Reinducere I.

Vincristin (iv) – 2mg, zilele 1, 8, 15, 22

Doxorubicin (iv, 30 min) - 25 mg/m², zilele 1, 8, 15, 22

Prednison (po) 60 mg/m², zilele 1-28, apoi reducerea treptata a dozelor

MTX 15 mg + Cytarabina 50 mg + Dexametazona 4 mg, i.t. – ziua 1

5. Reinducere II.

Cyclophosphamida (iv) - 650 mg/m², ziua 29

Cytarabina (iv, 1 h) - 75 mg/m², zilele 31-34, 38-41

6-Thioguanina (po) - 60 mg/m², zilele 29-57

MTX 15 mg + Cytarabina 50 mg + Dexametazona 4 mg, i.t. – z. 29

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

Etopozid (iv, 1 h) - 100 mg/m², zilele 1-5

Cytarabine (iv, 1 h) - 150 mg/m², zilele 1-5

- apoi, dupa revenirea hematologica

Cyclophosphamide (iv) - 1 000 mg/m², ziua 1

Cytarabine (iv, 24 h) - 500 mg/m², ziua 1

MTX 15 mg + Cytarabina 50 mg + Dexametazona 4 mg, i.t. – ziua 1

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

- 6-Mercaptopurine (po) - 60 mg/m², zilele 1-5

- MTX (po) – 12,5 mg/m², ziua 6

2.3.6.1.2. – Protocol HyperCVAD

1. Ciclul A.

Ciclofosfamida (iv, 3h, la 12 ore) – 300mg/m², zilele 1,2,3 (in total 6 doze)
MTX (it) – 15 mg, ziua 2
Doxorubicina (iv, 30min) – 50mg/m², ziua 4
Vincristin (iv) – 2mg, zilele 4,11
G-CSF - Filgrastim 5µg/kg, SC, zilele 5+, pana la neutrofile >1500/mmc, sau Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 6
Dexametazona (iv sau po) – 40mg zilele 1-4 si 11-14
Cytarabina (it) - 70mg, ziua 7

2. Ciclul B

MTX (iv, 24h) – 1000mg/m², ziua 1
Leucovorin (iv, la 24 ore de la inceperea MTX) – 6 doze la interval de 6 ore
Cytarabina (iv, 2 ore, la 12 ore) – 3000mg/m², zilele 2,3 (in total 4 doze)
G-CSF – filgrastim 5µg/kg, SC, zilele 4+, pana la neutrofile >1500/mmc, sau Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 4

In total 8 cicluri (4A + 4B)

3. Intretinere – POMP

Vincristin (iv) - 2mg, ziua 1
Prednison (po) – 60mg/m², zilele 1-5
6-Mercaptopurina (po) – 60mg/m², zilele 1-5, 8-12, 15-19, 22-26
MTX (po) – 12,5mg/m², zilele 6,13,20,27

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

2.3.6.1.3. Protocol alternativ in cazurile incerte: LAL?/LAM? (LA peroxidazo-negative, fara imunofenotipare)

Vincristin 2mg, iv, zilele 1,8
Daunorubicin 45mg/m² (iv, 30 min) zilele 1-3
Ara-C 100mg/m² (i.v., 3h) la 12 h, zilele 1-5 (in total 10 doze)
Ciclofosfamida 750/m² (i.v. 3h), ziua 8
G-CSF – filgrastim 5µg/kg, SC, zilele 6+, pana la neutrofile >1500/mmc, sau Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 6
Prednison 1mg/kg (sau echivalent corticoizi) zilele 1-8

Dupa obtinerea rezultatului imunofenotipic, se continua cu una din curele standard pt LAL sau LAM

2.3.6.2. LAL recidive – sub 65 ani

2.3.6.2.1. Protocoale “de salvare”:

1. Protocol bazat pe asocieri cu Metotrexat (MTX) “high-dose”

Bloc A :

- Vincristin 2 mg i.v. ziua 1
- MTX 3000mg/m² perf. continua 24 ore sau perfuzie 3 h, ziua 1 + leucovorin 6 doze (50mg la 6 ore) la 24 ore de la inceperea MTX
 - in cazul tratamentelor cu MTX high-dose (>3000mg/m²) este necesara masurarea concentratiei serice de MTX (“metotrexinemia”). Valorile recomandate sunt:
 - <5-10μmol/L la 24 ore de la administrare
 - <0,5-1μmol/L la 48 ore de la administrare
 - <0,2 10μmol/L la 72 h de la administrare
 - in caz de valori mai mari ale metotrexinemiei, se suplimenteaza leucovorin in doza dubla, se continua hidratare, alcalinizare
- Ifosfamida 800mg/m² i.v. (1h) + Mesna, zilele 1-5
- Etopozid 100mg/m² i.v. (1h), zilele 4,5
- Cytarabina 150/m² la 12 ore, i.v. (1h), zilele 4,5
- Dexametazona 10mg/m², zilele 1-5
- MTX 15mg + Ara-C 50mg + Dexametazona 8 mg, i.t., zilele 1,5

Bloc B :

- Vincristin 2 mg i.v. ziua 1
- MTX 3000mg/m² perf. cont., ziua 1 + leucovorin 6 doze la 24 ore de la inceperea MTX
- Ciclofosfamida 200mg/m² i.v. (1h), zilele 1-5
- Doxorubicin 25mg/m² i.v. zilele 4-5
- Dexametazona 10mg/m², zilele 1-5
- MTX 15mg + Ara-C 50mg + Dexametazona 8 mg, i.t., zilele 1,5

Bloc C :

- Vindezina 3 mg i.v. ziua 1
- Cytarabina 2000mg/m² la 12 ore, i.v., (1h), ziua 1
- Etopozid 150mg/m² i.v. (1h) zilele 3-5
- Dexametazona 10mg/m², zilele 1-5

2. La adolescenti (≤ 21 ani) dupa cel putin 2 regimuri anterioare –

Clofarabina

- Clofarabina 52mg/m²/zi, perf. 2 ore, timp de 5 zile, repetat la 2-6 saptamani in functie de toleranta hematologica (se poate repeta in momentul cand neutrofilele sunt >750/mm³). Se poate reduce doza cu 25% la cei cu toxicitate semnificativa. Se repeta pana la 6 cure.

3. In caz de recidiva LAL cu celule T – Nelarabina

- Nelarabina 1,5g/m² zilele 1,3,5 repetat la 21 zile, pana la 6 cure

4. Alte protocoale de « salvare »

- High dose Ara-C + mitoxantrona
 - Cytarabina 3g/m² zilele 1-5

- Mitoxantrona 80mg/m² ziua 3

2.3.6.3. Protocol LAL-Philadelphia (BCR-ABL) pozitive

1. Protocol japonez :

Inducere

- Vincristin 2mg i.v zilele 1,8,15,28
- Adriblastin 30mg/m², perf i.v., zilele 1-3
- Ciclofosfamida 1200mg/m², perf i.v. 3h, ziua 1
- Dexametazona 8mg/m² i.v/i.m, zilele 1-28
- **Imatinib 600mg p.o. zilele 8-63**
- MTX 15mg, ARA-C 50mg, Dexa 8mg i.t. ziua 29

Consolidare 1

- MTX 1g/m², perf cont. 24 h, ziua 1
- Citozinarabinozid 2g/m², perf i.v. 3 h la 12h zilele 2-3 (in total 4 doze)
- Dexametazona 8mg/m² zilele 1-3
- MTX 15mg, ARA-C 50mg, Dexa 8mg i.t. ziua 1

Consolidare 2

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

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

Intretinere - Imatinib 600mg/zi, a la longue

2. HyperCVAD + imatinib:

- HyperCVAD cum a fost descris mai sus (4A + 4B), dar se adauga Imatinib 400mg/zi in zilele 1-14 ale fiecarui ciclu.
- Intretinere
 - VCR 2mg ziua 1 + Prednison 100mg/m² zilele 1-5 ale fiecarei luni + Imatinib 600mg/zi, timp de 2 ani.
 - Continuat apoi cu Imatinib 600mg/zi a la longue, sau transplant allogenic.

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

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

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

- Dasatinib 140mg/zi + corticoizi

2.3.6.4. LAL - Protocol tratament LAL la persoane in varsta > 65 ani

1. Inducere

- Vincristin 2mg i.v zilele 1,8,15,28
- Adriblastin 25mg/m², perf i.v., zilele 1,8,15,28
- Dexametazona 8mg/m² i.v/i.m, sau Prednison 1mg/kg p.o., zilele 1-28
- MTX 15mg i.t. ziua 1

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

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

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

2.3.6.5. LAL – Criterii de remisiune completa

- Pacient asimptomatic
- Fara adenopatii/organomegalii
- Neutrofile > 1500/mm³; Trombocite >100.000/mm³, Hgb>10g/dl
- Fara blasti in sangele periferic
- Blasti medulari <5%; daca intre acesti 5% exista blasti cu caractere morfologice, citochimice sau imunofenotipice de limfoblasti, nu este remisiune completa
- Fara anomalii citogenetice

2.3.6.6. Allo-Transplantul de celule stem (allo-TCS) in LAL

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

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

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

2.3.6.7. Auto-transplantul de celule stem (auto-CSH)

1. Nu este clar beneficiul fata de chimioterapia conventionala

2. Se poate indica la pacienti <60 ani, in situatii in care se indica Allo-TCS dar nu se gaseste donator compatibil

2.3.7. PROTOCOL TRATAMENT LEUCEMII ACUTE MIELOIDE (LAM)

2.3.7.1 Protocol standard – sub 65 ani

1. Inducere: IA(DA)/ICE(ADE) – 1-2 cure

- Idarubicin (iv sau po), 12mg/m² zilele 1,3,5 sau Daunorubicin 60mg/m² zilele 1-3
- Cytarabina (iv, 24 ore), 100-200mg/m², zilele 1-7 sau, in lipsa seringii electrice, 100mg/m², perf 3 h x 2/zi, zilele 1-7 (in total 14 doze)

- In caz de lipsa Idarubicin sau Daunorubicin – Doxorubicin (iv, 30min) 30mg/m², zilele 1-3
- La pacientii cu LAM4 si M5 se poate adauga Etopozid (iv, 30min), 100/m², zilele 1-5

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

- Mitoxantron 10mg/m² perf iv 30 min zilele 1-5
- Etopozid 100mg/m² perf iv 30 min zilele 1-5

2. Consolidare: Cytarabina high-dose (HDAC), 3-4 cure

- Cytarabina (iv 3h, la 12 ore) – 3g/m² zilele 1,3,5 (in total 6 doze)

Se repeta cat mai rapid dupa recuperarea hematologica: 3–4 cure

** In caz ca pacientul are indicatie de allo-transplant de celule stem si donator compatibil, se pot face doar 1-2 cure de consolidare urmate imediat de allo-transplant*

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

2.3.7.2. Pacienti LAM refractari sau in resuta – sub 65 ani

1. FLAG x 4

- Fludarabina (iv, 30 min) - 25 mg/m², sau *per os*, 40mg/m² zilele 1-5
- Cytarabina (iv timp de 4h, la 4h de la Fludarabina) - 2 g/m² zilele 1-5
- G-CSF (sc) - 5 mg/Kg, ziua 1- pana la recuperarea neutrofilelor (neutrofile>500/mmc)
- se repeta cat mai rapid dupa recuperarea neutrofilelor – 4 cure

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

- Fludarabina (iv, 30 min) - 25 mg/m², sau *per os*, 40mg/m², zilele 1-5
- Cytarabine (iv timp de 4h, la 4h de la Fludarabina) - 2 g/m² zilele 1-5
- Idarubicina (iv 30 min sau po) – 10mg/m², zilele 1,3,5 sau Etopozid 100mg/m², zilele 1-3
- G-CSF (sc) - 5 mg/kg, ziua 1- pana la recuperarea neutrofilelor (neutrofile>500/mmc)

3. S-HAM x 4

- Cytarabina (iv 3h, la 12 ore) – 1g/m² zilele 1,2,8,9 (in total 8 doze)
- Mitoxantron 10mg/m² zilele 2,4,10,11 (in total 4 doze)

4. MEC x 4

- Mitoxantron 6mg/m² (i.v. perfuzie 30 min) zilele 1-6
- Etopozid 80mg/m² (i.v. perfuzie 30 min) zilele 1-6
- Cytarabina 1g/m² (i.v. perfuzie 6h) zilele 1-6

5. CLAG x 4

- Cladribine 5mg/m² (i.v. perfuzie 2 h) zilele 1-5
- Cytarabina 2g/m² (i.v. perfuzie 4 ore, la 2 ore de la terminarea perfuziei cu Cladribine, zilele 1-5

- G-CSF (sc) - 5 mg/kg, ziua 1- pana la recuperarea neutrofilelor (neutrofile>500/mm³) – G-CSF se administreaza inainte de perfuzia cu Cladribine

2.3.7.3. LAM promielocitara (LAM3) – orice varsta

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

Inducere:

- Acid all-trans retinoic (ATRA) – 45mg/m², p.o, ziua 1 – pana la remisiune completa
- Idarubicin 12mg/m², zilele 2, 4, 6, 8

Consolidare (3 cicluri de chimioterapie):

- Idarubicin 5 mg/m² zilele 1-4, urmat, la 28 zile, de:
- Mitoxantron 10mg/m² zilele 1-5, urmat la 28 zile de:
- Idarubicin 5 mg/m² zilele 1-4,

Intretinere (la 28 zile de la ultima consolidare) – timp de 2 ani

- Purinethol 50 mg/m²/zi, p.o. zilele 1-5 ale fiecărei săptămâni
- Methotrexate 15mg/m², p.o., ziua 6 a fiecărei săptămâni
- ATRA 45mg/m²/zi, p.o., zilele 1-15, la 3 luni

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

Inducere

- Acid all-trans retinoic (ATRA) – 45mg/m², p.o, zilele 1-28
- Idarubicin 12mg/m², zilele 2, 4, 6, 8
- ATO 0,15mg/kg, IV, zilele 9-36

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

- Ciclul 1: ATRA 45mg/m² + ATO 0,15mg/kg, IV, zilele 1-28
- Ciclul 2: ATRA 45mg/m² zilele 1-7, 15-21, 29-35 + ATO zilele 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33

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

- Purinethol 50 mg/m²/zi, p.o. zilele 1-5 ale fiecărei săptămâni
- Methotrexate 15mg/m², p.o., ziua 6 a fiecărei săptămâni
- ATRA 45mg/m²/zi, p.o., zilele 1-15, la 3 luni

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

3. Complicatii specifice LAM3.

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

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

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

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

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

2.3.7.4. Protocol tratament LAM la persoane in varsta (>65 ani)

1. **Tratament suportiv (transfuzii, antibiotice)** ± (in functie de indicele de performanta, prezenta bolilor asociate, hemograma)
2. **Decitabina, 20mg/m²/zi, perf i.v. 1 ora, timp de 5 zile, repetat la 28 zile, 4 cicluri** (sau mai mult in caz de raspuns bun la tratament si toxicitate acceptabila).
3. **Cytarabina low-dose, 20mg/m², s.c., 14-21 zile** (in functie de severitatea citopeniilor), repetat la 28-42 zile (in functie de evolutie)
3. Hidroxiuree 1-3g/zi, in caz de hiperleucocitoza
5. In caz de IP-0,1,2, lipsa bolilor asociate, la cererea pacientului sau familiei (dupa explicarea amanuntita a riscurilor implicate)
 - a. Cura de inducere standard (vezi protocol la persoane <65 ani)
 - b. Cura ETI :
 - Etopozid 80mg/m² zilele la 12 ore, zilele 1-5
 - Tioguanina 100mg/m² la 12 ore, zilele 1-5
 - Idarubicin 12mg/m² zilele 1,3,5

c. In caz de remisiune completa – repetarea inca 3 cure

2.3.7.5. LAM – Criterii de remisiune completa

- Pacient asimptomatic

- Fara adenopatii/organomegalii
- Neutrofile > 1500/mm³; Trombocite >100.000/mm³, Hgb>10g/dl
- Fara blasti in sangele periferic
- Blasti medulari <5%
- Fara anomalii citogenetice

2.3.7.6. Allo-transplantul de celule stem (Allo-TCS)

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

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

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

3. *Allo-TCS se poate indica si la pacientii intre 60-65 de ani fara comorbiditati semnificative, dupa explicarea pacientului si familiei faptul ca riscurile legate de transplant sunt mai mari la pacientii in varsta*

2.3.7.7. Autotransplantul de celule stem (Auto-TCS)

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

BIBLIOGRAFIE

1. Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma*, 2006 Sep;47(9):1747-53.
2. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*, 2004;103(12):4396-407
3. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*, 2008 Oct 15;112(8):3130-4.
4. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1570-1580
5. NCCN Guidelines Version 3.2013. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
6. NCCN Guidelines Version 1.2014. Treatment of Acute Myeloid Leukemia http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
7. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009.

9. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2010;115(3):453-74.

3. LEUCEMIA MIELOIDA CRONICA (LMC)

3.1. DEFINITIE

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

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

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

Evoluția naturală a bolii este bi sau trifazică.

- Faza cronică
- Faza accelerată
- Faza blastică

Criterii de fază blastică

■ **≥ 20% blasti în S.P. sau M.O. (criteriul WHO) sau ≥30% blasti în S.P. sau M.O. (criteriul ELN).** * Această controversă cu privire la procentul de blasti care definește faza blastică derivă din faptul că deși WHO definește pragul de 20% blasti ca element definitoriu pentru leucemiile acute, ELN (European Leukemia Network) organism din care fac parte majoritatea specialiștilor în LMC din Europa consideră că în LMC, doar cazurile cu blasti >30% au un prognostic foarte sever, cazurile între 20-30% având un prognostic similar cu cazurile cu blasti între 15-20%. În Europa, majoritatea centrelor folosesc criteriile ELN.

- Prezența blastomelor extramedulare
- Grupuri mari de blasti pe BOM

Criterii de fază accelerată

■ 10 – 19 blasti în SP sau/si M.O (criteriul WHO) sau între 15-29% blasti (criteriul ELN). În Europa se folosește cu predilecție criteriul ELN

- **≥ 20% bazofile în SP**
- **Tr > 1.000.000/mm³ care nu răspunde la tratament**
- Splenomegalie progresivă și creșterea numărului de leucocite, neinfluențate de tratament

■ Evoluție citogenetică clonală – apariția de noi anomalii citogenetice (+8, Ph1-Ph1, isoq17, etc)

■ Alte trasaturi ce pot sugera progresia spre fază accelerată:

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

3.2. PROTOCOL INVESTIGAȚII

3.2.1 Investigatii la diagnostic

3.2.1.1. Faza cronica

1. Examen clinic, masurarea splenomegaliei (in cm sub rebordul costal)
2. Hemograma
3. Examen frotiu periferic
4. Examen aspirat medular (cuplat cu examenul citogenetic)
5. Examen citogenetic
 - Cariotip din maduva, sau,
 - FISH
6. Genetica moleculara – rqPCR pt cuantificarea genei de fuziune BCR-ABL
7. Biopsie osteomedulara – la cazuri selectionate
8. Biochimie (transaminaze, azot, creatinina, LDH, acid uric)
9. Determinarea HLA
10. Determinarea scorurilor de risc Sokal, Hasford, EUTOS (calcularea scorurilor se poate face online, recomandam site-ul European Leukemia Net (http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/))

3.2.1.2. Faza avansata

1. Faza accelerata

- citogenetica din M.O.
- flow citometrie
- citochimie (peroxidaza, TdT)
- analiza mutatiilor punctiforme BCR-ABL. **In prezent aceasta nu se poate realiza in centrul nostru, cu exceptia mutatiei T315I.*

2. Faza blastica

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

3.2.2. Investigatii in cursul tratamentului:

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

3.3. PROTOCOL TRATAMENT

3.3.1. Definitia raspunsului la tratament

1. Raspuns hematologic complet

- Splina nepalpabila
- Hb > 11 g%
- L <10.000/ μ l
- Tr <450.000/ μ l

2. Raspuns citogenetic:

- a. Raspuns citogenetic complet (RCC): metafaze Ph¹ pozitive 0%
- b. Raspuns citogenetic partial (RCP): metafaze Ph¹ pozitive 1-35%
- d. Raspuns citogenetic minor (RCm): metafaze Ph¹ pozitive 35-65%
- e. Raspuns citogenetic minim: metafaze Ph¹ pozitive 65-95%
- e. Fara raspuns citogenetic (FRC): metafaze Ph¹ pozitive >95%

3. Raspuns molecular

a. Raspuns molecular major (RMM)

- reducerea cu ≥ 3 log a transcriptului BCR-ABL (<0.1% = pe scala internationala).

b. Raspuns molecular complet (RMC): termenul este inlocuit cu calificativul profunzimii raspunsului (in logaritmi):

- RMM⁴ – BCR-ABL₁ < 0.01%
- RMM^{4,5} – BCR-ABL₁ <0.0032%
- RMM⁵ – BCR-ABL₁ <0,001%

3.3.2. Definitia raspunsului la linia 1 de inhibitori de tirozin-kinaza

1. Raspunsul optim

- Asociat cu cea mai buna evolutie (durata de viata comparabila cu a populatiei generale)

2. Esec

- Asociat cu risc de progresie si deces
- Se impune schimbarea tratamentului

3. Attentionare

- Trasaturile bolii si a raspunsului impun o monitorizare mai frecventa pentru schimbarea la timp a tratamentului in caz de esec

Tabel 1. Definitia raspunsului la inhibitori de tirozin-kinaza de linia 1

Timp	Optim	Attentionare	Esec
Bazal		Anomalii citogenetice aditionale cu risc ridicat ruta majora	
3 luni	BCR-ABL ₁ ≤ 10% si/sau Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL ₁ > 10% si/sau Ph+ 36-95%	Fara RHC si/sau Ph+ >95%
6 luni	BCR-ABL ₁ ≤ 0.1%	BCR-ABL ₁ 1-10% si/sau Ph+ 1-35%	BCR-ABL ₁ > 10% si/sau Ph+ >35%
12 luni	BCR-ABL ₁ ≤ 0.1%	BCR-ABL ₁ > 1%	BCR-ABL ₁ > 1%
Mai tarziu si in orice moment	BCR-ABL ₁ ≤ 0.1%	Anomalii citogenetice aditionale (-7, 7q-)	Pierderea RHC, a RCC, a RMM, mutatii, anomalii citogenetice aditionale Ph+

Tabel 2. Definitia raspunsului la linia 2 de ITK in caz de esec la imatinib in faza cronica

Timp	Optim	Attentionare	Esec
Bazal		Fara RHC sau pierderea	

		RHC sau a raspunsului citogenetic sau risc ridicat	
3 luni	BCR-ABL ₁ < 10% si/sau Ph+ < 65%	BCR-ABL ₁ > 10% si/sau Ph+ 65-95%	Fara RHC sau Ph+ >95% sau mutatii noi
6 luni	BCR-ABL ₁ < 10% si/sau Ph+ <35%	Ph+ 35-65%	BCR-ABL ₁ > 10% si/sau Ph+ >65% si/sau mutatii noi
12 luni	BCR-ABL ₁ ≤ 1% si/sau Ph+ 0%	BCR-ABL ₁ 1-10% si/sau Ph1+ 1-35%	BCR-ABL ₁ > 10% si/sau Ph+ >35% si/sau mutatii noi
Mai tarziu si in orice moment	BCR-ABL ₁ < 0.1%	Anomalii citogenetice aditionale Ph- (-7 sau 7q-) sau BCR-ABL ₁ > 0.1%	Pierdere RHC sau a RCC sau RCP, mutatii noi, pierdere RMM, anomalii citogenetice aditionale

3.3. Mijloace terapeutice:

3.3.1. Faza cronica.

1. Hidroxiuree (HyU) – tratament in prima faza, imediat dupa diagnostic. Doza de HyU este de 1,5-3g/zi. Se adauga **allopurinol** 600 mg ziua 1 apoi 300mg/zi (+ hidratare si bicarbonat in special in caz de hiperleucocitoza, in primele 3-7 zile). Acest tratament se continua pana la obtinerea scaderii leucocitelor <10.000/mm³ si pana la obtinerea aprobarii de la CNAS pentru tratament cu inhibitori de tirozin-kinaze (ITK). In general se considera ca nu este o problema daca se administreaza tratament cu Hidroxiuree pana la 3-6 luni, inaintea inceperii tratamentului cu ITK.

2. Inhibitorii de tirozin kinaze (ITK)

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

- in caz de esec escaladare de doza la 600-800 mg sau ITK de generatia 2 (dasatinib, nilotinib)

B. Dasatinib

- Este indicat in prezent atat ca tratament de linia 1 cat si de linia 2, in caz de intoleranta/esec la imatinib
- Doza optima - 100 mg/zi, se poate creste pana la 140mg/zi, in special cand este folosit ca tratament de linia 2.

C. Nilotinib

- Este indicat atat ca tratament de linia 1 cat si ca tratament de linia 2 dupa esec/intoleranta la imatinib
- Doza optima ca tratament de linia 1 este de 300 mg x 2/zi, la 2 ore distanta de mese iar ca tratament de linia 2, 400mg x 2/zi.

*** Criteriile dupa care se alege tratamentul de linia 1 (imatinib, nilotinib sau dasatinib) nu sunt stabilite in mod clar. In general se considera ca pacientii cu scor de risc Sokal intermediar/crescut ar avea un beneficiu semnificativ daca se utilizeaza ca tratament de linia 1 nilotinib sau dasatinib, in comparatie cu imatinib.**

D. Alti inhibitori de TK

- **Bosutinib**

- ITK de generatia 2
- Eficienta asemanatoare cu a imatinibului, dasatinibului si nilotinibului. * La noi in tara indisponibil la ora actuala.

- **Ponatinib**

- Singurul ITK cu eficienta in caz de mutatie T315I. *La noi in tara indisponibil.

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

Comorbiditatile pacientului

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

Statusul mutational al BCR-ABL

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

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

- a. Pacient tanar (sub 50 ani sau 60 ani)
 - Transplant allogenetic de celule stem
- b. Pacient in varsta sau lipsa donor
 - Trialuri cu terapii inovative
 - α Interferon in doza optima de 5mil UI/m2/zi

4. Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH)

- Indicatii

- Pacienti sub 65 ani
- In faza cronica
 - Esec la ITK generatia I, II
 - Pacienti cu mutatie T315 I
 - In a doua faza cronica dupa faza accelerata sau blastica tratati cu ITK
- Post transplant, se indica ITK cel putin 1 an

3.3.2. Faza accelerata:

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

3.3.3. Criza blastica

1. Limfoida

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

2. Mieloida

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

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

3.3.4 Alte tratamente

1. Splenectomia, indicata in:

- infarct splenic masiv
- ruptura splinei

2. Leucafereza, trombocitaferza, indicate in:

- sindrom de leucostaza, trombocitoza extrema in combinatie cu hidroxiuree

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

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

4. Interferon- α , indicat in:

- Intoleranta la ITK, esec dupa ITK, mutatie T315 I, se ia in discutie la cei fara indicatie de transplant
- Recadere dupa allotransplant de celule stem
- Eventual, in cadrul unor trialuri, in combinatie cu ITK pentru eradicarea BMR (boala minima reziduala)
- Doza optima este de 5 mil U/m²/zi

3.3.5. Managementul reactiilor adverse

1. Managementul reactiilor adverse in cursul tratamentului cu ITK

A. Managementul reactiilor nehematologice:

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

vedere in locul antagonistilor H2 sau inhibitorilor pompei de protoni deoarece pot reduce expunerea la dasatinib

- Eruptie cutanata – administrare de corticosteroizi topici sau sistemici, reducerea dozei, intreruperea sau oprirea terapiei
- Diaree – terapie suportiva
- Greață, varsături – terapie suportiva: antiemetice
- Crampe musculare – suplimentii alimentari cu calciu
- Intreruperea, reducerea dozelor de ITK. - In cazul in care se produce o reactie adversa nehematologica moderata, de grad 2, se intrerupe tratamentul pana la rezolvarea evenimentului sau revenirea la momentul initial. Se reia tratamentul cu aceeași doza in cazul in care aceasta este prima aparitie a evenimentului si in doza redusa in cazul in care este o reactie recurenta. Daca se produc reactii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4, tratamentul trebuie intrerupt pana cand evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doza redusa in functie de severitatea evenimentului initial: la dasatinib de la 100 mg/zi la 80 mg/zi si ulterior la 50 mg/zi, la imatinib la 300 mg/zi, la nilotinib la 400 mg/zi

B. Managementul efectelor adverse hematologice

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

2. Managementul reactiilor adverse in cursul tratamentului cu IFN

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

BIBLIOGRAFIE

1. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L, Hematologie clinica, Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
2. NCCN Guidelines Version 2.2013. Chronic Myelogenous Leukemia
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf

3. Cortes J, Kantarjian H. How I treat Newly Diagnosed Chronic Phase CML. Blood 2012, 120:1390-1397
4. Hehlmann R. How I treat Blast Crisis CML. Blood 2012, 120: 737-747
5. <http://www.uptodate.com> Ian. 2014
6. European Leukemia Network site: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/
7. Baccarani et al., European Leukemia Net Recommendations for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Blood, 2013, 122, 872-884

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

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

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

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

4.2. TROMBOCITEMIA ESENTIALA (TE)

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

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

1. Trombocitoza susținută $>450 \times 10^9/l$
2. Prezența *JAK2* sau *MPLW515L/K* sau alt marker clonal; in absenta lor, excluderea cauzelor de trombocitoza reactiva si/sau a deficitului de fier.
**Descoperirea recenta a mutatiilor genei calreticulinei (CALR) in 70-80% din cazurile JAK2 V617F negative va duce probabil in scurt timp la includerea oficiala a mutatiilor CALR intre criteriile de diagnostic.*

3. Excluderea criteriilor WHO de diagnostic pentru alte boli mieloid: LMC, PV, MMM sau SMD
4. Biopsia osteo-medulară cu hiperplazie megakariocite mari, polilobate, absenta /proliferarea discreta a seriilor granulo si eritrocitara; rețeaua de reticulină sub 2 (pe scala de la 1-4)

4.2.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

4.2.2.1. Investigatii la diagnostic

1. Hemograma
2. Tablou sanguin , FAL
3. VSH
4. PCR
5. Sideremie, feritina
6. ASAT/ALAT
7. Uree, creatinina
8. Acid uric
9. LDH
10. Colesterol total, HDL, LDL, trigliceride
11. Glicemie
12. Coagulare
 - timp singerare
 - TQ
 - APTT
 - fibrinogen

13. Genetica moleculara

- JAK2V617F (obligatoriu)
- Mutatiile calreticulinei (CALR) in caz de LAK2V617F negativ
- MPLW515L/K (in caz de JAK2 si CALR negativ)

** Mentionam ca aceste investigatii nu sunt rambursate fiind efectuate contra cost la laboratoare particulare (JAK2V617F este partial rambursat in sectia noastra).*

14. Medulograma + Perls, biopsie osteo-medulara

15. Imagistic - ecografie abdominala

4.2.2.2. Controale pe parcursul tratamentului

1. In timpul initierii tratamentului citoreductor
 - saptaminal hemograma
2. In timpul tratamentului de intretinere
 - lunar pentru cei cu anagrelid (Rp se elibereaza lunar) hemograma
 - 3 luni: hemograma , tablou sanguin, feritina, LDH, glicemie, colesterol, trigliceride
 - BOM si medulograma in caz de transformare in MMM sau acutizare

4.2.3. STRATIFICARE PROGNOSTICA

1. Risc scăzut
 - Vârsta ≤ 60 ani
 - Fără istoric trombotic
 - Trombocite $< 1500 \times 10^9/l$
2. Risc crescut

- Vârsta >60 ani
- Istoric de tromboză
- Trombocite $\geq 1500 \times 10^9/l$

3. Grupa de risc intermediar este controversată, această categorie fiind definită, în absența factorilor de risc crescut și în prezența factorilor cardiovasculari (diabet, HTA, hipercolesterolemie).

4.2.4. TRATAMENT

1. Management-ul factorilor de risc cardiovascular (hipertensiune, diabet, fumat, hipercolesterolemie, obezitate):

2. Pacienți cu risc crescut:

a. TR $\leq 1.500 \times 10^9/l$, și dacă aspirina nu este contraindicată:

- Hidroxiuree : 15-20 mg/kg corp + aspirina 50-100mg/zi

b. Tr $> 1.500 \times 10^9/l$ sau aspirina contraindicată:

- Hidroxiuree 15-20 mg/kg corp

c. În caz de intoleranță sau rezistență la hidroxiuree:

- Anagrelid : 2–4 x 0,5 mg /zi, Instalarea răspunsului se face după 2,5–4 săptămâni. Întreruperea tratamentului rebound (de 2 ori) în aproximativ 4 zile. Dacă la o doză de 0,5 mg x 4/zi trombocitele nu scad se crește doza cu 0,5 mg la 5-7 zile, până când trombocitele ajung la $400 \times 10^9/l$, maxim 10 mg/zi sau 3 mg/priza.

d. Vîrsta sub 40 ani:

- Interferon (IFN) alpha 3 milioane u.i./z., sau IFN alpha 2a pegylat
- Intoleranță la IFN : anagrelid sau hidroxiuree

e. Sarcina

- Interferon alpha
- Heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) pe durata sarcinii și 6 săptămîni după naștere.

3. Pacienți cu risc scăzut

a. Dacă aspirina este contraindicată : urmare hematologică

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

c. Sarcina: aspirina 50-100 mg/zi toată perioada sarcinii și heparine LMW 6 săptămîni după naștere

4.2.5. CRITERII DE RĂSPUNS CLINICO-HEMATOLOGIC:

1. Răspuns complet

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

2. Răspuns parțial

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

3. Fără răspuns

- Orice răspuns care nu corespunde cu răspunsul parțial

4.3. POLICITEMIA VERA (PV)

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

- Criterii de diagnostic OMS

A. Criterii majore:

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

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

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

B. Criterii minore:

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

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

4.3.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

4.3.2.1. Investigatii la diagnostic

1. Hemograma
2. Tablou sangvin , FAL
3. Sideremie, feritina
4. ASAT/ALAT
5. Uree, creatinina
6. Acid uric
7. LDH
8. Colesterol total, HDL, LDL, trigliceride
9. Glicemie
10. Eritropoietina (Epo) serica facultativ
11. Hemostaza
 - timp singerare
 - TQ
 - APTT
12. Genetica moleculara
 - JAK2V617F. * *Mentionam ca aceste investigate nu este rambursata de CAS. Se efectueaza contra cost la laboratoare private (partial rambursat in sectia noastra).*
 - JAK 2 exon 12 (in cazurile JAK2 V617F negative). **In prezent mutatiile exonului 12 nu se pot face in centrul nostru*
13. Medulograma + Perls, BOM. (nu sunt necesare daca este prezent JAK2 mutant si Epo scazuta)
14. Imagistic

- ecografie abdominala
- RX torace, ecocardiografie, eventual Doppler artere renale

15. Oximetrie arteriala (excludere ploglobulie secundara)

4.3.2.2 Controale pe parcursul tratamentului

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

4.3.3. STRATIFICARE PROGNOSTICA

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

4.3.4. TRATAMENT

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

- Tineri cu risc crescut care refuza hidroxiureea datorita efectului potential leucemogenic
- Contraindicat in afectiuni psihice si tiroidien
- Peg IFN alpha 2a; 45 microg / sapt (nu se administreaza in sarcina) , lipsa raspuns dupa 12 saptamini se creste doza la 90 micrograme / sapt , ulterior la 135.

5. Tratamentul pruritului

- Antihistaminice - eficienta redusa
- Fotochemoterapie cu psoralen si UV
- IFN alpha 3-5 mil U x3/ sapt
- Ruxolitinib 15mg x 2/zi. **Indicatia ruxolitinib in PV este "off-label" acest medicament fiind in stadiul de studii clinice in PV*
- Perfuzii cu xilina – efect tranzitor

6. Tratamentul in sarcina

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

7. Tratamentul in caz de interventii chirurgicale

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

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

4.4.1. DEFINITIE, CRITERII DE DIAGNOSTIC: MMM este cea mai rară entitate din grupul mieloproliferărilor cronice BCR/ABL negative. Poate fi de novo, metaplazia mieloidă agnogenică sau secundară PV (metaplazia mieloidă postpolicitemică) sau TE (metaplazia mieloidă posttrombocitemică) cu o rată de transformare de 15-20% după 5-20 ani de evoluție. Toate aceste variante au același fenotip clinic, caracterizându-se prin splenomegalie, tablou leuco-eritroblastic, fibroză medulară, tablou leucoeritroblastic și dacriocite în sângele periferic.

- **Criteriile WHO 2008 de diagnostic:**

A. Criterii majore:

1. Proliferare megakariocitară în grămezi, cu megakariocite de dimensiuni variate, mici și mari, raport nucleu/citoplasmatic aberant, nuclei hiper cromatici neregulați și fibroză reticulinică sau/și colagenică sau în absența fibrozei reticuline trebuie să existe creșterea celularității medulare cu proliferare granulocitară, modificările seriei megakariocitare descrise mai sus, frecvent reducerea eritropoezei;
2. Absența criteriilor WHO pentru diagnosticul LGC, PV, SMD sau alte neoplasme mieloid;
3. JAK2 pozitiv sau alt marker de clonalitate sau absența fibrozei reactive.
**Descoperirea recenta a mutatiilor genei calreticulinei (CALR) in 70-80% din cazurile JAK2 V617F negative va duce probabil in scurt timp la includerea oficiala a mutatiilor CALR intre criteriile de diagnostic.*

B. Criterii minore:

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

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

4.4.2.PROTOCOL DE INVESTIGATII

4.4.2.1 Investigatii la diagnostic

1. Hemograma
2. Tablou sangvin , reticulocite, FAL
3. Sideremie, feritina
4. ASAT/ALAT, bilirubina, FAS
5. Uree, creatinina
6. Acid uric
7. LDH
8. Colesterol, trigliceride
9. Glicemie
10. Proteine totale, albumine
11. Hemostaza
 - TS, TQ, APTT

12. Citogenetica – cariotip (facultativ)

13. Genetica moleculara

- JAK2V617F

- Mutatiile CALR in caz de JAK2V617F negativ

** Mentionam ca aceste investigatii nu sunt rambursate fiind efectuate contra cost la laboratoare particulare (JAK2V617F este partial rambursat in sectia noastra).*

14. BOM + coloratia pentru reticulina

15. Medulograma (deseori punctie alba)

16. Imagistic

- Ecografie abdominala

- RX torace

- Radiografii schelet (pentru aprecierea leziunilor osteosclerotice)

17. Imunologice

- Test Coombs

- Anticorpi antinucleari

4.4.2.2 Controale pe parcursul tratamentului

1. Hemograma, tablou, reticulocite, biochimie de rutina la 1-3 luni

2. Medulograma, BOM – in caz de semne de acutizare

4.4.3. STRATIFICARE PROGNOSTICA

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

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

- a. Varsta >65 ani

- b. Simptomele constitutionale

- c. Hb <10 g/dl

- d. L >25 x 10/l

- e. Blastii circulanti ≥1 %

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

4. Se identifica 4 categorii de risc:

- a. risc scazut = 0 factori

- b. risc intermediar-1 = 1 factor

- c. risc intermediar -2 = 2 factori

- d. risc crescut = 3 factori

4.4.4. TRATAMENT

1. Strategie terapeutica:

- a. Risc scazut si asimptomatic -“watch and wait”

- b. Risc scazut simptomatic si int-1 - terapie conventionala:

- c. Int-2 sau risc crescut : > 65 ani - terapii conventionale

- d. Int-2 sau risc crescut <65 ani - transplant allogenic
- e. 5q- prezent + simptomatic - lenalidomida

2. Terapie conventionala:

- a. Agenti stimulatori ai eritropoiezei (Epo)
 - Indicatie: anemie fara splenomegalie
- b. Daca nu exista indicatie de Epo sau este lipsa de raspuns:
 - Transfuzii de masa eritrocitara
 - Corticosteroizi: prednison 0,5 mg/kg/zi – doze mai mari daca coexista anemie hemolitica autoimuna
 - Androgeni
 - fluxymesterone 10 mgx3/zi
 - danazol 600 mg/zi
 - Thalidomida (50 mg /zi) +/- PDN
 - Lenalidomida (10 mg /zi) +/- PDN in del (5q)
- c. Ruxolitinib (Jakavi^R) in doze de 15 mg x 2 /zi, la pacientii cu splenomegalie importanta.
- c. Hidroxiuree: 500 mgx2/zi - in caz de splenomegalie importanta, simptomatica
- d. Cladribina: 5 mg/mp/zi 5 zile infuzie de 2 ore, se repeta lunar functie de raspuns si toxicitate
- e. Tratamentul cu chelatori de fier la pacientii politransfuzati cu feritina >1000-1500mg/L
- f. Splenectomie in caz de splenomegalie > 10 cm, simptomatica, refractara la terapiile conventionale, durere abdominala, HT portala, necesar transf crescut, trombocitopenie severa, casexie profunda
- g. Radioterapia pe splina in caz de splenomegalie giganta, contraindicatii la splenectomie

3. Transplantul allogenic

- Conditionare conventionala: tineri <40-50 ani cu risc crescut si Int-2, se incearca reducerea splenomegaliei inainte de transplant
- Mini-allogrefa (conditionare cu doze reduse): pacienti 50-65 ani

BIBLIOGRAFIE

1. Tefferi A, Thiele J. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms. Cancer, 2009;115:3842-3847.
2. Spivak J, Silver RI. The Revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. Blood, 2008;112:231-239.
3. James C. The JAK2V617F mutation in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders; one mutation for three diseases. Hematology, Am Soc of Hemat Educ Book, 2008:69-73.
4. Harrison C. Rethinking Disease Definitions and Therapeutic Strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Am Soc of Hemat Educ Book, 2010:29-134.

5. Urian L, Petrov L. Actualități în patogeneza și diagnosticul TE în era JAK2. Clujul Medical, 2008;LXXXI:438-442.
6. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders, Leukemia, 2008;22:985-914.
7. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. Blood, 2011;117:3494-3502
8. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoop L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Eng J Med, 2012 366(9):787-98
9. Kantarjian HM¹, Silver RT, Komrokji RS, Mesa RA, Tacke R, Harrison CN. Ruxolitinib for myelofibrosis--an update of its clinical effects. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013 Dec;13(6):638-45. doi: 10.1016/j.clml.2013.09.006. Epub 2013 Oct 2.

5. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

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

5.1.1. Clasificarea SMD

Tabel 3. Clasificarea OMS (WHO 2008) a SMD

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

5.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

5.2.1. Investigati la diagnostic:

1. Hemograma
2. Tablou sanguin
3. Reticulocite
4. Medulograma cu coloratia uzuala + coloratia Perls
5. Citogenetica - cariotip din maduva si/sau FISH. ** Cariotipul in prezent nu se poate face gratuit in institutia noastra; se poate face contra cost la laboratoare particulare fiind partial compensat.*
6. Biopsia osteo-medulara – in special in caz de aspirat medular hipocelular
7. Biochimie
 - a. Uzuale
 - b. Metabolism fier: fier seric, feritina serica

5.2.2. Investigatii pe parcursul evolutiei:

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

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

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

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

Tabel 4. Scorul IPSS in SMD

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

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

Cariotip nefavorabil = cariotip complex (≥ 3 anomalii cromozomiale), anomalii ale cromozomului 7

Cariotip intermediar = alte anomalii

Citopenii – definitie:

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

Categorii de risc IPSS:

- Risc IPSS redus = 0 puncte
- Risc IPSS intermediar 1 = 0,5-1 puncte
- Risc IPSS intermediar 2 = 1,5-2 puncte
- Risc IPSS crescut = >2,5 puncte

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

Tabel 5. Scorul WPSS in SMD

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

Categorii de risc WPSS:

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

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

1. Transfuzii de masa eritrocitara

- a. Pragul de Hgb de la care se impun transfuzii de masa eritrocitara depinde de starea pacientului, prezenta comorbiditatilor, in special cardiovasculare. Exista pacienti care suporta bine Hgb de 7-8g/dl, in special cei <50-60 ani, altii care la aceste valori sunt simptomatici (in special cei >60 ani, de fapt majoritatea pacientilor.
- Prag absolut – la care se indica transfuzii indiferent de prezenta/absenta comorbiditatilor – Hgb<7g/dl
 - Valoarea tinta a transfuziilor – Hgb 9-10g/dl – la aceste valori nu se mai indica transfuzii de masa eritrocitara

2. Transfuzii de masa trombocitara

- a. Pragul de la care se indica transfuzii de masa trombocitara depinde si el de prezenta/absenta sindromului hemoragipar, in special pe mucoase
- Prag absolut – Tr<10.000/mm³
 - 10-20.000 – Indicatie relativa: daca sunt prezente hemoragii, daca prezinta factori de risc hemoragic (de exemplu ulcer, varice esofagiene, etc)
 - >20.000 in absenta hemoragilor – nu se impun transfuzii de MT

3. Eritropoietina (Epo)

- a. Eritropoietina se indica la valori ale Hgb intre 9-11g/dl

- b. Se considera ca la valori sub 9g/dl, pacientul beneficiaza de transfuzii in caz ca este simptomatic. Exista exceptii: pacienti politransfuzati, cu Hgb 7-9g/dl, cu raspuns documentat la Epo, pacienti cu grupe sanguine rare, pacienti care refuza transfuzii (martori ai lui Jehova, etc).
 - c. Preparate de Epo, doze uzuale
 - Epo-alfa: 40.000 U.I./sapt
 - Epo-beta 30.000U.I./sapt
 - Darbepoietina 500µg/3 saptamani
 - d. In general, daca pacientii nu raspund la Epo, se intrerupe tratamentul dupa 8-12 saptamani
 - e. Raspunsul la Epo se defineste:
 - Cresterea Hgb>1g fata de valoarea initiala
 - Independenta de transfuzii
 - f. Administrarea Epo la Hgb>11-12g/dl este contraindicata
4. G-CSF
- a. Se indica rareori, in caz de neutropenii severe (<500/mm³), cu infectii frecvente
 - b. Doza: 5µg/kg/zi
 - c. Daca nu este raspuns dupa 5-7 zile – se intrerupe
5. ATG + Ciclosporina (vezi Capitolul 6 “Anemia aplastica”) – in SMD hipoplazice (cu celularitate medulara <30%)
6. Chelatori de fier
- a. Se indica la pacienti politransfuzati (de obicei la peste >20 transfuzii de masa eritrocitara) in caz de supraincarcare cu fier documentata prin:
 - Feritina>1000µg/l
 - Biopsie hepatica cu evidentiarea supraincarcarii cu fier
 - RMN hepatic – aspect sugestiv la T2*
 - b. Preparate:
 - Deferioxamina (Desferal) : 25/60mg/kg, de preferinta perfuzie lenta s.c. 8-10h/zi
 - Deferasirox (Exjade) : 20-40 mg/kg/zi p.o. intr-o singura priza, dimineata, a jeun
 - c. Dozele de chelatori se pot scadea la Feritina<1000µg/l si intrerupe la Feritina <500µg/l
7. Tratamentul sindromului 5q-
- a. Lenalidomida (Revlimid) 10mg/zi p.o., continuu, sau in cicluri de 21 zile/luna. * *Preparatul nu este rambursat in Romania putand fi obtinut doar contra cost*
 - b. Transfuzii de masa eritrocitara

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

- 1. Agenti hipometilanti
 - a. Azacitidina (Vidaza): 75mg/m², i.v., 7 zile, repetat la 28 zile, 4-8 cicluri. * *Preparatul nu este rambursat in Romania inprezent, putand fi obtinut doar contra cost*
- 2. Chimioterapie
 - a. Chimioterapie intensiva: schema 3-7 (vezi Capitolul 2 ”Leucemiile acute”) – la pacienti <65 ani, in stare generala buna, fara comorbiditati semnificative

- b. Citozinarabinozida (Ara-C) low-dose: 2 x 20mg/zi, s.c., 14 zile pe luna – la pacienti >65 ani, sau la cei <65 cu comorbiditati
- 3. Allo-transplant de celule stem – la pacienti <60 ani, fara comorbiditati
- 4. Transfuzii (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)
- 5. Eritropoietina (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)
- 6. G-CSF (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)
- 7. Chelatori de fier (vezi 5.3.2. “Tratamentul in formele favorabile)

BIBLIOGRAFIE

- 1. Stone R. How I treat patients with myelodysplastic syndrome. Blood, 2009, 113:6296-6303
- 2. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
- 3. NCCN Guidelines Version 2.2013.. Myelodysplastic syndrome.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
- 4. Adès L¹, Santini V². Hypomethylating agents and chemotherapy in MDS. Best Pract Res Clin Hematol. 2013, 26(4):411-419.

6. ANEMIA APLASTICA

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

6.1.1. Stadializare. In functie de severitatea citopeniilor si a celularitatii medulare se disting 3 grade de severitate:

- **AA severa (AAS) ***

1. Neutrofile $< 500/\mu\text{l}$
2. Trombocite $< 20.000/\mu\text{l}$
3. Reticulocite $< 20.000/\mu\text{l}$
4. Maduva cu celularitate $< 25\%$
Sau
Celularitate 25-50% cu $< 30\%$ celule hematopoietice reziduale

*** Criterii de incadrare: criteriul nr. 4+ 2 din criteriile 1-3**

- **AA foarte severa**

1. Idem cu AA severa, dar neutrofile $< 200/\mu\text{l}$

- **AA moderat severa**

1. Neutrofile 500-1000/ μl
2. Hb $< 10 \text{ g/dl}$
3. Trombocite 20-50000/ μl
4. Reticulocite 20-60000/ μl
5. Celularitate medulara $< 30\%$

6.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

6.2.1. Bilant la diagnostic:

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

6.2.2. Investigatii in timpul tratamentului imunosupresiv

1. Hemograma, biochimie, repetata in functie de starea pacientului, pentru aprecierea necesarului de transfuzii, etc

2. Investigatii bacteriologice, procalcitonina in caz de neutropenie febrile (vezi Capitolul 20, "Neutropeniile febrile")
3. Ciclosporinemia – lunar – se urmareste mentinerea unui nivel minim ("trough level") de 200-400ng/ml (recoltare dimineata, inainte de medicatie)
4. Creatinina, azot – lunar. Se scade doza de ciclosporina cu 25% in caz de crestere a creatininei cu >30% de la valoarea de baza.

6.2.3. Investigatii dupa tratament

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

6.3. Protocol de tratament:

6.3.1. Tratament suportiv

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

6.3.2. Tratament patogenetic:

6.3.2.1. AA moderata

- Recomandarile de tratament nu sunt clare. In cazul citopeniilor progresive, in special a neutropeniei severe si/sau a dependentei de transfuzii – transplant de celule hematopoietice sau tratament imunosupresor

6.3.2.2. AA severa si foarte severa

6.3.2.2.1. Pacienti <20 ani

1. Cu donator familial complet compatibil: transplant de celule hematopoietice. Se recomanda transplant de maduva. Reducerea la minimum a transfuziilor de eritrocite si trombocite, iar donatorii familiari de sange se exclud pentru reducerea sensibilizarii.
2. Fara donator familial complet compatibil: tratament imunosupresiv. In caz de rezistenta la tratamentul imunosupresor transplant nonfamiliar compatibil.

6.3.2.2. Pacienti intre 20-50 ani -Tratamentul acestor pacienti este in schimbare datorita reducerii incidentei si severitatii GVHD in programele actuale de transplant.

In cazul pacientilor fara comorbiditati si cu stare perfecta si cu donatori complet compatibili familiari se recomanda transplant medular. In lipsa donatorilor sau la pacientii neeligibili pentru transplant, tratamentul de electie este imunosupresiv

6.3.2.3. Tratamentul imunosupresiv

1. Globulina anti-timocitara (ATG): Exista 2 preparate: ATG de cal (Lymphoglobuline^R) si ATG de iepure (Thymoglobuline^R). In prezent, in Europa nu se gaseste decat ATG de iepure.

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

** In general, ATG de iepure ((Thymoglobuline) se administreaza cate 1fl/10kg/zi - aceasta ar fi doza minima.*

- 2. Metilprednisolon** 1 mg/kg/zi, iv, sau Dexametazona 0.15mg/kg/zi, zilele 1-14, apoi cu reducerea dozei pana in ziua 28
- 3. G-CSF** 5 microg/kg/zi, subcutanat, zilele 1-5 (sau prelungit in functie de severitatea leucopeniei, la decizia medicului)
- 4. Ciclosporina A**, 5 mg/kg/zi, po, 6 luni, apoi se reduce cu 10% din doza/saptamana. Doza se ajusteaza si in functie de valoarea ciclosporinemiei (mentinerea ciclosporinemiei minime intre 200-400ng/ml).

6.3.2.4. Recidiva/lipsa de raspuns la tratament imunosupresiv

1. Pacient <50 ani, cu donator identic neinrudit sau partial identic inrudit eligibil → **allotransplant**

2. Pacient >50 ani, fara donator sau neeligibil.

a. Al doilea tratament imunosupresiv (ATG+CSA). A doua cura de ATG se face la >3luni de la prima cura. Ideal ar trebui facut al doilea tratament cu ATG cu preparatul alternativ: Lymphoglobuline (ATG de cal) daca tratamentul initial a fost cu Thymoglobuline (ATG de iepure) si invers. In practica, data fiind absenta la data redactarii in Europa a ATG de cal, al doilea tratament se va face tot cu ATG de iepure.

b. Doze mari de ciclofosfamida (CPM) + ciclosporina:

- CPM 30mg/kg, IV, timp de 1h, zilele 1-4
- Mesna 30mg/kg, IV, (impartita in 4 doze, administrate cu 30min inaintea CPM si dupa 3, 6, 8h) zilele 1-4
- G-CSF 5ug/kg zilele 6+, pana la neutrofile>1500/mm³
- Ciclosporina, incepand din ziua 11, timp de 6 luni, apoi reducerea treptata a dozelor. Se incepe cu 3mg/kg apoi se ajusteaza doza in functie valoarea ciclosporinemiei (vezi mai sus)

d. Alte tratamente in curs de verificare in trialuri clinice

- Alemtuzumab
- Alemtuzumab + Ciclosporina
- Analogi de receptori de trombopoietina

6.3.2.5. Transplantul de celule stem hematopoietice in AA

- Indicatie

- AA severa si foarte severa la pacienti cu donator HLA compatibil familial sub 20 ani si intre 20-50 ani fara comorbiditati si cu stare generala foarte buna
- AA severa si foarte severa refractara la imunosupresie la pacienti sub 20 ani si intre 20-50 ani, fara comorbiditati si cu stare generala foarte buna
- Regimul preparativ pretransplant cel mai frecvent utilizat consta in CPM 50 mg/kg/zi 4 zile, alternand cu 3 doze de globulina antitimocitara
- Profilaxia GVHD consta in methotrexat si ciclosporina
- Sursa preferata de celule stem pentru transplant este maduva osoasa (riscul GVHD gr II-IV este semnificativ mai mare dupa transplantul de celule stem periferice).

6.3.2.6. Complicatii tardive dupa tratament imunosupresiv si transplant

- Pacientii tratati cu imunosupresie au un risc de boli clonale tardive HPN, SMD si LAM (evolutie clonala). Utilizarea G-CSF reprezinta un factor de risc pentru SMD/LAM
- Dupa transplantul de celule stem riscul de malignitati secundare (in special tumori solide) este de 3%.

BIBLIOGRAFIE

1. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anaemia, *Blood*, 2006, 108 (8): 2509-19
2. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica, Ed Casa Cartii de Stiinta 2009
3. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Eng J Med*. 2011 Aug 4;365(5):430-8
4. Fureder W, Valent P. Treatment of refractory or relapsed acquired aplastic anemia: review of established and experimental approaches. 2011, 52:1435-45
5. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147:43
6. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012; 120:1185
7. Maesh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 2012; 119:5391
8. Brodsky RA, Chen AR, Dorr D, et al. High-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up. *Blood* 2010; 115:2136
9. Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood* 2013; 122:3561
10. Aplastic Anemia: prognosis and treatment. www.uptodate.com. 2014

.

.

7. LIMFOMUL HODGKIN (LH)

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

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

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

7.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

7.2.1. Investigatii la diagnostic – bilant pre-terapeutic

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

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

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

2. Hemoleucograma
3. VSH
4. LDH
5. Optional, in functie de caz, bilant hepatic

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

1. Hemoleucograma
2. VSH
3. LDH
4. Bilant hepatic, renal
5. CT torace+abdomen+pelvis. In caz de persistenta unor mase reziduale se face examen PET-CT. *In practica, dat fiind ca PET-CT necesita aprobare de la CAS, exista o intarziere de aprox 3 sapt-1 luna din momentul cererii, astfel ca examenul PET se face de fapt dupa cura 5 in majoritatea cazurilor. Trebuie de asemenea luat in calcul ca examenul PET-CT se face la cel putin 3 saptamani de la ultima administrare de citostatice.*
6. In caz de afectare initiala osoasa, medulara, etc – se reface RMN, BOM, etc

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

1. Hemoleucograma
2. VSH
3. LDH
4. Bilant hepatic, renal
5. CT torace+abdomen+pelvis
6. PET-CT – in caz de persistenta unor mase reziduale.

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

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

7.2.6. Controale dupa tratament:

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

7.3. STADIALIZARE, FACTORI DE PROGNOSTIC:

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

- I. Afectarea unei singure arii ganglionare sau un singur organ extralimfatic (I E)
- II. Afectarea a doua sau mai multe arii ganglionare de aceeași parte a diafragmului. Se poate asocia afectarea prin contiguitate de organ extralimfatic (II E)
- III. Afectarea mai multor arii ganglionare de ambele părți ale diafragmului, putând cuprinde splina (III S) sau alt organ extralimfatic (III E) sau ambele (III E S)
- IV. Afectare difuză de organ (maduva osoasă, ficat, plămân infiltrat difuz, etc), cu sau fără afectare ganglionară
 - La cifra stadiului se adaugă următoarele caracteristici:
 - Mărimea masei tumorale: “Bulky”= masă ganglionară >10 cm sau raport mediastin/torace > 0.33
 - Prezența semnelor generale: febră > 38° C pe parcursul ultimelor 3 săptămâni, fără altă cauză, scădere ponderală > 10% în ultimele 6 luni, transpirații nocturne
A – fără semne generale
B – cu semne generale

7.3.2. Factori de prognostic negativ. (prezența unui singur factor de prognostic este suficientă pt a considera cazul ca nefavorabil)

1. Vârsta ≥ 40 ani
2. Afectare extralimfatică prin contiguitate
3. VSH > 50mm/h
4. Prezența semnelor generale B (cu excepția stadiului I)
5. >3 arii ganglionare afectate
6. Masă tumorală mare “bulky”
7. Stadiile Ann-Arbor III și IV

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

7.4.1. Tratament de linia 1

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

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

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

1. ABVD, 6 cure + RT 30-36 Gy
2. **Stadiul IIB** cu masă “bulky” și/sau afectare extraganglionară se consideră “avansat” (conform ESMO) și se poate lua în discuție administrarea a 4 cure BEACOPP escaladat + 4 cure BEACOPP neescaladat + RT 30-36 Gy

7.4.1.3. LH clasic stadiile III-IV

1. ABVD, 8 cure, **sau**
2. BEACOPP escaladat, 4 cure urmate de BEACOPP basic, 4 cure. Alternativ, se poate opta pentru un regim mai intensiv dar mai scurt: 6 cure BEACOPP escaladat.
3. Radioterapie 30-36Gy dacă inițial au existat mase bulky, sau dacă după cele 6-8 cure persista mase reziduale >1,5 cm.

4. Pacientii >60 ani : se opteaza preferential pentru cure ABVD, data fiind toxicitatea mai mare a curelor BEACOPP. La decizia medicului curant, la pacientii peste 60 de ani cu indice de performanta bun, fara comorbiditati, dupa o discutie prealabila cu pacientul, in care sa se expuna riscurile unui tratament mai agresiv, se poate opta pentru BEACOPP.

6. La pacientii <60 ani, urmatoarele trasaturi ar orienta tratamentul mai degraba spre BEACOPP decat spre ABVD:

- Stadiul IV
- Albumina <4g/dl
- Leucocite>15.000/mmc
- Limfocite <6%
- Hgb<10g/dl
- Sexul masculin
- Varsta > 50 ani

7.4.1.4. LH nodular cu predominenta limfocitara:

1. Stadiul IA – se poate opta pentru expectativa, dupa extirparea ganglionului implicat
2. Celelalte stadii
 - Atitudine identica cu LH clasic
 - Se poate adauga rituximab, 375mg/m² in ziua 1 a fiecarei cure de chimioterapie

7.4.3. Tratament de linia 2.

7.4.2.1. Indicatii de tratament de linia 2:

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

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

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

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

1. Se foloseste o schema de linia a doua care nu a fost folosita in prealabil
2. Chimioterapie high-dose + autotransplant (daca nu s-a facut in prealabil)
3. Allogrefa de celule stem
4. Tratament “metronomic” – cazurile la care modalitatile de mai sus sunt ineficiente sau nu se pot aplica – schema PEP-C
5. Brentuximab-vedotin 1,2mg/kg, i.v. o data pe saptamana timp de 3 saptamani cu o saptamana pauza, repatat la 4 saptamani. **Acest medicament nu este inca rambursat in Romania.*

7.4.5. Scheme de polichimioterapie folosite in LH:

1. ABVD

Doxorubicin 25 mg/2, IV, ziua 1, 15

15

Bleomycin** 10 mg/, IV, ziua 1, 15
Dacarbazin* 375 mg/m², IV, ziua 1, 15
Vinblastin 6 mg/m², IV, sau Vincristin 1,4mg/m² (max 2mg) ziua 1,

Repetat la 28 zile

* In caz ca nu exista Dacarbazin, se poate inlocui cu Ciclofosfamida 650mg/m²

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

2. BEACOPP basic

Doxorubicin 25 mg/2, IV, ziua 1
Ciclofosfamida 650/2, IV, ziua 1
Etoposide 100mg/m², IV, zilele 1-3
Vincristin 1,4mg/m² (max. 2mg), IV, ziua 8
Bleomycin 10 mg/m², IV, ziua 8
Procarbazina 100mg/m², PO, zilele 1-7
Prednison 40mg/m², PO, zilele 1-14
Repetat la 21 zile

* In caz ca nu este Procarbazina, se poate inlocui cu Dacarbazin 375mg/m² ziua 1

3. BEACOPP escaladat

Doxorubicin 35 mg/m², IV ziua 1
Ciclofosfamida 1250mg/m², IV, ziua 1
Etoposide 200mg/m², IV zilele 1-3
Bleomycin 10 mg/m², IV ziua 8
Vincristin 2mg, IV, ziua 8
Procarbazina 100mg/m², PO, zilele 1-7
Prednison 40mg/m² zilele, PO, 1-14
G-CSF – filgrastim 5µg/kg, SC, zilele 4+, pana la neutrofile >1500/mm³, sau Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 4
Repetat la 21 zile

4. IGEV

Ifosfamida 2000 mg/m², IV, zilele 1-4
Mesna 900mg/m², IV, dupa Ifosfamida, la orele 0,2,4, zilele 1-4
Gemcitabina 800mg/m², IV, zilele 1 si 4
Vinorelbina 20mg/m², IV, ziua 1
Prednisolon 100mg, sau Dexametazona 16mg IV, zilele 1-4
G-CSF – filgrastim 5µg/kg, SC, zilele 5+, pana la neutrofile >1500/mm³ sau Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 4
Repetat la 21 zile

5. DHAP

Cisplatin 100mg/m², IV, ziua 1, perfuzie continua de 24 ore

Citozinarabinozida 2000mg/m², IV 3 ore, la 12 ore, ziua 2 (2 doze)
Dexametazona 40mg, IV/PO zilele 1-4
G-CSF, 5µg/kg, SC, zilele 5+, pana la neutrofile>1500/mm³ sau
Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 5
Repetat la 21 zile

6. ICE

5000mg/m² Ifosfamida 5000mg/m² ziua 2, perf continua 24 ore + Mesna
Carboplatin: AUC x 5 [5 x (25 + Clearance creatinina)] - maxim 800mg, perfuzie rapida, ziua 2
Etoposid 100mg/m² z1-3
Repetat la 21 zile

7.GVD

Gemcitabina 1000 mg/m²(2) zilele 1,8
Vinorelbina 20 mg/m²(2), zilele 1,8
Doxorubicin 25mg/m² zilele 1,8
Repetat la 21 zile

8. VCAEP

Vincristin 2mg IV, zilele 1,8
CCNU (lomustine), 100mg/m², ziua 1, seara, precedat de Osetron 1f
Adriblastin 50mg/m², IV perf, ziua 1
Etoposide 100mg/m², IV perf, zilele 1-3
Prednison 1mg/kg (sau echivalenti) zilele 1-8
Repetat la 28 zile

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

Carmustine (BCNU) 300mg/m², IV, ziua -6
Etoposide 2 X 100mg/m², IV, zilele -5,-4,-3,-2
Citozinarabinozid 2 X 200mg/m², IV, zilele -5,-4,-3,-2
Melfalan 140mg/m², IV, ziua -1
Autogrefa de celule stem - ziua 0

10. Schema PEP-C (tratament metronomic)

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

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

BIBLIOGRAFIE

1. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2009.
2. Societe Francaise d'Hematologie. Referentiel 2009
3. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Blood 2011; 117: 4208-4217
4. Maucourt-Boulch D, Djeridane M, Roy B, Colonna P, Andrieu JM. Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma. Cancer 2007;109:256-264.
5. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007;357:1916-27.
6. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's Lymphoma. ESMO clinical recommendations for diagnosis and follow-up. Annals of Oncology 2009, 20, Suppl 4, 108-109
7. NCCN Guidelines Version 2.2013. Hodgkin's Lymphoma
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
8. Chen X, Soma LA, Fromm JR. Targeted therapy for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: focus on brentuximabvedotin. Onco Targets Therap, 2013 Dec 19;7:45-56..
9. Skoetz N¹, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):943-52

8. LIMFOAMELE NON-HODGKIN (LNH)

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

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

A. Neoplasme de linie B

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

B. Neoplasme de linie T/NK

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

8.2. PROTOCOL DE INVESTIGAȚII

8.2.1. Protocol de investigații inițiale, la diagnostic

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

- LNH cu celule de manta varianta blastică
- LNH limfoblastic
- LNH tip Burkitt
- LNH asociate cu HIV
- LNH primar al SNC
- Simptome sau semne neurologice

8.2.2 Monitorizare pe parcursul tratamentului:

1. Hemoleucogramă înainte de fiecare cura de chimioterapie, repatat in functie de gradul de agresivitate al tratamentului
2. Biochimie: probe hepatice, funcția renală, acid uric, LDH, electroliți la indicatie, de la caz la caz, in functie de profilul initial, toxicitatea tratamentului, simptomatologie
3. PET-CT de control după 4 cure de chimioterapie – adaptat in functie de raspunsul clinic

8.2.3 Monitorizare după terminarea tratamentului:

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

8.3. STADIALIZARE, PROGNOSTIC

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

1. Stadializarea din LNH MALT: Exista mai multe tipuri de stadializare. Cea mai folosita este stadializarea Ann Arbor adaptata.

Tabel 6. Stadializarea Ann-Arbor adaptata in LNH MALT

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

2. Stadializarea din Mycosis fungoides: se foloseste stadializarea TNM

Tabel 7. Stadializarea TNM in mycosis fungoides

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

8.3.2. Prognosticul depinde de factori care țin de tumora (histologie, dimensiunea tumorii, stadiu, numărul determinărilor extranodale, interesarea măduvei osoase, LDH, beta2-microglobulina), de răspunsul pacientului la tumora (indice de performanță, simptome B) și de toleranța pacientului la tratamentul intensiv (IP, vârstă, interesarea măduvei osoase). Dintre acestea s-au identificat 5 ca factori de risc important pentru supraviețuirea globală, formulându-se **indicele de pronostic internațional (IPI)** pentru limfomul non-Hodgkin difuz cu celule mari și **FLIPI** pentru limfoamele foliculare (se acordă câte 1 punct pt. fiecare factor de prognostic).

A. Scorul IPI

1. Vârsta peste 60 ani
2. LDH crescut
3. Indice de performanta ECOG ≥ 2
4. Stadiul III și IV Ann Arbor
5. Mai mult de 2 interesări extranodale

Tabel 8. Scorul IPI – grupele de risc

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

B. Scorul FLIPI

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

Tabel 9. Scorul FLIPI – grupele de risc

Scor FLIPI	Grupa de risc
0 sau 1	scăzut
2	intermediar
3 sau peste	crescut

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

8.4.1. Măsurile generale:

1. Profilaxia sau tratamentul sdr. de liză tumorală (profilaxie în LNH agresive, leucocitoză mare, interesare medulară, hiperuricemie, boală renală sau interesare renală în cadrul LNH):

- allopurinol cu 2-3 zile înainte de inițierea CT și încă 10-14 zile
- hidratare
- alcalinizare cu bicarbonat de Na
- monitorizarea frecventă a funcției renale și a electroliților (Na, P, Ca, K)
- în caz de aplazie post-chimioterapie factori de creștere granulocitari (G-CSF), tratamentul neutropeniei febrile (vezi capitolul „Neutropenii febrile”), substituție cu MER, MT

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

1. Tratament de linia 1:

- Stadiul I sau II non-bulky: R-CHOP 21 x 4-6 + RT-IF sau R-CHOP x 6-8
- Stadiul I sau II bulky: 6-8 x R-CHOP+ RT
- Stadiul III sau IV: R-CHOP 21 x 8 + RT-IF (pt. pacienții cu masă tumorală mare „bulky” inițială)
- Pentru LNH cu celule mari B de tip mediastinal – R-DA-EPOCH x 8 + RT
- Pt. cei cu funcție cardiacă alterată: R-CEOP
- Pt. cei cu interesare SNC la prezentare: Metotrexat doză mare (HD-MTX)

+ administrare IT de MTX/ARA-C la cei cu meningită limfomatoasă

2. Tratament de linia 2. Se indică în următoarele situații:

- Reșută tardivă – repetarea tratamentului inițial
- Reșută precoce/boală refractară: chimioterapie de linia a 2-a urmată de autotransplant de celule stem (la pacienții eligibili)
- Scheme de polichimioterapie de linia a 2-a:
 - DHAP
 - ESHAP
 - GDP +/- R (gemcitabina, dexametazonă, cisplatin)

- ICE +/- R
- MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, eto) +/- R.
- La cei care nu sunt candidați pt. transplant: DA-EPOCH +/- R, CEOP +/- R, GDP +/-R, VCAEP

8.4.3. LNH cu celule de manta

1. Tratament de linia 1:

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

2. Tratament de linia a 2-a:

- R-Cladribina
- R-Bortezomib
- FC+/-R
- VCAEP
- Temsirolimus
- Ibrutinib

8.4.4. LNH tip Burkitt

1. Tratament de linia 1:

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

2. Tratament de linia a 2-a:

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

* Toate regimurile includ administrarea intratecală de metotrexat ± Ara-C

8.4.5. LNH cutanate cu celule B

1. LNH difuz cu celule mari B: boală limitată la piele: R-CHOP +RT, boală generalizată: tratament ca și în cel ganglionar
2. LNH de zonă marginală sau folicular:
 - Boală localizată: excizie sau RT locală,
 - Boală generalizată dar limitată la piele: tratament topic, RT locală, R sau CT cu COP+/-R, Chlorambucil
 - Boală generalizată: tratament ca și în cele ganglionare.

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

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

2. Tratament de linia 1:

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

3. Tratament de linia a 2-a:

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

8.4.7. LNH tip MALT

1. LNH MALT gastric:

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

2. LNH MALT non-gastric:

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

8.4.8. Tratamentul LNH de zonă marginală (LNHZM)

1. LNHZM splenic:

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

2. LNHZM non-splenic:

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

8.4.9. Tratamentul LNH-B asociate cu HCV:

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

8.4.10. Tratamentul LNH-B asociate cu HBV: la cei cu atg HBs + se determină atg HBe, atc anti-HBe și viremia HBV. La cei cu hepatită activă se inițiază tratamentul antiviral profilactic cu 7 zile înainte de începerea chimioterapiei și se administrează încă 6 luni de la terminarea ei. La pacienții care fac tratament de întreținere cu Rituximab, profilaxia se extinde și pe această perioadă. Pacienții cu atg HBs- dar cu atc anti-HBc + trebuie monitorizați pentru a detecta precoce o reactivare. Profilaxia constă în administrarea de

Entecavir 0,5mg/zi (de preferat din cauza riscului mai mic de rezistență) sau Lamivudină 100mg/zi.

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

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

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

1. Doze mari de Metotrexat (1,5-3,5g/m²) +/- doze mari de Ara-C (2g/m²)
2. Administrări intratecale de MTX + Ara-C (in caz ca se administreaza MTX in doze mari, administrările intratecale se fac doar la cei cu LCR pozitiv)
3. Rituximab – optional
3. Radioterapie IF ca si tratament de consolidare
4. Alte tratament (de ex. CCNU) in caz de intoleranta, pacienti refractari, recidive

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

8.4.14.1. Tratamentul Mycosis Fungoides

Stadiul IA: tratament local :

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

Stadiul IB-IIA:

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

Stadiul IIB sau semne histologice de transformare în limfom agresiv:

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

Stadiul III:

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

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

- Retinoizi (bexaroten 300-500mg/zi, ATRA 45mg/m2/zi)
- Interferon alfa 3-5 MU/zi
- Metotrexat p.o. 20-30mg/săptămână (maxim 60-70mg/săptămână)
- Gemcitabină
- Chlorambucil
- Pentostatin
- Etoposid
- Ciclofosamidă
- Bortezomib
- Scheme de polichimioterapie CHOP, CEOP
- Alemtuzumab (vezi capitolul 9 „Leucemia limfatica cronica”. In prezent alemtuzumab-ul a fost retras de pe piata dar se poate obtine uneori prin referat special de „compassionate use” catre firma producatoare)

8.4.14.2. Tratamentul ATLL

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

8.4.15. Transplantul medular în LNH

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

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

8.4.16. Tratamentul „metronomic” cu doze mici de citostatice a la longue (de exemplu schema PEP-C) se utilizeaza la pacienti politratati, in toate formele de LNH, care nu raspund sau nu sunt eligibili pentru alte tratamente

8.4.17. Scheme de tratament

1. R-CHOP 21:

- Rituximab 375mg/m² z1
- CFA 750/m² z1
- Doxorubicin 50mg/m² z1
- VCR 2mg z1
- PDN 100mg z1-5

2. R-CEOP 21:

- Rituximab 375mg/m² z1
- CFA 750mg/m² z1
- Etoposid 100mg/m² z 1-3
- VCR 2mg z1
- PDN 100mg z1-5

3. R-COP:

- Rituximab 375mg/m² z1
- CFA 750mg/m² z1
- VCR 2mg z1
- PDN 40mg/m² z1-5

4. R-CNOP:

- Rituximab 375mg/m² z1
- CFA 750mg/m² z1
- Mitoxantrona 10mg/m² z1
- VCR 2mg z1
- PDN 100mg z1-5

5. DHAP +/- R:

Cisplatin 100mg/m², IV, ziua 1, perfuzie continua de 24 ore
Citozinarabinozida 2000mg/m², IV 3 ore, la 12 ore, ziua 2 (2 doze)
Dexametazona 40mg, IV/PO zilele 1-4
G-CSF – filgrastim 5µg/kg, SC, zilele 4+, pana la
neutrofile >1500/mm³, sau Peg-filgrastim 6mg, SC, ziua 5
+/- Rituximab 375mg/m² perfuzie lenta, 3-6h, ziua 1 (se poate face
rituximab in prima zi si continua apoi cu DHAP ziua urmatoare, sau se poate
incepe perfuzia cu Cisplatin in continuarea perfuziei cu rituximab in aceeasi zi)
Repetat la 21 zile

6. ESHAP:

- Etoposid 60mg/m² z2-5
- Metilprednisolon 500mg z2-4
- ARA-C 2g/m² z1
- Cisplatin 25mg/m² z2-5

7. GDP

- Gemcitabina 1000mg/m² z1, 8
- Dexametazona 40mg z1-4
- Cisplatin 75mg/m² z1

8. ICE +/- R:

- Ifosfamida 5000mg/m² ziua 2, perf continua 24 ore + Mesna 5000mg/m²
- Carboplatin: AUC x 5 [5 x (25 + Clearance creatinina)] - maxim 800mg, perfuzie rapida, ziua 2
- Etoposid 100mg/m² z1-3
- +/- Rituximab 375mg/m² perfuzie lenta, 3-6h, ziua 1

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

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

- Maxi-CHOP:
 - CFA 1200 mg/m² z1
 - Doxorubicin 75mg/m² z1
 - VCR 2mg z1
 - PDN 100 mg z1-5

11. FND:

- Fludarabina 25mg/m² Z1-3
- Mitoxantrona 10mg/m² Z1
- Dexametazona 20mg Z1-5

12. CALGB 9251

Ciclul 1:

- Ciclofosfamida 200mg/m²/zi iv zilele 1-5
- Prednison 60mg/m²/zi zilele 1-7

Ciclul 2,4,6:

- Ifosfamidă 800mg/m²/zi perfuzie de o oră, zilele 1-5
- Mesna 200mg/m² iv la 0, 4 și 8 ore după Ifosfamid, zilele 1-5
- Metotrexat 150mg/m² iv perfuzie de 30 minute ziua 1 apoi 1350mg/m² perfuzie continuă în următoarele 23,5 ore
- Leucovorin 50mg/m² iv 36 ore după începutul MTX, apoi 15mg/m² iv la fiecare 6 ore, până la metotrexatemie sub 0,05 uM
- Vincristin 2mg iv ziua 1
- Cytarabină 150mg/m² perufzie continuă zilele 4 și 5
- Etoposid 80mg/m²/zi în perfuzie de o oră, zilele 4 și 5
- Dexametazonă 10mg/m²/zi p.o. zilele 1-5

Ciclul 3,5,7:

- Ciclofosfamidă 200mg/m²/zi iv zilele 1-5
- Metotrexat 150mg/m² iv în 30 minute apoi 1350mg/m² perfuzie continuă în următoarele 23,5 ore
- Leucovorin 50mg/m² iv 36 ore de la începutul MTX apoi 15mg/m² iv la fiecare 6 ore până la metotrexatemie sub 0,05 uM
- Vincristin 2mg iv ziua 1
- Doxorubicină 25mg/m² bolus iv zilele 4,5
- Dexametazonă 10mg/m²/zi p.o. zilele 1-5

Intratecal (la ciclul 2-7):

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

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

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

13. CODOX-M

- Ciclofosfamidă 800mg/m² iv ziua 1 și 200mg/m² iv în zilele 2-5
- Doxorubicină 40mg/m² iv ziua 1
- Vincristin 1,5mg/m² iv z. 1 și 8 la ciclul 1 și z. 1, 8, și 15 la ciclul 3
- Metotrexat 1200mg/m² iv perfuzie de o oră, apoi 240mg/m² pentru următoarele 23 ore în ziua 10
- Leucovorin 192mg/m² iv la 36 ore de la începutul perfuziei cu MTX și 12mg/m² iv la 6 ore, până la metotrexatemie < 50nM.

14. R-DA-EPOCH

- Rituximab 375mg/m² ziua 1
- Etoposid 50mg/m²/zi perfuzie continuă zilele 1-4
- Prednison 120mg/m²/zi în 2 prize, zilele 1-5
- Vincristin 0,4mg/m²/zi perfuzie continuă zilele 1-4
- Ciclofosfamidă 750mg/m²/zi ziua 5
- Doxorubicină 10mg/m²/zi perfuzie continuă zilele 1-4
- Filgrastim 300μg începând din ziua 6 până la neutrofile >1500/mm³ sau Peg-filgrastim 6mg SC ziua 6

Ciclul se repetă la 21 de zile 6-8 cicluri

Dozele de Adriblastin, Etopozid, Ciclofosfamida se ajustează în felul următor la fiecare ciclu:

- se urmărește hemograma de 2 ori pe săptămână
- dacă numărul minim de neutrofile (nadir-ul) este de >500/mm³, se cresc dozele de Adriblastin, Etopozid și Ciclofosfamida cu câte 20% la fiecare ciclu
- dacă nadir-ul neutrofilelor scade sub 500/mm³, se mențin dozele de la ciclul precedent
- dacă nadir-ul trombocitelor scade sub 25.000/mm³ se scad dozele cu 20%

15. R-IVAC

- Ifosfamidă 1500mg/m² iv în zilele 1-5
- Etoposid 60mg/m² iv în zilele 1-5
- Cytarabină 2g/m² la 12 ore în zilele 1 și 2, în total 4 doze
- +/- Rituximab 375mg/m² ziua 1.

16. Protocol LNH primar SNC

- Metotrexat 1500-3500mg/m² perf. continua 24 ore sau perfuzie 3 h, ziua 1 + leucovorin 6 doze (50mg la 6 ore) la 24 ore de la inceperea MTX
 - in cazul tratamentelor cu MTX high-dose (>3000mg/m²) este necesara masurarea concentratiei serice de MTX ("metotrexinemia"). Valorile recomandate sunt:
 - <5-10μmol/L la 24 ore de la administrare
 - <0,5-1μmol/L la 48 ore de la administrare
 - <0,2 10μmol/L la 72 h de la administrare
 - in caz de valori mai mari ale metotrexinemiei, se suplimenteaza leucovorin in doza dubla, se continua hidratare, alcalinizare
 - Se repeta la 21-28 zile in functie de toleranta individuala pentru 4 cicluri apoi reevaluare RMN
- Consolidare cu radioterapie (RT) IF
- Administrari intratecale MTX 15mg + Ara-C 50mg – doar daca examenul l.c.r. dupa o prima punctie lombara este pozitiv – in acest caz se vor face administrari i.t. la fiecare ciclu de HD-MTX cu verificarea celularitatii
- Rituximab 375mg/m² asociat curelor de MTX – valoarea nu este dovedita
- In caz de recidiva sau pacient refractar la HD-MTX:
 - Radioterapie
 - CCNU 100mg/m² repetat la 4-6 saptamani in functie de toleranta hematologica

17. VCAEP

- Vincristin 2mg IV, zilele 1,8
 - CCNU (lomustine), 100mg/m², ziua 1, seara, precedat de Osetron
- 1f
- Adriblastin 50mg/m², IV perf, ziua 1
 - Etoposide 100mg/m², IV perf, zilele 1-3
 - Prednison 1mg/kg (sau echivalenti) zilele 1-8
- * la pacientii politratati, care au depasit doza totala de adriblastin de 500mg/m², sau la cei in varsta, cu functia cardiaca alterata se poate omite adriblastina
- Repetat la 28 zile

18. Schema PEP-C (tratament metronomic)

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

19. R-Bortezomib (pt LNH de manta recidivat/refractar)

- Rituximab 375mg/m² zilele 1,8
- Bortezomib (Velcade) 1,3mg/m² zilele 1,4,8,11
- repetat la 21 zile, 3-6 cicluri

20. Temsirolimus - Torisel^R (pt. LNH de manta recidivat/refractar): 175mg i.v., perfuzie 30-60 min, o data pe saptamana, primele 3 saptamani, apoi 75mg o data pe saptamana, a la longue

21. Ibrutinib (Imbruvica^R) (pt LNH de manta recidivat/refractar: 560mg/zi p.o.
**Ibrutinib nu este in prezent aprobat si rambursat la noi in tara.*

BIBLIOGRAFIE

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-18.
2. Jaffe ES et al. In Kleihues P, Sobin L (eds).WHO Classification of Tumors. ARC Press, Lyon. 2001
3. Harris NL et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.
4. Greer JP, Foerster J, Lukens JN et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th Edition, Lippincott Williams&Wilkins 2003.
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors. N Engl J Med 1993;329:987-94.
6. J O Armitage. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2007;110:29-36.
7. NCCN Guidelines Version 3.2013. Non-Hodgkin's Lymphoma
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
8. Bouabdallah K¹, Ribrag V, Terriou L, Soria JC, Delarue R. Temsirolimus in the treatment of mantle cell lymphoma: frequency and management of adverse effects. Curr Opin Oncol, 2013, 25 Suppl 2:S1-12.
9. Cameron F¹, Sanford M. Ibrutinib: first global approval. Drugs. 2014; 74(2):263-71.

9. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN LEUCEMIA LIMFATICA CRONICA

9.1. DEFINITIE

Leucemia limfatica cronica este o boala clonala caracterizata prin acumularea de limfocite mici, aparent mature in maduva osoasa, ganglionii limfatici, sange, splina, ficat si uneori in alte organe. In majoritatea cazurilor este vorba de o expansiune clonala a liniei B. Imunofenotipul tipic al limfocitelor din leucemia limfatica cronica este: CD5+, CD23+, CD43+/-, CD10-, CD19+, CD20 slab, Sig slab si ciclina D1 negativa. In unele cazuri poate fi CD 23 negativ, sau slab pozitiv, sig +intens. In aceste cazuri cu fenotip atipic trebuie studiata ciclina D1 si t(11,14) prin FISH, pentru a exclude un limfom cu celule de manta.

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

9.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

9.2.1. Examinari necesare la diagnostic

1. Hemograma
2. Tabloul sanguin
3. Reticulocite
4. VSH
5. Imunofenotiparea: flow citometrie
 - Markeri necesari pt diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, CD79, Sig, ciclina D1
 - Markeri utili in prognostic: CD38, ZAP70
6. Biopsie osteo-medulara si imunohistochimie – in general nu este necesara, daca se face flow-citometria.
7. Biopsia ganglionara – in general nu este necesara
8. Examinari biochimice serice: uree, creatinina, LDH, FAS, Calciu seric, Acid uric, TGO, TGP, glicemie, bilirubina
9. Examinari virusologice
 - Ab HBs
 - anti HCV
10. Ecografie cardiaca (in vederea tratamentului cu antracicline)
11. Dozarea imunoglobulinelor serice
12. Imunofixare – optional in caz de crestere a unei clase de imunoglobuline serice sau in caz de suspiciune de progresie sau coexistenta unei gamapatii monoclonale
13. Determinare anticorpi antieritrocitari (test Coombs direct, indirect, aglutinine la rece)
14. Citogenetica* (de preferinta FISH) – pentru evidentierea 17p-, 11q, +12, 13- (* la ora actuala, in centrul nostru aceasta investigatie nu este rambursata se face contra cost la laboratoare private; **examinarea citogenetica poate fi amanata la pacientii care nu necesita tratament – vezi mai jos criteriile de incepere a tratamentului citostatic)

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

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

9.3 STADIALIZARE, FACTORI DE PROGNOSTIC.

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

1. Stadializarea Rai

- Stadiul 0

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

- Stadiul I

- stadiul 0 + adenopatii

- Stadiul II

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

- Stadiul III

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

- Stadiul IV

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

2. Stadializarea Binet

- Stadiul A

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

- Stadiul B

- limfocitoza + mai mult de 3 arii limfatice interesate

- Stadiul C

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

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

9.3.2. Factori de prognostic

1. Favorabil:

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

2. Nefavorabil:

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

9.4. TRATAMENT

9.4.1. Criteriile de începere a tratamentului citostatic

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

9.4.2. Modalitati terapeutice

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

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

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

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

1. Fludarabina* + Ciclofosfamida + Rituximab (FCR) x 8 cure
* testul Coombs pozitiv inainte de inceperea tratamentului este o contraindicatie relativa a inceperii tratamentului cu Fludarabina
2. Fludarabina + Ciclofosfamida (FC) x 8 cure (in caz de lipsa a rituximab-ului, sau pana vine aprobarea pentru rituximab)

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

1. Alemtuzumab (MabCampath)

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

1. Pacienti recidivati la >2-3 ani de la terminarea tratamentului initial – se poate repeta aceeași schema de tratament
2. Pacienti recidivati la <2-3 ani de la tratamentul initial sau refractari la tratamentul initial
 - a. Alemtuzumab - la pacientii la care au aparut pe parcurs mutatiile 17p-, 11q-
 - b. Ofatumomab – la pacientii recidivati/refractari la alemtuzumab
 - c. Scheme cu Bendamustina

- d. Scheme tip LNH – R-CHOP
- e. Cladribina
- f. Se poate lua in discutie autotransplantul sau allotransplantul de celule stem hematopoietice

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

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

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

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

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

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

9.4.2.5. Tratament suportiv

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

9.4.3. Scheme de tratament in LLC

1. FC

- Fludarabina, iv, bolus, $25\text{mg}/\text{m}^2$, in 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3
- Ciclofosfamida $-300\text{mg}/\text{m}^2$, iv, bolus, in 50ml ser fiziologic, inainte de

Fludarabina, zilele 1-3

Varianta cu administrare orala :

- Fludarabina $40\text{mg}/\text{m}^2$, p.o. zilele 1-5
- Ciclofosfamida (Endoxan) $-150\text{mg}/\text{m}^2$, p.o. zilele 1-5

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

2. FluCyD

- FC + Dexametazona $20\text{mg}/\text{zi}$ (i.v. sau p.o.) zilele 1-3

2. FCR

- Fludarabina, iv, bolus, $25\text{mg}/\text{m}^2$, in 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3
- Ciclofosfamida $-300\text{mg}/\text{m}^2$, iv, bolus, in 50ml ser fiziologic, inainte de Fludarabina, zilele 1-3
- Rituximab (Mabthera) $:-375-500\text{mg}/\text{m}^2$, iv ziua 1 ($375\text{mg}/\text{m}^2$ la primul ciclu, apoi $500\text{mg}/\text{m}^2$ la ciclurile urmatoare). Inaintea inceperii tratamentului cu Rituximab este necesara premedicatie cu corticoizi si antihistaminice.

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

Masuri suportive profilactice asociate cu FC si FCR

- Allopurinol $300\text{mg}/\text{zi}$. p.o., (sau $100\text{mg}/\text{zi}$ in cazul insuficientei renale severe), la primele 2 cicluri (pe parcursul chimioterapiei)
- Profilaxia sindromului de liza tumorală (vezi Cap 22.4) in special in cazurile cu masa tumorală mare: leucocitoza $>100.000/\mu\text{l}$ si/sau adenopatii/splina de dimensiuni mari
- Profilaxie cu aciclovir daca a avut istoric de zona zoster sau reactivare a virusului Varicelo-Zosterian
- Profilaxia infectiei cu pneumocystis carinii – cotrimoxazol 480mg de doua ori pe zi, pe parcursul tratamentului si inca 8 saptamani dupa terminarea acestuia
- In cazul insuficientei renale (clearance creatininic $30-60\text{ml}/\text{min}$), dozele de citostatice se reduc la 50%
- Nu se administreaza cura la un clearance creatininic $<30\text{ml}/\text{min}$
- Daca la scadenta curei urmatoare neutrofilele sunt $<1000/\text{mm}^3$, sau trombocitele $<75.000/\text{mm}^3$, se amana cura cu o saptamana

3. Alemtuzumab (MabCampath):

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

** In prezent Alemtuzumab a fost retras de pe piata pentru indicatia de LLC. Poate fi obtinut de la firma producatoare cu un referat special*

5. Clorambucil

- a. Continuu: $2-8\text{mg}/\text{zi}$

b. Intrerupt : 40 mg/m², ziua 1, ,repetat la 4 săptămâni, sau 10 mg/m², p.o.zilele 1-7, repetat la 4 săptămani

c. Se poate asocia Prednison 20-40 mg/m²/zi, 5 zile pe lună, desi nu s-au constatat rezultate semnificativ mai bune cu Clorambucil-Prednison fata de Clorambucil monoterapie

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

7. COP

- Vincristin 2 mg/zi,ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m² ziua 1
- Prednison 1mg/kg zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 6-8 cicluri

8. R-COP (Rituximab -COP)

- Rituximab-375 mg/m², ziua 1
- Vincristin 2 mg/zi,ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m² ziua 1
- Prednison 1mg/kg zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 8 cicluri

8. Cladribina :

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

9. Bendamustina-Rituximab

- Bendamustin 70 mg/m² zilele 1si 2. **In prezent Bendamustina nu este rambursata la noi in tara.*

- Rituximab 375mg/m² in ziua 0 la primul ciclu, apoi 500 mg/m² la ciclurile urmatoare

Ciclurile se repeta la 28 de zile, 6 cicluri

10. Ofatumomab (Arzerra^R) – Este un anticorp monoclonal anti-CD20, recent aprobat pentru LLC, dupa esecul mai multor linii de tratament – indicatia formala este dupa esec la tratamentele cu fludarabina si alemtuzumab.

- 300 mg perfuzie lenta (6 ore) prima administrare
- 2000 mg, perfuzie lenta (6 ore) urmatoarele administrari
- Administrarile se fac la interval de 4 săptămani, in total 8 administrari

BIBLIOGRAFIE

1.Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia, blood 2008 ;112 :975-980

2. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009 ;114 :3382-3391
3. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol* 2007 ;25 :5616-5623
4. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Phase III randomised study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009 ;27 :4378-4384
5. Hillmen P. Chronic lymphocytic leukemia. Standard and novel treatments in first line and in relapse/refractory situation. Hematology Education, 17th Congress of EHA, 2013, 93-100
6. NCCN Guidelines Version 1.2014. CLL/SLL.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

10. LEUCEMIA CU CELULE PAROASE (LEUCEMIA CU TRICOLEUCOCITE)

10.1. DEFINITIE

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

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

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

10.2. PROTOCOL INVESTIGATII

10.2.1. La diagnostic

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

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

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

10.2.3. Investigatii post-tratament:

1. Hemograma, tablou sanguin lunar in primele 6 luni, apoi la 3luni in primii 2 ani, apoi la 6 luni
2. Medulograma, biopsie osteomedulara la 3-6 luni de la tratament, in caz de remisiune clinica si periferica

10.3. PROTOCOL TRATAMENT

10.3.1. Watch and wait - observatie si controale clinice/hematologice la 3-6 luni (valabil la aprox 10% din pacienti):

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

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

1. Cladribina (2 chlorodeoxyadenozin)

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

2. Pentostatin (deoxycifomicina) – ** Pentostatin nu este inregistrat in Romania*

- 4 mg/m² i.v. , la 1-3 săptămîni, timp de 6 luni

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

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

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

10.3.4. Tratamentul recidivelor si pacientilor refractari:

1. Recidiva precoce sau rezistenta la cladribina:

- Pentostatin (doze prezentate mai sus)
- Fludarabina + Rituximab (FR)
 - Fludarabina 25mg/m² i.v. zilele 1-5
 - Rituximab 375mg/m², perf. 3-6 h, ziua 1
 - repetat la 28 zile, 4 cure
- IFN (doze prezentate mai sus)

- Rituximab: 375 mg /mp /sapt iv x 4-12.
- Vemurafenib – 240-720mg/zi - tratament aflat in faza experimentală

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

10.3.5 Tratamentul HCL varianta

1. Analogi de purine – Cladribina, Pentostatina in dozele de mai sus
2. Splenectomia
3. Rituximab: 375 mg/m²/sapt 4 - 12
4. Clorambucil: 3 – 6 mg/m²/zi x 1: 3 – 6 saptamani (in medie 4-10 mg/zi)

BIBLIOGRAFIE

1. Grever MR. How I Treat Hairy Cell Leukemia. Blood, 2010, 115: 21-28
2. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. 2011, 364(24):2305-15
3. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta Cluj, 2009
4. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. Leuk Lymphoma, 2011;52 Suppl 2:53-6.
5. NCCN Guidelines Version 1.2014. Hairy Cell Leukemia.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

11. PROTOCOL INVESTIGATII SI TRATAMENT IN LEUCEMIA CU LIMFOCITE MARI GRANULARE (LGL)

11.1. DEFINITIE SI CLASIFICARE

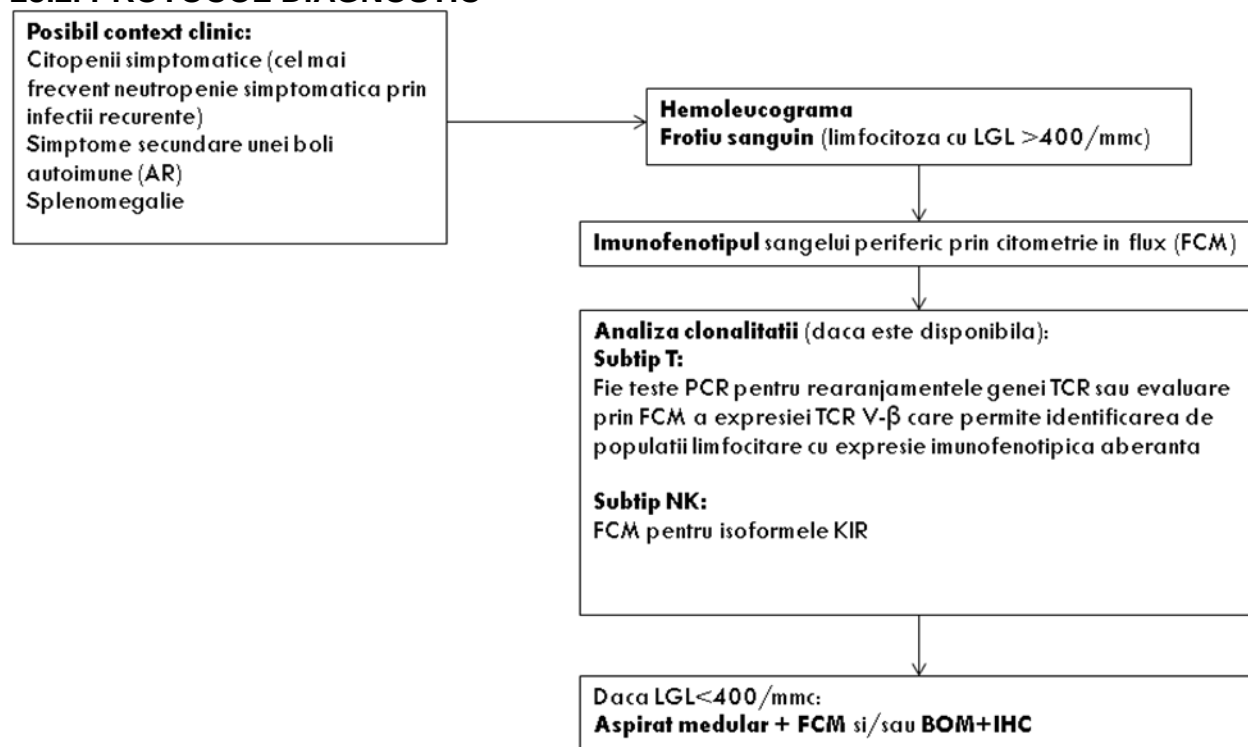
Sindrom limfoproliferativ caracterizat prin proliferarea clonala a unor limfocite mari, bogate in granulatii azurofile, cu fenotip T citotoxic (CD3+) sau NK (CD3-).

Conform clasificarii OMS 2008, leucemia cu limfocite mari granulare face parte din grupul **neoplasmelor cu celule T mature si celule NK** si este subclasificata din punct de vedere imunofenotipic si clinic in:

- 1) Leucemia cu limfocite T mari granulare
- 2) Leucemia cronica cu celule NK (cunoscuta si sub denumirea de limfocitoza cronica cu limfocite NK)*
- 3) Leucemia agresiva cu celule NK

* entitate provizorie

25.2. PROTOCOL DIAGNOSTIC



11.2.1. INVESTIGATII LA DIAGNOSTIC

1. Hemoleucograma completa cu indici eritrocitari
2. Tablou sanguin
3. Reticulocite
4. Examinari biochimice: - TGO, TGP, Bilirubina totala si directa, LDH, haptoglobina (daca anemie)
5. Medulograma si imunofenotiparea aspiratului medular: se recomanda in cazuri selectionate, daca diagnosticul este incert (fara limfocitoza cu LGL in sangele periferic).
6. Biopsia osteo-medulara cu IHC: se recomanda in cazuri selectionate, daca diagnosticul este incert (fara limfocitoza cu LGL in sangele periferic)
7. Probe imunologice:
 - Test Coombs direct

- Titrul aglutininelor la rece

8. Teste pentru boli de collagen: Anticorpi antinucleari, anti ADN dublu catenar, Factor reumatoid si altele, in functie de contextul clinic

9. Teste posibile pentru excluderea unor boli infectioase:

- Serologie HTLV I si II
- Serologie HIV
- Ac anti CMV, Ac anti EBV tip IgM
- Ag HBs, Ac anti HBc, Ac anti HCV

11.2.2. Pe parcursul perioadei de tratament si dupa intrerupere:

1. Monitorizarea hemoleucogramei de 2 ori/sapt in cazul neutropeniilor severe (sau alte citopenii severe) si scaderea frecventei in functie de ameliorarea parametrilor hematologici

2. Monitorizarea parametrilor biochimici (functie hepatica, renala, LDH) o data/1-2 sapt si scaderea frecventei daca nu apare toxicitate la tratament si in functie de ameliorarea parametrilor hematologici (daca anemie hemolitica)

3. Bilant complet (HLG, TS, imunofenotiparea sangelui periferic sau a aspiratului medular, biochimie) la 4 luni de la initierea tratamentului pentru a evalua raspunsul

4. Dupa intreruperea tratamentului, initial la o saptamana, apoi la 2-3 saptamani, apoi la 3-6 luni, se va efectua hemoleucograma, tabloul sanguin, analiza parametrilor biochimici

11.3. TRATAMENT

11.3.1. Indicatii de initiere a tratamentului.

1. Neutropenie severa ($ANC < 500/mm^3$)
2. Neutropenie moderata simptomatica prin infectii recurente
3. Anemie simptomatica sau dependenta de transfuzii
4. Asocierea unei patologii autoimune care necesita tratament, cel mai frecvent RA

11.3.2. Tratamentul de linia 1.

1. Daca pacientul nu prezinta nicio indicatie de initiere a tratamentului se prefera atitudinea "watch and wait".

2. **Metotrexat 10mg/m²/saptamana**, po (se poate imparti in 2 doze de 5mg/m²).

Daca pacientul prezinta neutropenie severa, se poate asocia prednison 1mg/kg/zi in prima luna de tratament, cu scaderea progresiva a dozelor si oprirea corticoterapiei in a 2-a luna de tratament.

Tratamentul cu Metotrexat va fi mentinut 4 luni pentru non-responsivi si pentru responsivi, se va mentine 1 an sau pe o durata indefinita, daca este bine tolerat.

3. **Ciclofosfamida 50-100mg/zi**, po – se prefera in caz de leucemie cu LGL asociata cu AHA1.

Durata de tratament este de 4 luni pentru non-responsivi si intre 6 luni si 1 an pentru responsivi.

11.3.3. Raspunsul la tratament.

1. Raspunsul poate sa apara pana la 4 luni de la debutul tratamentului, aceasta fiind perioada minima de administrare. Rata de raspuns pentru tratamentele de prima linie este in jur de 60%.
2. Raspuns complet (RC): normalizarea parametrilor hematologici
3. Remisiune moleculara completa (RMC): normalizarea parametrilor hematologici si clonalitatea TCR sau NK nedetectabila
4. Raspuns partial (RP): ameliorarea parametrilor hematologici in absenta RC
5. Lipsa raspunsului: nu se ating criteriile pentru RC/RP
6. Boala progresiva (BP): accentuarea citopeniilor

11.3.4. Tratamentul de linia 2. Daca nu se ating criteriile pentru RC, RMC sau RP se initiaza a 2-a linie de tratament.

1. In cazul in care s-a administrat **Metotrexat** ca tratament de linia 1, se va administra **Ciclofosfamida** ca tratament de linia 2 si invers.

2. Ciclosporina A: intre 5-10mg/kg/zi. Dupa normalizarea numarului de neutrofile sau obtinerea unui raspuns pe care il considerati satisfacator, doza de Ciclosporina se va scadea progresiv pentru a obtine o doza de intretinere cat mai scazuta. Rata de raspuns este in jur de 60%.

11.3.5. Tratamentul de linia 3. Se defineste ca **boala refractara**, lipsa raspunsului sau progresia bolii dupa cele 3 tratamente imunosupresive (MTX, Ciclofosfamida, CyA). Nu exista o vasta experienta cu optiunile terapeutice de linia 3. Un numar scazut de cazuri a fost raportat pana in prezent.

1. Fludarabina 40mg/m² po, sau 25mg/m² i.v., pentru 3-5 zile. Ciclurile se repeta la 28 zile, in total 6-8 cicluri

- Profilaxie cu aciclovir daca a avut istoric de zona zoster sau reactivare a virusului Varicelo-Zosterian
- Profilaxia infectiei cu pneumocystis carinii – cotrimoxazol 480mg de doua ori pe zi, pe parcursul tratamentului si inca 8 saptamani dupa terminarea acestuia
- In cazul insuficientei renale (clearance creatininic 30-60 ml/min), dozele de citostatice se reduc la 50%
- Nu se administreaza cura la un clearance creatininic <30ml/min
- Daca la scadenta curei urmatoare neutrofilele sunt <1000/mm³, sau trombocitele <75 000/mm³, din cauza tratamentului, se amana cura cu o saptamana
- Rata de raspuns in jur de 75%, insa un numar scazut de cazuri au fost raportate.

2. Splenectomia – pe cale clasica sau laparoscopic. Desi exista date putine despre eficienta si siguranta splenectomiei in LGLL, asocierea cu Sdr. Felty permite o estimare ca splenectomia ar putea avea o eficienta mare in a rezolva problema neutropeniei. (pentru masuri adjuvante vezi capitolul ...)

3. Alemtuzumab (MabCampath):

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

4. Cladribina - 0,12-0,14 mg/kg , s.c. sau in perfuzie de 2 ore zilele 1-5. Se administreaza o singura cura.

- Dat fiind ca fiola de cladribina (Litak 10) are 10mg, la majoritatea pacientilor se poate administra cate o fiola s.c. timp de 5 zile. La persoanele cu greutate mai mare se poate administra cate o fiola s.c. pana la 7 zile.

5. Pentostatin. **Aceasta substanta nu este inregistrata in Romania. Cu acest preparat insa, exista cea mai mare experienta, dintre tratamentele de linia 3*

- 4mg/m², la 1-2 saptamani, pana la raspuns maximal, apoi tratamentul se intrerupe
- A se avea in vedere profilaxia pentru infectiile cu *Pneumocystis carinii*, infectiile fungice si virale.
- Rata de raspuns este in jur de 75%

BIBLIOGRAFIE

- 1 R.O. Costa, M. Bellesso, D.A. Chamone, et al., T-cell large granular lymphocytic leukemia: treatment experience with fludarabine, *Clinics (Sao Paulo)* 67 (2012), pp. 745-748.
- 2 C. Dearden, Large granular lymphocytic leukaemia pathogenesis and management, *Br J Haematol* 152 (2011), pp. 273-283.
- 3 T. Lamy and T.P. Loughran, Jr., How I treat LGL leukemia, *Blood* 117 (2011), pp. 2764-2774.
- 4 E. Lazaro, O. Caubet, F. Menard, J.L. Pellegrin and J.F. Viallard, [Large granular lymphocyte leukemia], *Presse Med* 36 (2007), pp. 1694-1700.
- 5 E. Lazaro, P. Duffau, S. Chaigne Delalande, C. Greib, J.L. Pellegrin and J.F. Viallard, [Large granular lymphocyte leukemia: clinical and pathogenic aspects], *Rev Med Interne* 34 (2013), pp. 553-560.
- 6 M. Prochorec-Sobieszek, Advances in diagnosis and treatment of large granular lymphocyte syndrome, *Curr Opin Hematol* (2010).
- 7 D. Zhang and T.P. Loughran, Jr., Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012 (2012), pp. 652-659.
- 8 R. Zhang, M.V. Shah and T.P. Loughran, Jr., The root of many evils: indolent large granular lymphocyte leukaemia and associated disorders, *Hematol Oncol* 28 (2010), pp. 105-117.

12. PROTOCOL DE INVESTIGATII SI TRATAMENT IN MIELOMUL MULTIPLU

12.1. DEFINITIE, STADIALIZARE.

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

12.1.1. Criterii de diagnostic:

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

2. Plasmocitoza medulara >10%

3. Afectarea unor organe tinta (criteriile CRAB)

C: Hipercalcemie: $Ca > 11,5 \text{ mg/dl} (> 2,65 \text{ mmol/L})$

R: Insuficienta renala (creatinina $> 2 \text{ g/l} (177 \text{ micromoli/L})$

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

B: Leziuni osoase (osteolitice sau osteopenie)

12.1.2. Prezentare clinica

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

- Proteina monoclonala $> 30 \text{ g/l}$ si/sau

- Plasmocite monoclonale in maduva $> 10\%$

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

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

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

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

- Tumora cu plasmocite evidentiata la examenul histopatologic

- Plasmocite medulare $< 5\%$

- Proteina monoclonala in cantitate mica, sau absenta

- Fara afectarea organelor tinta

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

1. Stadializarea Salmon si Durie

- Stadiul I
 - Hb>10g/dl
 - Ca<12mg/dl
 - IgG<5g/dl
 - IgA<3g/dl
 - Proteina Bence-Jones<4g/24h
 - Radiografii osoase:structura osoasa normala sau leziune unica
- Stadiul III
 - Hb<8,5g/dl
 - Ca>12mg/dl
 - IgG>7g/dl
 - IgA>5g/dl
 - Proteina bence-Jones > 12g/24h
 - Leziuni osteolitice multiple sau fracturi
- Stadiul II - intermediar stadiilor I si III
- Subclasificare in functie de gradul de afectare renala
 - A: creatinina<2mg%
 - B: creatinina>2mg%

2. Stadializarea internationala (ISS)

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

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

12.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII IN MM

12.2.1. Examinari necesare la diagnostic:

1. Hematologice, cito-histologice
 - Hemograma
 - Tabloul sanguin, reticulocite
 - VSH
 - Medulograma sau in caz de medulograma neconcludenta biopsia osteo-medulara
 - Biopsie formatiune solitara
 - In cazuri selectionate biopsie tesut subcutanat abdominal pentru amiloidoza sau biopsie renala
2. Biochimice:
 - Uree, creatinina, clearance creatininic (dacă creatinina e <2mg%)
 - Proteine totale
 - Albumina
 - Electroforeza proteinelor serice

- LDH, FAS, ac uric, TGO, TGP, bilirubina, glicemie
- Calciu seric, sodium seric, potasiu seric
- Proteinurie cantitativa
- Dozarea lanturilor usoare in ser si urina

3. Imunologice:

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

4. Imagistice:

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

5. Citogenetice – cariotip, FISH - optional

12.2.2 Examinari necesare pentru urmarirea eficientei terapeutice

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

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

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

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

3. Mielomul multiplu simptomatic:

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

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

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

b. Bilant dupa 4 cicluri:

- Hemograma, tablou sanguine, VSH
- Uree, creatinină
- Proteine totale serice si urinare
- Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
- Imunofixare
- Calciu seric
- $\beta 2$ microglobulina
- LDH, FAS, acid uric, glicemie, TGO,TGP
- Medulograma
- Radiografii osoase

c. Post-transplant: se urmaresc cel putin la 3 luni

- Hemograma, tablou sanguine, VSH
- Uree, creatinină
- Proteine totale serice si urinare
- Dozarea imunoglobulinelor serice si/sau urinare
- Calciu seric
- La 1 an : imunofixare; daca sunt semne de evolutivitate se

face medulograma sau BOM si radiografiile osoase

B. Urmărirea pacienților ne-eligibili pentru transplant (>65 de ani, sau cu comorbidități)

a. Lunar, se urmarește:

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

b. Dupa 8 cicluri de chimioterapie se efectueaza in plus:

- Imunofixare
- $\beta 2$ microglobulina
- LDH, FAS, acid uric, glicemie, TGO,TGP
- Medulograma sau BOM
- Radiografii osoase

12.3. TRATAMENT

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

12.3.2. Plasmocitomul solitar

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

12.3.3 Mielomul simptomatic

12.3.3.1-Chimioterapie

A. Pacientii eligibili pentru transplant

1. Terapia de prima linie, pretransplant poate fi:

- a. Vel-Dex, 4 cure
 - Velcade (bortezomib) $1,3\text{mg}/\text{m}^2$, zilele 1,4,8,11,
 - Dexametazona $40\text{mg}/\text{zi}$ zilele 1-4, 8-11.(doza de Dexa se poate reduce in cazul in care nu e tolerata)
 - *O varianta este administrarea Dexametazonei doar in zilele cu Velcade (1,4,8,11) cate 16 mg*
 - repetat la 21 zile
- b. Vel-Dex-CPM (CVD), 4 cure
 - Velcade $1,3\text{mg}/\text{m}^2$, IV, zilele 1,4,8,11
 - Ciclofosfamida $350\text{mg}/\text{m}^2$ IV, zilele 1,8,15
 - Dexametazona 20mg IV sau PO, zilele 1,4,8,11
 - repetat la 21 zile
- c. Bortezomib - Doxorubicina liposomala –Dexametazona:
 - Velcade $1,3\text{ mg}/\text{m}^2$, zilele 1,4 , 8, 11,
 - Dexametazona 40 mg zilele 1-4, 8-11
 - Caelyx $30\text{mg}/\text{m}^2$ IV ziua 4
 - Repetat la 21 zile
- d. VAD - pana la obtinerea aprobarii pentru Velcade:
 - Vincristin, $0,4\text{mg}/\text{zi}$ zilele 1-4,
 - Doxorubicin $-9\text{mg}/\text{m}^2$ z1-4, sau Caelyx $40\text{mg}/\text{m}^2$ z1
 - Dexametazona $40\text{ mg}/\text{zi}$ zilele 1-4, 9-12, 17-20 in ciclurile impare si 1-4, 9-12 in ciclurile pare
 - repetat la 28 de zile
- e. VDT
 - Velcade $1,3\text{ mg}/\text{m}^2$, zilele 1, , 8, 11,
 - Dexametazona 40 mg zilele 1-4, 8-11
 - Thalidomida- $100\text{mg}/\text{zi}$ -continuu (* Acest medicament nu este inca rambursat in Romania, se poate obtine contra cost de la firma producatoare)
- f. Len-Dex
 - Lenalidomida- 25mg po zilele 1-21(* Acest medicament nu este inca rambursat in Romania, se poate obtine contra cost de la firma producatoare)
 - Dexametazona $40\text{ mg}/\text{zi}$ zilele 1-4, 9-12, 17-20

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

3. Tratamentul post transplant – exista mai multe alternative:

- a. Urmarire la 1-3 luni, fara tratament
- b. Tratament de intretinere:
 - Thalidomida, 50 mg/zi , pana la prodgresia bolii (durata ar putea fi limitata si la un an pentru a reduce toxicitatea) si nu are efect pentru pacientii cu modificari citogenetice cu prognostic nefavorabil
 - Lenalidomida-10mg/si (doza se poate creste cu 5-15 mg), continuu sau 3 saptamani cu 1 saptamana pauza, pana la progresia bolii dau aparitia toxicitatii
 - Velcade -1,3mg/m2 la 2 saptamani, 2 ani

B. Tratamentul pacientilor neeligibili pentru transplant

1. Tratament de linia 1

- a. VMP (Velcade, Melphalan, Prednison):
 - Velcade -1,3 mg/m2 zilele 1, 4, 8, 11
 - Prednison 60 mg/m2 zilele 1-4
 - Melphalan 9 mg/m2zilele 1-4
 - Repetat la 21 de zile, 4 cicluri, apoi urmatoarele 4 cicluri se continua doar cu Velcade 1,3mg/m2 zilele 1, 8, 22 si 29
- b. Vel-Dex, CVD (vezi mai sus)
- c. Melphalan-Prednison
 - Melphalan 9mg/m2zilele1-4
 - Prednison 1 mg/kg zilele1-4
 - Repetat la 24 -28 de zile, 8 cicluri
- d. VMCP
 - Vincristin 1mg/m2 z iua 1
 - Melphalan 2-5mg/m2 zilele 1-4
 - Ciclofosfamida-100mg/m2 zilele 1-4
 - Prednison 60mg/m2 zilele 1-4
 - Repetat la 4-6 saptamani
- e. VAD (vezi mai sus)
- f. MPT
 - Melphalan-0,2mg/kg zilele1-4
 - Prednison 1-2 mg/kg zilele 1-4
 - Thalidomide 100mg/zi , 72 de saptamani(aprox 18 luni)
- g. Se efectueaza initial 4 cicluri, apoi bilant si daca se obtine cel putin raspuns partial se continua pana la 8 cicluri dupa care se face un nou bilant,

daca nu, se schimba cu alta schema terapeutica dintre cele prezentate.
Dupa tratament, atitudinea este aceeași ca și în cazul pacienților posttransplant (vezi mai sus)

2. Tratamentul de linia 2 se ia în considerare în următoarele situații:

- Pacienții care au recăzut după transplant autolog sau alogenic
- Pacienții cu boala progresivă după transplant
- Pacienții neeligibili pentru transplant cu boala progresivă sau recădere după o primă linie de chimioterapie
- Dacă recăderea apare după >6 luni de la terminarea primei linii, la care s-a obținut răspuns complet sau răspuns parțial foarte bun, se poate relua același tratament

- Scheme terapeutice de linia 2:

- Bortezomib singur sau asociat (vezi mai sus)
- Lenalidomida singură sau în asociere (vezi mai sus)
- Thalidomida singură sau în asociere (vezi mai sus)
- Bendamustin high-dose: 90-100mg/m²
- DCEP (Dexametazon-Ciclofosfamidă-Etoposid-Cisplatin)
- VTD-PACE (bortezomib/thalidomidă/dexametazon-cisplatin, doxorubicin, ciclofosfamidă și etoposid)
- Dexametazonă doză mare: 40mg/zi zilele 1-4, 9-12, 17-20, repetat la 4-5 săptămâni
- AlloSCT – la pacienți tineri, fără comorbidități

12.3.4. Criteriile de răspuns la tratament (IMWG):

A. Răspuns complet (CR)

- Imunofixare negativă în ser și urină
- Dispariția completă a plasmocitoamelor
- Plasmocite <5% în măduvă

B. Răspuns parțial foarte bun (VGPR)

- Proteina monoclonală (PM) detectabilă prin imunofixare dar nu și prin electroforeză sau o reducere cu >90% a și un nivel al PM urinar <100mg/24h

C. Remisiune parțială (PR)-

- Reducere cu >50% a PM și a proteinuriei pe 24h cu >90% sau <200 mg/24h
- Dacă PM este nemăsurabilă, reducere cu >50% a plasmocitozei medulare
- Reducere cu >50% a dimensiunii plasmocitoamelor solitare

D. Boala stabilă

- Nu îndeplinește condițiile de CR, VGPR, PR sau boala progresivă

E. Boala progresivă (BP):

- Trebuie să îndeplinească cel puțin unul dintre următoarele criterii:
 - creșterea cu >25% a:
 - PM serice (creșterea trebuie să fie de cel puțin 0,5g/dl)
 - PM urinară (creșterea trebuie să fie de cel puțin 200mg/dl)
 - la PM nedetectabilă, se ia în considerare raportul lanturilor usoare libere

- plasmocitoza medulara- cresterea trebuie sa fie cu cel putin 10%
- aparitia unor leziuni osoase noi sau cresterea in dimensiuni a celor existente sau a plasmocitoamelor
- hipercalcemie fara alta cauza

12.3.5. Tratamentul adjuvant

1. Tratamentul anemiei

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

2. Tratamentul leziunilor osoase:

- Bisfosfonatii se recomanda pentru toti pacientii cu mielom multiplu simptomatic.
 - Clodronat: 1600mg/zi p.o.zilnic
 - Pamidronat: 90mg/luna perfuzie 30 min
 - Acid zoledronic: 4mg/luna, perfuzie 15-30 min
 - Nu exista consens privind durata tratamentului cu bisfosfonati, in general se opreste dupa obtinerea unui raspuns bun la chimioterapie (RC sau VGPR)
 - Necesita monitorizare:
 - functie renala (in insuficienta renala este necesara ajustarea dozei)
 - consult stomatologic si tratarea focarelor dentare pentru prevenirea necrozei acute de mandibula (in cazul tratamentului cu acid zoledronic)
- Tratamentul ortopedic al fracturilor osoase si vertebroplastia

3. Tratamentul durerilor osoase

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

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

5. Hipercalcemia

- Hidratare
- Diuretice(furosemid)
- Bifosfonati (in special acid zoledronic)
- Corticoizi
- Calcitonina

6. Sindromul de hipervascozitate

- a. Plasmafereza

7. Profilaxia infectiilor

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

intravenos

8. Insuficienta renala

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

9. Tratamentul efectelor adverse datorate terapiei:

- a. Profilaxia trombozelor arteriale si venoase (dupa tratamentul cu Thalidomida si Lenalidomida) este necesara in primele 6 luni de tratament
 - pentru pacientii cu risc standard: Aspirina in doze mici: 75mg/zi
 - pentru pacientii cu risc crescut: obezi, imobilizati, cu istoric de tromboembolism, diabet, cu cateter venos central, dupa interventie chirurgicala: heparina in doza mica profilactic

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

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

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

- d. Trombocitopenia

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

BIBLIOGRAFIE

1. Palumbo A, Anderson K-Multiple myeloma-N Engl J Med 2011;364:1046-60

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

13. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

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

13.2. INVESTIGATII

13.2.1. Investigatii la diagnostic:

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

13.2.2. Investigatii pe parcursul tratamentului:

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

13.3. CRITERII DE DIAGNOSTIC

12.3.1 MW tipic:

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

13.3.2 Gamapatia monoclonala IgM cu semnificatie neprecizata (IgM MGUS)

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

13.3.3. MW asimptomatic sau “smoldering”

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

13.4. TRATAMENT

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

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

13.4.2. Tratamentul MW simptomatice

13.4.2.1 Tratamentul se ghideaza dupa **scorul prognostic IPSSWM** care ia in calcul:

- varsta>65 ani
- Hb<11,5 g/dl
- tb<100.000/mm³
- B2 micro>3mg/L
- IgM>7g/dl
- Se individualizeaza 3 grupe de risc:
 - a. risc scazut: 0-1 factori prezenti
 - b. risc intermediar: 2 factori prezenti
 - c. risc crescut: >2 factori prezenti

13.4.2.2. Mijloace de tratament:

1. Risc scazut:

- a. Rituximab 375mg/m²/sapt, 4 saptamani, repetat la 12 saptamani – atentie la cresterea brusca a IgM cu sdr hipervascozitate (“rituximab flare”) care poate apare la pana la 20% din pacienti, mai ales la cei cu IgM mare initial
- b. Monochimioterapie:
 - Clorambucil 10-20mg/zi, 7 zile, repetat la 4-8 saptamani
 - Ciclofosfamida 50-100mg/zi continuu sau 5 zile pe saptamana

c. Corticoizi in caz de fenomene autoimune

2. Risc intermediar si crescut:

- a. Rituximab + chimioterapie (R-COP, R-FC, R-Bendamustina), 6-8 cicluri
- b. Bortezomib + corticoizi (Vel-Dex – vezi capitol 12 “Mielomul multiplu”)
- c. Talidomida, lenalidomida – la pacienti care nu raspund sau au contraindicatii la alte mijloace
- c. La pacienti selectionati – chimioterapie high-dose + autogrefa de celule stem (la acestia nu se indica ca tratament initial fludarabina sau agenti alkilanti)
- d. Sindrom de hipervascozitate, fenomene criopate, polineuropatie severa
- plasmafereza (in special la IgM>5g/dl si vascozitate> 3,5cp) urmate de rituximab sau bortezomib + chimioterapie + corticoizi

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

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

4. Tratament suportiv

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

BIBLIOGRAFIE

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

14. ANEMIA FERIPRIVA

14.1. DEFINITIE

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

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

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

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

14.2 PROTOCOL DE INVESTIGATII

14.2.1. Bilant la diagnostic:

13.2.1.1 Confirmarea diagnosticului de anemie feripriva

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

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

a. Pentru cauze digestive:

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

- Pacient suspect de malabsorbtie: teste serologice pentru boala celiaca

- Teste pentru parazitoze: examen cproparazitologic

- Teste pentru evidentiarea infectiei cu Helicobacter pylori

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

c. Pentru cauze pneumoftiziologice: Rx thoracic, bronhoscopie, consult pneumologic, marker tumorali

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

e. Cauze ORL: consult de specialitate, CT

f. Pentru alte cauze- anamneza:

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

14.2.2 Bilant pe parcursul tratamentului:

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

14.3. PROTOCOL DE TRATAMENT:

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

14.3.2. Tratamentul substitutiv cu fier

13.3.2.1. Tratament substitutiv cu fier peroral:

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

14.3.2.2. Tratamentul substitutiv cu Fe parenteral.

A. Indicatii:

1. Intoleranta digestiva majora la preparatele de Fe (dureri epigastrice, diaree, constipatie)
2. Daca din anumite motive se doreste recuperarea rapida a depozitelor
3. Malabsorbtie
4. Contraindicatie de tratament per os (rectocolita hemoragica)
5. Pierderi mari de Fe care nu pot fi suplinite p.o. (de ex. boala Rendu Osler)
6. Bolnav necooperant

B. Dozarea tratamentului cu fier parenteral:

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

C. Preparate de fier parenteral mai des utilizate:

1. Venofer (fl. 100mg):

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

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

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

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

14.3.2.3 Tratament substitutiv cu transfuzii de masa eritrocitara:

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

14.3.3 In caz de lipsa de raspuns la tratament:

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

BIBLIOGRAFIE

1. Oxford Handbook of Clinical Hematology, 3rd . Oxford University Press, 2009
2. Williams Hematology, 17 th ed. McGraw-Hill Medical, 2006

3. Petrov L, ed, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, 2009.

15. ANEMIA MEGALOBLASTICA

15.1. DEFINITIE

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

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

15.2. PROTOCOL INVESTIGATII

15.2.1. La diagnostic

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

15.2.2. Pe parcursul tratamentului:

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

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

15.3. PROTOCOL TRATAMENT

15.3.1. Tratamentul substitutiv cu vitamina B12:

1. Se utilizeaza vitamina B 12, fiole a 50 micrograme (gamma), intramuscular, 100 µg/doza, dupa urmatoarea schema:

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

2. O alternativa este utilizarea fiolelor de 1000 micrograme (preparatul Milgamma N)

- 1000 µg /zi timp de 1 saptamana, apoi
- 1000 µg o data pe saptamana timp de 4 saptamani, apoi
- 1000 µg o data pe luna, toata viata

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

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

15.3.2. Tratamentul substitutiv cu acid folic:

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

15.3.3. Tratamentul substitutiv cu masa eritrocitara:

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

BIBLIOGRAFIE

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

16. ANEMIA HEMOLITICA AUTOIMUNA

16.1. DEFINITIE, CLASIFICARE

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

Tabel 10. Clasificarea AHAi

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

16.2. PROTOCOL INVESTIGATII

16.2.1. La diagnostic

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

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

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

9. Teste pentru AHAI secundare:

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

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

16.2.2. Pe parcursul perioadei de tratament si dupa intrerupere:

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

16.3. TRATAMENT

16.3.1 Tratamentul AHAI cu anticorpi la cald

16.3.1.1 Tratament de linia 1

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

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

1. Imunosupresia:

- Azatioprina: 100-200 mg/zi- 2- 3 saptamani
- Ciclofosfamida: 100-200mg/zi 2- 3 saptamani

2. Doze mari de imunglobuline i.v. 400mg/kg 5 zile, sau 1-2g/kg 1-2 zile

3. Splenectomia prin laparotomie sau laparoscopie. Presplenectomie se recomanda imunglobuline iv, vezi doza mai sus.

4. In cazuri refractare postsplenectomie, sau in caz de contraindicatii la ssplenectomie:

- Rituximab 375 mg/kg o data pe saptamana, 4 saptamani
- Perfuzii lente cu Vincristin 1 mg, 3-6 ore la 7 zile
- Plasmafereza - utila in hemolizele acute severe

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

16.3.1.4. Tratamentul bolii de baza in AHAI secundare

16.3.1.5 Intreruperea medicatiei in AHAI postmedicamentoase

16.3.2 Tratamentul AHAI cu anticorpi la rece:

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

16.3.2.2 Scaderea productiei de anticorpi:

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

16.3.2.3 Tratamentul bolii de baza in cele secundare

BIBLIOGRAFIE

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

4. Charles H. Packman. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Reviews* (2008) 22, 17–31.
5. Rituximab. Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) cortico-résistante et en rechute après splénectomie. Available at http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/eb2b62d7c5e9a78c9754d97505960b8f.pdf

17. PURPURA TROMBOCITOPENICA IMUNA (PTI) LA ADULTI

17.1. DEFINITIE

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

17.2. PROTOCOL INVESTIGAȚII

17.2.1. La diagnostic

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

- Parvovirus B19 si citomegalovirusul (CMV). Sunt cauze foarte rare de trombocitopenie autoimuna. Determinarea lor nu este o analiza de rutina.

6. Teste bacteriologice

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

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

17.2.2. Pe parcursul tratamentului

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

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

17.2.3. Investigatii post-tratament:

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

17.3. TRATAMENT

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

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

17.3.3. Terapia de linia 1 – Se incepe daca trombocitele $<30.000/\mu\text{l}$, sau la valori mai mari daca exista hemoragii manifeste.

1. Corticosteroizii.

a. Prednison, 1mg/kg/zi , p.o. (dozele pot varia de la $0,5\text{--}2\text{ mg/kg/zi}$, in functie de tolerabilitate, co-morbiditati si raspuns). Alternativ se poate utiliza Metil-Prednisolon (Medrol) $0,4\text{--}1,8\text{ mg/kg/zi}$. In general raspunsul apare dupa cateva zile pana la cateva saptamani. Dupa obtinerea normalizarii numarului de trombocite, tratamentul se continua cu doza cu care s-a obtinut raspunsul inca 2-3 saptamani, apoi se reduce lent (cu cate 10 mg la 3 zile), pana la intrerupere. In mod ideal, un tratament cu corticoizi in PTI nu ar trebui sa depaseasca 3 luni, pentru limitarea efectelor adverse.

b. Dexametazonă, 40 mg/zi , IV, timp de 4 zile, 4 cicluri la fiecare 14 zile, este o alternativa la tratamentul cu Prednison/Metilprednisolon, indicat mai ales in trombocitopenii severe, cu risc hemoragic major.

2. Imunoglobulinele in doza mare (IgIV), 1g/kg (1-2 perfuzii timp de 2 zile) sau 400mg/kg timp de 5 zile. Raspunsul este de obicei tranzitor. IgIV sunt indicate in urgente hemoragice impreuna cu doze mari de dexametazona, in caz de contraindicatii la corticoizi sau preoperator, inaintea splenectomiei (sau daca se impun alte interventii chirurgicale).

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

4. Transfuziile de trombocite sunt indicate in PTI doar in caz de urgente hemoragice, impreuna cu corticoizi doza mare (daca nu exista contraindicatii), sau preoperator.

17.3.4. Terapia de linia a doua – pacientii refractari/recidivanti dupa tratament de linia 1:

1. Splenectomia – pe cale clasica sau laparoscopic. In general se considera ca splenectomia nu trebuie facuta inainte de 6 luni de la diagnostic, deoarece exista pacienti cu raspuns lent la linia 1 de tratament sau care prezinta remisiuni spontane tardive.

- Pacientii propusi pentru splenectomie necesita vaccinare cu vaccin anti-Streptococcus pneumoniae, anti-Neisseria meningitidis și anti-Haemophilus influenzae. Momentul propice pentru vaccinare este cu 4 saptamani inaintea interventiei.

- Splenectomia se poate face in conditii de siguranta relativa la un nivel de trombocite $>50.000/\mu\text{l}$. Acest nivel se obtine de obicei dupa reluarea tratamentului cu corticoizi (1-2 saptamani), sau, in caz de rezistenta la corticoizi, dupa imunoglobuline intravenoase, imunoglobuline anti-D, agonisti ai receptorilor de trombopoietina (1-3 saptamani). In caz de urgenta sau esec la modalitatile prezentate anterior - transfuzii de trombocite preoperator.

2. In caz de contraindicatii pentru splenectomie, sau refuzul pacientului de a efectua splenectomia, urmatorii agenti terapeutici pot fi folositi. Nu exista o ordine anume stabilita, alegerea unui anumit agent fiind la alegerea medicului curant. Totusi, actualmente, agonistii receptorilor de trombopoietina (ART) sunt considerati ca tratament de electie de majoritatea ghidurilor.

a. Agoniștii receptorilor de trombopoietină (ART): romiplostim și eltrombopag. Tratamentul cu ART se face pe termen nelimitat, intreruperea

lor fiind asociata practic in toate cazurile cu scaderea numarului de trombocite. O alternativa este tratamentul cu ART pe termen scurt (2-3 saptamani), urmarindu-se doar cresterea trombocitelor la un nivel care sa permita efectuarea in siguranta a splenectomiei. *ART au fost doar recent aprobati la noi in tara, doar un tip de ART (romiplostim) fiind rambursat.*

a1. Romiplostim: 1-10 µg/kg/saptamana, injectie s.c..

a2. Eltrombopag: se incepe cu 50 mg/zi p.o. In functie de raspuns se poate creste doza la 75mg/zi sau scadea la 25mg/zi

b. Azatioprina - 100-150 mg/zi a la longue

c. Ciclosporina A, 2,5-3 mg/kg/zi, în monoterapie sau în asociere cu doze mici (10-30mg) prednison, a la longue. Este contraindicata la pacienții vârstnici și cei cu insuficiență renală.

d. Ciclofosfamida, oral 1-2 mg/kg zilnic timp de minimum 16 săptămâni, sau intravenos 0,3-1 g/m² în 1-3 doze la fiecare 2-4 săptămâni.

e. Alcaloizii de vinca. Vincristin (1-2mg) sau Vinblastin 5-10mg in perfuzie lunga (3-6 ore), saptamanal, 3-6 perfuzii.

f. Danazol, 200 mg, de 2-4 ori pe zi (10-15 mg/kg/zi). Contrindicat la pacientii cu afectiuni hepatice. Nu se asociaza cu ciclosporina A.

g. Rituximab, 375mg/m² pe saptamana timp de 4 saptamani. Rituximab este contraindicat la pacienții cu infecție activă cu HBV si HCV. *Utilizarea rituximabului in PTI este off-label, nefiind rambursata.*

H. Corticoizi in doza mica a la longue: Prednison 5-20 mg pe zi sau la 2-3 zile, in functie de tolerabilitate, efecte adverse, comorbiditati. Utilizarea corticoidilor a la longue nu se justifica decat daca exista trombocitopenie severa, cu risc hemoragic major. Corticoidii in doza mica se pot asocia cu agentii de mai sus (cu exceptia Danazolului).

17.3.5. Tratament de linia a treia - pacienții refractari sau care recidiveaza dupa terapia de linia întâi și a doua.

1. Toti agentii mentionati mai sus (enumerati la subcapitolul 17.3.4. – 2). a la longue in caz ca nu s-au folosit ca tratament de linia 2.

2. Chimioterapia combinată – schema COP, repetata la 21-28 zile, 3-6 cicluri

3, Alemtuzumab. *Administrarea in PTI este off-label, nefiind rambursata.*

4. Transplantul de celule stem hematopoietice – doar in cazuri rare, cu trombocitopenii severe refractare si sindrom hemoragipar. La majoritatea pacientilor, riscurile asociate transplantului sunt mai mari decat beneficiile.

17.3.6. Tratamentul PTI din sarcina. Numărul de trombocite este de obicei mai redus la femeile însărcinate. O scădere de aproximativ 10% a numărului de trombocite este tipică spre finalul celui de-al treilea trimestru, însă femeile cu PTI diagnosticat anterior pot prezenta exacerbari sau recăderi. Nivelul de trombocite la care trebuie început nu este clar stabilit. In general se amana inceperea tratamentului cat mai mult. Daca nu exista manifestari hemoragice si nivelul de trombocite este >10.000/ul, se amana inceperea tratamentului pana cu 2-4 saptamani inaintea datei probabile a nasterii.

1. Terapia de linia 1 in sarcina:

a. Corticosteroizii. Terapia pe termen scurt cu doze mici de prednison (10-20 mg/zi) este în general considerată eficață și sigură pentru mamă, însă

corticosteroizii pot exacerba hipertensiunea arterială, hiperglicemia și osteoporoza și pot determina creștere excesivă în greutate și psihoză. După naștere, doza trebuie redusă lent pentru a se evita scăderea rapidă a numărului de trombocite.

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

2. Terapia de linia 2 în sarcina

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

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

c. Agoniștii de receptori de trombopoietina (romiplostim, eltrombopag) nu sunt indicați în PTI din sarcină

d. Managementul nașterii. Nașterea se poate face cu risc hemoragic minim pe cale naturală în majoritatea cazurilor. Deși riscul hemoragiilor severe la fat se situează sub 1%, mulți obstetricieni optează încă pentru cezariană.

BIBLIOGRAFIE

1. Provan, Stasi, Newland et al, International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009; 113(11): 2386-2393.
3. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003; 120(4):574-596.
4. Stasi R, Brunetti M, Pagano A, et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood Cells Mol Dis. 2000;26(6):582-586.
5. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int. J. Hematol. 2013; 98(1):10-23
6. Gernsheimer T¹, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood, 2013, 121(1):38-47.

18. PROTOCOL MANAGEMENT PERI/POST - SPLENECTOMIE / MANAGEMENTUL PACIENTULUI ASPLENIC

18.1. Definitie. Asplenia este consecinta splenectomiei, fie congenitala (absenta congenitala asociata cu alte malformatii) sau dobandita (atrofie splenica, hiposplenism in urma unor procese patologice; extirpare chirurgicala pt diverse motive). Splenectomia partiala trebuie tratata ca si cea completa, supunand acelorlasi riscuri infectioase

18.2. Cauze.

1. Absenta congenitala: boala Ivemark
2. Insuficienta functionala
3. Extirpare chirurgicala pt: AHAI, PTI, hemoglobinopatii si alte anemii congenitale, chiste splenice, abces splenic, tumori, LLC, HCL, LNH zona marginala, sindrom mieloproliferativ, ciroza hepatica, boala Gaucher, sindrom Felty
4. Hiposplenism secundar: siclemie, boala celiaca, colita ulcerative, iradiere, tromboze
5. Splenectomie in scop diagnostic pt LNH sau LH in situatia unei splenomegalii izolate

18.3. Consecinte negative. Lipsa filtrului splenic si a sistemului fagocitar splenic determina o lipsa de supraveghere imuna a germenilor incapsulati (cu o capsula polizaharida). Ca o consecinta , creste riscul infectios de 14-45 x. Infectiile pot fi grave sau fatale, cu evolutie extrem de rapida. Formele fulminante constituie o urgenta medicala (mortalitate asociata 70-100%). Printe infectiile mai frecvente sunt meningitele (37%), pneumoniile (22%), septicemiile (21%). Riscul de septicemie este de 200-600 x mai mare decat in populatia generala. Mai rar apar pericardite, peritonite, osteomielite, abcese cerebrale, artrite si nefrite. 25% din infectiile grave surin in primii 2 ani, 11% pana la 10 ani, 4% pana la 20 ani. Riscul infectios se mentine practic toata viata.

18.3.1. Germeni implicati in infectiile post-splenectomie

1. 24% din cazuri: streptococcus pneumonia
2. Mai rar: Neisseria meningitis, Haemophilus influenzae b, Captocytophaga canimorsus, Plasmodium falciparum, Babesia microti, E Coli

18.4. Atitudine peri/post splenectomie:

1. Nu se efectueaza splenectomie la copii <2 ani
2. Pacientul trebuie bine informat, cu privire la riscurile si beneficiile splenectomiei.
3. Consult de urgenta la medic (medicul de familie) pt orice febra, chiar daca simptomele par benigne
4. Evitarea calatoriilor in tari cu risc de malarie
5. Vaccinare anti-Pneumococ + anti-Meningococ + anti- Haemophilus cu 2-4 saptamani inainte de splenectomie. Se repeta la fiecare 5 ani!
6. Optional vaccinare anti-gripa, hepatita A si B
7. Penicilina V, 2 milioane unit/zi in 2 prize, cel putin 2 ani postsplenectomie pt adulti (unii autori sustin tratament toata viata)
 - In caz de alergie la penicilina: eritromicina 250 mg x2/zi, cel putin 2 ani postsplenectomie.
 - La copii

- Penicilina V 50000 unit/kg/zi in 2 prize pt copii 10-40 kg (fara a depasi 2000000 unit/zi), 5 ani postsplenectomie
- Penicilina V 100000 unit/kg/zi in 2 prize, copii <10 kg si sugari, 5 ani postsplenectomie

Bibliografie:

1. Oxford handbook of clinical hematology. Oxford medical publications 3rd edition 2008. 704
2. Holdworth RJ et al. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. Br J Surg 1991; 78 (9): 1031-8
3. Culloingford GL et al. Severe late postsplenectomy infection. Br J Surg 1991; 78 (6): 716-21
4. Konradsen HB, Henrichsen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 423-7
5. Derradji M. Septicemie fulminante a pneumocoque après splenectomie post-tramitique. Interet de la prophylaxie. These pour le Doctorat en Medecine. Faculte mixte de Medecine et de Pharmacie de Rouen. 23 juin 1995

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

19.1. DEFINITIE

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

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

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

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

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

19.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII IN PTT/SHU

19.2.1. Investigatii la diagnostic:

1. Hemograma
2. Tablou sanguin cu aprecierea numarului de schizocite
3. Reticulocite
4. Bilirubina
5. LDH
6. Azot, creatinina
7. TQ, APTT, PDF – testele de coagulare sunt in general normale sau putin modificate

8. Nivelul ADAMTS13 si anticorpilor anti-ADAMTS13 (Synevo). **Aceasta analiza nu este in prezent rambursata, rezultatul vine la 10-14 zile de la recoltare si nu este absolut necesara pentru stabilirea tratamentului de urgenta, ci doar pentru orientarea tratamentului dupa controlul episodului acut.*

19.2.2. Investigatii pe parcursul tratamentului:

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

19.2.3. Investigatii de urmarire:

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

19.2.4. Investigatii la recidiva – se reia protocolul de la diagnostic

19.3. TRATAMENT

19.3.1. Tratamentul de linia 1:

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

ADAMTS13 nu este semnificativ scazuta, corticoterapia nu este indicata. In cazurile incerte este mai bine sa se administreze totusi corticoizi.

- a. Se incepe cu Prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalenti (dexametazona, metilprednisolon). Aceasta doza se continua pana la obtinerea remisiunii complete si inca 2-3 saptamani dupa aceasta, apoi se scade treptat si se intrerupe la 3 luni de la inceperea corticoterapiei
5. Transfuziile de trombocite nu sunt indicate de rutina. Se pot indica la debut, in prezenta unei trombocitopenii severe ($<10-15.000/mm^3$), in prezenta hemoragiilor.

19.3.2. Tratamentul cazurilor refractare si al recidivelor :

1. Se reia PEX zilnic (in cazul recidivelor) sau in cazurile primar refractare se pot face 2 PEX pe zi, pana la obtinerea raspunsului.
2. Vincristina 1-2mg in perfuzie lenta (3 ore), repatat la o saptamana, poate fi indicata in caz de raspuns lent sau lipsa de raspuns la PEX
3. Ciclofosfamida 100-150mg/zi poate fi indicata in cazurile refractare
4. Ciclosporina 3-5mg/kg de asemenea se poate indica in cazuri refractare
5. Rituximab 375mg/m² o data pe saptamana, timp de 4 saptamani, asociat cu PEX si corticoterapie este o modalitate eficienta in recidive. Unii autori recomanda Rituximab si ca tratament de linia 1, deoarece scade riscul de aparitie a recidivelor

BIBLIOGRAFIE

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

20. PROTOCOL DE INVESTIGATII SI TRATAMENT IN HEMOFILII

20.1. DEFINITIE.

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

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

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

20.2. PROTOCOL DE INVESTIGATII

20.2.1. Investigatii la diagnostic sau la preluarea pacientului din alt serviciu:

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

20.2.2. Investigatii pe parcursul evolutiei

1. Hemograma
2. Explorarea hemostazei
 - a. APTT, dozare FVIII/IX pentru verificarea eficientei tratamentului substitutiv in caz de interventii chirurgicale majore
3. Teste biochimice uzuale
4. Teste virusologice in caz de suspiciune clinica de infectie cu virusuri hepatice/HIV, etc
5. Explorare imagistica la indicatie
6. Determinare anticorpi anti FVIII/IX – in cazul observarii unei scaderi a eficientei tratamentului substitutiv

20.3. TRATAMENT

20.3.1. Repaus, imobilizare cat mai rapida a articulatiilor implicate

20.3.2. Tratament local:

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

20.3.3. Tratamentul substitutiv. Se pot folosi urmatoarele modalitati:

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

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

- c. Necesarul de factor IX se calculeaza dupa aceeași formula la numarator, dar la numitor este cifra 1.

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

- a. "On demand" – tratamentul substitutiv este administrat doar in caz de aparitia unui eveniment hemoragic. Aceasta modalitate este indicata in special in formele medii si usoare
- b. Profilactic. Indicat in formele severe de hemofilie. Consta in administrarea continua, de 3 ori pe saptamana a 20-40 UI/kg FVIII în hemofilia A și a 20-40 UI/kg FIX de 2 ori pe săptămână în hemofilia B. **In practica, in Romania, tratamentul profilactic se practica doar de cativa ani, la unii pacienti, in special copii, restrictiile fiind explicate de costul ridicat al concentratelor de factori.*

20.3.4. Tratamentul durerii.

1. Se evita pe cat posibil abuzul de antialgice. Sunt indicate antialgicele uzuale (acetaminofen, metamizol).
2. Se evita antiinflamatoarele nesteroidiene de tipul ibuprofenului, indometacinului (inhibitori ai ciclooxygenazei 1). In schimbul se pot administra inhibitori de ciclooxygenaza 2 (de exemplu celecoxib).
3. Se evita pe cat posibil opiaceele, datorita riscului de dependenta. Totusi, daca nu se poate evita administrarea acestora, sunt de preferat tramadolul, codeina, pentazocina. Pe cat posibil trebuie evitate petidina (Mialgin), morfina.

20.3.5. Corticoterapia, este indicata pe perioade scurte, in caz de hematoame compresive, hematurii

20.3.6. Tratamentul de recuperare (kineto-terapia, balneo-fizioterapie) este esential pentru pastrarea mobilitatii articulatiilor afectate si trebuie facut in servicii specializate, de preferinta sub protectie de tratament substitutiv.

20.3.7. Tratamentul chirurgical specific hemofilicilor consta in special in aplicarea de proteze (genunchi, sold) in caz de artropatie cronica cu anchiloze.

20.3.8. Tratamentul hemofiliei in prezenta anticorpilor inhibitori anti FVIII/IX. Aparitia inhibitorilor (la 10-20% din cei cu hemofilie A si 3-5% din cei cu hemofilie B) duce la scaderea eficientei tratamentului substitutiv cu FVIII/IX. Intensitatea manifestarilor si alegerea tratamentului depinde de titrul de anticorpi inhibitori, masurat in unitati Bethesda (UB).

1. Pacienti cu titru scazut de inhibitori, <5UB
 - a. Se administreaza doze mari de FVIII/IX (200 U.I./kg)
 - b. Inducerea tolerantei imune - administrarea zilnica timp de cateva saptamani, de doze mari (50-200 U.I./kg) de factor VIII/IX, eventual asociat cu imunosupresie (prednison, ciclofosfamida).
2. Pacienti cu titru ridicat de inhibitori, >5UB
 - a. Factor VIIa recombinant (NovoSeven): 90µg/kg la 2-3 ore, pana la oprirea hemoragiei
 - b. FEIBA : 50-200 u/kg/24 ore, pana la oprirea hemoragiei
 - c. Tratament imunosupresiv
 - Corticoizi – prednison 1mg/kg sau echivalenti, cateva saptamani, cu scaderea treptata a dozelor, pana la 3 luni
 - Ciclofosfamida 50-150mg/zi cateva saptamani-luni
 - Rituximab 375mg/m2/sapt X 4

BIBLIOGRAFIE

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

21. PROTOCOL DE INVESTIGATII SI TRATAMENT IN TROMBOFILII

21.1 Definitie. Trombofilia este o predispozitie sau susceptibilitate, mostenita sau dobandita, la dezvoltarea de tromboze, in special tromboze venoase. Nu este o boala in sine, ci doar un factor de risc pentru tromboze.

21.2 Clasificare

A. Trombofilia dobandita. O serie de stari fiziologice (ca sarcina, lauzia), boli (neoplazii, boli mieloproliferative, boli inflamatorii cronice, etc) sau expuneri la toxice/medicamente (contraceptive) sunt asociate cu un risc crescut de tromboze

1. Neoplazii active, in special cele metastazate
2. Boli mieloproliferative cronice – in special policitemia vera si trombocitemia esentiala
3. Imobilizarea prelungita
4. Post-chirurgical – in special interventii prelungite, in ortopedie
5. Varice
6. Stari septice – CID
7. Purpura trombotica trombocitopenica/sindromul hemolitic uremic
8. Hemoglobinuria paroxistica nocturna
9. Boli infectioase/inflamatorii cronice
10. Sindromul anti-fosfolipidic
11. Deshidratarea
12. Sarcina, lauzia
13. Hiperhomocisteinemia (deseori asociata cu mutatii congenitale ale genei pentru MTHFR)
13. Expunerea la medicamente:
 - Chimioterapia anti-neoplazica – in special L-asparaginaza, thalidomida, agentii anti-angiogenici, tamoxifen
 - Corticoterapia prelungita, in doze mari
 - Heparina, in special nefractionata – trombocitopenia indusa de heparina (HIT)
 - Contraceptivele orale, estrogenii, progesteronul
 - Eritropoietina (la Hb>12g/dl)

B. Trombofilia ereditara. S-au descris o serie de mutatii/polimorfisme ereditare, afectand in special gene care codifica factori implicati in hemostaza, care pot constitui factori de risc aditionali pentru tromboze. Starea de homozigot (mult mai rara decat cea de heterozigot) pentru aceste mutatii creste semnificativ riscul. Frecventa acestor mutatii este variabila in functie de zona geografica si de etnie. De In tabelul urmator sunt prezentate cele mai frecvente si semnificative trombofilii ereditare, prevalenta in populatia europeana si riscul aproximativ de aparitie a trombozelor. Pentru majoritatea acestor mutatii, riscul nu este semnificativ, daca nu se asociaza si cu alti factori pro-trombotici castigati. Trombofiliile ereditare asociate cu frecventa mare in populatie si cu risc inalt sunt factorul V Leiden (homozigot), mutatia protrombinica (homozigot) sau starea de dublu heterozigot pentru factor V Leiden (FVL) si mutatie protrombinica (MT). Trombofilii ereditare asociate cu risc trombotic inalt dar cu frecventa foarte mica in populatie sunt deficitul de antitrombina III, deficitul de proteina C si proteina S.

Tabel 11. Principalele trombofilii ereditare. Trombofiliile cu risc înalt sunt FVL (homozigot), MT (homozigot), starea de dublu heterozigot pentru FVL și MT, deficitul de antitrombina III, deficitul de proteina C (homozigot) și proteina S (homozigot).

Trombofilia	Prevalența (%)	Risc relativ (RR) de tromboză
Factorul V Leiden	5-15 (mai frecvent la nordici)	Heterozigoti: 1,5-3 Homozigoti: 30-80
Protrombina G20210A	1-6	Heterozigoti: 1,5-3 Homozigoti: 15-30
Deficitul de PC	0.2	Heterozigoti: 3-6 Homozigoti: 25-50
Deficitul de PS	0.2	Heterozigoti: 3-10 Homozigoti: 20-50
Deficitul de AT III	0,02	10-20
MTHFR: C677T, A1298T	Foarte frecvente – 80-90% (una sau ambele)	C677T (dacă există și hiperhomocisteinemie): 1,5-2,5
PAI 4G/5G	40-50%	?
FXIII Val34Leu	30-40%	?

21.3. Protocol de diagnostic

21.3.1. Diagnosticul clinic al trombozelor. Examenul clinic este esențial pentru orientarea investigațiilor. Următoarele aspecte clinice asociate cu tromboze sunt mai frecvente:

1. Date anamnestice pentru aprecierea factorilor de risc: semne de neoplazie, sarcină, contraceptive, imobilizare, varice, etc.
2. Tromboza venoasă profundă (TVP). Se manifestă de obicei prin tumefiere dureroasă și eritem al unui membru, de obicei inferior.
3. Trombembolismul pulmonar (TEP). Se manifestă prin durere toracică, dispnee marcată, cianoză, tahicardie. De obicei este precedată de o TVP
4. Avorturile spontane recurente (>2-3 avorturi spontane), în special cele apărute în trimestrul II/III de sarcină, sugerează formarea de trombi în circulația placentară
5. Aspecte mai rare datorate trombozelor venoase:
 - Cefalee, tulburări neurologice severe – tromboze de sinusuri cerebrale
 - Sindrom dureros abdominal acut, semne de insuficiență hepatică, renală, etc: tromboze de vene suprahepatice, tromboze de vena portă, splenică, renală, mezenterică, etc.
 - Necroze cutanate, de membre - situații rare în care sunt implicate mecanisme complexe care duc la tromboze extinse arteriovenoase: CID, necroza post-antivitamine K, boli mieloproliferative cronice, etc

6. Cand suspectam o trombofilie? In caz ca trombozele apar in mod repetat, in lipsa unor factori favorizanti, daca exista un istoric familial de tromboze.

21.3.2. Diagnosticul paraclinic al trombozelor. Suspiciunea clinica de tromboza trebuie confirmata prin teste paraclinice, in special imagistice:

1. Ecografia Doppler – investigatia de electie in cazul suspiciunii de TVP
2. CT toracic, multi-scan spiral – investigatia de electie in cazul suspiciunii de TEP
3. RMN, scincigrafia, venografia – pot fi investigatii adjuvante utile
4. Cresterea semnificativa a profusilor de degradare ai fibrinei de tip D-dimeri –

este un indiciu important al prezentei unui proces trombotic activ

21.3.3. Diagnosticul trombofiliilor. Cautarea unei trombofilii nu este obligatorie la toti pacientii cu tromboze. Este indicata atunci cand trombozele apar recurent, sau la persoane tinere, fara factori de risc, sau cand exista un istoric clar familial (in rude de grad I) de tromboze. In practica insa, odata cu aparitia posibilitatii efectuarii testelor genetice in conditii de laborator privat, multi pacienti solicita efectuarea unor teste pentru trombofilie chiar daca nu sunt indeplinite criteriile anterioare.

21.3.3.1. Teste pentru diagnosticul trombofiliilor castigate:

1. Anamneza, examen clinic – deosebit de importante pentru stabilirea factorilor favorizanti

2. Teste imagistice, hematologice, serologice, etc. pentru excluderea unei neoplazii

3. Profil hemostatic de rutina: TQ, APTT, Fbg – util mai ales cand exista un APTT prelungit (lipsa corectarii APTT dupa adaos de plasma normala sugereaza prezenta anticorpilor anti-fosfolipidici)

4. Anticorpii antifosfolipidici (anticoagulant lupic, anticorpi anti-cardiolipina, anti- β 2GPI)

21.3.3.2. Teste pentru diagnosticul trombofiliilor ereditare:

1. Anamneza – deosebit de importanta pentru stabilirea unui context familial

2. Teste genetice. Acestea au o serie de avantaje, fiind relativ ieftine, rapide, stabilesc statusul homozigot/heterozigot, acopera o paleta larga de defecte cu potential trombofilic. Au si anumite dezavantaje: nu evidentiaza anumite defecte cum ar fi deficitul de ATIII, PC, PS, nu evidentiaza in mod functional defectul respectiv. Testarea genetica trebuie facuta in ordinea valorii predictive pentru tromboze.

a. Teste genetice cu valoare predictiva certa (in secal homozigoti sau dublu heterozigoti:

- Factorul V Leiden (FVL)
- Mutatia protrombinica (G20210A)

b. Teste cu valoare incerta:

- Polimorfismele genei pentru metilentetrahidrofolatreductaza (MTHFR), C677T, A1298T. Dintre acstea statusul homozigot pentru C677T pare a fi important, in caz ca se asociaza si cu hiperhomocisteinemie
- Polimorfismul inhibitorului activarii plasminogenului, PAI 4G/5G
- Polimorfismul factorului XIII, Val34Leu
- Polimorfismul glicoproteinei plachetare IIb/IIIa, GPIIb/IIIa L33P
- Fibrinogenul 455 G>A
- Polimorfismele apoproteinelor B si E (ApoB R3500Q, ApoE4)

3. Teste non-genetice. Implica masurarea nivelului si/sau activitatii unor factori.

- a. Nivelul si activitatea anti-trombinei III (ATIII). Nivele sub 50% sunt considerate patologice.
- b. Nivelul si activitatea proteinei C (PC) si proteinei S (PS). Nivele sub 50% sunt considerate patologice. Este esential ca in momentul determinarii pacientul sa nu fie tratat cu anti-vitamine K; deoarece atat PC cat si PS sunt proteine dependente de vitamina K, testarea in astfel de conditii poate duce la nivele fals scazute ale PC si PS.
- c. Rezistenta la proteina C activata (RPCA). Este un test functional, suplimentar care evidentiaza de fapt efectul prezentei factorului V Leiden. In prezenta unui rezultat genetic pozitiv pentru FVL, aceasta investigatie nu este esentiala.
- d. Dozarea homocisteinei

4. Recomandari pentru testarea trombofiliilor ereditare:

- a. Probabil ca ideala ar fi efectuarea urmatoarelor teste:
 - Factor V Leiden
 - Mutatia protrombinica
 - Polimorfismul MTHFR C677T si A1298T (discutabil; totusi prezenta acestora, in special C677T poate impune dozarea homocisteinei si un tratament cu acid folic)
 - Homocisteina – mai ales in prezenta polimorfismelor MTHFR
 - Proteina C
 - Proteina S
 - Antitrombina III
- b. In caz ca exista constrangeri de ordin logistic sau material se poate incepe testarea cu FVL si mutatia protrombinica, care sunt cele mai frecvente si cu risc trombotic important. In caz ca acestea sunt negative se poate extinde testarea.
- c. Determinarea celorlalte teste genetice (cele cu valoare incerta) nu este indicata conform gradului actual de cunoastere al impactului lor.

21.3.3.3. Concluzie la diagnosticul trombofiliilor: recomandam urmatoarea ordine a prioritatilor in evaluarea diagnostica a unui status trombotic presupus a fi trombofilie:

1. Anamneza, examen clinic - evaluare factori de risc ereditari si castigati
2. Teste pentru excluderea unei neoplazii
3. Anticorpi antifosfolipidici
4. Factor V Leiden, mutatie protrombinica
5. Proteina C, proteina S, ATIII
6. Homocisteina, polimorfisme MTHFR

21.4. Protocol de tratament

In general trombozele aparute pe fondul unor trombofilii beneficiaza la inceput de tratamentul anticoagulant clasic. Acest tratament trebuie inceput de urgenta, inainte de stabilirea contextului de trombofilie. Ulterior, in functie de tipul si severitatea trombofiliei, se pune problema adaptarii tratamentului, prelungirii acestuia sau administrarea de tratament profilactic.

21.4.1. Tratamentul anticoagulant al episoadelor acute

21.4.1.1. Tratamentul trombozelor venoase profunde (TVP)

A. Pacienti fara trombofilie

1. Se incepe la toti pacientii cu heparine - heparina cu greutate moleculara mare (nefractionata) sau heparine fractionate (low-molecular weight heparin, LWMH). Tratamentul trebuie continuat cu dozele terapeutice timp de 7-10 zile.

- Heparina nefractionata: 10.000 u.i. IV in bolus initial, apoi cate 5000 u.i. la 4-6 ore cu urmarirea APTT care trebuie mentinut la valori de 2-2,5 ori fata de normal. *In prezent, datorita riscurilor (in special de trombocitopenie post-heparina), heparina nefractionata este utilizata mai rar, preferandu-se LWMH.*

- Heparine fractionate (LWMH). Exista la ora actuala mai multe preparate de LWMH, practic toate cu eficacitate si profil de siguranta comparabile. LWMH se administreaza subcutan.

a. Enoxaparina (Clexane). Doza terapeutica este de 1mg/kg la 12 ore.

b. Tinzaparina (Innohep). Doza terapeutica este de 175 u.i./kg o data pe zi

c. Dalteparina (Fragmin). Doza terapeutica este de 100 u.i./kg la 12 ore sau 200 u.i./kg la 24 ore

d. Nadroparina (Fraxiparine). Dozele se ajusteaza in functie de greutate, in felule urmator:

- <50 kg – 0,4ml (3800 u.i) la 12 ore
- 50-59 kg – 0,5ml (4750 u.i.) la 12 ore
- 60-69 kg – 0,6ml (5700 u.i) la 12 ore
- 70-79 kg – 0,7ml (6650 u.i) la 12 ore
- 80-89 kg – 0,8ml (7600 u.i) la 12 ore
- >90 kg – 0,9 ml (8550 u.i) la 12 ore

- Fondaparinux (Arixtra) este o varianta pentru inceperea tratamentului anticoagulant. Acest medicament nu este insa folosit de rutina, principala indicatie fiind cazurile rare in care apare trombocitopenie post-heparine. Se administreaza subcutan. Doze terapeutice sunt:

- <50 kg – 5mg o data pe zi
- 50-100kg – 7,5mg o data pe zi
- >100kg – 10mg o data pe zi

2. Continuarea tratamentului se face cu anticoagulante orale.

Principalele anticoagulante orale folosite in tratamentul TVP sunt anti-vitaminele K (AVK). Exista 2 forme de AVK utilizate pe plan mondial: warfarina si acenocumarolul. La noi in tara se foloseste preponderent acenocumarolul. AVK isi ating potentialul maxim in aproximativ 3 zile. In consecinta, tratamentul cu anticoagulante orale se asociaza timp de 3 zile

cu tratamentul cu heparine (de exemplu se incepe tratamentul cu anticoagulante orale in ziua 5 de la inceperea tratamentului cu heparine, iar din ziua 8 se poate intrerupe tratamentul cu heparine si se mentin doar anticoagulantele orale). Durata de administrare a anticoagulantelor orale difera in functie de evenimentul trombotic. Astfel in TVP necomplicat durata este de 3-6 luni. Daca TVP se complica cu **trombembolism pulmonar (TEP)** durata este de 12 luni, iar in functie de caracteristicile pacientilor (varsta, comorbiditati cardiace, alte conditii favorizante) se poate lua in discutie administrarea toata viata.

- Acenocumarol - Trombostop (cp de 2 mg) si Sintrom (cp de 4 mg). Dozele sunt adaptate in functie de pacient. De obicei, in primele 2 zile de tratament se administreaza 4mg apoi dozele se ajusteaza in functie de INR (interval terapeutic 2,5-4,5), dozele dupa ajustare variind intre 1-8mg/zi.

Tabel 12. Anticoagulante: mecanisme de actiune, efecte secundare, monitorizare, antidoturi in caz de supradozare.

Anticoagulant	Mecanism de actiune	Efecte secundare majore	Monitorizare	Antidot in caz de hemoragii
Heparina nefractionata	Activare a ATIII	Hemoragii, HIT	APTT	Protamina
Heparine cu greutate moleculara mica (LWMH)	Activare a ATIII	Hemoragii, HIT (mai rar)	FXa	Protamina (mai putin eficienta)
Antivitamine K (AVK)	Blocheza sinteza factorilor dependenti de vitamina K	Hemoragii	TQ, INR	Vitamina K, PPC
Fondaparinux	Inhibitie directa FX	Hemoragii	FXa	PPC
Lepirudin, argatroban, dabigatran	Inhibitie directa a FII	Hemoragii		PPC

B. Pacienti cu trombofilie

1. In episoadele acute de TVP se administreaza acelasi tratament (prezentat mai sus) ca si la persoanele fara trombofilie.

2. In rarele cazuri de pacienti cu deficit de ATIII, sunt necesare doze marite de heparina/LWMH dat fiind mecanismul de actiune al heparinelor dependent de ATIII
3. Durata tratamentului cu anticoagulante orale depinde de categoria de risc si de contextul clinic. La pacientii cu trombofilii cu risc inalt anticoagulantele orale trebuie administrate toata viata.
3. La pacientii cu hiperhomocisteinemie si/sau polimorfism C677T este probabil utila suplimentarea dietei cu acid folic 5mg/zi toata viata
4. La pacientii cu TVP si sindrom antifosfolipidic se adauga aspirina low-dose (75-100mg/zi) la tratamentul anticoagulant standard

21.4.1.2. Tratamentul TVP cu localizare atipica (sinusuri cerebrale, splanhnice, etc), necesita initiere cu un tratament anticoagulant standard, ideal precedat de tromboliza (daca aceasta se poate efectua in primele 12 ore). Durata tratamentului anticoagulant este de cel putin 12 luni. La pacientii cu trombofilie cu risc ridicat, este necesar tratament anticoagulant toata viata.

21.4.2. Aspecte legate de sarcina. Sarcina este considerata o stare care favorizeaza aparitia trombozelor (staza venoasa in membrele inferioare, secretie crescuta de factor tisular din uter, scaderea fiziologica a proteinei S, probabil si alte mecanisme). Existenta unei trombofilii creste riscul trombotic in sarcina. Trombozele din sarcina se manifesta mai des fie ca TVP fie ca tromboze de vase placentare care pot sa duca la avorturi spontane. In general avorturile spontane care pot fi atribuite unor tromboze de vase placentare apar in trimestrele II si III de sarcina. Avorturile spontane care survin in primul trimestru de sarcina sunt de obicei rezultatul unor malformatii fetale pe fondul unor anomalii cromozomiale

1. Cand testam o femeie gravida pentru trombofilie?
 - Nu se indica testarea pentru trombofilie a tuturor gravidelor. Eventual se pot face exceptii in cazurile in care exista antecedente personale de tromboze sau heredo-colaterale de tromboze recurente. *Dat fiind insa ca testele pentru trombofilie se pot face in regim privat, nu se poate interzice efectuarea acestor teste.*
 - Se indica testarea pentru trombofilie la pacientele care au avut un avort spontan in trimestrul II-III de sarcina.
2. Ce teste se indica?
 - Un panel rezonabil de testare pentru trombofilie a unei femei gravide ar trebui sa includa: anticorpii anti-fosfolipidici, factorul V Leiden, mutatia protrombinica G20210A, nivelul de homocisteina, eventual polimorfismele MTHFR, proteina C, proteina S, antitrombina III. Alte teste, cum ar fi polimorfismele PAI-1, FXIII, GPIIB/IIIa, etc nu sunt absolut necesare. O scadere a nivelului de proteina S trebuie interpretata cu precautie, dat fiind ca in sarcina exista o scadere fiziologica a ei. **In realitate, exista la ora actuala multe laboratoare private de genetica care ofera contra cost paneluri extinse cuprinzand toti acesti markeri – interpretarea rezultatelor trebuie insa facuta in lumina datelor prezentate mai sus, privind riscul trombotic demonstrat.*
2. Care sunt indicatiile de tratament anticoagulant?

- In caz ca exista antecedente personale de tromboza (chiar in lipsa trombofiliei)
- In caz de avorturi spontane recurente (≥ 2 avorturi spontane) aparute de preferinta in trimestrele II-III de sarcina asociate cu trombofilie cu risc ridicat de tromboza. Nu este clar daca se indica tratament anticoagulant daca nu exista un istoric de avorturi spontane recurente, chiar in prezenta unei trombofilii semnificative. Urmatoarele anomalii sunt considerate trombofilii cu risc ridicat trombotic:

- Factor V Leiden (FVL) homozigot
- Mutatie protrombinica (MT) homozigot
- Dublu heterozigot pentru FVL si MT
- Deficit homozigot de prot C
- Deficit homozigot de prot S
- Sindrom anti-fosfolipidic

3. Ce anticoagulante se indica?

- Anticoagulantele orale (AVK) sunt contraindicate fiind teratogene.
- Se indica heparine fractionate (LWMH) in doze profilactice, pe toata durata sarcinii si 4-6 saptamani dupa nastere:
 - Enoxaparina (Clexane) – 40mg/zi (se poate creste la 60mg pe zi in cazuri selectionate)
 - Tinzaparina (Innohep) – 4500 u.i. pe zi
 - Dalteparina (Fragmin) – 5000 u.i. pe zi
 - Nadroparin (Fraxiparine) – 0,3 – 0,6 ml pe zi in functie de greutate
- In caz de sindrom antifosfo-lipidic se adauga aspirina 75 mg pe zi

4. Medicamente indicate in trombofiliile cu risc scazut

- Hiperhomocisteinemia si/sau starea de homozigot pentru polimorfismul MTHFR C677T impune administrarea de acid folic 5 mg pe zi pe toata durata sarcinii si 6 saptamani dupa nastere
- In cazul altor mutatii, cu risc trombofilic scazut, sau combinatii ale acestora, la gravidele cu avorturi spontane recurente se poate administra aspirina 75mg/zi (desi nu exista dovezi clare privind beneficiul real al acestui tratament). Este indicat la tratamentul cu aspirina sa fie oprit cu o saptamana inainte de data programata a sarcinii, desi riscul hemoragic este minim.

21.4.3. Tratamentul anticoagulant profilactic (in afara sarcinii)

- Tratamentul anticoagulat in doze profilactice este indicat in diverse situatii patologice asociate cu risc trombo-embolic
 - Pre-operator – in special in operatiile “mari” ortopedice (protezare de sold, genunchi) – se utilizeaza LWMH in doze profilactice
 - Fibrilatie atriala - se utilizeaza AVK sub controlul INR

- Tratament cu Thalidomida – se utilizeaza AVK sub controlul INR

BIBLIOGRAFIE

1. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology 2005, 452-457
2. Bockenstedt PL. Management of hereditary hypercoagulable disorders. Hematology 2006, 444-449
3. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thromboembolism. A qualitative overview and proposed classification system. Annals of Intern Med., 2003, 138, 128-134
5. Heit JA. Thrombophilia: Common questions on laboratory assessment and management. Hematology 2007, 127-135
6. Prandoni P. Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. Hematology 2007, 458-461
7. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology, ASH 2013;2013:457-63
8. Davenport WB¹, Kutteh WH². Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review of Screening Patterns and Recommendations. Obstet Gynecol Clin North Am, 2014; 41(1):133-144.
9. Cohoon KP¹, Heit JA. Inherited and secondary thrombophilia. Circulation, 2014, 14;129(2):254-257

22. PROTOCOL TRANSFUZII

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

22.2. TRANSFUZIA DE MASA ERITROCITARA (ME)

22.2.1. Indicatiile transfuziei de ME

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

22.2.2. Compatibilitatea in transfuziile de ME/sange integral

1. Este ideal ca transfuziile de ME sa se fac in conditii de stricta compatibilitate in sistemele ABO si Rh. In cazuri de urgente majore, cand nu este timp pentru determinarea grupei sanguine sau cand nu se gasesc cantitati suficiente de ME sau sange strict compatibil, se pot administra ME sau sange integral grupa 0I, Rh negativ la orice primitor.

22.2.3. Protocol de investigatii in transfuziile de ME/sange integral.

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

rutina. Asemenea situatii pot sa apara in cazul pacientilor politransfuzati, la multipare, in caz de anemii hemolitice autoimune

- a. Testul Coombs direct, indirect
- b. Determinarea anticorpilor iregulari
- c. Determinarea grupelor eritrocitare minore

22.2.4. Prepararea si administrarea de ME/sange integral

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

22.3. TRANSFUZIA DE MASA TROMBOCITARA (MT)

22.3.1. Indicatiile transfuziei de MT.

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

22.3.2. Compatibilitatea in transfuziile de MT. Desi in mod ideal, trombocitele transfuzate ar trebui sa fie compatibile in sistemele AB0, HLA si HPA, in practica insa, compatibilitatea in transfuzia de trombocite este o notiune relativă.

- a. Compatibilitatea in sistemul Rh nu este necesara daca concentratele de trombocite sunt preparate corect (cu minima contaminare eritrocitara).
- b. Compatibilitatea HLA si HPA nu este absolut necesara. Este de preferat folosirea unor preparate compatibile in aceste sisteme la pacientii cu allo-grefa de celule stem hematopoietice.
- c. Daca transfuzia de trombocite reprezinta o urgenta majora si nu sunt disponibile concentrate compatibile AB0, se pot administra si trombocite incompatibile AB0; unicul inconvenient al transfuziilor de trombocite

incompatibile este o scădere a eficienței acestora (numărul de trombocite crește mai puțin decât dacă s-ar administra trombocite compatibile), neexistând pericolul unor reacții hemolitice severe ca în cazul transfuziilor incompatibile de eritrocite.

21.3.3. Protocol de investigații în transfuzia de MT

1. Determinarea grupei ABO
2. Determinarea grupei Rh nu este necesară
3. Determinarea HLA și HPA nu este necesară de rutină
4. Determinarea anticorpilor-anti-trombocitari – la cei politransfuzati, în caz de

transfuzii ineficiente

22.3.4. Prepararea și administrarea de MT

1. Dintr-o unitate de sânge se obține o unitate de MT. Se folosesc mai multe metode pentru recoltarea trombocitelor:
 - a. Folosirea trombocitelor de la donatori obținându-se mici cantități de la mai mulți donatori, care ulterior sunt amestecate. Această metodă este laborioasă, duce cu timpul la aloimunizare și la scăderea eficienței transfuziilor.
 - b. Utilizarea unui singur donator, căruia i se face o trombocitaferază, prin separarea trombocitelor din 4-5 L de sânge. Aceasta metodă crește eficiența transfuziei de MT scăzând riscul de aloimunizare.
2. Administrarea MT se poate face rapid. Ritmul trebuie redus, sau transfuzia întreruptă dacă apar reacții adverse.
3. Cantitatea de MT necesară se apreciază în funcție de severitatea trombocitopeniei și prezenta sau riscul crescut de hemoragii. Nu există indicații universale acceptate în privința cantitatilor. Teoretic, o unitate de MT amestecată ar crește numărul de trombocite cu 10.000/μl, dar în practică eficiența este mai mică. În general se utilizează într-o singură sesiune o pungă de concentrat de la un singur donator sau 2-4-8 unități de trombocite amestecate.
4. La pacienții cu hemopatii maligne, anemie aplastică, în special în condiții de allo-transplant este necesară iradierea pungilor de ME.

22.4. TRANSFUZIA DE MASA GRANULOCITARA (MG)

22.4.1. Indicațiile transfuziilor de MG.

1. Granulocite <500/μl + febră cu agent patogen cunoscut, fără ameliorare după 48 h de tratament antibiotic corect.

22.4.2. Compatibilitatea în transfuziile de MG

1. Compatibilitatea în transfuzia de granulocite nu este absolut esențială. Ideală este administrarea de granulocite compatibile în sistemul HLA.

22.4.3. Prepararea și administrarea MG

1. Dat fiind timpul scurt, de 4-10h pe care granulocitele îl petrec în sânge, este necesară prelucrarea unor cantități mari, de 5-10 L sânge, ideal prin citaferază.
2. Administrarea se face lent, cu premedicație constând în corticoizi și antihistaminice
3. Efectele adverse ale transfuziei de granulocite sunt importante, constând din reacții febrile frecvente, uneori reacții de tip greață contra gazdă. Utilizarea de granulocite compatibile HLA reduce aceste riscuri.

22. 5. TRANSFUZIA DE PLASMĂ PROSPATA CONGELATA (PPC)

Plasma conține proteine plasmatică (albumină, factori de coagulare, imunoglobuline, enzime, etc.), toate aceste componente putând fi folosite ca atare în scop de substituție. Utilizarea plasmei integrale (PPC) are indicații limitate, mai eficientă fiind utilizarea componentelor plasmatică.

22.5.1. Indicațiile PPC

1. În deficiențele congenitale de factori ai coagulării (hemofilii, etc.) administrarea de plasmă corectează deficitul și manifestările clinice, însă utilizarea de concentrate de factori ai coagulării este mult mai eficientă.
2. Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) – “plasma exchange” – plasmafereza + transfuzii masive de PPC (PEX)
3. Deficitul de vitamina K
4. Coagularea intravasculară diseminată (CID)
5. Coagulopatia din insuficiența hepatică
6. Deficitul de antitrombina III, proteină C și S
7. Supradozarea tratamentelor trombolitice.

22.5.2. Compatibilitatea în transfuziile de PPC.

1. Este necesară compatibilitatea în sistemul AB0, dată fiind prezența în plasmă a anticorpilor naturali anti-A/B. Compatibilitatea în alte sisteme nu este absolut necesară.

22.5.3. Protocol de investigații în transfuziile de PPC

1. Determinarea grupei ABO – donator și primitor
2. La primitor sunt necesare investigațiile care stabilesc diagnosticul și severitatea deficitelor – INR, PDF, nivel factori de coagulare, etc

22.5.3. Prepararea și administrarea PPC

1. Plasma proaspătă congelată (PPC) este porțiunea fluidă separată după centrifugarea unei unități de sânge, înghețată la cel puțin -18°C în primele 6 ore de la colectare.
2. Ritmul administrării este rapid. În caz de reacții adverse, transfuzia se poate opri sau ritmul poate fi încetinit
3. Cantitatea de PPC transfuzată depinde de indicație
 - a. În hemofilii modul de administrare este detaliat la capitolul « Hemofilii ».Oricum în aceste afecțiuni este preferabilă administrarea de concentrate purificate.
 - b. În PTT, procedura de plasma exchange impune utilizarea unor cantități mari de PPC, 30-50ml/kg
 - c. În CID, insuficiența hepatică severă, cantitatea este deseori limitată de riscul hipervolemiei. Se administrează de obicei maximum 1-1,5 L/zi
 - d. În deficitul de vitamina K, administrarea PPC este necesară doar în prezența sindromului hemoragic. De obicei se administrează o singură transfuzie de PPC până la 1-1,5L concomitent cu vitamina K parenteral.

22.6. COMPLICAȚIILE POST-TRANSFUZIONALE

22.6.1. Reacțiile febrile.

1. La 2-5% din transfuzii apare febră, precedată de frison. Reacțiile severe apar de obicei la femeile multipare și la politransfuzati; sunt mediate de anticorpi anti-HLA sau anti-HPA.
2. La apariția primei reacții febrile, încetinirea ritmului, administrarea de antiinflamatorii sau a unui sedativ poate permite continuarea transfuziei.
3. La pacienții cu un istoric de reacții febrile, administrarea profilactică de antiinflamatorii (nesteroidice sau steroidice), previne sau atenuează reacțiile.
4. Dacă frisonul este foarte neplăcut resimțit de pacient, administrarea de morfinice (de exemplu Mialgin 1 fiola s.c.) duce la dispariția rapidă a simptomatologiei.
5. În caz că reacțiile febrile se repetă frecvent la un anumit pacient, trebuie folosite preparate deleucocitate, sau compatibile HLA.

22.6.2. Reacții alergice.

1. Apar la 1% din transfuzii, constând din erupții cutanate de tip urticarie, apărute la scurt timp de la începutul transfuziei. Uneori apare cefalee, grețuri, vărsături, edem al feței, edem glotic, rareori tabloul de șoc anafilactic.
2. Unele reacții sunt mediate de anticorpii anti IgA, în special la pacienții cu deficit congenital de IgA.
3. Tratamentul reacțiilor cutanate slabe constă în încetinirea ritmului transfuziei și administrarea de antihistaminice, în timp ce reacțiile severe necesită administrarea de adrenalină s.c. sau i.v. și de corticoizi.
4. Pacienții cu antecedente trebuie să primească pe cât posibil masă eritrocitară spălată.
5. Pacienții cu titruri mari de anticorpi anti-IgA trebuie să primească sânge de la donatori deficienți în IgA.

22.6.3. Hipervolemia

1. Rezultă în edem pulmonar acut, apărând mai ales la pacienții în vârstă și la copii mici, cu anemii cronice sau boli cardiace preexistente.
2. Administrarea de preparate concentrate reduce riscul supraîncărcării.
3. Tratamentul constă în întreruperea imediată a transfuziei și tratamentul edemului pulmonar acut (oxigen, morfină, diuretice, cardiotonice, aplicarea de garouri, etc).

22.6.4. Reacțiile hemolitice

1. Sunt printre cele mai grave accidente posttransfuzionale
2. Apar prin liza hematiilor donatorului de către anticorpii primitorului, mai ales în sistemul ABO sau Rh (reacții mai severe în ABO).
3. Tabloul clinic este caracterizat prin 4 faze:
 - a. Faza șocului hemolitic. Simptomele apar uneori după transfuzia a 50-100 ml de sânge, alteori abia la câteva ore de la transfuzie.
 - Simptomatologia tipică constă în dureri lombare cu iradiere în coapse, anxietate, eritem al feței, cefalee, dureri precordiale, grețuri, vărsături, tahicardie, febră, hipotensiune.
 - În aprox. 50% din cazuri apare și un sindrom hemoragipar datorat unui proces de CID, declanșat de produși rezultați din degradarea eritrocitelor.

b. Faza post-șoc este caracterizată de semnele hemolizei intravasculare: icter.

- Hemoglobinuria apare de obicei la prima emisie de urină și poate fi tranzitorie.
- Icterul, cu predominanța bilirubinei indirecte apare de obicei la 12 ore de la transfuzie, atingând maximumul în ziua următoare, persistând câteva zile.
- Valoarea hemoglobinei scade brusc, în funcție de gradul hemolizei.

c. Faza oligurică durează 6-12 zile, până la 3 săptămâni. La majoritatea cazurilor apare insuficiență renală acută (IRA) prin necroză tubulară. IRA este cu atât mai gravă cu cât hemoliza s-a instalat mai brutal la cei cu afectare renală anterioară.

d. Faza diuretică constă în reluarea, mai frecvent gradată, a diurezei. În această etapă, este posibilă apariția unei pierderi masive de apă și electroliți care, în lipsa unei reechilibrări corecte, poate duce la deces.

4. Diagnostic. În cazul suspiciunii unei reacții hemolitice, transfuzia se oprește imediat și următoarele probe vor fi examinate:

- a. Eșantionul de la bolnav prelevat înaintea transfuziei pentru stabilirea grupei și a compatibilității directe.
- b. Eșantioane din reactivii utilizați pentru tipizare.
- c. Eșantioane din preparatele de sânge transfuzate, care întotdeauna trebuie ținute 24 ore după transfuzie, pentru o eventuală confruntare.
- d. Un eșantion de sânge de la bolnav, prelevat dintr-o venă aflată la distanță de cea în care s-a făcut transfuzia.
- e. Eșantion de urină. Prima urină după transfuzie este foarte importantă dat fiind că uneori hemoglobinuria este tranzitorie.

5. Tratament.

- a. Oprirea transfuziei
- b. Administrarea de 80-120 mg Furosemid i.v.
- c. Transfuzii de masă eritrocitară spălată, compatibilă
- d. Perfuzie de soluții izotonice și corticoizi i.v.
- e. În caz de CID, administrarea PPC
- f. Tratamentul insuficienței renale acute

22.6.5. Lezarea pulmonară acută indusă de transfuzii (transfusion associated lung injury, TRALI).

1. TRALI este actualmente principala cauză de morbiditate severă și mortalitate post-transfuzională. Frecvența TRALI este de aproximativ 1/5000 de transfuzii, fiind mai frecventă în cazul transfuziilor de plasmă proaspătă și trombocite și mai rară în cazul concentratelor eritrocitare. TRALI este mai frecventă în cazul în care donatorii sunt femei multipare.

2. Tabloul clinic constă în edem pulmonar acut necardiogen, apărut în primele 6 ore după o transfuzie.

3. Tratament.

- a. Prevenția TRALI constă în evitarea donatorilor de sex feminin cu multiple sarcini în antecedente, mai ales când este vorba de transfuzii de plasmă sau trombocite, precum și a donatorilor la care s-au înregistrat deja asemenea accidente.

b. Tratamentul este cel al edemului pulmonar acut necardiogenic – oxigen, corticoizi, reechilibrare hemodinamică, respirație asistată, etc.

22.6.6. Reacții datorate infectării produselor de sânge.

1. Infectarea sângelui după recoltare, prin manipulare în condiții nesterile, este de obicei însoțită de șoc endotoxinic grav, mai ales în infecțiile cu Gram negativi.
2. Clinic, administrarea de sânge masiv infectat este urmată la scurt timp de febră, frisoane, stare de prostrație, hipotensiune, vărsături, diaree, melenă.
3. Diagnosticul este stabilit prin hemoculturi și prin examen bacteriologic direct.
4. Tratamentul constă în măsuri de combatere a șocului, tratament antibiotic cu spectru larg în doze mari (vezi Cap 20 “Neutropenii febrile” și Cap 22 “Urgente Hematologice”).

22.6.7. Transmiterea de boli contagioase

1. Prin transfuzii se pot transmite infecții, în special virale, prezente la donator. Virusurile implicate mai des sunt HCV, HBV, HIV, CMV.
2. Modalități de reducere a riscului de transmitere de infecții virale:
 - a. Selectarea donatorilor și testarea de rutină pentru hepatită B, C, HIV a redus mult transmiterea acestor infecții virale.
 - b. Generalizarea sistemului de donare voluntară
 - c. La pacienții imunosuprimați și în special în context de transplant de celule stem hematopoietice este esențială și testarea pentru citomegalovirus (CMV) și administrarea de sânge de la donatori CMV-negativi la pacienții CMV-negativi.

22.6.8. Hemosideroza post-transfuzională

1. Hemosideroza posttransfuzională apare după transfuzii repetate, timp îndelungat în boli necaracterizate prin pierderi sanguine (talasemii, AA, SMD, anemii hemolitice cronice).
2. Hemosideroza clinic semnificativă apare de obicei după 20 unități de masă eritrocitară transfuzate.
3. Investigatii :
 - a. Feritina serică $>1000\mu\text{g/L}$ este semn de supraincercare importantă
 - b. Biopsia hepatică cu colorația Perls
 - c. RMN hepatic T2*
4. Administrarea chelatorilor de fier (deferroxamina, deferasirox, deferiprona), ameliorează supraîncărcarea cu fier, trebuind utilizați profilactic la toți bolnavii la care se prevăd transfuzii repetate, pe o perioadă lungă de timp.

22.6.9. Complicațiile transfuziilor masive. Pacienții care primesc transfuzii masive (mai mult de 5 litri/24 h) pot face tulburări de ritm cardiac, până la fibrilație ventriculară.

1. Cauzele sunt fie un exces de citrat care fixează calciul și mai rar transfuzia cu sânge aflat la o temperatură scăzută.
1. Măsuri preventive și terapeutice :
 - a. Încălzire corespunzătoare a sângelui
 - b. Administrarea de gluconat de calciu (10 ml Ca gluconic 10% pe litru de sânge după administrarea primilor 2 litri).

22.6.10. Boala grefa contra gazda posttransfuzionala. Apare la pacienti imunosuprimati. Apare in 3-30 zile de la transfuzie, manifestandu-se prin febra, rash cutanat, insuficienta hepatica si meduloara.

1. Patogeneza este legata de un conflict imun intre limfocitele donorului si tesuturile primitorului.
2. Aceasta complicatie este grava, deseori letala.
3. Tratamentul consta in sustinere hemodinamica, antibiotica, antifungica, corticosteroizi. Cea mai importanta este preventia, constand in iradierea produselor sangvine si deleucocitare.

BIBLIOGRAFIE

1. Uhl L, Kruskall M.S., Complications of transfusions: transfusion reactions and transfusion-transmitted diseases. în Young NS, Gerson S, High K, Clinical Hematology, Mosby-Elsevier, 2006, 1272-1989
 2. Slichter S.J., Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines. Hematology 2007: 172-178
 3. Triulzi D.J., Transfusion-Related Acute Lung Injury: An Update, Hematology 2006, 497-501
 4. Petrov, Cucuianu, Bojan, Urian. Hematologie Clinica, Ed Casa Cartii de Stiinta 2009
 5. Dunbar NM, Ornstein DL, Dumont LJ. ABO incompatible platelets: risks versus benefit. Curr Opin Hematol, 2012 Nov;19(6):475-9.
 6. West FB, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury: advances in understanding the role of proinflammatory mediators in its genesis. Expert Rev Hematol. 2013, 6(3):265-76
 7. O'Brien KL¹, Haspel RL, Uhl L. Anti-D alloimmunization after D-incompatible platelet transfusions: a 14-year single-institution retrospective review. Transfusion, 2014 Mar;54(3):650-4.
- .

23. PROTOCOL DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN NEUTROPENIILE FEBRILE

23.1. DEFINITIE: Neutropenia febrila defineste starea febrila, de cele mai multe ori de cauza infectioasa, aparuta la pacientii neutropenici. Neutropenia febrila apare foarte frecvent in cadrul tratamentelor citostatice agresive practicate in multe hemopatii maligne, sau poate fi legata de boala in sine (de exemplu neutropenia intrinseca din anemia aplastica, etc).

- Consideram drept „febra”, cresterea temperaturii periferice $>38^{\circ}\text{C}$
- Hipotermia ($T < 35^{\circ}\text{C}$) are practic aceeasi semnificatie patologica cu febra, masurile decruse in cele ce urmeaza aplicandu-se si in caz de hipotermie
- Gradul de neutropenie la care se aplica urmatoarele indicatii este in special neutropenia de gradul 3 ($500-1000/\mu\text{l}$) si 4 (<500 neutrofile/ μl). In functie de situatia clinica, in special in afectiuni severe cum sunt leucemiile acute si cand exista motive clinice de apreciere ca gradul de neutropenie se va adanci in urmatoarele ore/zile (de exemplu dupa chimioterapie agresiva) se pot aplica aceste masuri si la gradele 2 si 1 de neutropenie ($1000-1500/\mu\text{l}$, respectiv $1500-2000/\mu\text{l}$).

23.2. PROTOCOL INFESTIGATII IN CAZ DE NEUTROPENIE FEBRILA

23.2.1. Evaluare clinica

1. TA, AV
2. Auscultatie plamani, cord
3. Evaluare tegument, cateter venos central sau braunula
4. Examen sinusuri, cavitate orala, nas, faringe, perianal, perivaginal
5. Evaluarea scaunelor, emisiilor de urina
6. Luarea in considerare a comorbiditatilor (diabet zaharat, etc), medicatiei asociate, istoricului de infectii, a eventualului tratament profilactic, a alergiilor

23.2.2. Probe de recoltat:

1. Hemoculturi
2. Exudat faringian
3. Cultura sputa
4. Urocultura
5. Coprocultura + evaluare Clostridium difficile (pentru Clostridium e nevoie de proba de scaun, nu de coprocultura)
6. Culturi din leziuni tegumentare sau de la nivelul cateterului, exudat nasal.
7. Procalcitonina – la indicatie, in caz de febra cu hemoculturi persistent negative
8. Hemoleucograma, functie renala si hepatica, electroliti
9. Punctie lombara cu examen citologic, biochimic, bacteriologic l.c.r. - la indicatie

23.2.3. Evaluare imagistica:

1. Radiografie toracica $\pm$ sinusuri, ecografie abdomen
2. Eventual CT toraco-abdominal $\pm$ sinusuri
3. Eventual RMN/CT craniu

23.3. TRATAMENT

23.3.1 Tratament profilactic. In functie de afectiune si de tipul de tratament aplicat se individualizeaza mai multe grupe de risc infectios legat de NF. In functie de aceste grupe se indica sau nu tratament profilactic.

Tabel 13. Grupele de risc pentru aparitia neutropeniei febrile

Risc de infectie	Durata prevazuta a neutropeniei, boala	Risc de febra/neutropenia	Profilaxie
Scazut	Neutropenia <7 zile Limfoame Mielom multiplu	Scazut	Nu este necesara
Intermediar	Neutropenia 7-10 zile Limfoame Mielom multiplu LLC – tratata cu analogi de purine Autotransplant medular	Crescut (analogii de purina administrati in monoterapie aduc un risc intermediar, dar administrati in polichimioterapie, riscul este crescut)	Antibacteriana Antifungica Antivirala
Crescut	Neutropenia >10 zile Leucemii acute in inductie sau consolidare LLC -tratament cu Alemtuzumab Leucemia cu celule paroase – tratata cu cladribina Allotransplant medular Boala grefa contra gazda si tratament cu doze mari corticosteroizi Anemia aplastica tratata cu ATG sau CFA high-dose	Crescut	Antibacteriana Antifungica Antivirala

23.3.1.1. Profilaxie antibacteriana

1. Ciprofloxacina 2 x 500 mg/zi sau levofloxacina 500 mg/zi, pana la rezolvarea neutropeniei – se indica la toti pacientii cu risc intermediar si crescut
 2. Profilaxia pt pneumocystis carinii se indica in:
 - leucemie acuta limfoblastica: pe toata durata tratamentului
 - tratament cu alemtuzumab: pe durata si inca 2 luni dupa terminarea tratamentului
 - tratament cu analogi de purina: pana la CD4>200/μl
 - tratam cronic corticosteroizi: pe durata tratamentului
 - autotransplant medular : pe durata si inca 3-6 luni de la transplant
 - allotransplant medular: cel putin 6 luni, in timpul tratamntului imunosupresiv
- **Medicatie:**
- Cotrimoxazole (Biseptol) 2x 2 tb, luni, miercuri si vineri

- In caz de intoleranta la biseptol: dapsona, pentamidina aerosol

23.3.1.2. Profilaxie antifungica

1. Indicatii, medicatie:

- LAL: Fluconazol PO 400 mg/zi
- LAM, SMD + neutropenie
 - posaconazole PO 200 mg x3/zi, *sau*
 - voriconazole PO 200 mg x 2/zi
- Autotransplant medular
 - fluconazole PO 400 mg/zi, *sau*
 - micafungin 50 mg/zi iv
- Allograft, boala grea contra gazda
 - fluconazole 400 mg/zi *sau*
 - micafungin 50 mg/zi iv
 - itraconazole 400 mg/zi
 - voriconazole 200 mg x 2/zi
 - posaconazole 200 mg x 3/zi

2. Durata:

- Se administreaza pana la rezolvarea neutropeniei.
- In caz de allograft: pana la 75 zile dupa procedura.
- In caz de boala grea contra gazda: pana la rezolutie.

23.3.1.3. Profilaxie antivirala

1. Pentru HSV si VZV: indicatii, medicatie, durata:

- Indicatii: limfoame, mielom, leucemii acute, LLC, autotransplant, tratament cu analogi de purina, alemtuzumab, bortezomib, allograft

- Medicatie:

- Acyclovir po 800-1600 mg x 2/zi
- Valaciclovir po 500 mg x2 /zi
- Famciclovir po 250 mg x 2/zi

- Durata:

- pe durata neutropeniei
- 2 luni dupa tratamentul cu alemtuzumab
- 30 zile dupa autotransplant
- 1 an dupa allograft

2. Pentru CMV

- Indicatii:

- atentie in cazul tratamentului cu alemtuzumab (in timpul si inca 2 luni dupa tratament)
- allograft medular (in timpul si inca 6 luni dupa procedura)

- Medicatie, doze:

- Foscarnet iv 60 mg/kg x 2/zi, 2 saptamani, apoi 90 mg/kg, 5 zile/saptamana inca 2-4 saptamani dupa test negativ
- Ganciclovir iv 5 mg/kg x2/zi, 2 saptamani, apoi 6 mg/kg, 5 zile/saptamana inca 2-4 saptamani dupa test negativ
- Valganciclovir po 900 mg x2/zi, 2 saptamani, apoi 900 mg/zi inca o saptamana dupa test negativ

23.3.2. Tratament curativ in caz de neutropenie febrila. Recomandarile de mai jos sunt orientative, pot fi alese diversele variante in functie de accesibilitatea la medicamentele respective, de starea pacientului, sau de contextul epidemiologic al sectiei la momentul respectiv. De exemplu, in clinica noastra exista periodic tulpini de *Klebsiella pneumoniae*, unele rezistente, cu sensibilitate doar la Imipenem/ Meropenem, enterococi rezistenti la beta lactamaze si MRSA.

23.3.2.1. Se incepe cu tratament empiric intravenos, cu spectru larg:

1. Ceftazidime 2g x 3/zi + gentamicina 2-5 mg/kg/zi in 1-3 prize, *sau*
2. Cefepime 2g x 3/zi + gentamicina 2-5 mg/kg/zi in 1-3 prize, *sau*
3. Piperacilina/tazobactam 4,5 g x 4/zi + gentamicina 2-5 mg/kg/zi in 1-3 prize, *sau*
4. Piperacilina/tazobactam 4,5 g x 4/zi + ciprofoxacina 400 mg x 2-3/zi
5. In caz de hipotensiune/soc septic, se prefera inceperea terapiei empirice cu antibioticele cele mai puternice: imipenem, 500mg x 4/zi sau meropenem 1g x 3/zi + vancomicina 1g x 2/zi sau teicoplanina (Targocid) 400mg x 2 in prima zi apoi 400mg x 1/zi
6. Se mentine tratamentul antifungic cu Fluconazol 400 mg/zi, de preferinta IV. Ulterior, in caz de persistenta a febrei sau suspiciune/certitudine a unei infectii fungice invazive rezistente la fluconazol se schimba antifungicul.
7. Pentru evitarea distrugerii florei intestinale normale se va face tratament profilactic cu eubiotice (de exemplu Biotics 3 caps/zi)

23.3.2.2. Situatii particulare:

1. Infectii cavitata orala: se adauga metronidazol IV 500 mg x 3-4/zi, in 30-60 minute sau clindamicina 2 x 300mg
2. Infectii sinusuri: se adauga vancomicina
3. Dureri abdominale, perianale: se adauga metronidazol IV
4. Diaree: in suspiciune de *Clostridium difficile* se adauga metronidazol PO (3 x 500-750 mg) sau IV (cand pacientul nu tolereaza). Se poate opta si pentru vancomicina PO 1 gram dizolvat in 20 ml ser fiziologic, administrat fie 2 x 10 ml/zi fie 4 x 5 ml/zi. In caz de suspiciune de enterococ rezistent se prefera vancomicina
5. Infectie la locul de insertie a cateterului venos central: se adauga vancomicina
6. Infectii pulmonare:
 - Se adauga ciprofoxacina iv 400 mg x 2-3/zi
 - In caz de suspiciune de aspergiloza: test galactomanann, CT toracic, examen sputa, lavaj bronhoalveolar (in caz de rezultate inconcludente la testele precedente). Chiar daca aceste teste nu sunt pozitive sau pana la obtinerea rezultatelor, in caz de suspiciune clinica/imagistica de aspergiloza se adauga voriconazole IV 6mg/kg x 2 in prima zi, apoi 4 mg/kg x 2/zi
 - In caz de suspiciune de pneumocystis carinii (aspect "sticla mata" la CT) - se adauga cotrimoxazol IV/PO
7. Candidemie/ infectii candidozice invazive: voriconazole 6mg/kg x 2 in prima zi, apoi 4 mg/kg x 2/zi ; caspofungin 70 mg iv in prima zi, apoi 50 mg/zi (35 mg in caz de insuficienta hepatica), anidulafungin 200 mg iv in prima zi, apoi 100 mg iv
8. Celulita: se adauga vancomicina
9. Manifestari SNC, suspiciune de meningita:

- Punctie lombara citologie, biochimie, cultura la Synevo si Sp Boli Infectioase + RMN/CT craniu
- Cefepime/ceftazidime/meropenem. Eventual se adauga aciclovir 10 mg/kg/doza x 3/zi in suspiciunea de encefalita virala.
- Daca culturile sunt pozitive, tratament tintit

10. Infectii oro-faringiene:

- Suspiciune de infectie cu HSV sau fungica. Se pot adauga Aciclovir 400 mg x 5/zi PO si Fluconazol IV 400 mg x 2/zi sau Posaconazole PO 200 mg x 4/zi in prima zi, apoi 400 mg x2/zi.
- In conditii de mucozita (dupa Ara-C sau MTX doze mari) se adauga vancomicina

23.3.2.3. Evaluare la 48 ore

1. Evolutie favorabila cu infectie nedocumentata: se continua aceeasi terapie pana la neutrofile $\geq 1000/\mu\text{l}$ si disparitia febrei
2. Evolutie favorabila cu infectie documentata: se continua in functie de infectie, cu tratament tintit conform antibiogramei pana la neutrofile $\geq 1000/\mu\text{l}$ si disparitia febrei/infectiei respective
3. Evolutie nefavorabila cu persistenta febrei, fara etiologie cunoscuta, dar stabil: se asociaza voriconazol/posaconazol cu reevaluare la 48 ore
4. Evolutie nefavorabila, fara etiologie cunoscuta, instabil: se modifica cu meropenem/imipenem + vancomicina/teicoplanina + metronidazol/clindamicina. Reevaluare la 48 ore.

23.3.2.4. Durata tratamentului anti-infectios in caz de evolutie favorabila cu infectie documentata (durata este orientativa, in practica durata depinde de evolutia fiecarui caz in parte):

1. Tegument/ tesut subcutanat: 7-14 zile
2. Sinuzita: 10-21 zile
3. Pneumonie: 10-21 zile
4. Infectie de cateter: suprimare in conditii de infectie cu: candida, stafilococ aureu, corinebacterium, pseudomonas, acinetobacter, bacillus, stenotrophomonas maltophilia, enterococci rezistenti la vancomicina, mucegaiuri
5. Infectii cu germeni Gram negativi: 10-14 zile
6. Infectii cu germeni Gram pozitivi: 7-14 zile
7. Infectie cu stafilococ aureu: inca 2 saptamani dupa ultima hemocultura negativa
8. Infectie cu Candida: 2 saptamani dupa prima cultura negativa
9. Aspergillus: cel putin 12 saptamani
10. HSV, VZV: 7-10 zile

23.3.3. Masuri anti-infectioase adjuvante:

1. Factori de crestere granulocitari (G-CSF): filgrastim 5 $\mu\text{g/kg/zi}$ sau peg-filgrastim 6mg/2 saptamani.
 - In general se recomanda administrarea G-CSF preventiv, inainte de aparitia neutropeniei febrile. Astfel este ideal ca G-CSF sa se inceapa in zilele 2-6 dupa inceputul unei chimioterapii agresive, inainte de aparitia neutropeniei si sa se continue pana la neutrofile $> 1000/\text{mmc}$. Astfel, neutropenia, chiar daca apare este mai putin profunda si de durata mai scurta. Riscul de aparitie a neutropeniei este

variabil si depinde atat de intensitatea chimioterapiei dar si de factori ce tin de gazda. In general protocoalele de chimioterapie agresiva includ indicatia de G-CSF. Trebuie insa remarcat ca neutropenia severa poate apare in unele cazuri si la chimioterapie mai putin agresiva – in aceste cazuri neutropenia aparuta dupa un ciclu de chimioterapie justificata administrarea profilactica a G-CSF la urmatorul ciclu.

- Administrarea G-CSF in mod terapeutic, dupa aparitia neutropeniei febrile, nu este probabil justificata, beneficiul fiind indoielnic. Se poate administra in cazuri selectionate la indicatia medicului, in caz de infectii severe cu risc vital.

2. Imunoglobuline IV 400 mg/kg/zi, 5 zile - in caz de hipogamaglobulinemie sau infectii severe, neresponsive la tratament tintit sau in caz de pneumonie CMV:

23.3.4. Attentionari:

1. Vancomicina este nefrotoxica
2. Pacientii alergici la vancomicina pot primi:
 - Teicoplanina 400 mg x 2/in prima zi, apoi 400 mg/zi
 - Linezolid 600 mg x 2/zi, in 30-100 minute
3. Imipenem poate scadea pragul de convulsii la pacientii cu tumori, infectii SNC si insuficienta renala
4. Piperacilina/tazobactam poate pozitiva fals testul galactomanann
5. Aminoglicozidele (gentamicina, amikacina) sunt nefro- si ototoxice
6. Ganciclovir si valganciclovir pot determina supresie medulara
7. Dozele mari de aciclovir pot precipita renal. Necesita hidratare
9. Voriconazole iv poate deteriora functia renala.
10. Fluconazole nu actioneaza pe aspergillus, zygomices, candida krusei. Candida glabrata are rezistenta variata
11. Posaconazole se ia dupa alimentatie. Daca pacientul nu se alimenteaza, se opteaza pentru alt antifungic

BIBLIOGRAFIE

1. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinica. Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2009.
2. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston K VI. Infections in the neutropenic patient- new views of an old problem. Hematology 2001: 113-139
3. Colita D, Popp A, Tanase A, Varady Z, Ghita C. Ghid de neutropenia febrila, propus de Centrul de Hematologie si Transplant medular, Institutul Clinic Fundeni. Oct 2007
4. NCCN Guidelines Version 1.2012. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
5. Aapro MS¹, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the

- incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1):8-32
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Myeloid Growth Factors v2/ 2013

24. TULBURARI HIDROELECTROLITICE SI ACIDO-BAZICE

24.1. HIPOPOTASEMIA

24.1.1. DEFINITIE: Potasiul este unul dintre cationii importanti ai lichidului intracelular cu concentratie extracelulara, intraplasmatica de 3,5-5 mEq/l si concentratie intracelulara de 150-160 mEq/l. Rolul lui este de a participa la generarea potentialului membranal, mentine potentialul membranal de repaus, initiaza repolarizarea pana la depolarizare diastolica, este cofactor in sinteza acizilor nucleici, sinteza proteica si crestere, mentine volumul celular, influenteaza metabolismul hidratilor de carbon, glicogenogeneza, glicogenoliza, fosforilarea oxidativa si echilibrul acidobazic.

24.1.2 CAUZE:

1. Aport scazut
2. Pierderi gastrointestinale
3. Pierderi urinare: diuretice, exces primar de mineralocorticoizi, derivati de penicilina in doze mari, cetoacidoza diabetica, acidoza tubulara renala, alcaloza metabolica, hipomagneziemia, amphotericina B, nefropatii, poliuria, hipercalcemia
4. Transpiratii abundente
5. Dializa
6. Cresterea ptrunderii potasiului in celula: hipotermia, insulina, cresterea Ph-ului extracelular, nivele crescute de catecolamine, cresterea productiei de celule sangvine

24.1.3 CLINIC:

1. Manifestari cardio-vasculare
 - Tahicardie, aritmii, tulburari de conducere, contractilitate diminuada
 - potentarea efectului digitalicelor
 - EKG: unde U, aplatizarea undelor T, largirea complexului QRS, bloc AV
 - hipotensiune ortostatica
 - diminuarea raspunsului la catecolamine si angiotensina
2. Manifestari musculare
 - atonie, paralizii, mialgii, rabdomioliza
 - insuficienta ventilatorie
3. Manifestari neurologice
 - Confuzie, depresie, hiporeflexie, tulburari de memorie
4. Manifestari gastro-intestinale
 - scaderea motilitatii intestinale pana la ileus, constipatie, greturi, varsaturi, anorexie
5. Manifestari metabolice
 - scaderea sintezei proteice, intoleranta la glucoza, acidoza metabolica, bilant azotat negativ

24.1.4 INVESTIGATII

1. K seric, K urinar
2. Na seric, Na urinar
3. Mg seric
4. Ca seric
5. Bicarbonat seric
6. Cl seric, Cl urinar

7. In cazuri selectionate:

- renina
- aldosteron
- cortizol

24.1.5 TRATAMENT

1. Masuri generale:

- o Tratamentul cauzei
- o Intreruperea medicamentelor ce pot produce hipopotasemie
- o Corectarea alcalozei
- o Corectarea hipomagneziemiei

2. Corectare:

- o de preferat in ser fiziologic si NU glucoza pentru a evita stimularea eliberarii de insulina
- o formula de calcul: **necesar potasiu/ 24 ore= 0,7 x greutatea pacientului x deficit potasiu**
- o ritm de administrare
 - $K < 2$ mEq/l sau exista modificari EKG, atonie musculara, paralizii: 40 mEq/ora in 100-250 ml ser fiziologic
 - $K > 2$ mEq/l: 10-20 mEq/ora iv in 100 -250 ml ser fiziologic
 - ATENTIE: in caz de abord venos periferic NU se pot depasi 20 mEq/ora

3. Monitorizare: K, Mg, EKG.

- o monitorizarea se efectueaza imediat dupa terminarea perfuziei si a doua zi dimineata

4. Refacerea deficitelor si corectarea exceselor

- o Potasiu pentru a compensa pierderile
- o In caz de hiperaldosteronism se administreaza spironolactona

24.2. HIPERPOTASEMIA

24.2.1 DEFINITIE. Se considera hiperpotasemie $K > 5$ mEq/l

24.2.2 CAUZE:

1. Scaderea excretiei

- Insuficienta renala, oliguria, boala tubule-renala
- Diuretice economizoare de K
- Hipoaldosteronism
- Ciclosporina
- Inhibitori de enzima de conversie

2. Exces de aport

- Penicilina K
- Sange conservat
- Suplimente de K
- Substitute de sare

3. Pseudohiperpotasemia

- Hemoliza
- Leucocitoza

- Trombocitoza
- 4. Trecerea K intracellular in spatial extracellular
 - Acidoza
 - Catabolism exagerat
 - Necroze tisulare, rabdomioliza
 - Deficit de insulina
 - Deficit de mineralocorticoizi
 - Intoxicatie digitalica
 - Succinilcolina
 - Blocante beta-adrenergice
 - Deficit de catecolamine
 - Antagonisti de aldosteron

24.2.3 CLINIC:

1. Manifestari cardio-vasculare
 - Aritmii, Asistola ventriculara, Blocuri de conducere si conducere intarziata
 - EKG: unde T ascutite, unde P de amplitudine scazuta, interval PR prelungit, complexe QRS largi
2. Manifestari neuro-musculare
 - Parestezii, Atonie musculara, insuficienta ventilatorie, Paralizie flasca, Confuzie mentala

24.2.4 TRATAMENT:

1. Masuri generale
 - Tratamentul cauzei
 - Restrictionarea aportului
 - Evitarea medicamentelor ce pot determina hiperpotasemie
2. Hiperpotasemie moderata: $K < 6 \text{ mEq/l}$
 - Restrictie
 - Hidratare cu NaCl
 - Kayexalate
 - Furosemide
3. Hiperpotasemie severa: $K > 7 \text{ mEq/l}$, manifestari cardiace
 - Inversarea efectului de membrane: 1 fiola Ca gluconic iv in 5 minute
 - Introducerea K in celula:
 - o Glucoza 10% 250-500 ml cu 10-20 unit insulina
 - o Bicarbonat Na 50-100 ml in 10 minute
 - o Beta-agonisti
 - Eliminarea K: kayexalate 20-30 g oral in 50 ml sorbitol 7-% a 4 ore
 - Furosemid
 - Dializa: cand celelalte masuri nu au fost eficiente, in caz de insuficienta renala, distructii tisulare severe cu productie mare de K

24.3. HIPONATREMIA

24.3.1 DEFINITIE. Scaderea Na sub 136 mEq Na , fie prin pierdere de Na, fie prin exces de apa, fie prin aport insuficient. Na este principalul electrolit extracelular.

- $1 \text{ g Na} = 43 \text{ mEq Na}$

- 1 g NaCl= 17 mEq Na

24.3.2 CAUZE:

1. Pierdere Na: diuretice, varsaturi, diaree, transpiratii masive, nefropatii, diureza osmotica (manitol, glucoza), insuficienta mineralocorticoida
2. Exces de apa: ICC, ciroza hepatica, sindrom nefrotic
3. Hiponatremia cu capital de Na normal: secretie inadecvata de ADH, hipotiroidism, polidipsia primara, insuficienta glucocorticoida

24.3.3 TABLOU CLINIC: Manifestari in principal neurologice prin edemul cerebral datorat trecerii apei in interstiul cerebral. Depind de rapiditatea instalarii.

- Na<125 mEq: greata, cefalee, oboseala
- Na< 120 mEq: letargie, confuzie
- Na< 115-110 mEq: convulsii, coma, moarte

24.3.4 TRATAMENT

- **NU > 10 mEq/l in primele 24 ore si**
- **NU > 18 mEq/l in primele 48 ore**
- In cazuri severe (convulsii, etc): **1,5-2 mEq/l/ora in primele 3-4 ore.**
- Deficitul Na(mEq/l) = TBW x (Na dorit-Na actual)
- TBW= total body water= 0,5 x G pentru femei si 0,6 x G pt barbati
- Corectarea: prin restrictie de apa, administrare de sare si administrare de antagonisti ai receptorilor de vasopresina.

24.4. HIPERNATREMIA

24.4.1. DEFINITIE. Hipernatremia apare cand continutul total de Na> continutul total de apa (>145 mEq/l).

24.4.2. CAUZE:

1. pierdere renala de apa
2. diaree, transpiratii excesive
3. aport excesiv de Na (solutie hipertona sau bicarbonate de Na)
4. hipernatremia cu capital de Na normal: diabet insipid, pierdere celulara de apa
5. hipernatremia cu capital de Na crescut: administrare rapida de sodiu

24.4.3 TABLOU CLINIC: Tabloul clinic maifest apare prin deshidratare cerebrala cu ruptura de venule cerebrale si hemoragii focale intracerebrale si subarahnoidiene. Simptomatologia apare la Na >158 mEq/l.

1. Letargie, astenie, iritabilitate
2. Secuse musculare
3. Convulsii si coma

24.4.4. TRATAMENT

1. Corectare lenta pentru a nu produce edem cerebral - 0,5 mEq/l/ora in glucoza 5%

24.5. HIPERCALCEMIA

24.5.1. DEFINITIE: Hipercalcemia defineste cresterea nivelul plasmatic al Ca peste valori normale (VN). Calciul este essential in conducerea nervoasa, contractia si relaxarea musculara, mineralizarea oaselor, mentinerea membranelor celulare

24.5.2. CLASIFICARE:

- Hipercalcemie usoara= 10,5-11,9 mg/dl
- Hipercalcemie moderata= 12-13,9 mg/dl
- Hipercalcemie severa= 14-16 mg/dl

24.5.3. CAUZE:

- Productie exagerata de PTH: hiperparatiroidism primar
- Activarea osteoclast: MM, cc san sau plaman, metastaze
- Productie crescuta de calcitriol: TBC, sarcoidoza, histoplamoza

24.5.4. CLINIC:

- Poliurie, polidipsie
- Greturi, varsaturi, dureri abdominale, constipatie
- Agitatie, tulburari de comportament, confuzie
- HTA, tahicardie, scurtarea intervalului QT cu risc de tulburari de ritm
- Deshidratare
- Semne de insuficienta renala
- Factori de gravitate asociati: deshidratare, insuficienta renala, HIPOPOTASEMIA

24.5.5. TRATAMENT:

- Hidratare: ser fiziologic 0,9% 100-200 ml/ora sau 3-4 l/24 ore
- Bifosfonati: Pamired 90 mg (3 fiole a 30 mg) in 2 ore sau Zometa 4 mg in 15 minute (reducerea dozei in insuficienta renala).
- Corticoterapie: Dexametazona 40 mg/zi, 4 zile
- Furosemid - doar in cazul in care riscul pierderilor ionice si al hipovolemiei este deposit de riscul imediat al hipercalcemiei- de exemplu tulburari de ritm
- Tratament etiologic

24.6. HIPOCALCEMIA

24.6.1. DEFINITIE. Hipocalcemia se defineste ca o valoare a Ca seric < 4,5 mEq/l (<9mg/dl)

24.6.2. CAUZE:

- Secretie inadecvata de PTH
- Hipovitaminoza D, tratament anticonvulsivant (ambele determina ineficienta actiunii PTH)
- Scaderea nivel protein plasmatic (calciu ionizat in limite normale!)
- Hiperperfuzie cu ser fiziologic
- Hiperfosfatemia acuta severa (sindrom de liza)
- IRC
- Pancreatita acuta severa
- Hipomagneziemie

- Rabdomioliza
- Transfuzii massive (5 unit/24 ore)

24.6.3. CLINIC

- paretezii, crampe musculare, obnubilare, coma, spasm laringian, hipotensiune, letargie, aritmii
- EKG: aritmii (ESV cel mai frecvent), prelungire QT, blocuri

24.6.4. TRATAMENT

- Gluconat sau clorura de calciu. Sunt hiperosmolare si iritante. Precipita cu dopamina si furosemid
- De preferat perfuzie de 100 ml ser fiziologic sau glucoza. Administrarea rapida poate determina ischemie tisulara si vasoconstrictie, aritmii
- Doze ajustate in IRC, hipopotasemia severa, hiperfosfatemie, tratam cu digoxin
- Hipocalcemie severa $\text{Ca} < 1 \text{ mmol/l}$ (4 mg/dl): gluconat calciu 4 g/24 ore
- Hipocalcemie moderata: $\text{Ca } 1\text{-}1,2 \text{ mmol/l}$ (4-5 mg/dl): gluconat calciu 1-2 g/24 ore

24.7. HIPOMAGNEZEMIA

24.7.1. DEFINITIE. Mg este al doilea electrolit intracelular dupa K. Are un rol important de cofactor pt ATP. Valorile normale sunt 1,5-2,55 mg/dl

24.7.2. CAUZE:

- Pierderi renale, alcoolism, DZ, necroza tubulara acuta,
- Diuretice, aminoglicozide, amphotericina B, ciclosporina, cisplatin, digoxin
- Hiperparatiroidism
- Pierderi intestinale: diaree, malabsorbtie, steatoree, pancreatita
- Hipoalbuminemie (magneziu ionizat normal)
- Postchirurgical
- Insulina, alimentare cu glucoza sau aminoacizi, catecolaminele, acidoza metabolica favorizeaza intrarea Mg in celula

24.7.3. CLINIC

- Frecvent asimptomatica
- Cardiovascular: tulburari de ritm atriale (FiA, flutter, ESSV, tahicardie) si ventriculare (tahicardie, torsade varfurilor). Poate mima semne din hipopotasemie: unde U, aplatizare unde T, prelungirea PR si QT, cresterea duratei QRS
- Neuromuscular: coboara pragul de convulsii, slabiciune musculare, iritabilitate, bronchospasm, tetanie, nistagmus

24.7.4. TRATAMENT

- Intravenos doar in forme severe: Sulfat Mg (1g = 4 mmol) si clorat Mg (1g = 4,5 mmol):
- Torsada varfuri: Sulfat Mg 1-2 g in 5 minute
- Aritmii, tetanie: 50 mEq lent iv 8-24 ore
- Cazuri severe: 2-3 g sulfat Mg bolus, apoi 10 g sulfat Mg in 5 ore.
- Oral: gluconat de Mg (500 mg= 1,2 mmol), oxid de Mg (cel mai usor de absorbit)

24.8. HIPERMAGNEZIEMIA

24.8.1. CAUZE:

- Insuficienta renala
- Incarcare excesiva cu Mg (pre- si eclampsie)
- Sindrom de liza tumorală
- DZ cu cetoacidoză, intoxicația cu teofilina

24.8.2. CLINIC:

- 4-6mEq/l (4,8-7,2 mg/dl): greata, cefalee, letargie, diminuarea reflexelor,
- 6-10mEq/l (7,2- 12 mg/dl): somnolenta, hipotensiune, bradicardie, modificari EKG, hipocalcemie
- >10 mEq/l (12 mg/dl): paralizie musculara, respiratorie, BAV, stop cardiac

24.8.3. TRATAMENT

- Gluconat de calciu
- Dializa in caz de insuficienta renala

24.9. HIPERFOSFATEMIA

24.9.1. DEFINITIE. Fosforul (P) este principalul anion intracelular, constituind sursa de energie chimica, Valorile normale sunt 2,5-4,7 mg/dl sau 0,8-1,5 mmol/l.

24.9.2 CAUZE:

- Sindrom de liza tumorală
- Rabdomioliza
- Acidoza lactică si cetoacidoza
- Intoxicatie cu vitamin D
- Intoxicatie cu compusi organofosforici
- Insuficienta renala
- Deficitul PTH

24.9.3 CLINIC:

- Clinic apar de fapt manifestarile hipocalcemiei (descrise mai sus) ce rezulta din formarea de complexe calciu-fosfor

24.9.4. TRATAMENT:

- Hidratare cu ser fiziologic (dar atentie, scade in plus calcemia)
- Hidroxid de aluminiu (Maalox/ Almagel)

24.10. HIPOFOSFATEMIA

24.10.1. DEFINITIE. Scaderea P sub VN (2,5-4,7 mg/dl sau 0,8-1,5 mmol/l). Se disting:

- Hipofosfatemie usoara 2,5- 3 mg/dl
- Hipofosfatemie moderata 1- 2,5 mg/dl
- Hipofosfatemie severa < 1 mg/dl

24.10.2 CAUZE

- Redistributie interna: cetoacidoza diabetica, hiperperfuzie cu glucoza, alcaloza respiratorie si metabolica, tratament cu bronhodilatatoare beta agoniste, sepsis, sindromul osului flămând din paratiroidectomie la pacientii cu osteopenia preexistenta
- Cresterea excreției renale: acidoza tubulara, rahitism, Fanconi, diureza osmotica, sepsis, **administrare intravenoasa de fier**

- Scaderea absorbtiei intestinale: antacid cu aluminiu si magneziu, boala Crohn, steatoree, diaree cronica, insuficienta pancreatica, fistule
- Alcoolici
- Alimentatie parenterala
- Hiperparatiroidism primar, secundar, deficit vit D

24.10.3 CLINIC:

- Simptomele apar la $P < 2 \text{ mg/dl}$
- SNC: encefalopatie severa metabolica- iritabilitate, parestezii, confuzie, delir, coma, convulsii; polineuropatie; mielinoza pontina central
- Cardio-vascular: reducerea debit cardiac pana la ICC
- Insuficienta respiratorie prin scaderea tonusului musculaturii
- Rabdomioliza
- Predispozitia hematii pt hemoliza, scade chemotactism leucocite

24.10.4 TRATAMENT

- Suplimentare fosfor, 2,5-3,5 g/zi in 3-4 prize po: K-Phos-/Neutral (1 tb are 250 mg P), Neutra-Phos (1 tb-250 mg F), fosfat de potasiu (93 mg) si fosfat de sodium
- In hipofosfatemia severa simptomatice: 10 mg/kg/zi (Solutia parenterala de P prezinta numeroase reactii adverse)

24.11. TULBURARILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

24.11.1. DEFINITIE. Echilibrul acidobazic defineste totalitatea mecanismelor care mentin pH mediului intern la valori de aproximativ 7,4. Excesul de acizi defineste starea de **acidoza**, cu $\text{pH} < 7,35$ iar excesul de baze, starea de **alcaloza**, cu $\text{pH} > 7,45$. Atat acidoza cat si alcaloza pot fi respiratorii sau metabolice. Pentru a simplifica incadrarea dezechilibrului acido-bazic se porneste de la faptul ca orice modificare primara a PaCO_2 indica un dezechilibru respirator. Modificarea primara odata aparuta atrage dupa sine o modificare secundara compensatorie (cea respiratorie va fi compensata metabolic si invers).

Tabel 14. Parametrii utilizati in aprecierea echilibrului acido-bazic.

Valori Astrup	Valori normale	Interpretare
Ph	7,35-7,45	$\text{pH} < 7,35 = \text{acidoza}$ $\text{pH} > 7,45 = \text{alcaloza}$ (fara a se putea indica o cauza)
PaCO_2	35-42 mmHg	$\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg} = \text{acidoza respiratorie}$ $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg} = \text{compensare a dezechilibrului metabolic}$
PaO_2	90-110 mmHg	Nu indica oxigenul din sange, ci presiunea partiala exercitata de moleculele de oxigen dizolvate asupra electrodului de masurare
HCO_3	22-26 mmol/l	$\text{HCO}_3 > 26 \text{ mmol/l} = \text{alcaloza metabolica}$

		HCO ₃ < 22 mmol/l= acidoza metabolica
BE	0± 2 mmol/l	Indica doar componenta metabolica BE ↑= alcaloza metabolica BE ↓= acidoza metabolica

24.11.2. ACIDOZA

24.11.2.1. Tablou clinic:

1. Manifestari cardio-vasculare
 - Scaderea contractilitatii cardiac, dilatatie arteriolara, venoconstrictie, cresterea rezistentei vasculare pulmonare, scaderea debitelor de perfuzi hepatic si renal
 - Scaderea pragului fibrilatiei ventriculare, tulburari de ritm
 - Scaderea debit cardiac si TA
2. Manifestari respiratorii
 - Hiperventilatie (compensator) (respiratie de tip Kusmaul), oboseala muschilor respiratori
3. Manifestari metabolice
 - Insulinorezistenta, cresterea necesarului energetic
 - Hiperpotasemie, hipercalcemie
4. Manifestari cerebrale
 - Somnolenta, coma, inhibarea metabolismului celulei nervoase
 - Acidoza respiratorie produce afectarea SNC in mai mare masura decat cea metabolica, CO₂ trece bariera hemato-encefalica determinand encefalopatia hipercapnica, urmata de edem cerebral si hipertensiune intracraniana si deces in lipsa tratamentului.

24.11.2.2. Tipuri de acidoza:

1. Acidoza respiratorie = eliminarea pulmonara a CO₂ este depasita de productie, prin:
 - Depresia sistemului nervos central (sedative, opioide, trauma, ischemie)
 - Boli neuromusculare
 - Defecte ale cutiei toracice
 - Boli pulmonare restrictive (edem pulmonary, pleurezie, embolie, ARDS) si obstructive (astm, BPCO)
 - Aport crescut de glucide
 - Hipertermie maligna
 - Frison
 - Status convulsiv
 - Arsuri
 - Criza tireotoxica
 - **Tratament:**
 - O₂ terapie
 - Intubatie, ventilatie mecanica
 - Tratamentul cauzei.
 - Nu sunt necesare substante alcalinizante
2. Acidoza metabolica = prin cresterea productiei de acizi
 - Acidoza lactica

- Cetoacidoza diabetica, alcoolica
- Prin pierdere de HCO_3 in diaree
- Acumulare de produsi acizi in insuficienta renala
- **Tratament:**
 - Tratamentul cauzei.
 - Substante alcalinizante la $\text{pH} < 7.15$

24.11.3. ALCALOZA

Alcaloza este mai greu de stapanit decat acidoza, de prognostic negativ. Determina cresterea afinitatii Hb pt O_2 , hipopotasemie, hipocalcemie

24.11.3.1. Tablou clinic:

- Vasoconstrictie cerebrala
- Vasodilatatie pulmonara
- Vasoconstrictie sistemica cu cresterea rezistentei vasculare
- Vasoconstrictie coronariana cu risc de spasm coronarian

24.11.3.2. Tipuri de alcaloza:

1. Alcaloza respiratorie = eliminare alveolara crescuta a CO_2 prin:
 - Stimulare periferica: hipoxemie, altitudine embolie pulmonara, edem pulmonar, astm, anemie severa
 - Stimulare centrala: durere, anxietate, AVC, tumori cerebrale, febra, medicamente (salicilati, progesterone, analeptice)
 - Iatrogen: ventilatie incorecta
 - Mecanism necunoscut: sepsis, encefalopatii metabolice
 - **Tratament:**
 - Tratamentul cauzei
 - Ventilatie corecta
 - Acid clorhidric in caz de $\text{pH} > 7.6$
2. Alcaloza metabolica = pH crescut, HCO_3 crescut si scaderea compensatorie a PaCO_2 datorata unui surplus de HCO_3 (administrare de HCO_3 sau precursor cum este lactatul sau citratul din MER) sau pierdere de acizi nevolatili (digestive, renal, tratament cu diuretice). In urma metabolismului rezulta un numar mic de substante alcaline!
 - **Tratament:**
 - Corectarea volemiei cu NaCl si a hipopotasemiei cu KCl
 - In hiperaldosteronism exista alcaloza metabolica clor neresponsiva la care nu se indica tratam cu NaCl , ci antialdosteronice si diuretice economizoare de K

BIBLIOGRAFIE

1. Hagau N. Tulburarile Echilibrului Acido-Bazic si Electrolytic la Pacientul Critic. Edit Med Universitara "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, 2009.
2. Pemberton J. Treatment Of Water, Electrolyte And Acid-Base Disorders In The Surgical Patient. McGraw Hill, 1994

25. PROTOCOL URGENTE HEMATOLOGICE

25.1. DEFINITIE. In managementul pacientilor hematologici, pot apare o serie de situatii limita, necesitand masuri de urgenta. Aceste situatii pot fi cauzate fie de boala hematologica in sine fie de complicatiile tratamentului. Urmatoarele "urgente hematologice" sunt mai frecvent intalnite:

1. Hiper/hipocalcemia, hiper/hipopotasemia – vezi Cap 21 "Tulburari hidroelectrolitice"
2. Hipervascozitatea
3. Leucostaza
4. Sindrom de liza tumorală
5. Compresiune medulară
6. Coagularea intravasculară diseminată (CID)
7. Socul septic
8. Complicatii legate de cai venoase centrale (CVC)
9. Supradozaj heparina, AVK
10. Reactii post-transfuzionale - vezi Cap 19 "Transfuzii"
11. Hemoliza/trombocitopenia microangiopata - vezi Cap 16 "PTT/SHU"
12. Insuficienta renala- vezi Cap 11 "Mielomul multiplu"

25.2. HIPERVASCOZITATEA

25.2.1 DEFINITIE = cresterea vascozitatii sangvine prin cresterea hematocritului sau a concentratiei imunoglobulinelor plasmatiche, mai ales IgM

25.2.2 CAUZE:

1. Poliglobulia
2. Macroglobulinemia Waldenstrom
3. Mielomul multiplu IgG sau IgA

25.2.3. CLINIC:

1. Lentoare psihomotorie pana la coma
2. Cefalee, vertij
3. Hipoacuzie, acufene
4. Scaderea acuitatii vizuale

25.2.4. INVESTIGATII

1. Hematocrit
2. Proteine totale
3. Dozare Imunoglobuline implicate (IgM, IgA, IgG)
4. Masurarea vascozitatii – vascozimetrul Ostwald
 - Se considera hipervascozitate la valoarea de $> 1,8$ cp. Hipervascozitatea este de obicei simptomatice doar la valori de >4 cp)
5. Examen fund de ochi

25.2.5. TRATAMENT:

1. Poliglobulie: emisii 400-500 ml., repetate la 1-3 zile pana la Ht 45%. Este utila administrarea de solutii izotonice in acelasi volum cu cel al emisiei
2. Gamapati:
 - Corticoterapie in doze mari (de exemplu dexametazona 40 mg/zi)
 - Plasmafereza in caz de simptomatologie grava sau examen fund de ochi modificat (dilatari venoase, edem papilar, hemoragii retiniene)

- Evitarea transfuziilor de masa eritrocitara daca nivelul proteinelor >11g/dl
- In MW evitarea tratamentului cu Rituximab in prima faza – poate agrava
- Tratament specific rapid administrat

25.3. LEUCOSTAZA

25.3.1 DEFINITIE, CAUZE. Leucostaza defineste un sindrom de insuficienta circulatorie, in special la nivelul capilarelor pulmonare si cerebrale, cauzat de formarea de “trombi” leucocitari. Leucostaza apare la valori ale leucocitelor de peste $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, in special in cazul leucemiilor acute cu blasti cu deformabilitate redusa, aderenta crescuta, mai ales in cazul LA cu componenta monocitara (M4, M5). Leucostaza poate apare, mai rar, in cazul leucemiei mieloide cronice in faza cronica, in general la valori de peste $300 \times 10^3/\mu\text{l}$ si foarte rar in leucemia limfatica cronica, doar la valori foarte mari, de peste $400-500 \times 10^3/\mu\text{l}$

25.3.2. CLINIC:

1. Pulmonar: dispnee, tuse, febra, hipoxemie. Radiologic: infiltrare pulmonara interstitiala, incarcare bronhoalveolara ca si in edemul pulmonar acut, pleurezie
2. Cerebral: cefalee, confuzie, somnolenta
3. Alte teritorii: priapism

25.3.3. TRATAMENT:

1. Chimioterapie, cu profilaxia sindromului de liza tumorală si CID-ului
2. Leucafeza
3. Evitarea transfuziilor de masa eritrocitara

25.4. SINDROMUL DE LIZA TUMORALA

25.4.1 DEFINITIE. Sindromul de liza tumorală este o urgenta metabolica cu risc vital, determinata de eliberarea masiva a produsilor de degradare celulara in circuitul sangvin, depasind capacitatea rinichilor de a-i elimina.

25.4.2 CAUZE:

1. Spontan, in cadrul diverselor tumori cu ritm rapid de proliferare
2. Secundar chimioterapiei, radioterapiei, corticoterapiei
3. Fatori de risc:
 - Leucemii acute, mai ales limfoblastice
 - Limfoame agresive, mai ales LNH Burkitt
 - Mase tumorale mari
 - LDH crescut
4. Particularitati:
 - Analogii de purine poate determina sindrom de liza tardive (la 5-7 zile)
 - Rituximab poate determina o hiperlimfocitoza $>50 \times 10^3/\mu\text{l}$

25.4.3. CLINIC

1. Tulburari de ritm cardiac prin hiperpotasemie
2. Semne de insuficienta renala

25.4.4. INVESTIGATII

1. Investigatii specifice bolii de baza: hematologice, imagistice
2. Acid uric
3. Azot, creatinina
4. Ionograma

5. LDH

6. Diagnosticul este sugerat de asocierea: HIPERURICEMIE + HIPERPOTASEMIE + HIPERFOSFATEMIE + HIPOCALCEMIE

25.4.5 TRATAMENT:

1. Hiperhidratare 3L/m²/zi cu ser fiziologic
2. Allopurinol 300-600 mg sau, de preferat, rasburicaza 0,2 mg/kg in 30 minute
3. Nu se administreaza potasiu, nici in caz de hipopotasemie
4. Nu este necesara alcalinizarea
5. In caz de liza spontana - chimioterapie, nu agresiva
6. Monitorizare 2-3x/zi a ionogramei, functiei renale
7. Kayexalate 15 g la 8 ore in caz de hiperpotasemie grava
8. Dializa in caz de : anuria, acidoza, hiperpotasemie grava, hiperfosfatemie >2,5 mmol/l, hipervolemie

25.5. SINDROMUL DE COMPRESIUNE MEDULARA

25.5.1. DEFINITIE: Compresiune extradurala sau epidurala a sacului dural si continutului acestuia printr-o formatiune, care poate invada si corpul vertebral. Este o urgenta neuro-oncologica.

25.5.2. CAUZE:

1. Mielomul multiplu
2. Mai rar limfoame agresive sau indolente

25.5.3. CLINIC:

1. Suspiciune in caz de:
 - durere radiculara, mai ales in decubit dorsal, agravata de tuse
 - contractura localizata
 - scaderea tonusului muscular la nivelul membrelor inferioare
2. Simptomatologia clasica apare tarziu: deficit senzitivo-motor, tulburari sfincteriene (constipatie, retentie de urina, disurie)

25.5.4. INVESTIGATII

1. RMN coloana vertebrala – de electie
2. Se poate efectua si CT cu ferestre osoase

25.5.5. TRATAMENT

1. Corticoterapie in doze mari
2. Interventie chirurgicala in caz de prabusire/ recul al peretelui posterior vertebral sau instabilitate a coloanei vertebrale
3. Radioterapie

25.6. COAGULAREA INTRAVASCULARA DISEMINATA (CID)

25.6.1 DEFINITIE. CID defineste activarea patologica a coagularii cu formare intravasculara de fibrina si consum exagerat de trombocite si factori de coagulare

25.6.2. CAUZE:

1. Leucemii acute: LAM3, alte LAM, rar LAL
2. Carcinoame metastazate – in special cc pancreatic, cc gastric
3. In cadrul unei stari septic
4. Consecutiv sindromului de liza tumoral

25.6.3 CLINIC

1. Sindrom hemoragipar, uneori foarte sever ± tromboze

25.6.4. INVESTIGATII, DIAGNOSTIC

1. Hemograma
2. Tablou sanguin – evidentiarea schizocitelor
3. TQ (IP, INR), APTT, Fibrinogen
4. Produsi de degradare ai fibrinei (PDF) tip D-dimeri
5. Se considera CID daca scorul prezentat mai jos > 5

Tabel 15. Parametrii utilizati in definirea CID

	Valoare	scor
Trombocite	$< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	2
	$< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$	1
	$\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$	0
D-dimeri	Mult crescuti	2
	Moderat crescuti	1
TQ (modificare fata de normal)	> 6 sec	2
	3-6 sec	1
	< 3 sec	0
Fibrinogen	< 1 g/l	1
	> 1 g/l	0

25.6.5 TRATAMENT

1. Tratamentul cauzei
2. Transfuzii de masa trombocitara la $\text{Tr} < 50 \times 10^3/\mu\text{l}$
3. Transfuzii de plasma proaspata congelata (PPC) 20 ml/kg cand $\text{IP} < 35\%$
4. Heparina 100-200 unitati/kg/24 ore doar in caz de tromboze asociate. Ar fi necesara mentinerea valorii $\text{Tr} > 50 \times 10^3/\mu\text{l}$
5. Atentie la hipovolemie/ soc care agraveaza manifestarile
6. Atentie la hipo/hipertermie care modifica bilantul hemostatic

25.7. SOCUL SEPTIC

25.7.1 DEFINITIE. Sepsis sever cu hipotensiune, fara alte cauze de hipotensiune, in conditii de umplere vasculara corecta.

25.7.2 INVESTIGATII, TRATAMENT. Deoarece socul septic reprezinta principala cauza de mortalitate in unele hemopatii maligne cum ar fi leucemiile acute, investigatiile si gesturile terapeutice se fac de urgenta, concertat. Este de preferat urmatoarea ordine:

1. TA, AV
2. Montare (daca nu exista deja) de braunula/CVC si administrarea de Gelofusine 1 flacon in ritm rapid (doza de urmarit 20-30 ml/kg)
3. O2 terapie cu urmarirea SaO_2
4. EKG
5. Urmarirea nivelului de constienta si a reflexelor (in special pupilar)
6. Glicemie din capilar (frecvent apare hiperglicemie ce necesita insulina)
7. Auscultatie pulmonara, cardiaca
8. Monitorizarea temperaturii, diurezei
9. Reevaluare dupa primul flacon de Gelofusine:
 - TA, AV
 - Presiune venos centrala, daca exista CVC. Normal 8-12 mmH₂O

- Daca TA nu creste, se mai administreaza 1 flacon Gelofusine. Pregatiti Dopamina
- Daca presiunea venos centrala este scazuta, se administreaza in paralel ser fiziologic
- In lipsa de raspuns sau agravare: Dopamina se incepe cu 5 µg/kg/min, se poate creste pana la 20-50µg/kg/min (calculati ritmul pentru 4 fiole de dopamine a cate 50 mg, in injectomat, seringă de 50 ml). ATENTIE la injectomat ritmul este in ml/**ora**.

Sau se poate administra alternativ Noradrenalina 0,2-1,5 µg/kg/min

10. Administrati o doza de antibiotic cu spectru larg, in combinatie (evitati aminoglicozide daca nu cunoasteti functia renala)

11. Telefonati la ATI

12. Transport in ambulanta cu medic. Eventual ambulanta privata: Prompturg/Sanourg

13. Alte evaluari: hemoculturi, hemograma, ionograma, coagulare, Astrup, functie renala si hepatica

14. Tratati deficite ionice daca Mg < 0,75 mmol/l, Ca < 1 mmol/l si K < 3,5 mmol/l

25.8. CATETER VENOS CENTRAL (CVC):

25.8.1. DEFINITIE. Dispozitiv tubular amplasat intr-o vena de calibru mare (jugulara, subclavie, femurala) care ajunge intr-o vena centrala (cava superioara, inferioara sau chiar in atrii). CVC sunt extrem de utile pentru administrarea de perfuzii in cantitate mare, timp indelungat si pentru monitorizarea presiunii venos centrale. Exista 2 categorii mari de CVC:

1. Cateter simplu - poate fi pastrat maximum 1 luna
2. Camera implantabila - poate fi pastrata ani

25.8.2. INDICATII:

1. Leucemii acute in inductie/consolidare
2. Orice alta malignitate LNH, LH, MM unde conditii speciale impun montarea CVC (perfuzie continua, abord venos dificil, aplazii postchimioterapie severe)
3. Anemie aplastica in tratament cu globulina anti-timocitara
4. PTT sau sindrom de hipervascozitate necesitand plasmafereza

25.8.3 CONTRAINDICATII:

1. Trombocitopenie < 50x 10³/µl
2. CID cu IP < 60%, fibrinogen < 1 g/l
3. Masa mediastinala cu sindrom de vena cava superioara

25.8.4 COMPLICATII

1. Legate de montare: pneumothorax, hemotorax, hematom, cale falsa in vena azygos sau jugulara interna

2. Nelegate de montare: infectii, tromboze, obstruare, rupere, extravazare, embolizare

- Infectii: cu stafilococ aureu, stafilococ coagulazo negative, acinetobacter, pseudomonas, candida sp, candida krusei si tropicalis

- tratament initial cu Vancomicina+ antibiotic active pe germeni gram

—

- necesita suprimare daca: stafilococ aureu, piocianic, levuri

- Tromboza: suspiciune daca exista durere la locul de insertie, edem al partilor moi adiacente cu sau fara circulatie colaterala, disfunctionalitate

- de cele mai multe ori necesita suprimare
- heparina cu greutate moleculara mica 2x/zi sc, apoi AVK
- eventual, se asociaza antibiotic
- Obstruare: seringa de cel putin 10 ml cu 1 ml heparina (seringi mai mici pot aduce un plus de presiune si risc de rupturi cateter). Se administreaza 1-2 ml, se lasa sa actioneze 30 minute, apoi se incearca sa se aspire. Apoi se spala cu ser fiziologic. NU fortati! risc de rupere a CVC
- Extravazare: aspirati 5-10 ml sange pentru a elimina pe cat posibil substanta administrata
 - spalati cu ser fiziologic 10 ml
 - delimitati zona tegumentara iritata cu carioca
 - comprese reci
 - supraveghere 24-48 ore, apoi cronic- 6 luni
 - eventual dexrazoxona 1000 mg/m² in 5 ore de la eveniment, 100 mg/m² a doua zi, 500 mg/m² a treia zi. in caz de extravazare antraciline

25.9. SUPRADOZAJ HEPARINA SI ANTIVAMINE K (AVK)

25.9.1. Supradozajul de heparina se suspecteaza cand APTT > valori tinta (1,5-2,5 x limita superioara a normalului)

- Daca nu exista sangerare: se opreste administrarea de heparina iv (t_{1/2} = 1-2 ore) sau heparina sc (t_{1/2} = 4-6 ore) si se reincepe cand APTT revine la valori tinta
- Daca exista sangerare: se opreste perfuzia de heparina iv si se administreaza Protamina sulfat iv lent, 1 mg pt fiecare 100 unitati heparina (maxim 40 mg/injectie)
- Pt heparina cu greutate moleculara mica, administrata sc, se administreaza la o ora de la injectie Protamina sulfat 50% din doza calculate in functie de unitatile de heparina si la 2 ore, inca 25%

25.9.2 Supradozajul AVK: Se suspecteaza cand TQ si INR cresc peste valorile tinta (1,5-2,5 x limita superioara a normalului).

- Managementul se face in functie de INR si hemoragie

Tabel 16. Atitudinea in caz de supradozaj de AVK

INR	Actiune
>7	1. Fara hemoragie: • Stop AVK • Vitamina K (Fitomenadiona) 10-20 mg PO/IV • Evaluare INR zilnic 2. Cu hemoragie: • PPC/ Fact IX (PPC 1 L, FIX 50 unit/kg) • Vitamina K 10-20mg IV, lent (microperfuzie)

4,5- 7	1. Fara hemoragie: • Stop AVK, evaluare INR la 2 zile 2. Cu hemoragie grava: • PPC sau FIX • Vitamina K 10-20mg IV, lent 3. Cu hemoragie minima (hematurie, epistaxis): • Vitamina K 10-20 mg IV lent
2,5-4,5	1. Daca exista hemoragie • PPC/fact IX si se investigheaza cauza locala de hemoragie

BIBLIOGRAFIE

1. Provan D, Singer C RJ, Baglin T, Dokal I. Oxford Handbook of Clinical Haematology. Oxford University press, 3rd edition, 2009
2. Varet B. Le livre de l'interne en Hematologie. Medecine Sciences Flammarion, 2nd edition, 2007
3. Moreau Ph et al. Cancero guide Hematologie. Margaux Orange, 2008
4. Tsila Zuckerman, Chezi Ganzel, Martin S. Tallman, Jacob M. Rowe. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood 2012 120:1993-2002

26. PROTOCOL DURERE

26.1. DEFINITIE. Durerea este o experienta senzoriala si emotionala neplacuta data de leziuni tisulare actuale sau potentiale. In afectiunile hematologice, in special in cele maligne, durerea este intalnita in mod frecvent, fie ca si trasaturii a bolii “per se”, fie ca si consecinta a tratamentului si complicatiilor acestuia.

Durerea se apreciaza conform recomandarilor OMS, in mod subiectiv, de la 0 la 10. Conform acestei scale, 0 = nicio durere; 10 = durerea cea mai mare posibila. Pacientul este cel care exprima intensitatea durerii, este important ca medicul sa nu-l influenteze. Conform scarii OMS, gradarea durerii se face in:

- 0: nicio durere
- 1-3: durere usoara
- 4-6: durere moderata
- 7-10: durere severa

SAV (scala analog-vizuala) este o reprezentare grafica a acestei gradari a durerii care poate fi aratata pacientului pentru a decide mai usor scorul pe care il asociaza senzatiei dureroase.

26.2. CAUZE. In hematologie, durerea poate este intalnita mai frecvent in:

1. Limfomele maligne
 - Adenopatiile in sine sunt dureroase mai ales in stadii avansate in cazul adenopatiilor voluminoase, cu infiltrare regionala
 - Compresiune medulara sau de nervi periferici prin mase ganglionare
 - Durere de organ infiltrat: practic orice organ poate fi infiltrat in limfoame; in unele cazuri, dar nu in toate, infiltratia este asociata cu durere
 - Dureri de tip neuropatic – in special dupa vincristin, vindezin
 - Complicatii infectioase – serozite, mucozite, etc
2. Leucemii acute si cronice
 - Durerile osoase sunt deseori semne legate de boala “per se” fiind legate de proliferarea leucemica (in special leucemiile acute)
 - Dureri legate de complicatii ale tratamentului, in special infectioase – mucozite, serozite, inflamatii tub digestiv, etc
 - Durerile splenice – in splenomegaliile gigante – pot semnifica infarcte splenice
 - In bolile mieloproliferative cronice (dar nu numai) durerea poate apare dupa tromboze periferice
3. Mielomul multiplu
 - In MM durerile osoase fac parte din tabloul tipic al bolii.
 - Fracturile, compresiunile nervoase pot accentua aceste dureri
 - Durerea de tip neuropatic apare mai ales post-tratament, in special dupa bortezomib

26.3. TRATAMENT:

1. Principii de tratament:

- Fiecare tip de durere trebuie diagnosticata si tratata separat (mai mult de o treime din pacientii cu cancer in stadiu incurabil prezinta cel putin 4 tipuri de durere).
- Antialgicele trebuie sa fie administrate:

- a. “per os” (ideal) – daca nu se poate, atunci rectal, transdermic, sublingual sau subcutan.
- b. “dupa ceas” regulat in functie de $T \frac{1}{2}$ al antialgicului si cu suplimentare (medicatie la nevoie) pentru puseele dureroase.
- c. conform scarii de analgezic OMS:
 - Pentru dureri usoare spre moderate se administreaza medicamente neopioide, treapta I a (AINS sau Paracetamol) pana la doza maxima +/- coanalgezice (vezi Coanalgezice)
 - Daca durerea nu e controlata sau initial durerea e de intensitate moderat spre severa se trece la treapta a II a: se administreaza opioide de treapta a doua (“opioide slabe”)+- coanalgezice
 - Treapta I se poate combina cu treapta a II a.
 - Daca durerea e initial severa sau nu e controlata cu doza maxima din opioidul de treapta a II a se trece la opioid de treapta a III a .
 - Nu se combina opioidele din treapta a II a cu cele din treapta a III a !!!
 - Opioidul de treapta a III a nu are doza maxima ci doza eficienta, optima, obtinuta prin titrare corespunzatoare.
- d. Opioidul se asociaza cu antiemetic primele 3-5 zile (Metoclopramid 3x10 mg/zi) si cu o combinatie de laxative pe toata durata administrarii: laxative de propulsie (Bisacodil 1 tb/zi seara)+ laxative de inmuiere (Lactuloxa 1-2x15 ml/zi)
- Pentru a putea controla durerea este necesar sa fie luati in considerare si factorii emotionali, spirituali si sociali.

2. Medicatia de treapta I: AINS si Paracetamol: recomandate pentru durere usoara (scara VAS 1-3)

Tabel 17. Medicamente folosite in treapta I de tratament a durerii

Denumire	Doza maxima	Observatii
Paracetamol	300- 1000 mg la 4-6 h, 4-6 g pe zi	Atentie la toxicitatea hepatica
Diclofenac	150- 200 mg pe zi	Atentie la functia renala
Ibuprofen	2400 mg pe zi 600 mg pe zi	Cea mai mica toxicitate digestiva. Pentru cei care sunt cu tratament anticoagulant si au in APP ulcer
Naproxen	1,1 g pe zi	
Piroxicam	40 mg pe zi	Pentru sfera ORL, se poate administra seara/dimineata

3. Medicatia de treapta II: pentru durere moderata (scara VAS 4-6): “OPIOIDE SLABE”

Tabel 18. Medicamente folosite in treapta II de tratament a durerii

Medicamentul	Doza maxima (mg/zi)	Observatii
Tramal	400-600	Da mai rar constipatie, scade pragul convulsivant- atentie la pacientii cu suspiciune de meta cerebrale!
Codeina	240-360 (16-24 tb/zi)	Dozajul mic de 15 mg/cpr face dificila utilizarea ca antialgic
Dihidrocodeina (DHC)	240-360 Tb 60,90, 120	Este preparat retard, se administreaza la 12 ore. Efecte secundare mai putin intense comparative cu Codeina
Pentazocina (Fortral)	Oral 600 Sc 360	Nu este indicata pentru tratamentul durerii cronice in cancer datorita efectelor secundare psihomimetice.
Combinatii: Paracetamol+ Codeina Aspirina+ Codeina Paracetamol + Dextropropoxifen	Doza maxima e data de doza maxima de neopioid din combinatie.	

Exemple de doze de start:

- Tramadol retard po 50 mg la 6-8 ore + Tramadol po 50 mg in puseu (+ Metoclopramid po 10 mg la 6-8 ore + laxativ)
- Tramadol sc 50 mg la 6-8 ore + Tramadol sc 50 mg in puseu (+ Metoclopramid sc 10 mg la 6-8 ore + laxativ)
- DHC (dihidrocodeina) 60 mg la 12 ore+ Codeina 15 mg in puseu (+Metoclopramid po 10 mg la 6-8 ore + laxativ)

4. Medicatia de treapta III: "OPIOIDE PUTERNICE": indicate in durerea severa (scara VAS 7-10): Morfina, Metadona, Hidromorfon, Petidina (Mialgin- nu se mai utilizeaza in tratamentul durerii cronice din cauza T1/2 foarte scurt), Fentanyl, Oxycontin doze mari.

5. Initierea tratamentului:

Tabel 19. Initierea tratamentului cu morfina orala la pacienti opioid naivi (nu au mai luat opioide):

Varsta	Functia renala	Doza morfina orala
Sub 65 ani	normala	10 mg la 4 ore

Peste 65 ani	normala	5 mg la 4 ore
Sub 65 ani	redusa	10 mg la 6-8 ore
Peste 65 ani	redusa	5 mg la 6-8 ore

Initierea tratamentului cu **morfina sc** la pacientii opioid naivi:

Peste 65 ani cu insuficienta renala usoara: 5 mg la 8 ore pe "fluturas".

Toate celelalte categorii: 5 mg la 4 ore sau 10 mg la 6 ore

Pentru puseul dureros se administreaza inca o doza egala cu 1/6 din doza zilnica

6. Titrarea dozelor de morfina:

- La 24-48 de ore se face bilantul: se sumeaza dozele la ore fixe cu dozele din puseu si se reimparte doza totala la numarul de administrari pe zi. Se reface acest bilant pana se stabilizeaza la o anumita doza pe zi, apoi se trece la un preparat retard, MST, Fentanyl, etc. Se va administra preparatul retard la ore fixe si doze de puseu dureros la nevoie (ex. MSTx2/zi + Sevredol 1/6 din doza zilnica pentru puseu dureros)

- Daca prima, primele doze de morfina produc sedare intensa, se poate reduce doza cu 50% si se titreaza mai lent

- Dozele de morfina se cresc zilnic cu 30-50-100% pana se obtine analgezia optima sau pana la efecte adverse, cand trebuie schimbat opioidul

- Durerea controlata sau ameliorata cu 3 nivele VAS: se mentine aceeasi doza

7. Trecerea de pe treapta II pe treapta III: pacientul a avut opioid de treapta a II la doza maxima. Se calculeaza doze echivalente de morfina, fentanyl, oxycontin (cu ajutorul tabelelor de bioechivalenta) si se adauga 30 % din doza zilnica.

8. Evaluarea efectului analgezic: se face la 30 minute dupa administrarea subcutanata si o ora dupa administrarea orala

9. Conversia opioizilor:

Tabel 20. Echivalente intre opioide orale si parenterale si potente relative cu morfina

Opioid agonist	Doza parenterala	Doza orala	Factor (iv→po)	Durata actiunii
Codeina	130 mg	200 mg	1,5 ore	3-4 ore
Fentanyl	100 microg	-	-	1-3 ore
Hidromorfon	1,5 mg	7,5 mg	5 ore	2-3 ore
Morfina	10 mg	30 mg	3 ore	3-4 ore
Oxycontin	-	15-20 mg	-	3-5 ore
Tramadol	50-100 mg	50-100 mg	1	3-7 ore

Trecerea de la morfina orala la parenteral sc: se administreaza ½-1/3 din doza po

Tabel 21. Convertirea de un alt opioid la fentanyl

Fentanyl sc	Morfina iv/sc	Morfina po	Oxycodon po	Hidromorfon iv/sc	Hidromorfon po	Codeina iv.sc	Codeina po
-------------	---------------	------------	-------------	-------------------	----------------	---------------	------------

25 microg	20 mg/zi	60 mg/zi	30 mg/zi	1,5 mg/zi	7,5 mg/zi	130 mg/zi	200 mg/zi
50 microg	40 mg/zi	120 mg/zi	60 mg/zi	3 mg/zi	15 mg/zi	260 mg/zi	400 mg/zi
75 microg	60 mg/zi	180 mg/zi	90 mg/zi	4,5 mg/zi	22,5 mg/zi	390 mg/zi	600v
100 microg	80 mg/zi	240 mg/zi	120 mg/zi	6 mg/zi	30 mg/zi	520 mg/zi	800 mg/zi

10. Efectele secundare ale opioidelor:

- Tranzitorii (dispar dupa 3-7 zile de la inceperea tratamentului sau dupa cresterea brusca a dozelor): greata, varsaturi, somnolenta, confuzie, halucinatii, delir, retentie urinara
- Permanente: constipatie, xerostomie, dependenta fizica, toleranta
- Accidentale: depresia respiratorie, narcoza, miocloniile
- Ocazionale: prurit, transpiratie, bronhospasm, mioza
- "Mituri" : dependenta psihica

11. Tratamentul efectelor secundare ale opioidelor

a. Constipatia:

- Profilactic: Bisacodil 1-2 tb seara (maxim 6-8 tb/zi)+ Lactuloza 15 ml (maxim 90-120 ml/zi)+ alimentatie cu fibre+ mis
- Terapeutic: cresteti doza de laxative, eliminati obstructia intestinala
- Daca persista: Hidroxid de magneziu 30-60 ml/zi, clisma evacuatorie, Metoclopramid, Bisacodil 1-3 supozitoare, Sorbitol 30 ml la 2 ore x3/zi, schimbati opioidul

b. Greata:

- E indicat sa administrati antiemetic in prima saptamana de opioid
- Metoclopramid 10-20 mg po la 6-8 ore
- Haloperodil 0,5-1 mg la 6-8 ore
- Proclorperazina 10 mg po la 6 ore
- Daca persista: osetron si schimbarea opioidului

c. Prurit:

- Antihistaminic si schimbarea opioidului.
- In cazul in care nu se poate: perfuzie continua cu Naloxona 0,25 microg/kg/ora pana la 1 microg/kg/ora

d. Delir:

- Haperidol 0,5 -2 mg po sau iv la 4-6 ore, Olanzapina 2,5-5 mg po sau sublingual la 6-8 ore.
- Eliminati alte cauze: hipercalcemie, metastaze cerebrale, alte medicamente

e. Depresia respiratorie:

- Naloxona 1 fiola (0,4 ml/1 ml) in 9 ml ser fiziologic si administrati 1-2 ml/minut pana la ameliorare. Daca pacientul nu reactioneaza in 10

minute si doza totala de Naloxona de 1 mg, luati in considerare alte cauze.

f. Sedarea:

- Daca sedarea se dezvoltă sau persista mai mult de o saptamana: scadeti doza si administrati medicamentul mai des, schimbati opioidul sau adaugati cafeina 100-200 mg po la 4 ore.
- Atentie la alte cauze: hipercalcemie, deshidratare, sepsis, hipoxie, alte medicamente, afectare SNC.

12. Coanalgezicele. Doar durerea viscerală este opioid sensibilă, durerea somatică (ex. osoasă) sau neuropatică (compresiune, distructie, infiltrare de nervi) sunt opioid semiresponsive si necesita coanalgezice (antidepresive, anticonvulsivante, antiaritmice, AINS, corticoizi, inhibitori ai canalelor de calciu, inhibitori de NMDA, miorelaxante, analgezice topice)

Tabel 22. Coanalgezicele: indicatii si preparate

Tip durere	Coanalgetic
Durere somatică	Corticoizi, bisfosfonati, AINS
Durere neuropatică prin compresie	Corticoizi, anticonvulsivante
Durere neuropatică prin distructie	Antidepresive, anticonvulsivante, antiaritmice, blocantii receptorilor de NMDA
Durere neuropatică cu interesare vegetativă	Blocanti ai canalelor de calciu

Exemple:

- Antidepresive: Amitriptilina, Imipramina, Desmipramina 10-25 mg la culcare cu cresterea dozei la 3-5 zile până la 50-150 mg, Duloxetin 30-60 mg până la 60-120 mg. efectul antialgic se instalează mai repede decât del antidepresiv. Efecte adverse de tip anticolinergic: uscaciunea mucoaselor, sedare, retentie de urina, hipotensiune ortostatică, tahiaritmie
- Anticonvulsivante: Gabapentin 100-300 mg la culcare, se crește cu 50% la 3 zile până la 900-3600 mg/zi. Pregabalin 50 mg x3/zi până la 100 mg x3 /zi. Ajustare în insuficiența renală. Carbamazepina, acid valproic, clonazepam
- Analgezice topice: Lidocaina 5% zilnic sau Diclofenac 1% de 4x/zi

BIBLIOGRAFIE

1. Ware LJ, Epps CD, Herr K, Packard A. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in older minority adults. Pain Manag Nurs 2006; 7:117-125
2. Fledt KS, Checklist of nonverbal pain indicators. Pain Management Nursing 2000; 1:13-21.
- Alzheimer's and other progressive dementias. Home Healthc Nurse 2003; 21:32-37.

3. Breitbart W, Chandler S, Egel B, et al. An alternative algorithm for dosing transdermal fentanyl for cancer related pain. *Oncology* 2000; 14:695-702
4. Equianalgesic doses to morphine adapted from Foley K. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.
5. NCCN Guidelines. Version 2.2012. Adult Cancer Pain
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
6. Woodruff R. Durerea in cancer. Editura Phoenix. 2002
7. Mosoiu D. Prescrierea si utilizarea opioidelor in managementul durerii. Editura Lux Libris 2006.
8. Protocoale clinice pentru ingrijiri palliative- Hospice Casa Sperantei, Brasov, 2011.
9. Twycross R, Wilcock A. Controlul simptomelor in cancerul avansat. Editura Lux Libris, 2003.

27. PROTOCOALE DE MANOPERE HEMATOLOGICE INVAZIVE

27.1 Consideratii generale:

27.1.1. Pregatirea pacientului

1. Inainte de a incepe orice manopera, verificati urmatoarele aspecte :

- Confirmarea identitatii pacientului
- Confirmarea semnarii consimtamantului informat. Explicarea necesitatii procedurii, informatii despre efectuarea manoperei si posibile complicatii (ex.: hemoragie, infectie, durere)
- Identificarea unor probleme care ar putea complica manopera : alergie la iod sau lidocaina, modificari ale hemostazei, interventii chirurgicale recente care cresc fragilitatea osoasa la nivelul locului de punctie/biopsie, radio(1-7)terapia toracica in antecedente etc.

- ##### 2. Nu este necesara utilizarea de sedative inaintea punctiei/biopsiei osteo-medulare la toti pacientii. Uneori pregatirea psihica a pacientului care consta in descrierea gestului si a necesitatii efectuarii acestuia este suficienta. La pacientii anxiosi inasa, se poate administra un tratament sedativ. E.g., Alprazolam (Xanax®) 0.25mg, po, cu 30 minute inainte de inceperea manoperei sau Midazolam (Dormicum®), 2.5mg, iv, cu 5-10 minute inainte de inceperea interventiei. Dupa necesitati, se pot administra doze aditionale de Midazolam de 1mg. O alta optiune este lorazepamul (Anxiar®) 1-3 mg, cu minim 30 min inainte.
- ##### 3. Anuntarea pacientului la inceputul fiecarei manopere (acum va incep, o sa simtiti acul etc.) ajuta mult la linistirea acestuia si evita gesturile de surprindere.

27.1.2. Asepsie si sterilitate:

- verificati integritatea ambalajului acelor/trocarelor, si, daca este cazul, marca de sterilizare (o zona de obicei maro de pe ambalaj care atesta trecerea prin autoclav)
- facand o trecere in revista a recomandarilor, precum si in experienta noastra (sute de manopere pe an) nu exista necesitatea abordarii superprecaute de tip chirurgical (gown steril, manusi sterile etc), manusi de protectie si o abordare pedanta fiind suficiente. Respectarea unor norme de bun simt cum ar fi neatingerea partii sterile cu manusile de protectie, sau de tegumentul sterilizat cu betadina, si, de asemenea, evitarea completa a utilizarii de tampoane de vata recoltate cu manusa contaminata, sunt suficiente. Se recomanda utilizarea exclusiva a pansamentelor sterilizate si ambalate individual. Evitati vata !

27.1.3. Trasabilitate

- proba trebuie sa poata fi asociata cu pacientul de la recoltare, la transport, prelucrare, interpretare si comunicarea rezultatului.
- etichetarea probelor pentru BOM si PL este obligatorie, ca si pentru tuburile de maduva pentru cariotip sau imunofenotipare. In cazul lamelor intinse pe loc pentru citologie, se accepta notarea cu initiale, si transmiterea lamelor impreuna cu

buletinul de cerere etichetat, la laborator, unde lamele vor fi reinscriptionate cu numele integ.

- recomandam laboratorului refuzul oricaror probe neetichetate/neidentificate in scris, chiar daca este posibila o identificare verbala.
- notarea procedurii invazive in registrul de proceduri ajuta la trasabilitatea probei.

27.2. MATERIALE NECESARE PENTRU EFECTUAREA MEDULOGramei SI BIOPSIEI OSTEO-MEDULARE.

1. Manusi de protectie sau sterile
2. Camp steril (se poate utiliza ca si camp steril interiorul ambalajului trocarelor)
3. Compresse sterile
4. Betadina 10%
5. Alcool medicinal (optional)
6. Lidocaina
7. Seringi 10ml
8. Ac albastru sau negru (subtiri) pentru anestezie
9. Trocar medulograma/BOM
10. Lame de sticla
11. Recipient pentru proba (BOM) cu capac
12. Fixator (formol)

27.3. CONTRAINDICATII

Nu exista contraindicatii absolute pentru efectuarea acestor manopere.

27.4. MEDULOGrama.

27.4.1. Realizarea manoperei

Aceasta manopera se poate efectua in diferite zone, pasii 1 si 2 fiind diferiti in functie de zona aleasa.

Medulograma la nivelul spinei iliac postero-superioare :

1. Asezati pacientul in decubit ventral sau lateral.
2. Reperarea zonei in care se va efectua punctia :
 - Palparea crestei iliac
 - Reperarea reliefului spinelor iliac postero-superioare.

Medulograma la nivelul sternal:

1. Asezati pacientul in decubit dorsal.
2. Reperarea zonei in care se va efectua punctia :
 - La nivelul manubriului sternal, la mijlocul distantei dintre incizura jugulara si unghiul lui Louis sau la aproximativ 1cm sub unghiul lui Louis

Medulograma la nivel iliac anterior (permite reperarea crestei si la pacientii cu obezitate extrema)

1. Asezati pacientul in decubit dorsal
2. Reperarea zonei in care se va efectua punctia :
 - Palparea crestei iliac

- Reperarea reliefului spinei iliace anterosuperioare

3. Pregatire :

- Spalarea mainilor cu apa si sapun/ solutie hidroalcoolica
 - Pregatirea fiolei de Lidocaina (solutie 1%)
 - Asezarea lamelor de sticla pe care le veti folosi pentru efectuarea frotiurilor medulare
 - Utilizarea unui camp steril/tavita pentru a depozita toate materialele necesare pentru efectuarea manoperei : comprese sterile, 2 seringi de 10ml, ac im, trocar medulograma
- Atentie: Nu desterilizati materialele sau campul steril in momentul in care le asezati.
- Folosirea manusilor sterile/de protectie
 - Dezinfectarea cutanata cu Betadina a unei zone de minim 15/15 cm, prin miscari circulare, din dreptul locului ales pentru punctie spre periferie

4. Anestezia locala :

- Aspirati continutul unei fiole de Lidocaina (5ml) intr-o seringa de 10ml
- Reperati din nou locul in care se va efectua punctia
- Penetrati pielea si tesutul subcutanat, pana la nivelul periostului, injectand continuu Lidocaina si tinand seringa intr-un unghi de 90° fata de planul cutanat
- Punctionati de mai multe ori periostul schimbând directia acului de fiecare data, astfel incat sa anesteziati o zona circulara (acul de punctie nu va intra totdeauna in acelasi loc cu cel de anestezie)
- Retrageti acul usor, injectand in continuare anestezicul pentru anestezia planurilor subcutanate (daca este cazul)
- Apasati usor zona pentru a difuza anestezicul

5. Manopera propriu-zisa

- Asteptati 2 minute efectul Lidocainei
 - Introduceti mandrenul in trocarul pentru medulograme
 - Penetrati cu trocarul la 90° fata de planul cutanat, pielea, tesutul subcutanat.
- Odata ajunsi la nivelul periostului, penetrati osul prin miscari rotative alternative +/- 90°, exercitand presiune verticala, pana la traversarea corticalei osoase
- Odata introdus intraosos, acul trebuie sa fie fix.
 - Se retrage mandrenul
 - Se ataseaza ferm seringa de 10ml in trocar tinand de bizou cu cealalta mana (pentru a nu impinge trocarul) si se aspira incet cantitatea necesara : pentru frotiuri, se aspira o cantitate mica: 0.5-1 ml de maduva osoasa care se etaleaza imediat (coaguleaza!). Desi exista opinia ca o aspiratie puternica si rapida a sangelui medular disloca mai bine tesutul, nu exista argumente solide in favoare acestei asertiuni. Aspiratia rapida/puternica este foarte dureroasa, de aceea recomandam o aspiratie cu vid progresiv, lenta, cu urmarirea faciesului pacientului

pentru semne de durere. Cu cat seringa este mai mare, cu atat vidul care se poate crea si implicit puterea de absorbtie este mai mare.

- Atunci cand sunt necesare alte examinari (imunofenotip, cariotip, biologie moleculara) se extrage o cantitate mai importanta de maduva (aprox 5 ml)

Atentie : In acest caz se prefera etalarea pe lame a maduvei aspirata initial. Aspiram 1ml, scoatem seringa, etalam pe lame si apoi aspiram restul cantitatii necesare.

- Se retrage seringa cu trocarul atasat.

6. Prelucrarea materialului medular :

- Maduva aspirata se expulzeaza prin trocar pe o lama de sticla care se va aseaza intr-un unghi de 45° pentru decantarea grunjiilor
- Cu ajutorul unei a doua lame de sticla, se desprind grunjiile si se aplica pe alte lame, efectuandu-se frotiuri subtiri prin intindere (diferite tehnici, esentiala este intinderea nu doar a sangelui medular, ci si a grunjiilor)
- Dupa intinderea frotiului, lamele se lasa la uscat
- Pe partea mata a lamei, se inscripioneaza initialele pacientului

7. Curatati betadina de pe suprafata cutanata cu alcool medicinal sau apa oxigenata si pansati pacientul.

8. Completati cererea de studiu citologic si depuneti-o impreuna cu lamele la laboratorul de citologie.

Atentie ! O completare corecta si completa a cererii ajuta enorm citologul, si, implicit, pe Dvs.

27.4.2. Complicatii.

- Hemoragie
- Dureri la nivelul locului de punctie
- Infectii

27.5. BIOPSIA OSTEO-MEDULARA.

27.5.1. Realizarea manoperei.

1. Asezati pacientul in decubit ventral sau lateral.
2. Reperarea zonei in care se va efectua biopsia :
 - Palparea crestei iliac
 - Reperarea reliefului spinelor iliac postero-superioare. Ele corespund de obicei unei "gropite" care se observa superficial. Decubitul ventral asigura simetria zonelor si indeobste faciliteaza reperarea spinelor la pacientii obezi.
3. Pregatire :
 - Spalarea mainilor cu apa si sapun/ solutie hidroalcoolica.
 - Pregatirea unui flacon cu capac in care se vor turna 5-10 ml formol/fixator

- Pregătirea fiolei de Lidocaina (soluție 1-2%)
- Utilizarea unui câmp steril pentru a așeza toate materialele necesare pentru efectuarea manoperei : comprese sterile, 1 seringă de 10ml, ac im, trocar de BOM

Atenție: Nu desterilizați materialele sau câmpul steril în momentul în care le așezați.

- Manusir sterile sau manusi de protecție
- Dezinfectarea cutanată cu Betadina a unei zone de minim 15/15 cm, prin mișcări circulare, din dreptul locului ales pentru biopsie spre periferie

4. Anestezia locală :

- Aspirati conținutul unei fiole de Lidocaina (5ml) într-o seringă de 10ml
- Reperați din nou locul în care se va efectua biopsia
- Penetrați pielea și țesutul subcutanat, până la nivelul periostului, injectând continuu Lidocaina și ținând seringă într-un unghi de 90° față de planul cutanat
- Puncționați de mai multe ori periostul schimbând direcția acului de fiecare dată, astfel încât să anesteziati o zonă circulară
- Retrageți acul ușor, injectând în continuare anestezicul
- Apasați ușor zona pentru a difuza anestezicul

5. Manopera propriu-zisă

- Așteptați 2 minute efectul Lidocainei
- Introduceți mandrenul în trocarul pentru BOM și verificați ca elementele aluneca perfect
- Penetrați cu trocarul la 90° față de planul cutanat, pielea, țesutul subcutanat. Odată ajunși la nivelul periostului, penetrați osul prin mișcări rotative, exercitând presiune verticală
- Odată introdus intraosos, trocarul nu se va putea mobiliza pe plan orizontal
- Se retrage mandrenul
- Se introduce în continuare trocarul intraosos, prin exercitarea unei presiuni verticale și prin mișcări de rotație alternative +/- 90°
- Evaluați mărimea biopsiei introducând mandrenul în trocar
- Când avem o dimensiune de aproximativ 1.5cm, se exercită mișcări în cruce asupra trocarului pentru a desprinde biopsia osoasă aflată în interiorul trocarului
- Se retrage trocarul și se verifică prezenta fragmentului osos privind vârful trocarului
- Se introduce mandrenul în trocar pentru a scoate piesa bioptică și a o depozita în flaconul cu formol
- În cazul în care se dorește efectuarea amprente biopsiei osteo-medulare, piesa bioptică este așezată pe o lamă de sticlă pe care se rostogolește ușor cu ajutorul unei alte lame, astfel încât să nu se producă distrugerea sa. Apoi se

aseaza in flaconul cu formol. Lamele pe care s-a efectuat amprenta BOM se lasa la uscat, se inscripioneaza numele si prenumele pacientului la nivelul zonei mate si se depun la laboratorul de citologie impreuna cu cererea de studiu citologic

6. Curatati Betadina de pe suprafata cutanata cu alcool medicinal si pansati pacientul. Se prefera pansamentele compresive.
7. Inchideti flaconul cu capac, etichetati flaconul cu eticheta pacientului biopsiat, completati cererea de studiu histologic si introduceti totul intr-o cutie de carton.
8. Adresati piesa bioptica catre laboratorul de anatomie-patologica. Atasati rezultate anterioare si informatii clinice sau citologice relevante !

27.5.2. Complicatii.

- Hemoragie
- Dureri la nivelul locului de punctie
- Infectii

!Atentie ! Riscurile trebuie mentionate explicit pacientului. O formulare simpla de genul: exista un risc sa va doara, sa curga un pic sange etc. insa acest risc exista la orice interventie, pana si la dentist. Dealtfel procedura noastra e ca la dentist: facem o anestezie, acesta poate sa usture un pic, dupa care manopera s-ar putea sa doara putin, insa nu mai tare decat la dentist.

27.6. PUNCTIA LOMBARA.

27.6.1. Materiale necesare :

1. Manusi sterile sau manusi de protectie
2. Camp steril (facultativ)
3. Compresse sterile
4. Betadina 10%
5. Ac pentru efectuarea punctiei lombare (recomandam folosirea acelor galbene sau negre)
6. Tuburi sterile cu capac cu surub, din plastic, pentru prelevari de LCR
7. Produsele de chimioterapie in cazul in care PL se efectueaza pentru chimioterapie intratecala.

!Atentie! Dizolvarea chimioterapiei inainte de administrarea intratecala trebuie sa fie facuta de catre medicul care administreaza, sau sub supravegherea lui directa. Injectarea de medicamente gresite sau in concentratii nepotrivite s-a soldat istoric cu cele mai redutabile accidente legate de acesta manopera.

Nu este necesara dilutia in cantitati mari. 1- 2 ml/seringa este suficient, atat pentru MTX 15 mg, cat si pentru Ara-C 50 sau 70 mg.

27.6.2. Contraindicatii/precautie :

Nu exista contraindicatii absolute ale efectuării acestei manopere. Beneficiul efectuării ei în condiții cu risc pentru pacient rămâne la latitudinea medicului curant. Totuși, există situații în care se prefera temporizarea manoperei.

1. Prezenta semnelor de presiune intracraniană crescută/ coma cu edem papilar (se verifică fundul de ochi)
2. Modificări ale coagulogramei cu sangerări active, trombocitopenie ($Tr < 20000/mm^3$).
3. Tratamentul cu heparina nefractionată se va opri cu 2-4h înaintea efectuării manoperei.
4. Tratamentul cu heparine cu greutate moleculară mică se va opri cu 12-24h înaintea efectuării manoperei. Tratamentul cu dabigatran se va opri cu 1-2 zile înaintea efectuării manoperei.
5. Tratamentul cu antiagregant plachetar (Aspirina) nu este necesar a fi oprit înaintea efectuării manoperei.
6. Având în vedere că riscul pacienților care sunt tratați cu derivat de tienopiridine (clopidogrel, ticlopidina) nu este cunoscut, a se avea în vedere, dacă este posibil, oprirea tratamentului cu o săptămână înaintea efectuării manoperei.
În ceea ce privește antagoniștii receptorului GPIIa/IIIb o perioadă mai scurtă este suficientă (8 ore pentru tirofiban și eptifibatida și 24-48h pentru abciximab).

27.6.3. Realizarea punctiei lombare.

1. Pacientul este așezat fie în decubit lateral, curbat (poziție fetală) cu coapsele, genunchii și barbia flexate spre piept, fie în poziție sezândă pe un scaun, cu corpul aplecat înainte/pe spătarul scaunului inversat. Se poate utiliza un anestezic de contact (de exemplu EMLA patch) poziționat cu câteva minute înainte de intervenție. Nu este necesară anestezia locală prin injectare de xilină, acul de anestezie și manopera propriu-zisă fiind mai dureroase decât punctia lombară. Excepție face situația în care se prevede un număr mare de încercări până la intrarea în spațiul subarahnoidian (pacienți obezi, în poziție dificilă etc.)
2. Reperarea locului în care se va efectua punctia :
 - Spălarea mâinilor cu apă și săpun
 - Reperarea creștelor iliace
 - Trasată o linie orizontală imaginată între cele 2 creste iliace la polul superior al acestora, și în dreptul acesteia, palpată spațiile intervertebrale. În mod normal, linia aceasta trece prin procesul spinos al vertebrei L 4 ; ca urmare spațiile supra- și subiacente se pretează la puncționare. Ca principiu, se consideră că maduva coboară până la nivelul L1, și ca se poate puncționa orice spațiu de sub această vertebra.

- Alternativ, in loc de linia imaginara descrisa mai sus, se poate trasa o linie orizontala cu betadina, utilizand tamponul, si o linie verticala la nivelul apofizelor spinoase.
- Marcati spatiul L3-L4 cu un marker, sau luati un reper de pe piele.

3. Pregatirea :

- Este de ajutor, insa nu obligatorie, utilizarea unui camp steril pentru a aseza toate materialele necesare pentru efectuarea manoperei : comprese sterile, acul spinal, recipientele sterile pentru recoltat (fara capac), seringile preumplute cu preparatele chimioterapice care trebuie administrate
- Folositi manusile sterile sau cele de protectie, fara a atinge acul. Se atinge exclusive bizoul.
- Dezinfectarea cutanata a unei zone care sa acopere si spatiile intervertebrale vecine (L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1). Dezinfectarea se efectueaza prin miscari circulare, din dreptul locului ales pentru punctie spre periferie

4. Manopera propriu-zisa.

- Punctia lombara este o manevra "in orb", asa ca esecul intrarii cu acul din prima tentativa este acceptat.
- Reperati din nou spinele vertebrale
- Policele unei maini se mentine la nivelul spinei subiacente spatiului intervertebral interesat, si cu cealalta mana se introduce acul spinal, cu bizoul in sus, la un unghi de aproximativ 75° cu planul cutanat (adica, directionat in sus mai degraba decat orizontal). Se anunta pacientului momentul intepaturii.
!Atentie ! sa nu se atinga acul de manusa/ degetul care repereaza spatiul sau spina subiacente.
- Se va progresa lent, verificand constant prin retragerea partiala a mandrenului daca LCR-ul curge prin acul spinal; uneori prin impingerea acului apare o senzatie de « cedare » care indica trecerea acestuia prin dura mater. Se retrage mandrenul cvasitotal pentru a verifica pozitia acului.
- Daca acul se opreste in os, atunci el va fi redirectionat in sus/jos, pana la trecerea de vertebra si intrarea in spatiul subarahnoidian. Recomandam retragerea cvasitotala a acului la redirectionare, intrucat altfel exista riscul de a reintra pe exact acelasi traiect ca inainte, cu rezultat esecul
- Cand se observa ca LCR-ul reflueaza prin acul spinal, se retrage din nou mandrenul si se colecteaza cel putin 10 picaturi de lichid cerebrospinal in fiecare recipient special pregatit
(uzual sunt 3 recipienti : citologie, microbiologie si biochimie. In cazul pacientilor hematologici, de multe ori citologia este suficienta).
Atentie : Cand positionati recipientul in care se recolteaza lichidul cerebrospinal sub capatul de plastic al acului spinal, nu atingeti acul sau mandrenul cu aceasta.

- Daca se efectueaza mai multe examinari (biochimie, bacteriologie, citologie) se prefera ca primul tub sa fie trimis pentru analiza biochimica, al 2-lea pentru analiza bacteriologica si al 3-lea pentru analiza citologica
 - Injectarea produselor chimioterapice : se prefera ca Dexametazona sa fie administrata prima, apoi Metotrexatul si in final Cytosarul
 - Se retrage acul spinal impreuna cu ultima seringă care a ramas atasata de acesta
5. Curatati Betadina de pe suprafata cutanata cu alcool medicinal si pansati pacientul. Se prefera pansamentele compresive.
 6. Pacientul trebuie sa ramana, ideal, intins in decubit dorsal, fara perna, timp de 3 ore. Cu toate acestea, abordari stricte nu sunt de dorit. Mai degraba cereti pacientului sa stea intins atata cat poate, in cursul acelei zile, fara a renunta insa sa mearga la baie sau sa manance. Explicati ideea ca sansa sa aiba dureri este cu atat mai mica, cu cat sta mai mult timp intins.
 7. Se inchid si se eticheteaza probele recoltate cu etichetele din dosarul pacientului, se completeaza cererile de analiza si se trimit la laborator.
 8. Specimenele se transporta la 20-35°C si se proceseaza cat mai repede posibil. Anuntati o persoana din laboratorul de citologie cand depozitati recipientul cu LCR.

27.6.4. Complicatii.

Punctia lombara este o manopera relativ sigura, insa pot sa apara diferite complicatii minore sau majore, incluzand :

- Cefalee post-PL
- Infectie
- Sangerare
- Hernie cerebrala
- Simptome neurologice minore cum ar fi dureri radiculare sau parestezii
- Dureri lombare

BIBLIOGRAFIE

1. www.uptodate.com. 2013.
2. B.L. Wright, J.T. Lai and A.J. Sinclair, Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review, *J Neurol* **259** (2012), pp. 1530-1545.
3. J.-C.I. Adrian Tempescul, Atlas des gestes en hématologie Potentiel d'action éditions (2012).

4. S. Malempati, S. Joshi, S. Lai, D.A. Braner and K. Tegtmeyer, Videos in clinical medicine. Bone marrow aspiration and biopsy, *N Engl J Med* **361** (2009), p. e28.
5. K.F. Layton, D.F. Kallmes and T.T. Horlocker, Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures, *AJNR Am J Neuroradiol* **27** (2006), pp. 468-470.
6. J. Feusner, Platelet transfusion "trigger" for lumbar puncture, *Pediatr Blood Cancer* **43** (2004), p. 793.
7. T.T. Horlocker, D.J. Wedel, D.R. Schroeder, *et al.*, Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia, *Anesth Analg* **80** (1995), pp. 303-309.

28. CORELATII CLINICO-GENETICO-MOLECULARE IN ONCO-HEMATOLOGIE

28.1. LEUCEMIA ACUTA LIMFOBLASTICA (LAL)

28.1.1 CRITERII PENTRU EVALUAREA GRUPEI DE RISC PENTRU LAL – COPII

Grupul de risc	Varsta (ani)	Si / sau	WBC	Si / sau	Alte analize
Scazut	2-9	sau	< 10.000	-	-
Intermediar	1-2	si	< 50.000	-	-
	2-9	si	10.000 - 50.000	si	sex masculin cu trombocite 100.000 / uL
Ridicat	2-9	si	< 50.000	-	-
	> 10	sau	> 50.000	sau	fenotip Burkitt-like sau de leucemie infantila

28.1.2. FRECVENTA SI TIPURILE DE REARANJAMENTE GENICE IDENTIFICATE PRIN ANALIZA FISH

Rearanjament	Translocatie	Deletie	Amplificare
BCR / ABL	1.8	ABL: 1.8	-
MLL	11.3	3.2	-
TEL / AML1	14.1	TEL: 6.3 AML: 6.3	AML1: 1.6
p16	-	20.3	-

28.1.3. MODIFICARI CITOGENETICE IMPORTANTE IN LAL CU CELULE B LA COPII

Subtipul	Frecventa	Importanta clinica
Hiperdiploidie (>50 cromozomi)	20 -30 %	Prognostic bun la terapia cu antimetaboliti
Hipodiploidie ((44 cromozomi)	1- 2 %	Prognostic rezervat
t(12,21)(p13;q22) ETV6-RUNX1	15 - 25 %	Prognostic bun. Exprima antigenele de linie mieloida
t(1,19)(q23;p13) TCF3-PBX1	2 -6 %	Prognostic excelent. Asociere cu recidiva SNC
t(9,22)(q34;q11.2) BCR-ABL1	2 - 4 %	Prognostic rezervat, imbunatatit in terapia cu

		Imatinib + chimioterapie high-dose
Rearanjamentul PAX5	2 %	Rezultatele ne-concludente privind prognosticul
Rearanjamentele ABL1, PDGFRB si JAK2	2 - 5 %	Identificate in LAL BCR-ABL-like. Asocierea cu mutatia IKZF1 si numar de leucocite ridicat. Raspunde la terapie cu inhibitori de tirozin-kinaze.
t(4,11)(q21;q23) MLL-AF4	1 - 2 %	Comuna la copii sub 6 luni. Prognostic rezervat
Rearanjamentele MYC: t(8,14)(q24;q32) si t(2,8)(q12;q24)	2 %	Prognostic bun la terapia high-dose
Deletia ERG	7 %	Prognostic favorabil

28.1.4. MODIFICARI GENETICE IMPORTANTE IN LAL CU CELULE B

Gena	Modificari	Frecventa	Importanta clinica
PAX5	Deletii focale si translocatii	31.7 % din toate cazurile de LAL-B	Nu exista asociere cu prognosticul
IKZF1	Deletii focale	15 % dintre cazurile de LAL-B la copii	Prognostic rezervat. Rata ridicata de recidiva
JAK1/2	Mutatii	18 - 35 % din toate cazurile de LAL	Prognostic bun la terapia cu inhibitori de JAK
CRLF2	Overexpresia CRLF2	5 - 16 % din toate cazurile de LAL	Prognostic rezervat
CREBBP	Deletii focale	19 % din cazurile de LAL recidivate. Mutatie frecventa sin in limfoamele non-Hodgkin	Prognostic rezervat. Asociata cu rezistenta la glucocorticoizi

28.1.5. MODIFICARI GENETICE IMPORTANTE IN LAL CU CELULE T

Gena	Rearanjament	Frecventa	Importanta clinica
TAL1	t(1,14)(p32;q11)	3 %	Prognostic favorabil

	t(1,7)(p32;q34)	3 %	Prognostic favorabil
	deletia 1p32	16 - 30 %	Prognostic favorabil
TAL2	t(7,9)(q34;q32)	1 %	Nedeterminat
LYL1	t(7,19)(q34;p13)	1 %	Nedeterminat
BHLHB1	t(14,21)(q11.2;q22)	1 %	Nedeterminat
LMO1	t(11,14)(p15;q11)	1 %	Nedeterminat
	t(7,11)(q34;p15)	1 %	Nedeterminat
LMO1	t(11,14)(p13;q11)	6 %	Nedeterminat
	t(7,11)(q34;p13)	6 %	Nedeterminat
	deletia 11p13	3 %	Nedeterminat
LMO3	t(7,12)(q34;p12)	< 1 %	Nedeterminat
TLX1	t(11,14)(p15;q11)	30%	Prognostic favorabil
TLX3	t(11,14)(p15;q11)	20 %	Prognostic rezervat
HOXA	inv(7)(p15;q34) t(7,7)(p15;q34)	3 %	Nedeterminat
CALM-AF10	t(10,11)(p13;q14)	5 - 10 %	Prognostic rezervat
MLL-ENL	t(11,19)(q23;p13)	1%	Nedeterminat
SET-NUP214	deletia 9q34	3 %	Fara impact clinic
	inv(14)(q11.2;q13)	5 %	Nedeterminat
NKX2.1	inv(14)(q13;q2.33)	5 %	Nedeterminat
	t(7,14)(q34;q13)	5 %	Nedeterminat
NKX2.2	t(14,20)(q11;p11)	1 %	Nedeterminat
Proto-oncogena c-MYB	t(6,7)(q23;q34)	3 %	Nedeterminat

28.2. LEUCEMIA ACUTA MIELOIDA (LAM)

28.2.1. MUTATII GENETICE IN LAM

Gena	Frecventa	Prognostic clinic	Management clinic
NPM-1	50 %	Prognostic favorabil in absenta mutatiei FLT3-ITD	Terapie de inducere standard urmata de 3-4 cicluri de citarabina. A fost raportat raspuns favorabil la tratament cu ATRA + chimioterapie.
FLT3-ITD	20 %	Prognostic nefavorabil	Supravietuirea cu transplant alogen este echivalenta cu a pacientilor FLT-3 wild type. Sunt in desfasurare trialuri clinice cu inhibitori

			de FLT-3
CEBP- α	15 - 19 %	Cei cu mutatii bi-alelice au supravietuirea asemanatoare subgrupului favorabil	Terapie de inducers standard urmata de citarabina high-dose. Beneficiul transplantului cu celule stem nu este dovedit
c-kit	15 - 20 %	Asociata cu probabilitatea ridicata de recidiva	Low-dose Ara-C + Imatinib la cei cu mutatia c-kit. Trialul NCT00850382 investigheaza asocierea Dasatinib.
MLL	7 - 10 %	Asociata cu remisie de durata mai scurta	Raspuns bun la transplant de celule stem
WT1	10 %	Prognostic rezervat. Frecvent se asociaza si mutatia FLT3	Nu are relevanta supra terapiei
RUNX	10 %	Prognostic rezervat. Asocierea cu rezistenta la chimioterapie	Raspuns superior in cazul transplantului de celule stem
RAS	20 - 25 %	Fara semnificatie in prognostic	Raspuns superior la consolidare cu citarabina high-dose. In desfasurare trialuri clinice cu inhibitori de MEK la pacientii cu mutatia Ras
TET2	23 %	Fara semnificatie in prognostic	Nu s-au investigat particularitatile terapeutice ale acestor pacienti
DNMT3A	20 %	Prognostic negativ, supravietuire scazuta	Raspuns superior la chimioterapia de inducere cu antracicline high-dose (90 mg/m ² daunorubicina)
IDH 1, IDH2	33 %	Coexistenta cu mutatia NMP1 este asociata cu un prognostic	Nu s-au investigat particularitatile terapeutice ale acestor pacienti

		nefavorabil	
MLL-PTD	11 %	Prognostic nefavorabil	Pacientii raspund mai bine la transplant de celule stem
ASXL1	10 %	Prognostic nefavorabil	Nu s-au investigat particularitatile terapeutice ale acestor pacienti

28.2.2. STRATIFICAREA RISCULUI DUPA CRITERIILE SWOG (SOUTHWESTERN ONCOLOGY GROUP) SI MRC (MEDICAL RESEARCH COUNCIL)

Risc	Criteriile SWOG	Criteriile MRC
Favorabil	inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17), t(8,21) fara del(9q) sau orice cariotip complex	inv(16)/t(16,16), t(8,21)
Intermediar	normal sau del(12p)	Entitati ce nu pot fi clasificate ca fiind favorabile ori nefavorabile
Nefavorabil	del(5q), del(7q), t (6;9), t(9;22) sau un cariotip complex	Absenta citogeneticii din grupul de risc favorabil, inv(3)/t(3;3), del(5q), t(6;11), t(10,11) si t(9;22).
Necunoscut	Orice alta anormalitate	Orice alta anormalitate

28.2.3. CORELATIA CITOGENETICII SI A GENETICII MOLECULARE CU RASPUNSUL CLINIC, DUPA CRITERIILE ELN (EUROPEAN LEUKEMIA NET)

Risc	Date moleculare
Favorabil	t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22) sau t(6;11)(p13.1;q22), mutatia NPM1 fara FLT3-ITD (cariotip normal), mutatia CEBPA (cariotip normal)
Intermediar 1	mutatia NPM1 si a FLT3-ITD (cariotip normal), wild-type NPM1 si FLT3-ITD (cariotip normal), wild-type NPM1 fara FLT3-ITD (cariotip normal)
Intermediar 2	t(9;11)(p22;q23) sau anomalii genetice/ citogenetice ce nu pot fi clasificabile ca fiind favorabile ori nefavorabile
Nefavorabil	inv(3)(q21;q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2),

	t(6;9)(p23;q34) sau un cariotip complex * * Cariotipul complex este definit ca minim trei anomalii cromozomiale in absenta a una dintre translocatiile sau inversiile urmatoare: t(8;21), inv(16) sau t(16;16), t(9;11), t(6;9), inv (3) sau t(3;3).
--	--

28.3. LEUCEMIA BI-FENOTIPICA (LB)

28.3.1. SCOR DIAGNOSTIC IMUNOLOGIC PENTRU LEUCEMIA ACUTA BI-FENOTIPICA

Puncte scor	Celule B	Celule T	Linie mieloida
2	CD79a (c) / CD22 (c) / IgM (c)	CD23 (m/c) / anti-TCR	MPO +
1	CD19 / CD20 / CD10	CD2 / CD5 / CD8 / CD10	CD117 / CD13 / CD33 / CD65
0.5	TdT / CD24	TdT / CD7 / CD1a	CD14 / CD15 / CD64

* : c - citoplasma / m- membrana

28.4. LEUCEMIA CU CELULE PAROASE (HCL)

28.4.1. DIAGNOSTIC DIFERENTIAL IMUNOFENOTIPIC PENTRU HCL

	HCL	HCL-V	Leucemie prolimfocita ra B	Limfom splenic cu limfocite viloase	LLC clasic
Ig de suprafata	+++	++	+++	+++	+
CD19	++	++	++		+
CD20	++	++	++	++	+
CD22	++	++	++	++	+
CD79a	++	?	++	++	++
CD79b	-	- / +	++	++	-
CD5	-	-	- / +	-	++
CD10	- / +	-	?	-	-
CD23	-	-	-	- / +	++
CD11c	+++	++	+ / -	++	+++
CD25	+++	-	-	+ / -	-
CD103	+++	- / +	-	-	-
FMC7	++	++	++	++	- / +
HC2	+++	- / +	-	+ / -	-

TRAP	+	- / +	-	+ / -	-
------	---	-------	---	-------	---

* HCL-V : varianta de HCL / +++ : Pozitivitate ridicata / ++ : Pozitivitate medie / + : Pozitivitate slaba

28.5. LEUCEMIA LIMFATICA CRONICA (LLC)

28.5.1. LEZIUNI GENETICE IN DIFERITE ETAPE ALE EVOLUTIEI NATURALE A LLC

Tip LLC	Anomalie genetica	Frecventa
LLC diagnosticata de novo	del (13q14)	50 %
	ATM	15 %
	TP53	5 - 10 %
	NOTCH1	10 %
	SF3B1	5 - 10 %
	BIRC3	4 %
	MYD88	3 - 5 %
LLC refractara la chimioterapie	TP53	40 %
	BIRC3	25 %
	SF3B1	25 %
	ATM	25 %
	NOTCH1	25 %
Sindrom Richter	TP53	60 %
	NOTCH1	30 %
	MYC	28 %

28.5.2. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC DIFERENTIAL INTRE LIMFOCITOZA MONOCLONALA CU CELULE B (LM), LLC SI LIMFOM LIMFOCITIC (LL)

	Celule B cu fenotip de LLC	Numar de celule B din circulatia periferica < 5 X 10 ⁹ /L	Limfadenopatie sau hepatosplenomegalie
LM	+	+	-
LL	+	+	+
LLC	+	-	+ / -

28.5.3. FACTORI DE PROGNOSTIC AL RASPUNSULUI LA ANALOGI PURINICI SI AGENTI ALCHILANTI + /- RITUXIMAB

Factor de prognostic	Raspuns slab la terapie	Predictie a unei supravietuiri scazute la
----------------------	-------------------------	---

		terapie
del (17p13) sau mutatii TP53	+	+
del (11q22)	+ / -	+
IGHV	-	+
ZAP70	-	+ / -
CD38	-	-

28.5.4. RELEVANTA CLINICA A LEZIUNILOR GENETICE IN LLC

	In momentul diagnosticului			
	Prevalenta	Supravietuirea medie	Prevalenta	Supravietuirea medie
del (17p13)	4 - 5 %	5 - 7 ani	8 - 10 %	1.5 - 2 ani
mutatia TP53	5 - 10 %	5 - 6 ani	8 - 11 %	1.5 - 3 ani
del(11q23)	8 - 9 %	8 - 9 ani	21 - 23 %	3 - 5 ani
mutatia ATM	10 - 15 %	7 - 8 ani	15 %	4 ani
mutatia NOTCH1	5 - 11 %	4 - 8 ani	10 %	4.5 ani
mutatia SF3B1	6 - 9 %	4 - 9 ani	17 %	4.5 ani
mutatia BIRC3	4 %	3.5 ani	neinvestigata	neinvestigata

28.6. LEUCEMIA MIELOIDA CRONICA (LMC)

28.6.1. DEFINIREA RASPUNSULUI HEMATOLOGIC, CITOGENETIC SI MOLECULAR

Raspuns	Definitie
Raspuns hematologic complet	Numar leucocite $< 10^4/L$; Numar trombocite $< 450 \times 10^9/L$; Nu exista celule imature (mielocite, promielocite sau blasti) in sangele periferic; Fara simptomologie si reducerea dimensiunilor splinei
Raspuns hematologic partial	Prezenta celulelor imature in sangele periferic; Reducerea numarului trombocite $< 50 \%$ fata de valorile inainte de tratament, dar $> 450 \times 10^9/L$; Splenomegalie persistenta, dar reducerea dimensiunilor splinei cu $> 50\%$ comparativ cu dimensiunile diagnosticului
Raspuns citogenetic partial	Metafaze din maduva Ph+ 0 – 35 %
Raspuns citogenetic complet	Metafaze din maduva Ph+ 0 %
Raspuns molecular major	BCR-ABL/ABL $< 0.1 \%$

Raspuns molecular complet (termenul este relativ, deoarece cu metode foarte sensibile se poate detecta intotdeauna transcript BCR-ABL. De aceea termenul de complet este inlocuit cu profunzimea raspunsului, exprimata in logaritmi (4; 4,5; 5)	$RMM^4 - BCR-ABL_1 < 0.01\%$ $RMM^{4,5} - BCR-ABL_1 < 0.0032\%$ $RMM^5 - BCR-ABL_1 < 0,001\%$
---	---

28.6.2. DEFINIREA RASPUNSULUI CITOGENETIC

Raspuns citogenetic	Procentajul de metafaze Philadelphia (Ph) detectate
Complet	0 %
Partial	1 - 35 %
Minor	30 - 65 %
Minim	66 - 95 %
Fara raspuns	> 95 %

28.7. LIMFOAME

28.7.1. CLASIFICAREA OMS A NEOPLAZIILOR CU CELULE T SI NK

Manifestare leucemica ori diseminata	Leucemia prolimfocitica cu celule T Leucemia limfocitica granulara cu celule T Leucemia cu celule NK Leucemia / limfomul cu celule T (HTLV+) Limfom hepatoplenic cu celule T
Manifestari cutanate ori extranodale	Limfom extranodal cu celule T / NK Limfom cu celule T enteropathy-like Limfom subcutanat cu celule T panniculitis-like Mycosis fungoides Sindrom Sezary Limfom cutanat primar anaplastic cu celule mari
Manifestari nodale	Limfom periferic cu celule T Limfom angioimunoblastic cu celule t Limfom sistemic anaplastic cu celule mari

28.7.2. CORELATII INTRE MARKERII MOLECULAR SI PROGNOSTICUL LIMFOAMELOR GASTRICE

Marker	Prognostic
Nefavorabil	
ELAM-1+ / VCAM-1+	Limfom gastric foarte agresiv, prognostic rezervat

p16-	Limfom gastric foarte agresiv, prognoastic rezervat
p53+	Limfom gastric foarte agresiv, prognostic rezervat
Cyclin-E- / p27+	Limfom gastric foarte agresiv, cel mai prost prognostic dintre toate cazurile
p53+ / p21-	Remisie completa improbabila
ICAM-1-	Prognostic foarte rezervat, supravietuire medie foarte scazuta
PECAM-1+	Prognostic nefavorabil
PECAM-1+ / ICAM-3-	Supravietuire redusa comparativ cu PECAM- / ICAM+
HLA-DR- / ICAM-3-	Supravietuire redusa comparativ cu HLA-DR+ / ICAM-3+
Favorabil	
HLA-DR+	Prognostic bun
alfa4beta7 integrina+ / L-selectina +	Limfom gastric cu malignitate redusa
HLA-DR+ / ICAM-3+ / PECAM-1-	Prognostic foarte bun, cu supravietuire la 5 ani spre 100 %
bcr- / bax+	Prognostic bun

28.7.3. EXPRESIA MARKERILOR DE SUPRAFATA SI A TRANSLOCATIILOR IN LIMFOAMELE GASTROINTESTINALE

Tip histologic	Markeri de suprafata pozitivi	Markeri de suprafata negativi	Markeri moleculari
Limfom difuz cu celule B mari	CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD30, CD45RO	CD5, CD10, CD23, CD43, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	bcl-6, bcl-2, t(14;18), t(3;14), t(8;14)
Limfom MALT	CD19, CD20, CD22,, CD43, CD79a, CD45RO	CD5, CD10, CD23, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	t(11;18), t(14;18), t(1;4), t(3;14)
Limfom folicular	CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD79a, CD30	CD5, CD10, CD43, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	bcl-2, bcl-6, t(14;18)
Limfom Burkitt	CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD43, CD79a	CD5, CD23, CD3, CD7, CD4, CD30, CD15, CD45RO	c-myc, t(8;14)
Limfom cu celule de manta	CD5, CD19, CD20, CD22, CD43, CD79a,	CD10, CD23, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	cyclin D1, t(11;14)

Limfom periferic cu celule T	CD5, CD10, CD43, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD43, CD79a, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	-
Limfom extranodal cu celule T / NK	CD5, CD43, CD3, CD7, CD4, CD30, CD15	CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD79a, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	virus EBV+, pierdere 6q, 8p, 11q, 12q si 13q
EATL	CD43, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD45RO	CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD43, CD79a, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	T1A1+, pierdere 8p, 9p, 13q
Limfom Hodgkin	CD5, CD20, CD79a, CD3, CD7, CD30, CD15, CD45RO	CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD43, CD79a, CD3, CD7, CD4, CD8, CD30, CD15, CD45RO	-

* MALT - mucosa-associated lymphoid tissue ; EATL - enteropathy-associated T cell lymphoma

28.8. GAMOPATII MONOCLONALE

28.8.1. CRITERII DE DIAGNOSTIC IN GAMOPATIILE MONOCLONALE non-IgM

	Premalignitate cu risc scazut (1-2 % pe an)	Premalignitate cu risc crescut (>10% pe an)	Malignitate
IgG si IgA	MGUS non-IgM: toate cele 3 criterii: proteina M serica < 3 g/dL ; plasmocite din meduva <10% ; absenta insuficientei viscerale (ex: CRAB)	Mielom multiple de tip smoldering: ambele criterii: proteina M serica (IgG sau IgA) > 3 g/dL si / sau plasmocite din maduva > 10% ; absenta insuficientei viscerale	Mielom multiplu: toate cele 3 criterii: plasmocite > 10% ; prezenta proteinei M in ser si / sau urina, cu exceptia mieloamelor non-secretante); simptomatologia insuficientei viscerale (hipercalcemie -

			calciu seric < 11.5 mg/dl ; insuficeinta renala - creatinina serica >2 mg/dL sau clearance <40 mL/min; anemie normocroma normocitara cu hemoglobina > 2 g/dL dar <10 g/dL; leziuni litice osoase sau osteopenie)
Lanturi usoare	MGUS cu lanturi usoare: toate criteriile: FLC<0.26 sau > 1.65; absenta expresiei de Ig lanturi grele la imunofixare; plasmocite din maduva <10%; absenta insuficientei viscerale	Proteinurie Bence Jones idiopatica: toate criteriile: proteina monoclonala urinara sau electroforeza proteinelor urinare > 500 mg/zi; absenta expresiei de lanturi grele Ig la imunofixare; absenta insuficientei viscerale	Mielom multiplu cu lanturi usoare: acelasi criterii ca la mielom multiplu clasic cu exceptia expresiei lanturilor grele Ig la imunofixare

* MGUS - gamopatie monoclonala de semnificatie nedeterminata / FLC - quantitative light chain assay

28.8.2. SUBTIPURI MOLECULARE DE MIELOM MULTIPLU

Subtip molecular	Caracteristici moleculare	Metoda de detectie	Terapie
t(4;14)	Supraexpresia MMSET si a FGFR3	FISH	Inhibitori de proteazomi, inhibitori de MMSET, inhibitori de FGFR3 si inhibitori de MEK
t(14;16), t(14;20)	Supraexpresia MAF si a MAFB	FISH	Inhibitori de MEK
Risc crescut ISS/FISH	Combinatia de t(4;14) sau t(14;16)/t(14;20), del(17p) cu gain(1q)	FISH / SSCP	Cresterea dozelor terapeutice, trialuri clinice

Mutatia BRAF V600E	-	SSCP sau secventiere Sanger	Inhibitori de BRAF
Profil genetic nefavorabil	-	NGS	Inhibitori de AURKA
Alte categorii		FISH	Terapie multimodala

* SSCP - single strand conformation polymorphism / AURKA - Aurora A si Aurora B kinaze

28.8.3. CRITERII DE DIAGNOSTIC DIFERENTIAL PENTRU MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

Diagnostic	Caracteristici
Macroglobulenemia Waldenstrom	Gamopatie IgM cu peste 10% infiltrat limfoplasmocitar in maduva di caracteristici imunofenotipice (IgM+, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) ce exclud LLC si limfomul cu celule de manta
MGUS IgM	Nivel seric de proteina monoclonala IgM < 3g/dL, infiltrat limfoplasmocitar in maduva < 10% , fara prezenta anemiei / hipervascozitatii / limfadenopatiei sau a hepatoplenogemaliei
Macroglobulinemia Waldenstrom indolenta	Nivel proteina serica IgM >3 mg/dL, infiltrat limfoplasmocitar in maduva > 10%, fara semne de insuficienta viscerală

28.9. SINDROAME MIELODISPLAZICE

28.9.1. SCORUL IPSS (INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM)

	0	0.5	1	1.5	2
Blati medulari, %	< 5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Cariotip	favorabil	intermediar	nefavorabil		
Citopenie	0 / 1	2 / 3	-	-	-

* Cariotip favorabil: normal, -y, del(5q), del(20q)

Cariotip nefavorabil: > 3 anomalii cromozomiale (cariotip complex) sau anomalii ale cromozomului 7

Cariotip intermediar: orice alta anomalie

28.9.2. CORELATII INTRE SCORUL IPSS SI EVOLUTIA CLINICA IN SMD

Grupul de risc	Scor total	Supravietuirea medie	Durata de timp pana cand 25 % dintre cazuri evolueaza spre LAM
Scazut	0	5.7 ani	9.4 ani
Intermediar 1	0.5 - 1	3.5 ani	3.3 ani
Intermediar 2	1.5 - 2	1.2 ani	1.1 ani
Ridicat	> 2.5	0.4 ani	0.2 ani

28.9.2. SCORUL WPSS (WHO PROGNOSTIC BASE CORING SYSTEM)

Caracteristici	0	1	2	3
Clasificare WHO	RA, RARS, Sindrom 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Citogenetica	favorabil	intermediar	nefavorabil	-
Necesitate transfuzii sangvine	nu	da	-	-

* RA - anemie refractara; RARS - anemie refractara cu sideroblasti inelari; RCMD - citopenie refractara cu displazie multiliniara; RCMD-RS - citopenie refractara cu displazie multiliniara si sideroblasti inelati; RAEB - anemie refractara cu exces de blasti

Bibliografie

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013; 381(9881):1943-55.
2. Döhner H, Gaidzik VI. Impact of genetic features on treatment decisions in AML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011:36-42.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2013; 88(9):803-16.
4. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. Cancer Genet. 2013; 206(3):49-62.
5. Bench AJ. The role of molecular genetic analysis within the diagnostic haematology laboratory. Int J Lab Hematol. 2012; 34(1):21-34.
6. Morgan GJ¹, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012:342-9.
7. Mikhael JR¹, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4):360-76.

8. Merlini G¹, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:595-603.
9. Beris P, Georgiou G. Overview of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2012; 49(4):287-94.
10. Otrrock ZK, Tiu RV, Maciejewski JP, Sekeres MA. The need for additional genetic markers for myelodysplastic syndrome stratification: what does the future hold for prognostication? *Expert Rev Hematol*. 2013; 6(1):59-68.