

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
TÎRGU-MUREȘ**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DISCIPLINA MEDICALĂ 1**

ÎNDRUMĂTOR

**PENTRU STAGII CLINICE DE MEDICINĂ
INTERNĂ - HEMATOLOGIE**

AUTORI:

Prof. dr. OLTEAN GALAFTEON

Asist. univ. Dr. Cândeș Marcela
Asist. univ. Dr. Demian Smaranda
Asist. univ. Dr. Macarie Ioan
Asist. Univ. Dr. Petra Dorina



**UNIVERSITY PRESS
TÂRGU-MUREȘ
2017**

CUPRINS

I. DATE GENERALE DESPRE ȚESUTUL SANGUIN (G. Oltean)	5
1. Sângele ca țesut	5
2. Hematopoieza normală	5
II. DATE DE SEMIOLOGIE CU ROL ÎN DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR HEMATOLOGICE	9
A. ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI HEMATOLOGIC	9
1. Rolul anamnezei la pacientul hematologic (G. Oltean)	9
2. Rolul examenului clinic în orientarea diagnostică (Dorina Petra)	10
2.1. Date reieșite din examenul fizic pe aparate/sisteme	10
2.2. Prezența anemiei, palorii, icterului, cianozei, faciesului pletoric	12
2.3. Prezența adenopatiilor	13
2.4. Prezența splenomegaliei	15
2.5. Prezența unor leziuni hemoragice	17
2.6. Prezența unor manifestări neurologice	17
2.7. Prezența unui sindrom febril	18
2.8. Prezența unor modificări țesutare	19
B. INVESTIGAREA PARACLINICĂ A PACIENTULUI HEMATOLOGIC (G. Oltean)	19
1. Hemograma și frotiul de sânge periferic	19
2. Examenul măduvei osoase	21
3. Examinări morfologice	22
4. Examinări imunofenotipice și imunohistochimice	22
5. Examinări enzimatică și citochimice	23
6. Examinări citogenetice	23
7. Examinări de citogenetică/biologie moleculară	23
8. Investigarea hemostazei și fibrinolizei	24
9. Examinări imunologice	25
10. Examinări imagistice	25
11. Examinări biochimice de rutină și țintite	25
III. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PRINCIPALELOR AFECȚIUNI HEMATOLOGICE	27
1. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎNTR-UN SINDROM ANEMIC	27
1.1. Anemia aplastică și pancitopeniile (Smaranda Demian)	29
1.2. Anemiile megaloblastice (Dorina Petra)	31
1.3. Anemiile hipocrome (Dorina Petra)	32
1.4. Anemiile hemolitice (Smaranda Demian)	36
2. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LEUCEMIILE ACUTE ȘI SINDROAMELE MIELODISPLAZICE (I. Macarie)	38
2.1. Leuce miile acute	38
2.2. Sindroamele mielodisplazice	43
3. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE	45
3.1. Leucemia mieloidă cronică (I. Macarie)	45
3.2. Policitemia vera și poliglobuliile (I. Macarie)	47
3.3. Trombocitemia esențială și trombocitozele (G. Oltean)	49
3.4. Mielofibroza idiopatică (G. Oltean)	50
4. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LEUCEMIILE LIMFOIDE CRONICE (Marcela Căndea)	52
4.1. Leucemia limfocitară cronică	52
4.2. Leucemia prolimfocitară cronică	54
4.3. Leucemia cu celule păroase (“hairy”)	55

5. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LIMFOAMELE MALIGNE (<i>G. Oltean</i>)	56
5.1. Limfomul Hodgkin	56
5.2. Limfoamele non-Hodgkin	59
6. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN GAMAPATIILE MONOCLONALE (<i>Marcela Cârdea</i>)	62
6.1. Mielomul multiplu	62
6.2. Macroglobulinemia Waldenstrom	65
7. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN SINDROAMELE HEMORAGIPARE (<i>G. Oltean</i>)	66
7.1. Sindroame purpurice vasculare	66
7.2. Sindroame purpurice trombocitare	67
7.3. Sindroame hemoragice în coagulopatii	69
7.4. Sindroame hemoragice prin tulburări ale fibrinolizei	72
8. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN TROMBOFILII ȘI STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE (<i>G. Oltean</i>)	73
8.1. Tromboza arterială	73
8.2. Tromboza venoasă	73
8.3. Trombofilia	73
IV. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL URGENȚELOR HEMATOLOGICE (<i>Smaranda Demian</i>)	75
1. Hiperuricemia și sindromul de liză tumorală	75
2. Hiperleucocitoza și leucostaza	76
3. Neutropenia febrilă și șocul septic	77
4. Sindromul de hipervâscozitate	79
5. Hipercalcemia	80
6. Sindromul compresiv medular – parapareză	81
7. Sindromul de compresie mediastinală	82
8. Extravazarea citostaticelelor	82
9. Crizele hemolitice	83
V. MIJLOACE ȘI MODALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN BOLILE HEMATOLOGICE	85
1. Chimioterapia citostatică (<i>Smaranda Demian</i>)	85
2. Radioterapia în boli hematologice (<i>Smaranda Demian</i>)	90
3. Imunoterapia și terapiile țintite (<i>Marcela Cârdea</i>)	92
4. Factorii de creștere în boli hematologice (<i>Marcela Cârdea</i>)	93
5. Alte mijloace terapeutice (<i>Marcela Cârdea</i>)	94
6. Evaluarea remisiunii de boală (<i>Marcela Cârdea</i>)	95
7. Evaluarea statusului de performanță și a suprafeței corporale (<i>Marcela Cârdea</i>)	95
8. Scala WHO pentru toxicitatea hematologică (<i>Marcela Cârdea</i>)	96
VI. TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE (<i>I. Macarie</i>)	97
1. Aspecte generale	97
2. Transplantul alogenic de celule stem	98
3. Transplantul autolog de celule stem	99
4. Complicațiile transplantului de celule stem	99
VII. TRANSFUZIA DE SÂNGE (<i>I. Macarie</i>)	103
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	107

I. DATE GENERALE ASUPRA ȚESUTULUI SANGUIN

1. SÂNGELE CA ȚESUT

- **Țesutul sanguin** este un țesut mezenchimal, format dintr-o componentă celulară și dintr-o componentă de substanță fundamentală;
- Are un **compartiment tisular, central**, alcătuit din organele hematopoietice și un **compartiment periferic** alcătuit din sânge. Între cele două compartimente există o circulație permanentă, ceea ce asigură unitatea funcțională a țesutului sanguin.
- Este un țesut complex, cu o **componentă celulară** (elementele figurate sanguine, mature și funcționale; exprimată prin hematocrit, limite normale: 35-50%) și una **lichidiană** (plasma);
- **Seria eritrocitară** este reprezentată de eritrocite și reticulocite. Valorile normale ale hemoglobinei (Hb): 13-17g/100 ml la bărbat și 12-15g/100 ml la femeie; valorile normale ale hematocritului (Ht): 40-54% la bărbat, 37-45% la femeie; procentul reticulocitelor: 1-1,5%.
- **Seria leucocitară: polimorfonucleare (PMN)** cu granulații specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile); **nesegmentate sau PMN tinere; monocite; limfocite.**
- **Valorile normale ale leucocitelor** sunt de 4000-10000/mm³; din acestea, 55-70% (2000-7500/mm³) sunt PMN neutrofile, 1-3% (40-300/mm³) nesegmentate, 1-4% (40-400/mm³) eozinofile, 0,15-1% (15-100/mm³) bazofile, 4-8% (200-800/mm³) monocite, 25-45% (1500-4000/mm³) limfocite.
- **Seria megacariocitară:** trombocitele sau plăcuțele sanguine; valori normale: 150000-450000/mm³.

2. HEMATOPOIEZA NORMALĂ

- Organele hematopoietice sunt reprezentate de **măduva osoasă** pentru structurile eritromieloice și megacariocitare și **organele limfoide** (timusul, splina, ganglionii limfatici și țesutul limfatic din amigdale, nodulii Peyer, cel subendotelial și subepitelial) pentru celulele limfatice.
- **Măduva osoasă** este sediul principal de formare a elementelor sanguine: hematii, granulocite, monocite, trombocite și limfocite neangajate. Raportul între țesutul granulopoietic și cel eritropoietic este de 3:1).
- La nivelul măduvei osoase se află celulele stem hematopoietice (**CSH**) din care vor lua naștere (fig.nr.1) două **CS orientate**, una **înspre seria mieloidă** (din care vor rezulta eritrocitele, granulocitele neutrofile, eozinofile și bazofile, monocitele și trombocitele), alta **înspre seria limfoidă** (dând naștere diferitelor tipuri de limfocite).
- Orientarea înspre una sau cealaltă din linii este determinată de **micromediul medular local** și de **stimuli de diferențiere**;
- **Măduva osoasă are trei funcții importante: de proliferare, de diferențiere și cea de diabază** (de trecere în sinusoidale medulare și în circulație doar a elementelor celulare funcțional competente și normale morfologic).
- **Maturarea:** la nivel celular - condensare cromatiniană și dispariție a nucleolilor (diminuare de ADN); la nivel citoplasmatic - dispariția bazofiliei (scădere de ARN) și apariția de diverși produși de sinteză: Hb pentru linia eritroblastică, diverse enzime pentru linia granulocitară; există un sincronism de maturare nucleu-citoplasmatic.
- **Hematopoieza medulară este independentă și autoîntreținută. CSP au capacitate de autoregenerare** și de menținere constantă a ponderii lor.
- Între celulele stem pluripotente și celulele blastice cap de serie se interpun **celule progenitoare de linie (unipotente)** cu capacitate redusă de autoreplicare, dar cu activitate proliferativă puternică.
- **Pe linie eritroblastică** se disting, succesiv, următoarele tipuri de celule: *proeritroblast, eritroblast (Ebl) bazofil, Ebl policromatofil, Ebl acidofil, reticulocit și eritrocit matur.*

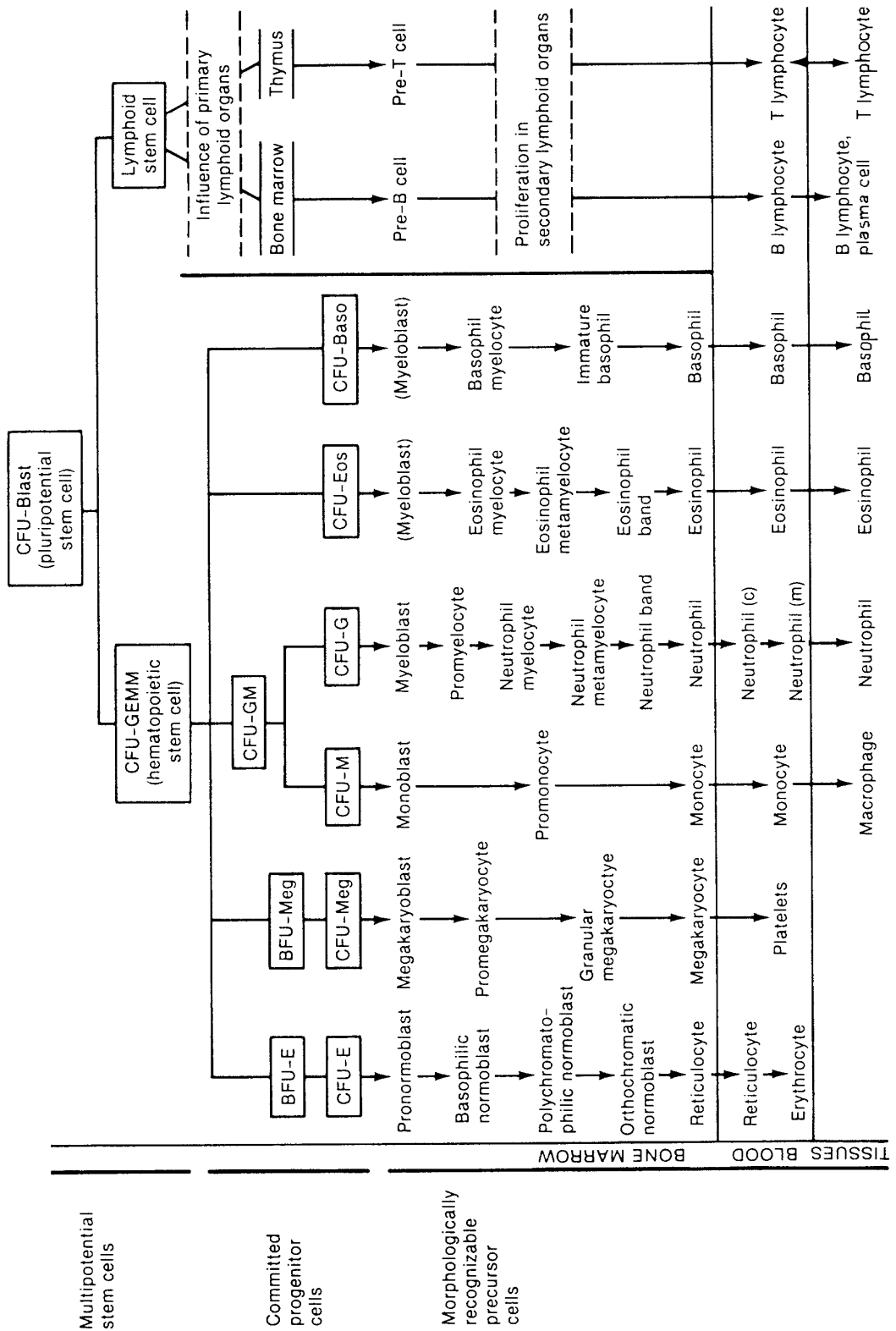


Fig. nr.1. Schema hematopoeizei normale

- **Hb-sinteza**, debutată în perioada de proeritroblast și continuată până în etapa de reticulocit se oprește obligatoriu la o concentrație corpusculară de 37%. În reglarea eritropoiezei rolul esențial revine eritropoietinei.
- **Pe linie granulocitară**, stadiile succesive de maturare sunt reprezentate de: *mieloblast, promielocit, mielocit, metamielocit, granulocite mature nesegmentate sau segmentate*.
- **Seria monocitară** cuprinde ca stadii: *monoblastul, promonocitul și monocitul* adult (circulă în sânge doar câteva ore, apoi trece în țesuturi ca macrofag).
- **Seria megacariocitară** are ca secvențe: *megacarioblastul, megacariocitul granular, megacariocitul trombocitogen și trombocitul (plăcuța sanguină)*. Reglarea megacariocitopoiezei se face sub acțiunea trombopoietinei, în funcție de cantitatea trombocitelor circulante.
- **Dezvoltarea limfocitelor (Ly)** se face dintr-o CS limfoidă sub influența unor factori locali de mediu, în afara oricăror contribuții antigenice. Cele două organe limfatice centrale implicate în formarea de limfocite sunt **timusul** (pentru LyT) și **măduva osoasă** (pentru Ly B).
- **LyB se dezvoltă la nivelul măduvei osoase**. Exprimarea unei imunoglobuline (**Ig**) pe suprafața limfocitelor este crucială pentru funcția lor. Diferențierea finală a LyB are loc în organele limfatice periferice (de ex. în zonele corticale din ganglionii limfatici și pulpa roșie splenică), **în prezența antigenelor**, iar dependent de acestea ia naștere o populație funcțional heterogenă de LyB.
- Viața LyB este caracterizată de circulația din țesuturi în sânge și apoi înapoi în țesuturi. În cele din urmă, LyB se diferențiază în **plasmocite** care sunt capabile să sintetizeze anticorpi (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE).
- **La nivelul timusului**, celulele progenitoare antigeno-reactive, migrează din măduva osoasă, sub influența mediului epitelial timic, suferă transformarea morfologică și funcțională în **limfocit T**; în timus are loc "instruirea finală" a Ly, acesta dobândind imunocompetență celulară. Are pe suprafața receptorul limfocitului T (TCR), acesta putând fi **de tip aβ sau γδ**.
- În cea mai mare parte, dezvoltarea LyT are loc în timus, dar maturarea finală, în care apar LyT citotoxice sau LyT helper, are loc în sângele periferic.
- LyT migrează în sistemul limfatic periferic, în zonele timodependente (zonele paracorticale ale ganglionilor limfatici, pulpa albă a splinei) și în sânge (unde 80-85% din limfocite sunt LyT). În prezența antigenelor, aceste LyT periferice devin celule efectoare și se diferențiază (în urma acestei "educații" imunologice) spre mai multe subpopulații celulare:
 - **LyT reglatoare ale răspunsului imun**: LyT helper sau LyT supresor (raportul Th/Ts = 1,5-2).
 - **LyT citotoxice sau efectoare**: secretă limfokine și asigură răspunsul imun celular (de reacția de hipersensibilitate întârziată, de fenomenul de respingere a grefei sau de reacția grefă-antigazdă).
 - o parte din LyT devin "**purtătoare de memorie**" imunologică, iar altele intră în stadiul G_0 și recirculă prelungit.
- În cursul maturării limfoide apare și o a treia populație limfocitară (**limfocite tip NK = "natural killer"**), fără markeri de LyT sau de LyB și dotate cu proprietăți citotoxice. Celulele NK lizează celulele tumorale sau cele infectate viral; citotoxicitatea lor directă nu este mediată de anticorpi sau complement, este controlată genetic, iar disfuncții ale celulelor NK joacă un important rol în declanșarea cancerogenezei. Celulele NK conțin granulații de dimensiuni mari fiind denumite și "limfocite cu granulații mari" ("large granular lymphocytes").
- **În cursul limfopoiezei, secvențele celulare sunt: limfoblast, prolimfocit, limfocit adult**; în urma maturării limfocitului B, acesta se transformă în **plasmocit**, celula efectoare care secretă anticorpi (imunoglobuline).

II. DATE DE SEMIOLOGIE CU ROL ÎN DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR HEMATOLOGICE

A. ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI HEMATOLOGIC

1. ROLUL ANAMNEZEI LA PACIENTUL HEMATOLOGIC

Antecedente heredo-colaterale

- Istoricul familial este important în contextul unor boli ereditare: anemii hemolitice intraeritrocitare; afecțiuni hemoragice (teleangiectazie ereditară, trombopatii, hemofilie, boală von Willebrand, alte coagulopatii).
- În contextul aglomerării neoplazice familiale: leucemii, limfoame maligne, alte neoplazii.
- Existența unor deficite imune cu rol favorizant în apariția de leucemii, limfoame.
- Relatarea existenței unor simptome/condiții (sugestive pentru o posibilă boală hematologică ereditară): anemie, icter, litiază biliară, splenectomie.

Antecedente personale fiziologice și patologice

- La femei: cicluri menstruale abundente (anemii feriprive, coagulopatii); infertilitate, repetate avorturi spontane (trombofilie);
- Hemoragii postextracționale (la sexul masculin): hemofilie;
- Infecții repetate – expresie de deficit imun – leucemie limfatică cronică, limfoame maligne, mielom multiplu, sindroame de imunodeficiență.
- Infecții cu risc aparte: infecția cu HIV (pentru dezvoltarea de limfoame, mai ales cerebrale); mononucleoza infecțioasă – cu VEB (pentru limfom Hodgkin); infecția cu virusul hepatitic C (pentru limfoame splenice) sau cu *Helicobacter pylori* (pentru limfoame gastrice).
- Antecedente transfuzionale: donator de sânge (anemie feriprivă); purpură posttransfuzională.
- Călătorii în zone de risc (malaria, infecții cu HIV sau alte virusuri/germeni); călătorii și rezidență la altitudini mari (poliglobulie).

Antecedente toxice

- Profesionale: solvenți organici (lacuri, vopsele), benzen, insecticide, radiații ionizante, metale grele, detergenți (risc de leucemii acute și cronice, limfoame, anemie aplastică).
- Medicamente: *antiinflamatoare* (piramidon – agranulocitoză; aspirină – accentuare deficite plachetare, risc de hemoragie digestivă și anemie hipocromă); *antibiotice* (cloramfenicol, sulfamide – aplazie medulară, mielodisplazii, leucemii acute; penicilină – anemie hemolitică); *citostatice și imunosupresoare* – limfoame, leucemii, aplazie medulară); *anticoagulante* – manifestări hemoragice); *chinidina și medicamente oxidante* (anemie hemolitică).
- Alcoolism : anemii carentiale, trombopatii, eritroblastopenii.
- Fumat: poliglobulie secundară.

Date legate de simptomele de prezentare la medic

- Simptome nespecifice, de ordin general: fatigabilitate, febră-subfebrilități, scădere în greutate, transpirații, astenie (limfoame, leucemii, mielom multiplu, anemii).
- Simptome în legătură cu o anemie: reducerea capacității de efort, dispnee, agravarea unei angine pectorale, edeme gambiere.
- Simptome legate de o neutropenie: ulcerații orale, infecții cutanate, sepsis.
- Probleme hemostatice: echimoze (de regulă, expresia unei afectări vasculare), episoade de sângerare, erupții cutanate; de aflat dacă urmează tratament cu aspirină sau anticoagulante.
- Posibilă afectare a imunității: infecții orofaringiene, zona zoster.
- Acuze specifice: disfagie (anemie feriprivă), dureri cavitatea bucală (glosita din anemia Biermer sau anemia feriprivă, ulcerații în agranulocitoză), prurit cutanat (limfom Hodgkin, policitemia vera), dureri osoase și/sau articulare (leucemii, mielom multiplu); diplopie (leucemii acute, limfoame) sau tulburări de vedere (hemoragii și/sau exudate retiniene în leucemii, boala Waldenstrom, mielom multiplu); stări de confuzie, amețeli, comă (anemii severe, poliglobulie, hipervâscozitate, meningită blastică, hemoragii cerebrale).

2. ROLUL EXAMENULUI CLINIC ÎN ORIENTAREA DIAGNOSTICĂ

2.1. DATE REIEȘITE DIN EXAMENUL FIZIC PE APARATE/SISTEME

Examenul general

- scădere ponderală, febră, paloare (anemie), rubeoză (poliglobulii), icter, cianoză, pigmentații anormale, erupții cutanate (trombocitopenie), echimoze/sufuziuni (coagulopatii).

Aparatul respirator

- dispnee: anemii, leucemii, policitemia vera, limfoame;
- tuse: limfoame, leucemie limfatică cronică, leucemie acută;
- epistaxis: anemie aplastică, leucemie acută, trombocitemie esențială, boala von Willebrand;
- hemoptizie: trombocitemie esențială, coagulare intravasculară diseminată (CID);
- disfonie prin compresie mediastinală sau leziuni tumorale: leucemia acută, limfoame
- pleurezie: leucemie acută, limfom non-Hodgkin, boala Schonlein-Henoch.

Aparatul cardiovascular:

- palpitații: anemie, leucemie acută, policitemia vera, trombocitemie esențială;
- tahicardie: anemie, leucemie acută;
- angina pectorală/infarct miocardic: policitemia vera, trombocitemie esențială;
- claudicație intermitentă: policitemia vera;
- tromboflebite: trombocitemie esențială, leucemii, trombofilie;
- tromboze, embolii: siclemie, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, policitemia vera, trombocitemie esențială;
- sufluri cardiace și vasculare: anemii;
- hipertensiune arterială: policitemia vera.

Aparatul digestiv:

- glosita Hunter (limba roșie, lucioasă, aspect lăcuit asociat cu durere): anemia Biermer-Addison, rar anemia feriprivă;
- sindromul Plummer-Vinson (jenă la deglutiție): anemie feriprivă, rar anemie megaloblastică;
- stomatita angulară: anemie feriprivă;
- ulcerații bucale, gingivale și amigdalene: anemie aplastică, agranulocitoză, leucemii acute;
- gingivoragii: anemie aplastică, leucemie acută, trombocitopenie;
- glande salivare tumefiate: leucemie acută; leucemie limfocitară cronică;
- amigdale hipertrofice: leucemie limfatică cronică, limfom non-Hodgkin;
- hemoragii digestive: leucemie acută, trombocitemie esențială, trombocitopenii severe, teleangiectazie ereditară, hemofilie, boala von Willebrand, CID;
- grețuri, vărsături: anemie megaloblastică, postchimioterapie;
- inapetență, dezgust pentru carne: anemie megaloblastică, leucemie, limfoame;
- dureri abdominale: siclemie, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică autoimună, hemoglobinurie paroxitică la frig, leucemie mieloidă cronică, policitemia vera, trombocitemie esențială (ulcer frecvent), mielofibroza primară (infarcte splenice, compresii), limfoame, boala Schonlein-Henoch;
- hepatomegalie: anemie hemolitică, leucemie mieloidă cronică, mielofibroză primară, limfoame;
- splenomegalie: anemie hemolitică, leucemie mieloidă cronică, policitemia vera, trombocitemie esențială, mielofibroza primară, leucemie limfatică cronică, limfoame.

Aparatul genito-urinar:

- colică renală: siclemie, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, leucemie mieloidă cronică, policitemia vera/mielofibroza primară (secundar hiperuricemiei - litiază renală), mielom multiplu;
- insuficiență renală: hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie hemolitică autoimună, hemoglobinurie paroxitică la frig, mielom multiplu, CID;

- hematurie: leucemie acută, trombocitemie esențială, boala Schonlein-Henoch, purpură trombotică trombocitopenică, hemofilie;
- menoragii: anemie aplastică, anemie feriprivă, leucemie acută, trombocitemie esențială, CID;
- amenoree: leucemie granulocitară cronică, postchimioterapie;
- priapism (leucemia mieloidă cronică)
- tumori testiculare (limfoame, leucemii).

Tegumente și mucoase:

- paloare muco-tegumentară: anemii, leucemie acută, leucemie mieloidă cronică, mielofibroza primară, leucemie limfatică cronică;
- icter: anemie hemolitică, leucemie limfatică cronică, limfom Hodgkin;
- cianoză: anemie hemolitică autoimună puseu acut;
- peteșii, purpură: anemie aplastică, leucemie acută, boala Schonlein-Henoch, trombocitemia imună, purpură trombotică trombocitopenică, CID;
- hematoame: hemofilie, boala von Willebrand;
- macule, papule: leucemie acută, postchimioterapie;
- tumori cutanate: leucemie acută, leucemie mieloidă cronică, micozis fungoid, mielom multiplu;
- păr friabil și subțire: anemie megaloblastică, anemie feriprivă, postchimioterapie;
- piele uscată, cu descuamație fină: anemie feriprivă;
- unghii moi, friabile, striate, koilonichia : anemie feriprivă;
- facies pletoric: policitemia vera;
- fenomene Raynaud: hemoglobinurie paroxitică la frig;
- edem în pelerină: compresii mediastinale din limfoame;
- prurit cutanat și leziuni de grataj: limfoame (Hodgkin, Mycosis fungoid), policitemia vera;
- eritrodermie generalizată: micozisul fungoid (sdr. Sezary);
- ectaziile vasculare de culoare roșie-purpurie sau violacee: boala Rendu-Osler.
- herpes zoster: leucemie limfatică cronică, limfoame, stări de imunodeficiență;

Sistemul ganglionar:

- adenopatii periferice: leucemie limfatică cronică, limfoame, macroglobulinemia Waldenström etc.

Sistemul osteoarticular:

- dureri osoase: leucemie acută, mielom multiplu, limfoame, boala Schonlein-Henoch, tratament cu factori de creștere;
- fracturi osoase: mielom multiplu; mai rar: limfoame, boala Gaucher, osteoporoză;
- deformări și tumori osoase: plasmocitom, mielom multiplu;
- hipotrofie pondero-staturală: talasemie;
- deformări craniene, prognatism dental: anemie hemolitică congenitale;
- facies mongoloid: talasemie;
- osteoporoză: siclemie;
- dureri articulare: artrita gutoasă (mielofibroza primară, policitemia vera), hemofilie (hemartroze, artropatia hemofilică deformantă sechelară).

Sistemul muscular:

- mialgii: talasemie, hemoglobinurie paroxitică la frig;
- formațiuni musculare: hemofilie/ boala von Willebrand (hematoame musculare).

Sistemul nervos:

- tulburări de sensibilitate, de coordonare a mișcărilor și motorii: anemie megaloblastică;
- somnolență, obnubilare, dezorientare temporo-spațială (sindrom de hipervâscozitate): mielom multiplu, policitemia vera;
- demență: anemie megaloblastică;
- cefalee: policitemia vera, anemie severă, mielom multiplu;
- convulsii: talasemie, purpură trombotică trombocitopenică;
- sindrom de iritație meningiană: leucemie acută–meningita blastică, hemoragie subarahnoidiană;

- pareze/paralizii: leucemie acută, leucemie mieloidă cronică, mielom multiplu;
- nevralgii: leucemie mieloidă cronică, mielom multiplu;
- compresii medulare: mielom multiplu, limfoame;
- crize epileptice: leucemie acută, purpură trombotică trombocitopenică;
- tulburări vizuale: policitemia vera, mielom multiplu, boala Waldenstrom;
- acufene: anemie;
- comă: purpură trombotică trombocitopenică, CID;
- hemoragi cerebrale: leucemie acută, boala Schonlein-Henoch, purpură trombotică trombocitopenică;
- hemoragii retiniene: anemie aplastică, leucemie mieloidă cronică.

Sistemul psihic:

- randament intelectual redus: anemie hemolitică, neoplazii;
- tulburări de atenție: talasemie, anemie megaloblastică;
- halucinații: policitemia vera, anemie megaloblastică;
- agitație: anemie megaloblastică;
- stări depresive, maniacale, paranoide: anemie megaloblastică;

Sistemul endocrin:

- tiroidită: leucemie limfatică cronică;
- hipotiroidie: postradioterapie la nivel cervical, anemie;
- insuficiență corticosuprarenală: CID;
- tulburări sexuale (afectarea libidoului, potenței, fertilității): anemii, leucemii, post-chimioterapie.

2.2. PREZENȚA ANEMIEI, PALORII, ICTERULUI, CIANOZEI, FACIESULUI PLETORIC

Anemie

Pierderea de sânge, eritropoieza deficitară și hemoliza excesivă sunt trei mecanisme de bază care produc anemie. Simptomele și semnele clinice comune tuturor anemiilor sunt următoarele:

- paloarea tegumentelor și mucoaselor;
- tulburări cardiovasculare: palpitații, dureri precordiale, tahicardie, hipotensiune, sufluri cardiace și vasculare;
- tulburări respiratorii: dispnee de efort;
- tulburări nervoase: astenie, cefalee, amețeli, vedere încețoșată, vertij, acufene, parestezii;
- tulburări digestive: scăderea apetitului până la inapetență, balonare.

Paloare

- paloare albă, aspect de "porțelan": anemie feriprivă;
- paloare alb – verzuie: cloroza tinerelor fete din anemia feriprivă;
- paloare galben murdară, tentă teroasă: anemie hemolitică;
- paloare cu nuanță gălbuie/galben pai: anemie megaloblastică, anemie aplastică;
- paloare lividă, cadaverică: leucemii acute, neoplazii;
- paloare "cafea cu lapte": endocardita bacteriană, insuficiență renală;
- paloare "albă ca varul": anemie posthemoragie acută;
- paloare cenușie: hemocromatoză.

Icter

Icterul reprezintă colorația galbenă a pielii, sclerelor și a altor țesuturi datorită excesului de bilirubină circulantă. După nuanța tegumentului icterele pot fi:

- icter flavinic – galben dechis – apare în icterele hemolitice:
 - cauze eritrocitare: microsferocitoză, talasemie, siclemie;
 - cauze extraeritrocitare: transfuzii cu sânge incompatibil.
- icter verdinic – galben verzui – apare în icterele mecanice și icterele hepato-celulare

- (limfoame, complicații infecțioase, etc.);
- icter rubinic – galben roșiatic – apare în icterele febrile;
- icter melanic/icter negru – galben melanic - apare în cancerul de cap de pancreas.

Cianoză

Cianoza reprezintă colorația albastru-vineție a tegumentelor și mucoaselor, este mai evidentă în zonele cu circulație capilară bogată. Clinic se poate clasifica în: cianoza adevărată, colorația cianotică și pseudocianoza.

- Cianoza adevărată se poate clasifica în:
 - cianoza centrală: obstrucții/compresii ale cailor aeriene superioare prin tumori (limfoame), hematoame (hemofilie);
 - cianoza periferică: compresii pe marile trunchiuri venoase (limfoame, leucemii), tromboflebite (complicații în policitemia vera, trombocitemia esențială), insuficiență cardiacă;
 - cianoza prin modificări de compoziție a sângelui: policitemia vera, anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece.
- Colorația cianotică: prezența în sânge a compușilor Hb-inici anormali și anume met-Hb (nitriți, fenacetină, sulfonamide etc) și sulf-Hb.
- Pseudocianozele: colorație albăstruie a tegumentelor datorită depunerii de substanțe străine (săruri de argint și aur etc).

Facies pletoric:

- cianoza roșie a tegumentelor și mucoaselor;
- accentuată la nivelul tegumentului expus la variațiile de temperatură;
- caracteristică în policitemia vera;
- apare datorită cantități crescute de oxihemoglobină și hemoglobină redusă;
- diagnostic diferențial cu facies pletoric al alcoolicilor și hipertensivilor.

2.3. PREZENȚA ADENOPATIILOR: SEMNIFICAȚIE, DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Ganglionii sunt organe limfoide; modificările anormale de dimensiune, consistență și număr caracterizează adenopatiile. La examenul clinic la orice adenopatie se apreciază: localizarea, numărul, dimensiunea, consistența, sensibilitatea, fixarea de planurile adiacente și aspectul tegumentului. Ganglionul limfatic normal este mic cu dimensiuni de la sub 1 cm până la 1,5 cm, elastic, margini regulate, nedureros la palpare, mobil, neaderent la planurile profunde, superficiale și între ei. Limfadenopatia poate fi:

- superficială (descoperită prin inspecție și palpare) și/sau profundă (descoperită prin explorări paraclinice);
- localizată (un teritoriu afectat) sau generalizată (două sau mai multe teritorii afectate);
- primară sau secundară unei afecțiuni;
- acută sau cronică.

Tabel nr.1. Diagnosticul diferențial al adenopatiilor

Cauzele adenopatiei	Localizare și caracteristici	Alte informații
Leucemie acută	- submandibulare, "reactive" , dureroase; - medii, generalizate, localizați superficial (cervical, axilar, inghinal), rar profunde; - mai frecvent în leucemia acută limfoblastică.	- prezența celor 3 sindroame: anemic, hemoragic și infecțios; - frotiu periferic: hiatus leucemic; - >20% blaști în sânge periferic sau MO.
Leucemie limfatică cronică	- generalizată și simetrică; - mărime variabilă, consistență "de organ" , mobili, neaderenți și nedureroși.	- limfocitoză absolută în sângele periferic, >30% limfocite în MO, de tip monoclonal.

Limfom Hodgkin	- localizați cel mai frecvent laterocervical, supraclavicular și axilar; - dimensiuni variabile, nedureroși, consistență variabilă de la normal → fermă, neaderenți la planurile adiacente; - pot forma conglomerate, progresează ordonat prin contiguitate de la o arie ganglionară la alta.	- examen histopatologic al biopsiei ganglionare.
Limfom non-Hodgkin	- debut cu afectarea mai multor ganglioni periferici (cervicală, axilară, inghinală, mezenterică etc); - extensie impredictibilă, nu prin contiguitate; - mărime variabilă, nedureroase, ferme, aderente, pot forma conglomerate.	- examen histopatologic; - anamneză, examen clinic și laborator.
Metastaze	- localizare în funcție de neoplasm; - frecvent asimetrică, dure, cartilaginoase/lemnoase, nedureroase, aderente de planurile adiacente.	- examen histopatologic; - tablou clinic și paraclinic.
Bacteriană	- frecvent asimetrică, dureroasă spontan/la palpare, aderentă de planuri adiacente; - se poate observa poarta de intrare și limfangita.	- context clinic; - examen bacteriologic; - dispare după tratament corect.
Tuberculoză	- frecvent latero-cervical și axilar; - ușor dureroși, cresc progresiv în dimensiuni, consistență fermă → cazeificare și lichefiere → fistulizare → cicatrici stelate, aderenți la planurile adiacente, pot forma conglomerate.	- context clinic; - examen histopatologic; - Quantiferon TB Gold.
Sifilis	- regională, frecvent inghinală – sifilis primar; - generalizată – sifilis secundar; - mici, fermi, ușor dureroși, mobili.	- anamneză, simptome clinice; - VDRL, TPHA pozitive.
HIV	- poliadenopatie generalizată persistentă; - dimensiuni variabile, simetrică, nedureroasă și neaderentă.	- simptome clinice predictive; - teste Elisa, Western Blot pozitive.
Mononucleoza infecțioasă	- generalizată, dar predomină laterocervical; - dureroși, mobili, neaderenți de planurile adiacente.	- anamneză + examen clinic; - reacția serologică Paul-Bunnell-Hängănuțiu, IgM-EBV crescută.
Lupus eritematos sistemic	- generalizată sau localizate, sunt prezente la 50% cazuri de boală activă; - mobile, nedureroase, neaderente de planurile adiacente.	- tablou clinic: manifestări cutanate, renale, articulare - Ac antinucleari, Ac anti -ADNdc
Sarcoidoză	- frecvent preauricular, occipital, submandibular, laterocervical și mediastinal; - mici, fermi, nedureroși, mobili, neaderenți de planurile adiacente.	- examen clinic și paraclinic - dozarea angiotensin-convertazei serice; - examen histopatologic, testului Kveim.

Cauzele adenopatiilor sunt multiple; modelul de clasificare **CHICAGO** este frecvent utilizat:

- **C** - Cancer: neoplazii hematologice (limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, leucemii) și metastaze (cancer de sân, rinichi, plămân etc);
- **H** – Hipersensibilitate: boala serului, medicamente, reacția grefă contra gazdă etc.;
- **I** – Infecții: virale, bacteriene, micotice, protozoare etc;
- **C** – Colagenoze: LES, poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv;
- **A** – Boli limfoproliferative atipice: granulomatoza Wegener;
- **G** – Granulomatoze: infecții cu micobacterii, histoplasmoză, silicoză etc;
- **O** – Altele.

2.4. PREZENȚA SPLENOMEGALIEI: SEMNIFICAȚIE, DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Splina este cel mai mare organ limfatic fiind alcătuită din:

- pulpa albă - funcționează ca un organ imunitar – locul producerii și maturării celulelor B și T;
- pulpa roșie - se comportă ca un organ fagocitar – recunoaște și captează hematiile îmbătrânite sau defecte, bacteriile și celulele sanguine acoperite cu anticorpi.

Evaluarea pacientului cu splenomegalie:

- **Istoric:** durere/presiune în hipocondru stâng, sațietate precoce, infecții recurente, manifestări hemoragipare, febră, scădere ponderală, transpirații etc;
- **Examen clinic:** cu bolnavul în decubit dorsal, în inspir adânc, se delimitează polul inferior prin palpate profundă bimanuală, balotare, acroșaj, sau cu bolnavul în decubit lateral drept cu genunchii flectați și brațul stâng deasupra capului. Splina în mod normal nu este palpabilă cu excepția persoanelor foarte slabe când putem palpa polul inferior. Identificarea splenomegaliei la examenul obiectiv impune teste necesare pentru confirmare: ecografie abdominală, computer tomografie, RMN, scintigrafie sau tomografie cu emisie de pozitroni.
- **Splenomegalii voluminoase:** mielofibroză, leucemia mieloidă cronică, leucemia limfocitară cronică, leucemia cu celule păroase (hairy), unele limfoame primare splenice (limfom de zonă marginală), boala Gaucher, talasemia majoră.

Tabel nr.II. Cauzele splenomegaliei

Proliferare celulară malignă	Boli mieloproliferative/limfoproliferative: leucemia limfatică cronică, leucemia granulocitară cronică, limfoame, policitemia vera, trombocitemia primară, leucemii acute Alte neoplazii: sarcom, melanom
Proliferare celulară benignă/chiste splenice	Fibroame, boli granulomatoase, chiste splenice, hemangioame
Creșterea sechestrării eritrocitelor	Anemii hemolitice cronice: talasemiile, sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară, deficit de piruvat-kinaza
Creșterea presiunii în sistemul port/vena splenică	Ciroză, tromboză vena portă/vena splenică, compresie externă vena portă/vena splenică, malformații ale vaselor
Hiperplazia splenică cu creșterea celularității limfoide și a activității macrofagice	Boli infecțioase acute: endocardita bacteriană subacută, mononucleoza infecțioasă, hepatita acută infecțioasă, etc Boli infecțioase cronice: TBC miliară, sifilis, bruceloza Boli inflamatorii: sarcoidoza, amiloidoza, lupusul eritematos sistemic
Supraîncărcare în bolile de depozitare	Amiloidoza, hemocromatoza, boala Gaucher, boala Niemann-Pick

Tabel nr. III. Diagnosticul diferențial al splenomegaliei

Tipul afecțiunii	Caracteristici	Alte informații
Leucemie mieloidă cronică	- dimensiuni variabile, uneori gigantă (până la creasta iliacă și jumătatea dreaptă a abdomenului), netedă, dură, nedureroasă, produce fenomene compresive, infarcte splenice.	- prezența cromosomului Ph1 și/sau a rearanjamentului BCR-ABL; - leucocitoză cu bazofilie, devierea la stânga a formulei leucocitare.
Leucemie limfatică cronică	- splenomegalie moderată, cu tendință la progresie; - rar produce compresia organelor și infarcte splenice.	- limfocitoză absolută în sângele periferic, >30% limfocite în MO, de tip monoclonal.
Leucemie acută	- ușoară splenomegalie - mai frecvent leucemia acută limfoblastică	- prezența celor 3 sindroame: anemic, hemoragic și infecțios; - frotiu periferic: hiatus leucemic; - >20% blaști în sânge periferic sau

		MO.
Limfom Hodgkin	- splenomegalia apare în stadiile avansate (III și IV)	- examen histopatologic al biopsiei ganglionare
Limfom nonHodgkin	- dimensiuni variabile (uneori gigantă), dură, uneori poate produce fenomene compresive; - poate fi sediu de debut (limfom splenic).	- examen histopatologic
Policitemia vera	- mărirea splinei variabilă, în ¾ din cazuri, produce fenomene compresive în unele cazuri.	- prezența a 2 criterii majore și un criteriu minor /1 criteriu major și 2 criterii minore pentru diagnostic.
Trombocitemia esențială	- splenomegalie prezentă în jumătate din cazuri; - nu este niciodată gigantă.	- prezența celor 4 criterii pentru diagnostic.
Mielofibroza primară	- voluminoasă la diagnostic, poate atinge dimensiuni gigante, dură, netedă și nedureroasă; - compresia organelor vecine, infarcte splenice.	- prezența celor 3 criterii majore și 2 dintre criteriile minore pentru diagnostic.
Chist hidatic splenic	- voluminoasă, neregulat boselată, dureroasă;	- reacția Casoni pozitivă; - explorări imagistice.
Ciroza hepatică	- ciroza alcoolică și nutrițională splenomegalie inconstantă, moderată, nedureroasă; - ciroza posthepatită, splenomegalie frecventă, nedureroasă, netedă; - se însoțește uneori de hipersplenism.	- examen clinic; - ecografie abdominală, endoscopie digestivă superioară; - analize laborator.
Tromboza de venă portă	- splenomegalie se instalează precoce, rapid, dureroasă, dispare după o hemoragie digestivă superioară;	- tablou clinic, explorări imagistice;
Sindrom Budd-Chiari	- splenomegalie mare	- tablou clinic; - explorări imagistice.
Compresie venă splenică	- splenomegalie izolată	- explorări imagistice
Tuberculoză	- splenomegalie voluminoasă	-context clinic; - examen histopatologic; - Quantiferon TB Gold.
Mononucleoza infecțioasă	-splenomegalie moderată, atinge dimensiuni maxime după 7 zile și apoi regreează în următoarele 7-10 zile, prezentă 80% cazuri.	- anamneză +examen clinic; - reacția serologică Paul-Bunnell-Hăngănuțiu, IgMEBV crescută.
Hepatite acute	-splenomegalie moderată	- tablou clinic; -explorări paraclinice.
Endocardită bacteriană subacută	- splenomegalie moderată, mai frecvent la cei cu evoluție prelungită, prezentă 30% cazuri.	- tablou clinic și paraclinic; - hemoculturi pozitive.
Septicemie cu piogeni	- splina moderat crescută, moale, sensibilă la palpare	- tablou clinic, hemoculturi pozitive
Febra tifoidă/paratifoidă	- splina moderat crescută, moale, sensibilă ușor la palpare	- tablou clinic, hemoculturi pozitive, coproculturi pozitive, reacția Widal pozitivă
Lupus eritematos sistemic	- splenomegalie moderată, întâlnită în 20% cazuri, nedureroasă	- tablou clinic: manifestări cutanate, renale, articulare; - Ac antinucleari, Ac anti –ADNdc.

2.5. PREZENȚA UNOR LEZIUNI HEMORAGICE: PETEȘII, PURPURĂ, HEMATOAME

Tulburările mecanismelor de hemostază și fibrinoliză determină apariția sindromului hemoragipar care se poate manifesta cu hemoragii: cutanate, la nivelul țesuturilor, organelor și mucoaselor. Leziunile hemoragice au următoarele caracteristici:

- Peteșii – hemoragii cutanate sau mucoase superficiale, cu diametrul cuprins între 1 și 3 mm, nu își modifică culoarea la vitropresiune.
- Purpura - hemoragie cutanată sau mucoasă, superficială, cu diametru mai mare de 3mm, rotundă, bine delimitată, nu dispăre la vitropresiune, își modifică culoarea într-un ciclu de 7-10 zile (roșu închis-violaceu-verzui-gălbui), poate să apară în pusee succesive, pot rămâne pete pigmentate brun închis (dacă se repetă frecvent).
- Echimoză: pete hemoragice superficiale mai mari, cu contur imprecis, sângele infiltrază difuz țesutul, fără să se acumuleze într-o cavitate.
- Vibices: pete hemoragice liniare, superficiale, care apar la nivelul pliurilor de flexie, prin grataj sau microtraumatisme.
- Hematoame: acumulare de sânge în țesuturi sau organe, dimensiuni variabile, imprecis delimitate, localizate superficial/profund/difuz, pot produce compresia structurilor învecinate, la nivelul țesuturilor moi se pot observa modificări de culoare a tegumentului adiacent în evoluție de la roșu închis-verzui-galben până la dispariție.

Tabel nr.IV. Caracteristicile leziunilor hemoragice.

Leziunea hemoragică	Sindroame hemoragice prin tulburarea coagulării	Sindroame hemoragice de origine vasculară	Sindroame hemoragice trombocitare	Sindroame hemoragice prin tulburări ale fibrinolizei
Peteșii	absente	prezente	prezente	prezente
Purpura	absenta	prezenta, palpabilă, însoțită de urticarie, în zone declive, simetric	prezentă, netedă, fără relief	prezentă, extinsă
Echimoze și hematoame	întinse, frecvent profunde, provocate și debutează precoce	multiple, superficiale frecvente	superficiale și multiple	echimoze violacee, întinse, contur neregulat extindere rapidă, sufuziuni "în hartă geografică"
Alte manifestări hemoragice	Hemoragii articulare, hemoragii profunde, sângerare prelungită, posttraumatism/intervenții chirurgicale	epistaxis, hemoragii gastrointestinale, hemoragii cerebrale	epistaxis, metroragie, hematurie, hemoragii gastrointestinale	hemoragii abundente din mai multe surse, la distanță: epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă, hematurie, metroragii, etc.

2.6. PREZENȚA UNOR MANIFESTĂRI NEUROLOGICE

Manifestările neurologice sunt prezente în bolile hematologice, cele mai frecvent fiind implicat sistemul nervos periferic. Aceste pot fi cauzate de afecțiunea hematologică sau de tratamentul acesteia, astfel:

- Anemia Biermer - Addison: sindrom neuro-anemic/mieloza funiculară caracterizată prin tulburări de sensibilitate, de coordonare a mișcărilor, motorii, de atenție și concentrare, agitație, depresie, halucinații auditive, tulburări afective, demență. În cazuri rare apare parapareză spastică ataxică senzorială și neuropatie optică.

- Anemia prin deficit de acid folic: convulsii, dezvoltare motorie și cognitivă întârziată, ataxie cerebelară, spasticitate, afectare vizuală și auditivă;
- Anemia feriprivă: cefalee, amețeli, scăderea capacității de concentrare, iritabilitate;
- Hemofilia A și B: leziuni la nivelul sistemului nervos periferic datorită hematoamelor musculare și hemoragiilor intraarticulare (neuropatie, paralizie) și hemoragie cerebrală;
- Leucemie acută: meningoză leucemică, hemoragii meningo-cerebrale, sindrom meningeal, pareze de tip central și epilepsie jacksoniană;
- Policitemia vera: cefalee, vertij, paretezii, tulburări vizuale, confuzie, halucinații;
- Limfom non-Hodgkin cu localizare la nivelul SNC: pareze/paralizii, tulburări de vedere și auz, cefalee, somnolență, obnubilare;
- Mielom multiplu: pareze/paraplegii, sciatalgii, nevralgii, radiculite, somnolență, obnubilare, dezorientare temporo-spațială, tulburări de vedere, diplopie;
- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă: tromboză venoasă cerebrală, hemoragii cerebrale;
- Coagulare intravasculară diseminată: tromboză și hemoragie la nivel cerebral;
- Manifestări neurologice asociate tratamentului: neuropatie periferică (vincristin, bortezomib), leucoencefalită (metotrexat), convulsii, sindroame cerebeloase, manifestări ale atrofiei corticale postradioterapie.

2.7. PREZENȚA UNUI SINDROM FEBRIL/SUBFEBRIL

- Febra se definește ca o creștere a temperaturii centrale mai mare de 38°C, dacă se situează între 37° și 38°C se etichetează subfebrilitate, iar peste 39°C - hiperpirexie. Sindrom febril se utilizează când febra se prelungește mai mult timp și este însoțită de alte semne de boală.
- Cauzele sindromului febril sunt comune: infecții bacteriene, virale, micotice, boli parazitare, neoplazii, leucemii, limfoame, boli de colagen, etc. Sindromului febril în afecțiunile hematologice poate să apară în contextul hemopatiei, complicațiilor septice sau după tratamentul urmat.
- Febra din leucemiile acute:
 - moderată până la hiperpirexie, neregulată;
 - "febra leucemică" neinfecțioasă, favorizată de neutropenie, legată de o complicație septică.
- Febra din limfom Hodgkin/nonHodgkin:
 - febra Pel-Ebstein, are aspect ondulant, cu cicluri febrile de 1-3 săptămâni alternând cu perioade afebrile;
 - febră cu aspect neregulat, de tip continuu;
 - poate fi expresia unei complicații infecțioase.
- Febra din anemia megaloblastică: febra metabolică, neinfecțioasă.
- Febra apărută datorită complicațiilor infecțioase: pneumonii, TBC, meningite, septicemii, endocardite, abcese etc.
- Febra din anemie hemolitică: în puseul acut de hemoliză, asociază modificări de laborator și semne clinice specifice.
- Neutropenia febrilă:
 - temperatura peste 38,3°C asociată cu neutrofile sub 500/mm³
 - se instalează datorită supresiei medulare, frecvent postchimioterapie.
- Febră posttransfuzională:
 - apare rapid, în minute/ore, asociată frecvent cu frison
 - poate fi: izolată, în reacții alergice, șoc septic sau șoc datorită hemolizei majore.
- Subfebrilitate: limfom Hodgkin, leucemii etc.

2.8. PREZENȚA UNOR MODIFICĂRI TISULARE (OSOASE, MUSCULARE)

Modificări osoase:

- deformări osoase: mielom multiplu, plasmocitom solitar, leucemia acută rar;
- artrită exudativă: leucemia mieloidă cronică;
- fracturi osoase spontane: mielom multiplu, leucemie mieloidă cronică;
- artrita gutoasă legată de tulburări de hipermetabolism: mielofibroza primară, policitemia vera, mielom multiplu;
- formațiuni osoase palpabile: plasmocitoame, osteoscleroză;
- hemartroze – au sediu predominant la nivelul articulațiilor mari (mână, cot, genunchi, etc), devin în timp anchilozante și deformante: hemofilie.

Modificări musculare:

- hematoame musculare: hemofilie
- atrofie musculară: talasemie

B. INVESTIGAREA PARACLINICĂ A PACIENTULUI HEMATOLOGIC

1. HEMOGRAMA ȘI FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC

• **Hemoleucograma** ne oferă informații despre următorii parametri: număr eritrocite (E), hemoglobină (Hb), hematocrit (Ht), indicii eritrocitari (VEM sau MCV – volumul eritocitar mediu, Hb eritocitară medie – HEM, concentrația medie a Hb eritocitare – CHEM, lărgimea distribuției eritocitare – RDW), număr trombocite, număr leucocite.

• **Valorile normale și principalele modificări** ale acestor parametri sunt:

- **Nr. E** normal: 4,5-6 milioane/mm³ la bărbat și 4-5,5 milioane/mm³ la femeie. Nr. E crește în poliglobulie (eritrocitoză) și scade în anemii.

- **Hb**: 13-17 g/dl la bărbat și 12-15g/dl la femeie. Valorile sunt scăzute în caz de anemie, iar o creștere a valorilor caracterizează poliglobuliile.

- **Ht**: 42-52% la bărbați și 37-45% la femei; de regulă, Ht=Hbx3. Ht crește în poliglobulie, hipoxie cronică, deshidratare, arsuri grave; Ht scade în anemii și în hemodiluție (hiperhidratare).

- **VEM (MCV)** normal: 77-95 fL; diferențiază anemiile microcitare (VEM scăzut), de cele normocitare (VEM normal) sau macrocitare (VEM crescut).

- **HEM** normală: 27-32 pg; valori scăzute în anemiile hipocrome microcitare.

- **CHEM** normală: 32-36%; valori scăzute (hipocromie) în anemii microcitare; valori crescute (hipercromie) în sferocitoza ereditară, Hb-patii.

- **Nr. leucocite**: N=4000-10000/mm³.

Valori crescute (**leucocitoză**): infecții bacteriene, inflamații acute, leucemii, sindroame mieloproliferative, după corticoterapie, reacții post-transfuzionale, traumatisme, după efort fizic sau stress. Valori scăzute (**leucopenie**): infecții virale, boli ale măduvei hematopoietice, infecții grave (septicemie), după chimioterapie, radioterapie sau tratamente cu imunosupresoare, hepatopatii cronice, colagenoze.

- **Nr. trombocite**: N=150000-450000/mm³.

Valori crescute (**trombocitoză**): infecții, inflamații, sângerări, post-operator, după splenectomie sau atrofie splenică, după efort fizic excesiv, paraneoplazic, sindroame mieloproliferative (Tr > 1.000.000/mm³ în trombocitemia esențială), hiperadrenalism.

Trombocitopenie:

1. **producție medulară scăzută**: anemie aplastică; infiltrarea măduvei osoase (leucemii, limfoame, mielom multiplu, mielodisplazii, mielofibroză, metastaze canceroase); supresie medulară cu scăderea megacariocitelor (după citostatice, antiinflamatoare, antibiotice, substanțe chimice, alcool, viroze – HIV, parvovirusuri, după radioterapie);

2. **distrucție imună crescută**: trombocitopenia imună (PTI); colagenoze (LES); limfoproliferări maligne (LLC, LNH); indusă de heparină sau alte medicații (chinidină, chinină, peniciline, săruri de aur etc); infecții (HIV, alte virusuri, malarie);

3. *consum crescut*: CID, purpura trombotică trombocitopenică (PTT), indusă de heparină, hemangioame; 4. *sechestrare* (hipersplenism) sau *diluție* (gestațională, transfuzii masive).

- **Pancitopenie**: anemie + leucopenie + trombocitopenie. Cauze foarte numeroase: *fie prin afectarea funcției măduvei osoase*: aplazie medulară; infiltrare în leucemii acute, mielodisplazie, mielom, TBC; anemie megaloblastică; mielofibroză; sindrom hemofagocitic; hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN); *fie prin distrugere în periferie*: splenomegalie cu hipersplenism.

• **Frotiul de sânge periferic** oferă date despre numărul, forma, dimensiunile și structura elementelor figurate ale sângelui:

- **seria E**: aspectul normal sau modificări de tip hipocromie sau hiperchromie; normocitoză, microcitoză sau macrocitoză; formă normală sau modificări (E în picătură, ovalocite, sferocite, celule în semn de tras la țintă, schizocite, E în fișicuri, E aglutinate etc); prezența de structuri intraeritrocitare (corpi Jolly, granulații toxice, paraziți ex. în malarie), prezența de eritroblaști (hemoliză).

- **formula leucocitară normală**: neutrofile 55-70% (2000-7500/mm³), eozinofile 1-4% (40-400/mm³), bazofile 0-1% (0-100/mm³), limfocite 25-45% (1500-4000/mm³), monocite 4-8% (200-800/mm³). Trebuie reținute atât valoarea absolută (număr celule/mm³), cât și valoarea relativă (% din numărul de leucocite).

Pot fi prezente celule precursorare (blaști în leucemii acute, limfocite imature în limfoame non-Hodgkin) sau (rar) alte celule străine. Modificările componentelor din formula leucocitară sunt prezentate în tabelul .

- **seria trombocitară**: se poate aprecia cantitatea de trombocite (crescută sau scăzută), forma și modificări ale acestora (micro- sau macrotrombocite).

Tabelul nr.V. Modificările cantitative ale seriei albe

Modificarea	Cauze
Neutrofilie (N > 7500/mm ³)	Infecții (bacteriene, virale, fungice, cu spirochete, rickettsii); inflamații (traumatisme, arsuri, vasculite, infarcte); corticoterapie, hormoni, toxine, factori de creștere, anestezie, efort fizic intens, expunere la frig sau căldură, intervenții chirurgicale; boli mieloproliferative, LMC, mielofibroză; cancere; sângerări cronice, fumat. Reacții leucemice: în infecții severe sau cronice, cancere metastazate.
Neutropenie (N < 2000/mm ³)	Infecții virale (gripă), HIV, hepatite, septicemii (infecții bacteriene severe; medicamente (anticonvulsivante, antitirodine, antiinflamatorii, fenotiazine, antibacteriene, citostatice); radioterapie; colagenoze; în pancitopenii: insuficiențe medulare (leucemii, limfoame, deficite de vit B12 sau acid folic, splenomegalie).
Eozinofilie (N > 400/mm ³)	Parazitoze (îndeosebi intestinale), alergii (urticaria, astm, eczema), medicamente; eritem multiform (s. Stevens-Johnson); sarcoidoză; iradiere; pemfigus, dermatită herpetiformă, periarterită nodoasă; s. hipereozinofilic; LAM cu eozinofile.
Bazofilie (N > 100/mm ³)	Boli mieloproliferative (LMC, TE, mielofibroză, leucemia cu bazofile); hipotiroidie, inflamații (boli reumatoide, colită ulceroasă); medicamente (estrogenic), infecții virale, iradiere, hiperlipidemie.
Bazopenie (N < 10/mm ³)	Infecții, inflamații, tireotoxicoză, hemoragii, reacții alergice, medicamente (progesterone), s. Cushing.
Limfocitoză (N > 4500/mm ³)	Leucemii limfoide acute și cronice (LLC, hairy cell leukemia, b. Waldenstrom); limfoame (LNH, LH, Mycosis fungoides, s. Sezary); infecții virale (CMV, EBV, Toxoplasma gondi, rickettsia, varicelă, rubeolă, virusuri hepatice, adenovirusuri); post-splenectomie; colagenoze; efort fizic excesiv, traumatisme.
	Boli maligne (limfoame, alte cancere); sindroame mielodisplazice;

Limfopenie ($N < 1500/mm^3$)	infecții, HIV, colagenoze, an. aplastică, chimioterapie, arsuri, insuficiență hepatică sau renală, b. Cushing, sarcoidoză, deficit de fier.
Monocitoză ($N > 800/mm^3$)	Mielodisplazie, TBC, după chimioterapie sau transplant de CSH, infecții (malaria, bruceloză, trypanosomiază, febră tifoidă, endocardită infecțioasă); leucemii (LAM4-5, LMMoC), LH.
Monocitopenie ($N < 200/mm^3$)	Medicamente (chimioterapie, glucocorticoizi), boli autoimune, hairy cell leukemia;

2. EXAMENUL MĂDUVEI OSOASE

- Se realizează prin: **aspirarea măduvei osoase** (colectarea de suc medular și celule medulare), prin puncție sternală la nivelul spațiului II i.c și examen microscopic; sau **biopsia măduvei osoase** (îndepărtarea unei porțiuni osoase care conține măduvă osoasă), prin puncție la nivelul spinei iliace postero-superioare și examen histologic.
- **Indicații și utilitate:**
 - diagnostic, clasificare, și monitorizare leucemii acute, sindroame mielodisplazice;
 - diagnosticul mielomului multiplu, bolii Waldenström, lipidozelor (boala Gaucher, boala Niemann-Pick etc);
 - dg. unor limfoame (ex. primare splenice, cu coafectare medulară); stadializarea limfoamelor maligne;
 - investigarea unei citopenii fără o cauză aparentă, pentru confirmarea/infirmarea unei leucemii, sindrom mielodisplazic, hipo-/aplazie medulară, agranulocitoză;
 - în leucemia mieloidă cronică, pentru examen citogenetic, diagnosticul de fază accelerată sau puseu blastice;
 - în anemii: dg. anemiei megaloblastice; anemii microcitare hipocrome (rar), pentru diferențierea anemiei feriprive de anemia din bolile cronice, prin cercetarea depozitelor de fier (hemosiderinei) medulare; anemiile hemolitice pentru diagnosticul crizelor aplastice.

Tabelul nr.VI. Aspectul normal al frotiului de măduvă osoasă

TIPUL CELULAR	%
Seria granulocitară	50-70
○ mieloblaști	<3
○ promielocite	<5
○ mielocite	5-20
○ metamielocite	5-20
○ neutrofile (segmentate și nesegmentate)	10-25
○ eozinofile și bazofile	<4%
Seria eritrocitară	10-30
○ proeritroblaști	0.1-1.5
○ eritroblaști bazofili	0.5-2.5
○ eritroblaști policromatofili	16-30
○ eritroblaști oxifili	0.5-4.5
Seria megacariocitară	0.1-0.5
Limfocite	5-10
Plasmocite	<5
Monocite și macrofage	<3

- **Examenul măduvei osoase este completat cu:** efectuarea de colorații specifice pentru evaluarea depozitelor de Fe (colorația Perls/cu albastru de Prusia), diagnosticul diferențial al

leucemiilor acute (colorații citochimice pentru mieloperoxidază, esteraze nespecifice, PAS), diagnosticul lipidozelor (colorația PAS în boala Gaucher) sau cu studii citogenetice sau moleculare.

- **Evaluarea celularității medulare: normocelulară; hipercelulară** (grunji mulți, celularitate densă; măduva poate fi hipercelulară prin implicarea celulelor non-hematopoietice, iar hematopoieza să fie de fapt redusă); **hipocelulară** (grunji rari/absenți, cu celularitate sub 25%, în hipoplazia/aplazia medulară, cu prezența de grăsime și celule stromale; mai poate fi în mielofibroză, leucemia cu celule păroase, în leucemii acute cu infiltrare compactă și nedesprinderea celulelor la aspirație).
- **Evaluarea hematopoiezei:** evidențierea precursorilor seriilor medulare mieloidă și limfoidă. *Raportul granulo-eritroblastic (G/E):* $N=2-4/1$; este scăzut în hiperplazia eritroidă din diverse anemii; creșterea G/E indică fie hiperplazia seriei granulocitare, fie eritroblastopenie. Un număr crescut de celule imature *granulocitare* indică, de obicei, un proces patologic. *Limfocitele medulare* sunt crescute în limfocitozele reactive și sindroamele limfoproliferative. *Plasmocitele* cresc în plasmocitozele reactive și în mielomul multiplu (modificări mielomatoase caracteristice).
- **Evaluarea prezenței de celule non-hematopoietice** (osteoblaști și osteoclaști, adipocite, celule stromale și reticulare, mastocite; $N<1\%$) **sau de celule atipice** (blastice, mielomatoase, limfomatoase sau carcinomatoase).

3. EXAMINĂRI MORFOLOGICE

- **Din măduva osoasă și din sângele periferic** (dg. hemopatii sau alte afecțiuni cu afectare medulară).
- **Examenul morfologic al lichidului cefalorahidian (LCR)** (evidențierea prezenței de boală, mai ales în leucemii acute și unele limfoame agresive; aprecierea răspunsului terapeutic după terapia intratecală).
- **Biopsia ganglionară (mai rar puncția)** – clarificarea etiologiei adenopatiei (ex. histologic).
- **Biopsierea altor țesuturi** (cu scop diagnostic): cutanat/subcutanat (limfoame, îndeosebi Mycosis fungoid; leucemide; transformare blastică cutanată în LMC; formațiuni neelucidate), plasmocitoame (os, piele, alte localizări); din amigdale, mucoasa tubului digestiv (limfoame); din orice țesut/organ la intervenții chirurgicale/ortopedice (limfoame, plasmocitoame).
- Pe lângă **microscopia** obișnuită, **microscopia electronică și microscopia în contrast de fază** au indicații speciale (ex. leucemia cu celule păroase).

4. EXAMINĂRI IMUNOFENOTIPICE ȘI IMUNOHISTOCHEMICE

- **Imunofenotiparea (cu ajutorul flow-citometriei)** permite identificarea unor proteine pe suprafața celulară (antigene $CD=cluster\ of\ differentiation$), prin utilizarea de anticorpi monoclonali specifici (fenotiparea celulară); se analizează sânge periferic sau din măduva osoasă, mai rar suspensii celulare din alte fluide (LCR) sau țesuturi.
- **Evidențierea antigenelor CD** pe material histologic (ex. biopsie ganglionară, în limfoamele maligne) se face prin **imunohistochimie**.
- **Este utilă în** diagnosticul și clasificarea hemopatiilor maligne:
 - permite aprecierea pattern-ului de expresie celulară
 - evaluează clonalitatea celulară, în particular diferențiază o proliferare monoclonală de LyB sau plasmocite (de ex în LNH va fi exprimat numai unul din cele două lanțuri ușoare κ sau λ) de o proliferare monoclonală (ex. exprimarea ambelor lanțuri κ și λ în mononucleoza infecțioasă);
 - identifică subseturi celulare limfocitare;
 - evaluează colectarea de CSH pretransplant;
 - monitorizează statusul imunologic post-transplant
 - identifică grupe de prognostic (leucemii acute, sindroame mielodisplazice, LNH);
 - apreciază și monitorizează răspunsul terapeutic, uneori MRD.

- Exemple de **aspecte imunofenotipice**: pentru LyB – CD19, CD20; pentru LyT – CD3, CD4, CD8; pentru LLC – CD19, CD5, CD23; pentru limfomul folicular – CD10; pentru LAM – CD13, CD33; pentru LAL-B – CD10, CD19, sIg; CD30 în limfomul Hodgkin.

5. EXAMINĂRI ENZIMATICE ȘI CITOCHIMICE

- Evidențierea prezenței sau absenței unor enzime sau structuri specifice intracelulare (rol în diagnosticul unor hemopatii maligne sau a altor afecțiuni);
- În leucemiile acute: mieloperoxidaza pozitivă în mieloblaști; pozitivitate pentru esteraze specifice sau nespecifice a monoblaștilor; reacția PAS pozitivă a glicogenului din limfoblaști sau din celulele Gaucher);
- Fosfataza alcalină granulocitară (FAL) este specific absentă în LMC;
- Celulele din leucemia cu celule păroase (hairy) prezintă reacție pozitivă pentru fosfataza acidă tartrat-rezistentă;

6. EXAMINĂRI CITOGENETICE

- Evidențiază **modificări ale cariotipului** (anomalii cromozomiale comune în hemopatiile maligne). Celulele sunt analizate în metafază (masa cromatiniană condensată). Se apreciază cei 46 de cromozomi (23 de perechi) ca număr sau ca modificări ale brațului scurt (p) sau ale brațului lung (q);
- **Importanță în:**
 - diagnosticul și clasificarea hemopatiilor maligne: leucemii acute, SMD, leucemii cronice (LMC, LLC), limfoame, mielom multiplu (MM);
 - evaluarea clonalității;
 - identificarea grupelor de prognostic: leucemii acute și cronice, SMD, LNH;
 - monitorizarea răspunsului terapeutic, inclusiv a MRD;
 - aprecierea grefării și chimerismului după transplantul allogen de CSH.
- Pot fi înregistrate numeroase și variate **modificări cu valoare diagnostică**:
 - număr total crescut sau scăzut de cromosomi (hiperdiploidie, hipodiploidie); pierderea sau câștigarea unor anumiți cromozomi (monosomie sau trisomie) sau doar de fragmente de cromosomi;
 - translocății: t(9;12) sau cromozomul Ph¹ în LMC; t(15;17) în LA promielocitară; t(14;18) în LNH folicular; t(11;14) în LNH limfocitic; t(8;14) în limfomul Burkitt;
 - inversii: inv(16) în LAM4 cu eozinofile.

7. EXAMINĂRI DE CITOGENETICĂ/BIOLOGIE MOLECULARĂ

- Apreciază modificări la nivelul genelor, cu importanță în diagnosticul, clasificarea și aprecierea prognosticului și a MRD în hemopatiile maligne;
- **Tehnici: FISH** (*fluorescence in situ hybridisation*); **PCR** (*polymerase chain reaction*) cu tehnicile sale derivate: RT (*revers-transcription*)-PCR, Q (*quantitative*)-RT-PCR;
- Apreciază cantitativ modificările genetice și moleculare (rol diagnostic) și evoluția acestora sub tratament (monitorizare). Ex.: în LMC și în unele LAL - evaluarea transcriptului *BCR-ABL* pentru diagnosticul și monitorizarea sub tratamentul cu inhibitori de tirozinkinază (TKI); diagnosticul molecular al talasemiei – evidențierea mutațiilor genetice (în genele pentru lanțurile α sau β care codifică molecula de Hb);
- Prin evidențierea genelor pentru IgH și TCR se apreciază clonalitatea în neoplaziile LyB și respectiv LyT;
- Modificări mai importante: în mieloproliferările cronice (PV, TE, MI) – mutația JAK2 (V617F) sau mutația CALR(eticulinei); evidențierea genelor *PML-RARA* cu rol diagnostic în LAM3 (promielocitară); exprimarea mutației *FTL3* în LAM4; rearanjamente ale *BCL1* și *BCL2* sau analiza oncogenei *myc* în neoplaziile limfoide;

- Citogenetica/biologia moleculară, prin **tehnologia microarray**, identifică profilul expresiei genice (“semnătura” moleculară a unei neoplazii); alte tehnici moleculare moderne: **DNA sequencing** (confirmarea mutațiilor, mai ales în LA și talasemia α) și **analiza proteomică** (identificarea profilului de expresie a proteinelor tisulare/celulare).
- **Tipizarea HLA:**
 - **HLA** (antigenul uman leucocitar) sau **MHC** (complexul major de histocompatibilitate) reprezintă o regiune genică polimorfă situată pe cromozomul 6 (brațul scurt) și care este responsabilă de codificarea proteinelor celulare de suprafață implicate în **recunoașterea imună**; genele sunt transmise ereditar urmașilor de la fiecare părinte;
 - **proteinele de clasa 1** (loci A, B, C) se găsesc pe majoritatea celulelor nucleate și interacționează cu LyT CD8⁺;
 - **proteinele de clasa 2** (loci DR, DP, DQ) sunt prezente numai pe LyB, monocite, macrofage și LyT activate; interacționează cu LyT CD4⁺;
 - tipizarea HLA este importantă pentru **stabilirea compatibilității donor/primitor** în transplantul de CSH utilizat în hemopatii maligne.

8. INVESTIGAREA HEMOSTAZEI ȘI FIBRINOLIZEI

- Necesită explorarea hemostazei primare, a coagulării și fibrinolizei.

Tabelul nr.VII. Teste de investigare a hemostazei și fibrinolizei

Hemostaza primară	Coagularea	Fibrinoliza
Timp de sângerare (TS) (N=3-8 min) Rezistență capilară (Rumpell-Leed) Nr. trombocite (Tr) (N=150.000-400.000/mm ³) Teste pentru funcțiile plachetare Factor von Willebrand (F.vW)	Timp protrombină (PT) (N=12-14 sec) Activitate protrombină (AP) (N=80-100%) INR = 0.8-1.2 Timp parțial de tromboplastină activată (APTT) (N=26-35 sec) Timp trombină (TT) (N= ±3 sec control) Dozarea factori coagulare (important în hemofilii, Fbg-penii) - Fibrinogen (N=200-400 mg/dl) - F. VIII, F.IX (N=50-150 UI/dl) - F. von Willebrand	Test liză euglobuline (TLE) (N=60-180 min) Produși degradare fibrină (PDF) D-dimeri (DD) (N= <500ng/ml)

- **Interpretare și orientare diagnostică clinică:**
 - atât **numărul crescut**, cât și **numărul scăzut de trombocite** pot cauza sângerare. Trombocitemiile mari se asociază cu risc crescut de tromboze;
 - **nr. scăzut de trombocite + teste de coagulare normale:** CID, hepatopatii cronice, transfuzii masive de sânge, afecțiune primară hematologică (ex. leucemii acute);
 - **PT crescut + APTT normal:** tratament cu warfarin, deficit vitamina K, hepatopatii în stadiu timpuriu, deficit F.VII;
 - **PT + APTT crescute:** supradozare warfain, deficit vitamina K, insuficiență hepatică, CID;
 - **PT normal + APTT crescut:** hemofilie A sau B, tratament cu heparină nefracționată, inhibitori F.VIII, anticoagulant lupic;
 - **PT normal + APTT normal:** anomalii ale funcțiilor plachetare, efectul LMWH.
- **Teste pentru evaluarea unei trombofilii:**
 - prin tehnici de genetică moleculară (PCR) se evidențiază mutații genetice; metode imunologice și enzimatică stabilesc nivelul factorilor implicați. Afectarea poate fi heterozigotă sau homozigotă;
 - pentru **trombofilia primară/ereditară:** F.V Leiden, antitrombina III (ATIII) N=80-120 U/dl), mutații protrombină, proteina C (PC) (N=80-135 U/dl), proteina S (PS) (N=80-120 U/dl), inhibitorul plasmatic al plasminogenului (PAI), homocisteina;

- pentru **trombofilia secundară**: anticoagulantul lupic, anticorpi anticardiolipină;
- de menționat că, în general, testele uzuale de explorare a hemostazei nu sunt modificate.

9. EXAMINĂRI IMUNOLOGICE

- Importanță în diagnosticul și aprecierea evoluției/ răspunsului terapeutic (MM, BW etc.);
- Electroforeza și imunoelectroforeza proteinelor, inclusiv electroforeza Hb (dg. talasemie);
- Studiul subpopulațiilor limfocitare (stări de imunodeficiență sau stări autoimune);
- Evidențierea de diverși anticorpi (antieritrocitari, antiplachetari etc.).

10. EXAMINĂRI IMAGISTICE

- **Examinări radiologice:**
 - radiografii toracice: leziuni mediastinale sau pulmonare în limfoamele maligne primare sau diseminate la acest nivel; afectare cardiacă;
 - radiografii osoase: leziuni osteolitice în MM sau diseminări de la alte neoplazii; plasmocitom calotă sau alte localizări; modificări calotă și ale oaselor feței în anemii hemolitice intraeritrocitare (ex. talasemie);
 - utile în diagnosticul și stadializarea bolii (limfoame, MM).
- **Tomografia computerizată (CT) cu sau fără substanță de contrast:** CT segmentar sau CT de cap+gât+torace+abdomen+pelvis – utilitate în diagnosticul și stadializarea unor hemopatii maligne (limfoame, MM, LLC) sau a altor determinări de boală; oferă indicii asupra răspunsului terapeutic;
- **Echografia:** îndeosebi cea abdominală poate evidenția adenopatii, afectare hepatică și splenică în limfoproliferări maligne (LNH, LLC, HCL, BW) sau în mieloproliferări cronice (splenomegalia în LMC, MI, PV, TE), în talasemie (splenomegalie), boala Gaucher (hepatosplenomegalie); echografia regiunii gâtului oferă date despre adenopatii locale, tiroidă (limfom primar, determinări secundare, chisturi).
- **Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)** evidențiază, în scop diagnostic, leziuni în mod similar CT; diferențiază țesuturi viabile (activitate metabolică) de leziuni fibrotice (utilă în aprecierea răspunsului terapeutic după chimioterapie sau radioterapie, îndeosebi în limfoame).
- **Examinări radioizotopice:** cea mai utilizată este scintigrafia osoasă; poate evidenția leziuni în MM, limfoame maligne, determinări secundare de la alte neoplazii. Este utilă în diagnosticul, stadializarea și evaluarea postterapeutică.

11. EXAMINĂRI BIOCHIMICE DE RUTINĂ ȘI ȚINTITE

- **Examinări biochimice de rutină:** VSH, teste pentru funcția hepatică (transaminaze, bilirubină), teste pentru funcția renală (uree, creatinină, acid uric, clearance creatinină), fosfataza alcalină (N=100-250UI/L), γ -GTP (16-46 UI/L), PCR (<6mg/L), fibrinogen, LDH, calcemie, glicemie, ionogramă;
- **Examinări de specialitate (pentru afecțiuni hematologice):** Beta-2-microglobulina (β 2-MG) serică (N=1,2-2,4mg/L), sideremia (N=80-130 μ g/dl sau 10-30 μ mol/L), feritina serică (N=15-300 μ g/L), saturația transferinei (N=30-45%), dozarea vitaminei B12 serice (N=200-700ng/L), dozarea acidului folic seric (N=2-11 μ g/L), hemosiderina urinară (marker al hemolizei intravasculare), rezistența globală osmotică (dg. sferocitozei ereditare), testul Coombs (direct, indirect, global sau specific anti-Ig sau anti-complement) pentru diagnosticul hemolizei autoimune, aglutininele la rece, crioglobulinele serice, testul HAM, înlocuit în prezent cu analize imunofenotipice (CD59 sau CD55) (diagnosticul HPN), dozarea enzimelor intraeritrocitare (G-6-PD, PK), electroforeza Hb (dg. talasemiei), proteinele totale (N=60-80 g/L), albuminele serice (N=30-50 g/L), IgG (N=7-16 g/L), IgA (0.8-4 g/L), IgM (0.5-2 g/L).

III. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR HEMATOLOGICE

1. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎNTR-UN SINDROM ANEMIC

- **Anemia = scăderea cantității totale de Hgb din organism;** nu este o boală, ci **un simptom sau un sindrom**, care are totdeauna o cauză sau mai multe.
- **Sindromul anemic = totalitatea simptomelor și semnelor clinice și de laborator** prin care se manifestă orice anemie, indiferent de cauză și de mecanismul prin care s-a produs.

Diagnosticul unei anemii se face în 3 etape:

1. diagnosticul de sindrom anemic (pe date clinice și paraclinice);
2. diagnosticul patogenetic (după mecanismul de producere);
3. diagnostic etiologic (stabilirea cauzei anemiei).

Manifestările clinice ale unui sindrom anemic:

- **paloarea** tegumentelor și mucoaselor vizibile;
- **manifestări cardio-vasculare:** palpitații, tahicardie, angina pectorală (pe fondul aterosclerozei preexistente), tahicardie, hipotensiune arterială, sufluri cardiace și vasculare, cardiomegalie moderată, tulburări de repolarizare nespecifice pe ECG, etc;
- **tulburări nervoase și senzoriale** (accentuate la efort sau ortostatism brusc): astenie, fatigabilitate, amețeli, cefalee, parestezii, tulburări de vedere, acustico-vestibulare, gustative;
- **tulburări respiratorii:** dispnee, scăderea toleranței la efort;
- **tulburări digestive:** scăderea apetitului, balonări, constipație sau diaree;
- **tulburări endocrine:** menstruale, sexuale, tiroidiene (puțin specifice).

Examinări de laborator pentru diagnosticul unui sindrom anemic:

- **Sânge periferic:**

Hemograma: scăderea Hgb, Htc, număr eritrocite; trebuie urmărite și valorile leucocitelor și trombocitelor (oferă indicii pentru orientare diagnostică);

Parametri calitativi - indici eritrocitari:

- **VEM:** anemia poate fi micro-, normo- sau macrocitară. Este primul parametru ce trebuie urmărit într-un sindrom anemic.
- **HEM:** anemia poate fi hipo-, normo- sau hiper Cromă.
- **CHEM (max 36 g/dl):** anemia poate fi hipo- sau normocromă;
- **Distribuția volumului eritocitar** - evidențiază gradul de heterogenitate a volumului eritocitar (RDW, *red cell distribution width*), cuantifică gradul de anizocitoză; primul parametru afectat în anemii incipiente (ex. nutriționale).

Numarul și procentajul reticulocitelor (hematii tinere anucleate) – indicator al producției medulare de hematii, al regenerării medulare; crescut în anemiile hiperregenerative, scăzut în cele hiporegenerative.

Frotiul periferic: evaluează *forma eritrocitelor* (modificări: anizocite, megalocite, schizocite, sferocite, eliptocite, celule țintă, hematii în picătură etc), *diametrul eritocitar* (modificări: microcitoză, macrocitoză, anizocitoză), *grosimea eritrocitelor* (modificări: sfericitoză, platicitoză). Este obligatorie și *analiza leucocitelor și trombocitelor* (posibile modificări cu orientare diagnostică).

Explorarea **metabolismului fierului:** sideremia, depozitele de Fe (ferritinemia), transferina, capacitatea totală de legare a Fe (CTLF), saturația transferinei.

- **Examinarea măduvei osoase hematogene** (aspirat medular sau/și biopsie osteo-medulară). Se studiază raportul G/E, proporția și morfologia precursorilor eritrocitari (proeritroblaști, Ebl bazofili, policromatofili și oxifili), prezența, localizarea și abundența depozitelor de fier din eritrocite (siderocite), eritroblaști (sideroblaști) și macrofagele medulare (colorație Perls), posibila prezență a unor celule străine.

- **Alte examinări de laborator**, în funcție de tipul anemiei, necesare unui diagnostic corect: bilirubinemie, LDH, proteina C reactivă (PCR), rezistența osmotică, testul Coombs, electroforeza Hgb, dozări ale vitaminei B12 și acidului folic etc.

Clasificarea anemiilor

- **După viteza dezvoltării** acesteia: anemie acută sau cronică;
- **După severitate:** anemie ușoară, moderată, severă;
- **După morfologia eritrocitară** (indici eritrocitari):
 - **anemii normocrome-normocitare** (valori normale HEM, VEM, CHEM): anemie posthemoragică, anemie hemolitică, anemie prin hipoproliferare medulară (anemia aplastică/hipoplastică, insuficiența medulară din hemopatii maligne sau determinări medulare din neoplazii solide, anemia din insuficiența renală sau boli endocrine);
 - **anemii hipocrome-microcitare** (HEM, VEM, CHEM scăzute): anemia feriprivă, anemia din inflamații cronice (infecții cronice, neoplasme), talasemii, anemii sideroblastice, Hb-patii; în cazurile cu sideremie scăzută, valorile crescute ale PCR orientează spre anemia inflamatorie; hipocromia asociată cu sideremie normală/crescută sugerează o talasemie.
 - **anemii normocrome-macrocitare** (VEM crescut, CHEM normal): carența de acid folic sau vitamina B12, anemii megaloblastice non-carențiale, anemii macrocitare non-megaloblastice (boli hepatice cronice, mixedem, mielodisplazii).
- **După valoarea reticulocitelor** (indicator al capacității regenerative medulare):
 - **anemii hiporegenerative:** anemia aplastică, feriprivă, în carență de foliați sau vit B12;
 - **anemii regenerative:** anemia hemolitică, anemia posthemoragică.
- **După mecanismul patogenic (clasificarea cea mai utilă în practică):**
 - **anemii de natură centrală** (prin scăderea producției medulare):
 - afectarea proliferării și diferențierii CSP: anemia aplastică, SMD;
 - afectarea proliferării și diferențierii celulelor eritroide precursore: anemia din boala renală cronică, anemia din boli endocrine;
 - modificări în sinteza ADN (deficit de maturație): deficit de foliați, vit B12;
 - modificări în sinteza și stocarea Hb: deficit de Fe, anemia inflamatorie (tulburarea repartiției fierului), anemia sideroblastică (afectarea sintezei protoporfirinei);
 - mecanisme complexe: anemia asociată infiltrării medulare, anemia din boli cronice, anemii sideroblastice.
 - **anemii de natură periferică** (pierdere crescută sau distrucție crescută): hemoragii, anemii hemolitice (intra- sau extraeritrocitare).
- **După cauza declanșatoare (adeseori cauze multiple):**
 - **Anemii carențiale** (nutriționale): anemii feriprive, anemii megaloblastice
 - **Anemii din infecții cronice** (sechestrarea Fe în macrofage)
 - **Anemii din intoxicații** (ex saturnism)
 - **Anemii din tumori maligne** (invadare medulară, paraneoplazice)
 - **Anemii din boli endocrine** (mixedem, insuficiența gonadică, hipopituitarism, insuficiență suprarenaliană)
 - **Anemii din boala renală cronică**
 - **Anemii din boli hepatice cronice** (ciroza hepatică)
 - **Anemii din sarcină**
 - **Anemii prin reacții imunologice** (hemolitice autoimune, hemolitice izoimune)
 - **Anemii posthemoragice** (acute sau cronice).

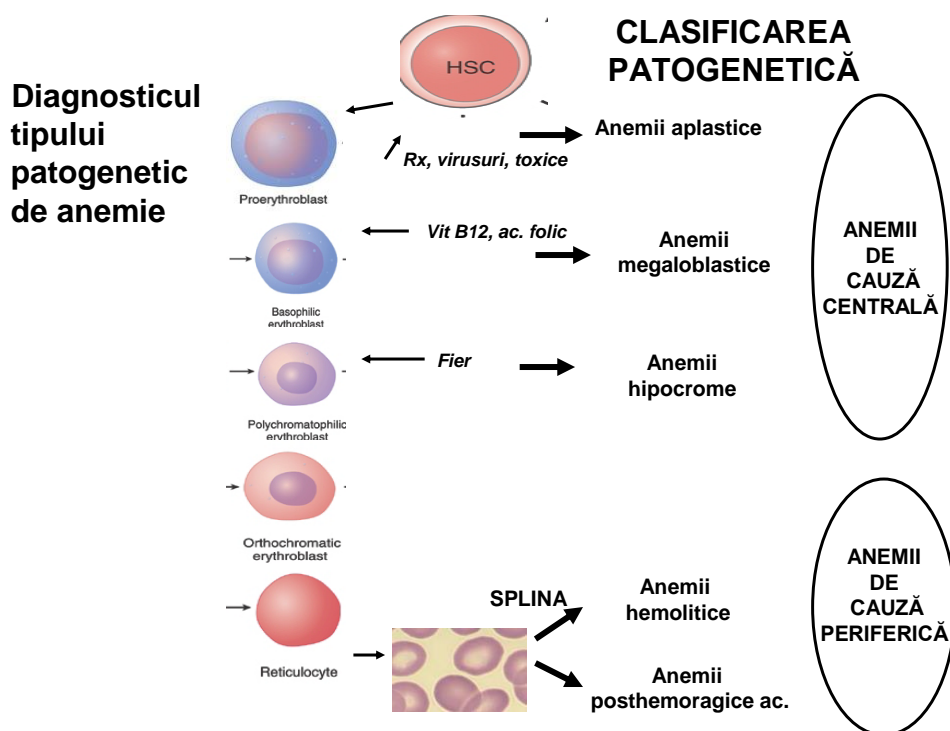


Fig. nr.2. Schema evoluției seriei roșii și patogeniei principalelor tipuri patogenetice de anemie

1.1. ANEMIA APLASTICĂ ȘI PANCITOPENIILE

- **PANCITOPENIA** = scăderea în circulație a *tuturor liniilor celulare* – anemie, leucopenie cu neutropenie, trombocitopenie; uneori sunt afectate doar două linii celulare - bicitopenie. Consecințele clinice vor fi anemia, infecțiile (prin neutropenie) și sindromul hemoragipar (secundar trombocitopeniei), amploarea lor depinzând de gradul citopeniei și de boala cauzatoare.

Cauzele pancitopeniei:

- Periferice: hipersplenism (ex. hepatopatii cronice), sepsis;
- Centrale: **insuficiență medulară** – infiltrarea măduvei osoase în leucemii acute, mielodisplazie, mielom, cancere metastazate osteo-medular, TBC; anemie megaloblastică; mielofibroză; sindrom hemofagocitic; hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN); **aplazie medulară** (= anemie aplastică) – măduva deșertică, săracă în celule, înlocuită cu țesut gras.

- **ANEMIA APLASTICĂ (AA)**

Definiție: stare patologică caracterizată prin distrugerea CSP, rezultând reducerea țesutului medular hematopoietic (hipoplazie medulară) și înlocuirea acestuia cu țesut gras. În circulație vor apărea grade variabile de pancitopenie.

- Cazurile cu afectarea doar a seriei roșii (aplazie pură de serie roșie) sau granulocitare (agranulocitoză) sunt rare.

Incidență: boală rară: 2-4 cazuri noi/an/1.000.000 locuitori.

Cauze – în funcție mecanismul patogenetic

- **Idiopatică:** majoritatea cazurilor (!!!)
- **Inevitabilă (toxicitate directă):** citostatice (doze nari), iradiere (peste 1,5Gy);
- **Mecanism imun (idiosincrazie), pe fondul predispoziției genetice**
 - Expunere cronică la benzen și derivați, alte toxice;
 - Medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene (metamizol, fenilbutazona), cloramfenicol, săruri de aur, carbamazepina, fenitoina, mesalazina și altele;
 - Boli autoimune (LES, PR, sarcoidoza);
- **Post-viral:** parvovirus B19, HIV, hepatita A, B,C delta, CMV, EBV;

- *Ereditară*: sindroame rare, ex sindrom Fanconi.

Tablou clinic: manifestări secundare citopeniilor

- Anemie: de regulă cu evoluție cronică/subacută - simptome moderate
- Infecții: bacteriene, fungice – tract respirator (superior și/sau inferior), bucale, perianale etc;
- Sângerări: purpură, echimoze.

Esențial pentru diagnostic:

- *Hemograma*: pancitopenie de diverse grade
- *Indici eritrocitari*: normocromie, normocitoză, uneori macrocitoză
- *Reticulocite*: scăzute sau chiar absente
- *Aspirat medular și biopsie osteo-medulară*: reducere semnificativă a țesutului medular hematopoietic, înlocuit cu țesut grasos
- *Flow-citometrie, teste genetice* – pentru a exclude/confirma hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sindroame genetice.

Tabelul nr.VIII. Stratificarea AA după severitate

Forma clinică AA	Măduva hematogenă	Hemograma
moderată	celularitate <30%	cel puțin bicitopenie, dar nu severe
severă	celularitate <25% pe biopsie	minim 2 din următoarele <ul style="list-style-type: none"> • Neutrofile <500/mm³ • Trombocite <20.000 mm³/ • Reticulocite <1%, (<40.000/mm³)
foarte severă	Idem, deseori celularitate <10%	Idem severă + neutrofile < 200/mm ³ + infecții

Diagnostic diferențial:

1. **Leucemiile acute** - prezența unor celule blastice în sângele periferic și măduva osoasă;
2. **Sindroamele mielodisplazice** – pancitopenie în sângele periferic + măduvă osoasă hiper celulară + "dismielopoeză".
3. **Alte cauze de pancitopenie**: prin substituția țesutului medular normal (leucemii cronice, limfoame maligne, mielom multiplu, metastaze canceroase, teaurismoze); hipersplenism; dezordini carențiale (deficit de vitamina B₁₂, de acid folic sau de piridoxină); infecții (TBC miliară, septicemie fulminantă, micoză sistemică); HPN.

Evoluție și complicații:

- Rezoluție spontană (cazurile ușoare/moderate); posibilă însă și o evoluție de la forme ușoare la forme severe;
- Consecințe ale citopeniilor severe (septicemie, sângerari severe etc); mortalitate 60-70%;
- Hemocromatoză posttransfuzională;
- Potențial de transformare în leucemie acută (5-10% la 10 ani) sau HPN nocturnă (7%) prin evoluție clonală.

Tratament

- **Formele ușoare**: observație, monitorizare + întreruperea contactului cu agentul cauzator
- **Forme moderate**:
 - **substituție** (masă eritocitară, preparate trombocitare) – produse deleucocitate (reducerea riscului de imunizare) și iradiate (reducerea riscului de infectare CMV); nu se folosesc produse recoltate de la membrii familiei în cazul în care se are în vedere un transplant medular de perspectivă (risc de alloimunizare).
 - managementul **infecțiilor**: antibioterapie cu spectru larg, antifungice;
 - **factori de creștere** - agoniști de receptori pentru trombopoietină (*eltrombopag*), în cazurile non-eligibile pentru transplant sau refractare la alte terapii.
- **Forme severe și foarte severe**
 - **Pacienți tineri** (sub 50 ani, în principal sub 20 ani) fără contraindicații – *allograft medular sau de celule stem hematopoietice* – de regulă la 6-8 săptămâni de la diagnostic, de preferință de la donator înrudit

- **Pacienți vârstnici sau la care allotransplantul nu este fezabil** – *imunosupresie* cu globulină anti-timocitară (ATG)+/- ciclosporină. La începutul terapiei cu ATG se asociază *corticoterapie*, pentru a reduce riscul reacțiilor alergice severe. În ultimii ani, la terapia imunosupresoare se adaugă și *agonist de receptori de trombopoetină (eltrombopag)*. Răspunsul terapeutic apare la peste 3 luni.
- **Hemocromatoza** (poate apărea la politransfuzăți) - profilactic + terapeutic, *chelatori de fier* (desferoxamina sau deferaxirox-Exjade).

1.2. ANEMIILE MEGALOBLASTICE

- **Deficitul de vitamina B₁₂ și foliați** determină transformarea megaloblastică a seriei roșii și afectarea altor celule rapid proliferative gastrointestinale, fetale și gonadale.

Vitamina B₁₂ nu se sintetizează în organism, doza zilnică este de 2,4 μg și este prezentă în principal în alimentele de origine animală. Absorbția se face la nivelul ileonului legată de factorul intrinsec Castle produs în stomac, este depozitată în ficat și în caz de pierderi/aport insuficient simptomatologia clinică apare în 3-5 ani.

Cauze ale deficitului de B₁₂:

- deficit sever de vitamina B₁₂: anemia Biermer, gastrectomie totală/parțială largă, bypass gastric, cauze enterogene (rezecții de ileon, boala Crohn, sindrom Zollinger–Ellison, disbacterioze severe etc), defecte enzimice congenitale de utilizare a vitaminei B₁₂ și ale receptorilor factorului intrinsec, deficit dobândit de B₁₂ (abuz de oxid de azot).
- deficit ușor/moderat de vitamina B₁₂: dietă deficitară (vegetarieni, condiții socio-economice precare, sugari din mame cu anemie megaloblastică), atrofia gastrică de cauză neimună, anemiile din sarcină și alăptare, efecte ale medicamentelor (inhibitori de pompă de protoni, blocante H₂, metformin, colchicină etc.), boala pancreatică cronică.

Acidul folic nu se sintetizează în organism, doza zilnică este de 400–600 μg și se găsește în principal în vegetalele verzi. La nivelul jejunului proximal este absorbit și depozitat în ficat sub formă inactivă de unde este activat prin intermediul activității coenzimatice a vitaminei B₁₂. În cazul pierderilor/aportului insuficient simptomatologia clinică apare în aproximativ 3 luni.

Cauze ale deficitului de acid folic:

- Cauze nutriționale: aport deficitar (persoane instituționalizate, foamete, diete de slăbire), consum crescut (sarcină, alăptare, prematuritate, copilărie, anemii hemolitice, sindroame mieloproliferative, leucemii, dermatite descuamative – mycosis fungoid, psoriazis);
- Tulburări de utilizare a foliaților: alcoolism, ciroza hepatică, unele infecții, acidurie orotică, acțiunea unor medicamente (metotrexat, tuberculostatice, antimalarice de sinteza, fenobarbital, fenitoin etc.)
- Scăderea absorbției intestinale a foliaților: sprue, enteropatie glutenică, rezecții jejunale, sindroame de malabsorbție etc.

Tablou clinic

- **manifestări hematologice**: paloare tegumentară (gălbui/galben pai) asociată uneori cu hiperpigmentare/vitiligo, amețeli, palpitații, încărunțirea și friabilitatea părului, hepatosplenomegalie ușoară/medie; anemia (uneori severă) bine suportată, apărută la persoane vârstnice, mai ales la femei;
- **manifestări digestive**: glosita atrofică Hunter, atrofie a mucoasei faringo-esofagiene, cu jenă la deglutiție, inapetență, dezgust pentru carne, plenitudine epigastrică, grețuri, vărsături cu miros fad; splenomegalie moderată;
- **manifestări neurologice**: *mieloza funiculară* care se caracterizează inițial prin tulburări de sensibilitate (parestezii, neuropatie periferică etc.) progresând până la tulburări motorii și tulburări psihice (halucinații, demență, agitație, depresie etc.)

Examinări paraclinice

- **examen sânge periferic**: Hb și Ht scăzute, leucopenie, trombocitopenie, reticulocite scăzute. În frotiul periferic se constată macrovalocite, megalocite, anizocitoză,

poikilocitoză, uneori eritroblaști și megaloblaști. În seria albă există o deviere la stânga cu metamielociți, mielociți, dar și la dreapta, cu hipersegmentare granulocitară;

- *măduva osoasă*: bogată în celule, megaloblaști, promielociți și metamielociți giganti, pleiocariocite, megacariocite cu nucleu gigant, excesiv segmentat;
- *dozarea vitaminei B₁₂ (<100 pg/ml) și a acidului folic*;
- **Endoscopia digestivă superioară**: mucoasa gastrică atrofică în deficit de B₁₂.
- în cazul deficitului de B₁₂: homocisteina și acid metil-malonic crescute, hipersideremie, hiperbilirubinemie neconjugată cu urobilinogenurie, LDH serică crescută, Atc anti-factor intrinsec și anti-celule parietale;
- Testul Schilling pozitiv în deficit B₁₂.

Diagnostic diferențial

- anemii macrocitare: hemoragii, hepatopatii cronice, hipotiroidism, cancer, mieloftizie;
- anemii feriprive asociate cu megaloblastoze;
- macrocitozele care pot apărea în anemia aplastică sau în sindroamele mielodisplazice;
- AHAI, hemoliză infecțioasă, distrugerea mecanică a eritrocitelor, HPN.

Tratament

- **substituție vitamina B₁₂**: 100 μg intramuscular/zi timp de 7 zile, 100 μg de 2 ori/săptămâna timp de 2 săptămâni, 100 μg/ săptămână timp de 4 săptămâni, apoi 100 μg/lună toată viața; prezența simptomatologiei neurologice impune tratament cu vitamina B₁₂ zilnic, 3-6 luni de zile.
- **"criza reticulocitară"** se produce la 5-7 zile de la începutul administrării vitaminei B₁₂ cu reticulocitoză de 15-40%; dacă nu apare criza reticulocitară diagnosticul este incorect și trebuie căutate alte cauze, în primul rând un neoplasm sau o leucemie;
- orice bolnav cu anemie megaloblastică va fi controlat periodic tot timpul vieții, existând posibilitatea dezvoltării unui cancer sau a unei leucoze; anual se va face **gastroscopie de control** (incidența cancerului gastric este de 4-8 ori mai mare);
- asocierea tratamentului cu Fe - doar în cazul unei carențe dovedite de Fe;
- **în caz de deficit de acid folic**: tratamentul cauzei; se administrează oral tablete de acid folic 5mg, 2-3 tablete/zi, până la corectarea completă a anemiei; nu se va administra acid folic în cazurile de anemie megaloblastică cu mieloză funiculară manifestată;
- **profilaxia cu vitamina B₁₂**: rareori necesară, în gastrectomie totală, dietă vegetariană;
- **profilaxia cu acid folic**: periconcepțional, sarcină, lactație, copii prematuri, femeii cu risc de a naște copii cu defecte de tub neural (nașteri anterioare de copii cu anencefalie, spina bifida, meningocel), anemii hemolitice, boli hematologice hiperproliferative, PR, psoriazis, tratamente cu methotrexat.
- **transfuziile de sânge** sunt rareori necesare (bolnavii au o adaptare bună la hipoxie).

1.3. ANEMIILE HIPOCROME

A. ANEMIA FERIPRIVĂ

Dezechilibrul balanței dintre aportul și pierderea de Fe este cauza anemiei feriprive. Fe provine din distrugerea zilnică a hematiilor (cea mai mare cantitate) și din absorbția gastrointestinală.

Etiologie. Anemia feriprivă este întotdeauna o stare patologică secundară; **cauzele deficitului de Fe** sunt multiple:

- **Consum exagerat de Fe**: sarcină, alăptare, prematuri, copilărie (perioadele de creștere accelerată) și adolescență (+ menarha).
- **Pierderi crescute de Fe** (sângerări mici, cronice/repetate):
 - sângerări: gastrointestinale (ulcer, neoplasme, gastrite, hernie hiatală, anomalii vasculare etc.), genito-urinare (hematurie, tumori, menstrre abundente etc.), pulmonare (neoplazii, hemoptizii, anomalii vasculare etc.), epistaxis, intervenții chirurgicale mari etc.

- hemoliza intravasculară: hemoglobinurie paroxistică nocturnă, mixoame intraatriale, proteze cardiace mecanice etc.
- donări repetate de sânge.
- **Scăderea aportului de Fe:**
 - deficit de fier în alimentație.(vegetarieni, alimentație carentată), aclorhidrie, parazitoze intestinale, absorbție deficitară (gastrectomie, sindrom de malabsorbție, rezecții gastro-duodenale etc).

Tablou clinic

Deficitul se dezvoltă gradat, boala evoluează lent în cele mai multe cazuri.

- Simptome și semne clinice ale anemiei:
 - astenie, fatigabilitate, palpitații, acufene, dispnee de efort, amețeli, vertij, inapetență, tulburări dispeptice, scăderea capacității intelectuale, pica;
 - paloare muco-tegmentară, albă/"porțelan", sclerotica albastră;
 - pielea subțire, uscată, se descuamează ușor;
 - unghii subțiri, friabile, striate, coilonichie;
 - păr subțire, friabil, decolorat, crește încet, cade în cantitate mare;
 - mucoase: stomatită angulară, glosită, sindromul Plummer-Vinson, ozena;
 - cardiovasculare: tahicardie, extrasistole, hipotensiune arterială posturală, edeme;
 - splenomegalie moderată în rare cazuri.
- Simptome și semne clinice ale afecțiunii care a determinat apariția anemiei.

Stadiile deficitului de fier

În dezvoltarea deficitului de fier se disting 3 stadii:

- *Stadiul prelatent* – apare scăderea hemosiderinei medulare și a feritinei serice, valori normale ale Hb, Ht și sideremiei;
- *Stadiul latent* – Hb și Ht normale, scade sideremia;
- *Anemia feriprivă* – scăderea Hb, a numărului de eritrocite, a reticulocitelor și a saturației transferinei, eritrocitele devenind treptat hipocrome și microcitare (până la anulocite).

Examinări de laborator

- Examen sânge periferic:
 - Hb și Ht mult scăzute, indici eritrocitari scăzuți (VEM și CHEM), reticulocite normale sau ușor scăzute, leucocite și trombocite crescute (sângerare)/ normale/ scăzute;
 - Frotiu periferic: hipocromie, microcitoză, platicitoză, anizocitoză, în cazurile severe anulocite și eritrocite în semn de "tras la țintă".
- Măduva osoasă: hiperplazie eritroidă, eritroblaști mici, cu citoplasma „zdrențuită”, hemosiderină absentă, sideroblaști sub 10%.
- Sideremie scăzută, feritină serică scăzută, capacitatea totală de legare a Fe crescută, saturația transferinei < 16%, zinc-protoporfirina crescută.

Diagnostic diferențial

Anemia feriprivă trebuie diferențiată de anemiile din grupul hipocrome (anemia din bolile cronice, sideroblastică, talasemii) și de celelalte grupe de anemii (hemolitice, megaloblastice și aplastice).

Tabel nr.IX. Diagnosticul diferențial al anemiei feriprive

Valori normale ♂ ♀	Hb 13-16 12-14 g/dl	Rt 1-2%	Frotiu periferic	Măduva osoasă	Sideremia 59 – 158 37 – 145 µg/dl	Feritina 15 – 400 10–200 ng/ml	CTLF 250- 450 µg/dl
An. feriprivă	↓	↓,N	hipocromie, microcitoză, anulocitoză, platicitoză, anizocitoză	bogată celular, predomină eritroblaști; hemosiderina medulară absentă din macrofage, sideroblaști scăzuți	↓	↓	↑
An. din bolile cronice	↓	N, ↑	hipocromie cu microcitoză,	hemosiderină medulară ↑, sideroblaști ↓	↓	↑	↓

			normocromie cu normocitoză				
An. sideroblastică	↓	↓	dismorfism eritrocitar eritrocite granulate cu punctații bazofile	hiperplazie eritroidă medulară, hemosiderină medulară ↑, sideroblaști inelari	↑	↑	N
An. hemolitică (talasemie)	↓	↑	microcitoză, schizocite, hematii "în țintă" anizopoichilocitoză	hiperplazie eritroidă, hemosiderină medulară ↑	↑	N	↓
An. megalo-blastică	↓	↓	anizocitoză, poikilocitoză, macrocitoză și megalocitoză	hipercelulară, megaloblaști,	↑	N	N
An. aplastică	↓	↓	hipocelularitate, normocromie cu normocitoză	deșertică/hipercelulară, seria roșie slab reprezentată, predomină elemente tinere, fibroza medulară, celule grase	↑ ușor	N	N

*Hb – hemoglobina, Rt – reticulocite, CTLF – capacitatea totală de legare a fierului, ↓ - scăzut, ↑ - crescut, N – normal.

Tratament

- Corectarea cauzei care a produs deficitul de fier.
- **Substituția cu Fe:**
 - **substituția orală:** 150-200 mg fier elemental/zi (Fe sulfat, gluconat, fumarat sau complexe fier-polizaharide); preparate orale: Ferrogradumet, Tardiferon, Sorbifer, Maltofer, Altrifer;
 - terapie de primă intenție, se administrează înainte de masă;
 - se asociază acid folic 2-3 x 5 mg/zi, 10-15 zile/lună;
 - reacții adverse: greață, pirozis, constipație, scaun de culoare neagră etc.;
 - după normalizarea Hb se administrează încă 1-3 luni (refacerea rezervelor de Fe).
 - **substituția parenterală** (în microperfuzie) cu: fier-sucroză (Venofer, 100mg/fiolă/zi, 1-2 săptămâni), fier-carboximaltoză (Ferinject, 100 mg sau 500 mg/fiolă, administrare săptămânală 500-1000 mg), fier-izomaltoză (Monofér, fiole de 200 mg, 500 mg sau 1000mg, administrare săptămânală, 1-2 prize), fier-gluconat-sucroză (Ferrlecit), fier-poliglucosă-sorbitol (Feraheme) etc;
 - se administrează în caz de: intoleranță la Fe administrat per oral, malabsorbție, boală inflamatorie intestinală, pierdere ce nu poate fi menținută pe cale orală, necooperarea pacientului, anemie importantă - pentru creșterea mai rapidă a valorilor Hb (cu trecere ulterioară pe Fe per oral).
 - **transfuzii de sânge:** în anemiile severe; o unitate de sânge va crește valoarea Hb cu aproximativ 1g/dl.
- **Răspunsul la tratament**
 - **control lunar al hemogramei și sideremiei;** numărul de reticulocite (crește după 5-7 zile de tratament = criza reticulocitară), Hb (crește după 1-3 săptămâni de tratament); determinarea feritinei se va face numai după normalizarea valorilor Hb (reflectă refacerea rezervelor de Fe);
 - **lipsa de răspuns:** diagnostic incorect, tratament incorect, malabsorbție de fier, sângerarea continuă etc.

B. ANEMIA CRONICĂ SIMPLĂ

Anemia cronică simplă (sinonime: anemia din bolile cronice, anemia produsă de citokine, anemia din cancere, infecții și inflamații) este multifactorială, adesea coexistând cu deficitul de Fe. Se produce datorită blocării Fe în macrofage, reducerii duratei de viață a eritrocitelor, scăderii producției de eritropoietină și a răspunsului măduvei osoase la eritropoietină. Este mediata de citokine.

Etiologie

Anemia cronică simplă este a doua ca frecvență dintre anemii și apare în:

- infecții cronice: tuberculoză, sifilis, pneumonii, osteomielită, endocardită bacteriană, infecții urinare etc.;
- Inflamații: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic etc.;
- Neoplasme: limfoame, leucemii, carcinoame etc.

Tablou clinic

- Semne și simptome ale bolii de bază: infecție, inflamație sau neoplasm;
- Semne și simptome ale anemiei care se instalează lent: astenie, amețeli, palpitați, dispnee de efort, paloare muco-tegmentară etc.

Examinări de laborator

- Examen sânge periferic:
 - Hb și Ht moderat scăzute, reticulocite normale sau crescute, leucocite și trombocite în funcție de boala de bază;
 - Frotiu periferic: hipocromie cu microcitoză/ușoară hipocromie cu normocitoză.
- Măduva osoasă: macrofage încărcate cu hemosiderină, sideroblaști scăzuți.
- Sideremie scăzută, feritina normală sau crescută, capacitatea totală de legare a Fe scăzută sau normală, saturația transferinei normală.
- Proteina C reactivă (PCR) crescută; alături de feritinemia crescută face diferențierea de anemia feriprivă.

Diagnostic diferențial

Anemia din bolile cronice trebuie diferențiată de:

- Alte anemii hipocrome: anemia feriprivă, talasemie și anemia sideroblastică;
- Anemia megaloblastică, anemia aplastică și anemia hemolitică.

Tratament

- tratamentul bolii de bază care a determinat apariția anemiei
- administrare de fier, eritropoietină, substituție de masă eritrocitară în funcție de gradul anemiei și a comorbidităților asociate.

C. ANEMIILE SIDEROBLASTICE

Anemiile sideroblastice se caracterizează prin utilizarea inadecvată a fierului din măduva osoasă existent în cantități normale sau crescute pentru sinteza Hb, datorită unor modificări la nivel mitocondrial. Este definită de prezența sideroblaștilor inelari (eritroblaști încărcăți cu Fe dispus inelar, perinuclear, la nivelul mitocondriilor).

Etiologie

- Anemii sideroblastice ereditare (prin deficit de delta-aminolevulin-sintetază, +/- coproporfirinogen-oxidază)
- Anemii sideroblastice dobândite:
 - idiopatică (formă a sindromului mielodisplazic)
 - secundare: administrării de medicamente (isoniazidă, pirozinamidă, melphalan, linezolid etc.), deficit de vitamina B6, colagenoze, neoplazii, anemie hemolitică, alcoolism, saturnism, etc.

Tablou clinic

- Semne și simptome ale anemiei care se instalează lent: astenie, palpitați, dispnee de efort, paloare muco-tegmentară, rareori splenomegalie etc.
- Semne și simptome ale afecțiunii de bază în cazul formelor secundare.

Examinări de laborator

- Examen sânge periferic: număr de hematii scăzut, reticulocitopenie, frotiu periferic: dismorfism eritrocitar (hipocromie cu macrocite), eritrocite granulate cu punctații bazofile;
- Măduva osoasă: hiperplazie eritroidă cu normoblaști și megaloblaști, hemosiderină medulară crescută și **sideroblaști inelari**, +/- alte caracteristici ale mielodisplaziei;
- Sideremia crescută, feritina crescută, saturația transferinei crescută;
- LDH crescută, hiperbilirubinemie neconjugată, determinarea plumbului seric etc.

Diagnostic diferențial

Anemia sideroblastică se diferențiază de:

- anemiile hipocrome: anemia feriprivă, talasemie și anemia din bolile cronice;
- anemiile megaloblastice, anemia aplastică și anemiile hemolitice.

Tratament

- eliminarea toxinei, a medicamentului sau alcoolului;
- administrarea de vitamina B6 (ereditare, hidrazidă, saturnism), EDTA și acid folic (saturnism);
- transfuzii de sânge +/- chelatori de fier, eritropoietină;
- allotransplant medular.

1.4. ANEMIILE HEMOLITICE

Hemoliza = fenomen fiziologic care în mod normal este în echilibru perfect cu regenerarea hematiilor în măduva hematoformatoare, astfel încât numărul eritrocitelor în sângele circulant este constant. **Hemoliza în exces produce anemie numai în acele condiții în care ea depășește capacitatea măduvei de a înlocui imediat hematiile distruse (hemoliza decompensată).** Cea mai caracteristică modificare a anemiilor hemolitice (AH) este **scurtarea duratei de viață a hematiilor**; măduva poate compensa o hemoliză care depășește de aproximativ 5 ori nivelul normal; abia peste acest nivel apare anemia.

Clasificare:

- După *momentul apariției*: AH ereditare vs dobândite
- După *localizarea defectului/deficienței* care determină hemoliza: AH intracorporulare vs extracorporulare
- După *viteza declanșării*: AH cronice vs acute
- După *locul în care are loc distrucția eritrocitelor*: AH extravasculare (distrucție în macrofagele splenice în principal) vs intravasculare
- După *mecanismul de producere*: imun (anticorpi) vs non-imun.

Majoritatea AH congenitale sunt prin defecte intracorporulare, extravasculare, cronice, non-imune. Multe dintre AH dobândite sunt de tip imun (autoimun), localizarea hemolizei fiind extravasculară (anemie hemolitică autoimună –AHAI).

Clasificarea etiopatogenetică

A. AH prin defecte intraeritrocitare: majoritatea AH prin defecte intraeritrocitare sunt ereditare așa cum majoritatea AH ereditare sunt prin leziuni intraeritrocitare.

- **Defecțiuni ale membranei:** proporție non-optimală a raportului suprafață membranară/volum citoplasmatic - microsferocitoza ereditară, ovalocitoza ereditară, piropoikilocitoza ereditară.
- **Defecțiuni enzimice:** afectarea capacității de revenire din starea oxidată și menținerea solubilității - deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6-PDH); deficit de piruvat-kinază (PK).
- **Defecțiuni de sinteză a globinei:**
 - Hb-patii cantitative (sindroamele talasemice)
 - Hb-patii calitative.
- **HPN** - este singura afecțiune din grupul AH prin defecte intraeritrocitare (defecțiune de membrană) care **este dobândită** (și nu ereditară ca celelalte).

B. AH de cauze extraeritrocitare:

1. Prin agresiune imunologică:

- **izoimună:** reacții transfuzionale (incompatibilitate); boala hemolitică a nou-născutului.
- **autoimună:** idiopatică sau simptomatică (colagenoze, limfoproliferări maligne, neoplazii, infecții, etc).
 - Anticorpi la cald (IgG sau IgA)
 - Anticorpi la rece (IgM, mai rar IgG)
- **imuno-alergică medicamentoasă:** tip haptene (penicilină); reacție prin complexe imune (chinidină); prin anticorpi antieritrocitari (tip alfa-metildopa).

2. Prin agresiune neimunologică:

- **agenți infecțioși:** bacterii (sepsis, clostridium, streptococi și stafilococi hemolitici etc.), paraziți (ex malarie);
- **agenți chimici, vegetali, animali** - acțiune pe membrană sau acțiune oxidantă asupra Hgb și enzimelor intraeritrocitare

- **factori mecanici** (Hgb-uria de marș, boli microangiopatice, proteze vasculare, ateromatoza extinsă)
- **hipersplenism**

AH ereditare - sugerate de: apariția din copilărie, antecedentele heredo-colaterale, evoluția cronică, asocierea icter cu bilirubina indirectă + splenomegalie.

AH dobândite - sugerate de asocierea anemie + icter/subicter + urini hiperchrome + simptome datorate factorilor cauzatori.

Investigarea unei anemii hemolitice

1. Indicatori ai distrucției eritrocitare excesive:

- **Hemoliza extravasculară:** LDH↑, Bi indirectă↑, haptoglobina↓, pe frotiul periferic (FP): microsferocite
- **Hemoliza intravasculară:** hemosiderina urinară crescută, FP: schizocite, fragmentocite.

2. Indicatori ai hiperproliferării:

- reticulocitoză
- uneori câțiva eritroblaști pe FP

3. Teste specifice în funcție de suspiciunea clinică:

- **anemie hemolitică ereditară:** → morfologia eritrocitară pe FP (microsferocite, hematii în picătură, Ebl), rezistența osmotică (scăzută în microsferocitoza ereditară, crescută în talasemie), electroforeza Hgb (Hgb fetală crescută în talasemie, HgS prezentă în siclemie), teste specifice pentru evidențierea deficitului de G6-PDH sau PK.
- **anemie hemolitică autoimună (AHAI):** → test Coombs direct și indirect; AHAI cu atc la rece → hematii aglutinate pe FP, test Donath-Landsteiner pentru anticorpi bifazici (IgG cu specificitate anti-P, se fixează la cald și determină hemoliza la temperaturi scăzute), testul aglutininelor la rece, serologie pentru Mycoplasma și EBV.
- **anemie hemolitică microangiopatică (intravasculară):** → asocierea trombocitopeniei, FP: schizocite, fragmentocite, hemosiderina urinară crescută, examinări specifice bolii declanșatoare (PTT/SHU, CID, preeclamsie-sindrom HELLP, sepsis, post-transplant etc)
- **malarie:** → examinarea sângelui metoda „picătură groasă”
- **hemoglobinurie paroxistică nocturnă:** → hemosiderina urinară, test HAM, flow-citometrie pentru CD55 și CD59.

Tratament

AH ereditare

- Forme severe: substituție MER, chelatori de fier, splenectomie (după vârsta de 5 ani)
- Forme medii și ușoare: suplimentare acid folic,
- Siclemia: profilaxia infecțiilor asociate hipo/aspleniei (Pneumococ, Meningococ, E Coli, Haemophilus), managementul crizelor vaso-ocluzive

AHAI cu anticorpi la cald

- Transfuzii MER - în cazuri severe – deseori dificil de găsit MER compatibilă.
- **Imunosupresie** (scăderea producției de anticorpi, a recunoașterii și distrucției macrofagice):
 - Linia I de tratament: corticosteroizi - inițial doze mari, ulterior scădere progresivă în funcție de evoluție;
 - Linia a II-a (în caz de intoleranță sau boala refratară): splenectomie, rituximab (anticorpi anti-CD20);
 - Linia a III-a: agenți citotoxici (ciclofosamidă), androgeni (danazol), alte imunosupresoare (azatioprina, ciclosporina, mycophenolat mofetil).

AHAI cu anticorpi la rece:

- evitarea expunerii extremităților la temperaturi scăzute,
- în cazuri mai severe: rituximab sau scheme utilizate în tratamentul leucemiei limfatice cronice (rituximab, fludarabina, bendamustina), plasmafereză, tratamentul cauzelor declanșatoare.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă: Atc monoclonali anti-C5 a complementului (*eculizumab*);

Hemoliza intravasculară: în funcție de cauza declanșatoare – ex. terapia sepsis-ului, plasmafereza cu *plasma exchange* în PTT/SHU, antihipertensive în HTA malignă etc.

2. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LEUCEMIILE ACUTE ȘI SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

2.1. LEUCEMIILE ACUTE

Cadru general, clasificare, sistematizare

Leuceemiile acute (LA) sunt boli neoplazice ale CSH sau ale celulelor tinere, dar deja parțial direcționate spre o anumită serie celulară, limfoidă sau mieloidă. După celula de origine sunt împărțite în LA non-limfoblastică (denumită și mieloidă, LAM) și LA limfoblastică (LAL). LAL este diferită de LAM sub aspect clinic, dar mai ales al terapiei. În prezent, *clasificarea se face pe baza caracterelor imunofenotipice ale blaștilor la diagnostic*. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) încadrează LAM la capitolul neoplasmelor mieloidă, LAL fiind complet separată, fiind descrisă în cadrul neoplasmelor limfoide cu celule precursoră. Celula de origine diferită este responsabilă de această încadrare.

LA sunt caracterizate prin proliferarea cu caracter malign a celulelor leucemice, însoțită de o insuficiență globală și gravă a întregii hematopoieze (anemie, trombocitopenie).

Evaluarea inițială la diagnostic:

- **morfologică** – *peste 20% blaști în sângele periferic sau în măduva osoasă*, prin examinarea morfologică a frotiului colorat tricrom cu May-Grunwald-Giemsă; permite diagnosticul exact în 70% dintre cazuri; aspectul morfologic al blaștilor:
 - *mieloblast* – nucleu cu cromatina fină, cu nucleol vizibil, citoplasma mai abundentă, pot fi prezenți corpi Auer;
 - *limfoblast* – nucleu cu cromatina mai condensată, fără nucleol, citoplasma deseori aproape absentă, fără corpi Auer
- **citochimică** – colorație efectuată pe lamă, din ce în ce mai rar folosită în prezent; permitea diagnosticul exact în 90% dintre cazurile de LA; cele trecute în paranteze practic nu se mai folosesc:
 - mieloperoxidază – pozitivă pentru seria mieloidă
 - negru Sudan – pozitivă seria mieloidă, metodă mai sensibilă decât mieloperoxidaza
 - (colorația PAS) – mai puțin folosită – LAL, LAM megacariocitară
 - (esteraze specifice) – pentru seria mieloidă
 - (esteraze nespecifice) – seria monocitară
- **imunologică** – **prin flow-citometrie** (citometrie de flux) este o metodă rapidă, relativ ieftină, extrem de exactă și sensibilă pentru caracterizarea blaștilor; este *standardul de diagnostic*;
- **citogenetică** – examen citogenetic (cariotip) și examen FISH (fluorescence in situ hybridisation);
- **moleculară** – se face țintit pe anumite mutații: NPM1, FLT3, CEBPA etc.; molecular, LAM este o boală extrem de heterogenă.

Simptomatologie clinică

De regulă, diagnosticul este clarificat la 1-8 săptămâni de la apariția primelor manifestări clinice. **Debutul** este cel mai adesea insidios, dar rapid progresiv, cu agravarea tuturor simptomelor și semnelor.

Din **anamneza pacientului** reies manifestări de insuficiența medulară (citopenie):

1. **Sindromul infecțios** – datorită neutropeniei; febra evoluează ca o infecție obișnuită, dar care nu se remite la tratament antibiotic, cu stare generală modificată (inapetență, astenie, indispoziție).

2. **Sindromul anemic** – anemie normocromă normocitară; paloare, palpitații, dispnee de efort, tahicardie, sufluri anemice, amețeli, acufene.

3. **Sindromul hemoragic** – prin trombocitopenie severă și progresivă, dar și prin sindrom de CID (în special în formele promielocitare). Se manifestă prin epistaxis (grav și rebel la tratament), gingivoragii, manifestări hemoragice cutanate (echimoze), dar și hemoragii viscerale (metroragii, hemoptizie, melenă, mai rar hematurie), inclusiv hemoragii cerebrale și meningiene. Alături de infecții, sindromul hemoragic constituie cauza de deces a bolnavilor cu LA.

Examen clinic: manifestări ale sindromului infiltrativ leucemic – consecința acumulării de blaști leucemici în diverse organe și țesuturi (rare și discrete, puțin exprimate)

- *adenopatiile* pot fi prezente, dar *nu caracterizează LA*: ganglioni ușor măriți (niciodată atât de voluminoși ca în formele cronice), prezenți mai ales LAL; adenopatia mediastinală masivă (prezentă în LAL cu LyT, mai ales la copii) poate determina sindrom mediastinal compresiv cu tuse, disfonie, edem în pelerină.
- *splenomegalia* este puțin pronunțată și întâlnită îndeosebi în LAL. Evoluția rapidă a bolii nu permite dezvoltarea unei splenomegalii voluminoase; eventuala constatare a acesteia pune sub semnul întrebării diagnosticul de LA.
- *manifestările osteo-articulare* sunt mai frecvente la copii, în LAL și pun probleme de diagnostic diferențial cu reumatismul articular acut. Durerile intense sunt localizate în regiunile metafizare ale oaselor lungi, la nivel sternal sau în oasele late.
- *manifestări cutanate și mucoase* (mai frecvente în formele de LAM):
 - macule, maculo-papule, uneori mici tumori cutanate ("*leucemie*");
 - infiltrația gingivală (mai ales în formele monoblastice);
- *manifestările meningo-cerebrale* - ca urmare a infiltrației leucemice, foarte frecventă în formele limfoblastice și mai ales în cele monoblastice. Clinic determinările neuro-meningeale sunt asimptomatice în jumătate din cazuri (descoperite doar la puncția lombară de rutină) sau îmbracă un pronunțat polimorfism (sindrom meningeal, semne de hipertensiune intracraniană, pareze de tip central, epilepsie jacksoniană etc).

Pe baza anamnezei și a examenului fizic sunt imposibil de diferențiat LAM de LAL.

Examinări paraclinice

- **Examenul sângelui periferic – hemograma și frotiul periferic:**
 - *numărul de leucocite* este de regulă crescut, cel mai adesea în jur de 40-50.000/mm³; uneori ajunge la 100-300.000/mm³ (cele mai mari cifre sunt întâlnite în LA mielomonocitară), iar alteori există valori mici, chiar subnormale (sub 4.000/mm³, forme leucopenice); 43% din LAL sunt cu număr de leucocite sub 10.000/mm³;
 - *anemie* de tip aplastic, progresivă; cel mai adesea, în momentul diagnosticului, Hb este în jurul a 7 g/100 ml, normocromă, normocitară;
 - *trombocitopenia* este progresivă, cel mai adesea 50-70.000/mm³;
 - frotiul este dominat de *elemente blastice foarte tinere și atipice*, cu nucleu cu nucleoli numeroși, cu citoplasmă bazofilă, uneori cu granulații nediferențiate azurofile grosolane, uneori sub forma de bastonașe Auer, asincronism de maturare nucleocitoplasmatică. Procentul granulocitelor neutrofile este redus (5-25%). Nu există elemente de vârstă intermediară, iar acest "*hiatus leucemicus*" reprezintă un important element de diagnostic (atât pozitiv, cât și în diferențierea de o reacție leucemoidă sau de o leucemie mieloidă cronică). Elementele blastice pot aparține seriei limfocitare (limfoblaști în LA limfoblastică) sau seriei mieloidă (în LA non-limfoblastică).
- **Medulograma** constituie argumentul decisiv al diagnosticului pozitiv (mai ales în formele aleucemice cu absența blaștilor în periferie). Se constată o diminuare a populației medulare normale și substituirea ei cu blaști patologici; poate fi o măduvă hipercelulară, cu aspect monomorf, ca rezultat al infiltrației leucemice, sau hipoplazică (celule leucemice dispuse în cuiburi mici). Pot fi observate următoarele aspecte morfologice ale blaștilor leucemici:
 - *limfoblaști* – celule mici, cu cromatina nucleară grosolană, cu nucleolii nedistincti și citoplasmă bazofilă negranulară.
 - *mieloblaști* – celule de talie mare, nucleu cu formă mai neregulată, structură cromatiniană mai fină și un număr mai mare de nucleoli, citoplasmă granulară, cu prezența de corpi Auer (bastonașe azurofile, patognomonice).
 - *monoblaști* – celule mari, cu nucleu convolut sau lobat, cu 1-4 nucleoli, citoplasmă fin granulară.
 - *promielociți* – talie celulară mare, abundența a granulațiilor atipice primare și prezența de corpi Mikado (corpi Auer aderenți sau ramificați).
- **Alte examinări de laborator:**

- *Biochimia* – Na, K, Cl, bicarbonat, uree, creatinina, bilirubina totală, GOT, GPT, acid uric, LDH.
- *Coagulare* – timp de protrombină, timp de tromboplastină parțială, fibrinogen.
- **Examinări imagistice** – nu sunt necesare pentru diagnostic, dar permit aprecierea complicațiilor (pneumonie, hemoragie cerebrală).
- **Teste de compatibilitate HLA** – în vederea unei posibile indicații de transplant de celule stem.

Clasificarea OMS (2016): sunt descrise 4 categorii mai frecvente (și 3 mai rare) de **LAM**:

1. LAM cu anomalii genetice recurente:

- t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17) sunt considerate LA indiferent de procentul de blaști; de asemenea în cazul prezenței 11q23(MLL);
- t(9;21), t(6;9), inv(3), t(3;3), t(1;22) nu este clar dacă aceste cazuri să fie considerate LA la procent de blaști sub 20%;
- aceste translocatii sunt detectate prin metode cu sensibilitate diferită RT-PCR (1×10^{-5}), FISH (1×10^{-3}) sau prin examen citogenetic (1×10^{-2}).

2. LAM cu modificări asociate mielodisplaziei:

- este o LA cu >20% blaști în sângele periferic sau măduva osoasă, cu 3 situații posibile:
 - precedată de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplasm mielodisplazic/mieloproliferativ (SMD/MPC)
 - asociată cu anomalii citogenetice legate de mielodisplazie
 - asociată cu mielodisplazie multiliniară (caracteristici morfologice de mielodisplazie)
- absența anomaliilor genetice descrise la forma cu anomalii genetice recurente
- absența istoricului de chimio- sau radioterapie pentru o boală non-mielodă (alt cancer sau boală non-neoplazică chimio- sau radiotratată)

3. LAM legată de tratament („t-related”):

- pot fi prezente translocatiile sau inversiunile menționate mai sus, dar în acest caz sunt diagnosticate ca leucemie legată de tratament cu mutație genetică asociată
- cel mai bine sunt reunite împreună t-LAM, t-SMD și t-SMD/MPC, deși pot fi separate prin numărul de blaști prezenți

4. LAM neclasificată altfel:

- cazurile de LAM care nu îndeplinesc criteriile pentru una din formele precedente
- clasificarea este în primul rând morfologică (suprapusă pe clasificarea *FAB – Franco-American-Britanică*): se numără 500 de celule în măduvă și 200 de celule în sângele periferic, apreciindu-se gradul de maturare celulară:
 - cu diferențiere minimă
 - fără maturare
 - cu maturare
 - mielo-monocitară
 - monoblastică și monocitară
 - eritroidă
 - megacarioblastică
 - cu bazofile
 - panmieloza acută cu mielofibroză

Alte forme rare de neoplasme cu celule precursorare mieloide sunt:

1. Sarcomul mieloid

- Masă tumorală formată din blaști mieloizi, cu sau fără maturare, în locus anatomic diferit de măduva osoasă și care distruge structura tisulară normală (gingie, piele, os, țesut subcutanat);

2. Proferări mieloide asociate sindromului Down

3. Neoplasme cu celule dendritice blastice plasmocitoide

LEUCEMIA ACUTĂ MIELOBLASTICĂ

- Pentru diagnostic trebuie să fie prezenți peste 20% blaști. De asemenea, mieloperoxidaza trebuie să fie pozitivă în cel puțin 3% dintre aceștia sau să fie prezenți corpi Auer. Absența oricăreia din aceste două modificări nu exclude însă diagnosticul de LAM.
- Imunofenotipic blaștii sunt CD13 și CD 33 pozitivi și în general exprimă markerii de imaturitate CD34, CD38, CD117, CD133 și HLA-DR.
- Anumite anomalii citogenetice menționate anterior permit diagnosticul de LAM la procent de blaști mai mic de 20%.

Tratamentul LAM

Tratamentul de inducție:

- **Schema "7+3"**: 7 zile cytarabin 100mg/m²/zi perfuzie (pev) continuă și 3 zile idarubicin 12mg/m²/zi, ziua 1, 3 și 5 (sau daunorubicin 60-90mg/m²/zi), asociat sau nu cu etoposide 100mg/m²/zi 3 zile, ziua 1-3;
- Rata de remisiune 60-80%, cu 35% supraviețuire de lungă durată.

Remisiunea completă (RC): sub 5% blaști după 1-2 cicluri de inducție. În momentul RC morfologice (definită la microscopul optic) mai sunt prezente încă 10⁹ celule leucemice. Fără tratament de consolidare toți pacienții recad, după un interval mediu de 4 luni.

Tratamentul postremisiune:

- **Pacienții sub 60 de ani, cu anomalii citogenetice favorabile:**
 - **Chimioterapie de consolidare:** doze mari de cytarabin (3g/m²; 1,5g la pacienți peste 60 de ani), pev în 3 ore, la 12 ore interval, timp de 3 zile, în total 4 cicluri.
- **Pacienți sub 60 de ani, cu risc citogenetic intermediar sau crescut sau pacienți cu examen citogenetic normal dar cu mutații cu prognostic prost:**
 - **Consolidare cu cytarabin doză mare**, urmată de
 - **Transplant de celule stem hematopoietice:** autolog; allogenic; haploidentic; de cordon ombilical; cu intensitate redusă.

Pacienții vârstnici sau cu comorbidități vor fi tratați cu:

- Decitabină, 20mg/mp/zi, 5 zile pev o oră;
- Sau cytarabin doze mici subcutanat, 2x20mg/zi 10 zile
- Sau tratament paleativ: controlul leucocitozei cu hidroxiuree; transfuzie la nevoie; antibiotice; antifungice.

Tratamentul formelor refractare:

- FLAG-IDA – fludarabină+cytarabin+G-CSF+idarubicin
- Doze mari de cytarabin

Allotransplantul de celule stem (după obținerea primei RC) este indicat în funcție de:

- **Factori dependenți de pacient:** vârsta pacientului, status de performanță, comorbidități;
- **Factori dependenți de leucemie:**
 - Anomalii citogenetice (prezente la aproximativ 50%) – risc citogenetic
 - Profil molecular (important la cei cu examen citogenetic normal, restul de 50%)
- **Preferința pacientului.**

Între 10%-40% dintre pacienți nu obțin remisiune după tratamentul de inducție. Aceștia sunt considerați ca **primar refractari sau rezistenți la tratament**. O minoritate răspund la tratamentul de salvare (tratament de inducție intensiv, diferit de cel utilizat anterior) și pot face allotransplant după remisiune. Efectuarea imediat a transplantului, fără remisiune anterioară are rezultate mai slabe. Supraviețuirea este cu atât mai bună după transplant cu cât procentul de blaști este mai mic după tratamentul de salvare.

Leucemia acută promielocitară

- Este o formă particulară de LAM, cu translocăția *t(15;17)(q22;q12)* și gena de fuziune PML-RARA.
- Evoluează cu coagulare intravasculară diseminată (**CID**); se însoțește de manifestări hemoragice care pot determina decesul la debut prin hemoragie cerebrală.
- Pacienții au anemie, trombocitopenie și de obicei și leucopenie (nu au leucocitoză) cu neutropenie.

- Măduva osoasă este infiltrată cu promielocite leucemice cu mănunchiuri de corpi Auer în citoplasmă.
- **Tratamentul** se face fără cytarabin, cu combinații conținând **antraciclină (idarubicin)**, la care se asociază **acid trans-retinoic** (început cât mai repede posibil, chiar numai la suspiciunea diagnostică) și **trioxid de arsen**. **Supraviețuire** mai bună decât în celelalte subtipuri de LAM.

LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

LAL este o formă rară de leucemie. Poate afecta persoane de orice vârstă, de la nou născut până la cei foarte în vârstă. Poate fi LAL cu LyB sau LAL cu LyT.

Leucemia cu celule B (LAL-B): frecventă (85% din cazurile de LAL); după celula proliferantă: LAL cu LyB precursorare sau cu LyB mature.

- Citochimic, blaștii sunt PAS-pozitivi și peroxidazo- negativi;
- Imunofenotipic: CD19, CD10, CD22, CD79a, CD34 și TdT pozitiv - în LAL cu celule B;
- 20-30% din cazuri au prezent **cromozomul Philadelphia (PhI⁺)** și transcript BCR/ABL; evoluția și prognosticul acestor cazuri sunt mai nefavorabile;
- Are prognostic bun dacă se obține MRD (boala minimă reziduală) negativă după inducție.
- Există forme cu risc scăzut (îndeosebi la copii), cu risc crescut (la adulți) și cu risc foarte crescut, în funcție de caracteristicile limfoblaștilor proliferanți.

Tratamentul LAL:

- Include tratamentul de inducție (2 cicluri), urmat de tratament de consolidare a remisiunii (2-4 cicluri) și tratament de întreținere. La copii/adolescenți se pot obține vindecări.
- **Protocoale pediatrice**
 - Glucocorticoizi – prednison, metilprednisolon sau dexametazon
 - Vincristin, asparaginază
 - Profilaxia SNC
 - Menținere prelungită
- **Protocoale de adulți**
 - Combinație daunorubicin, cytarabin, ciclofosamidă
 - HiperCVAD
 - În *LAL cu PhI⁺* la tratamentul specific se adaugă și terapia cu inhibitori de tirozinkinază (TKI): imatinib, dasatinib, nilotinib;
- **Allotransplantul de celule stem hematopoietice:** la pacienții cu risc crescut și în forme cu recădere și refractare.

Leucemia cu celule T (LAL-T): formă rară, agresivă, debutează clinic fie ca o leucemie, fie ca un limfom. Caracteristici:

- 20% dintre cazurile de LAL; mai frecventă la adulți, incidența scade cu vârsta;
- **Clinic** – hiperleucocitoză – sute de mii/mm³, în cazuri leucemice; *afectarea sistemului nervos central sau masa mediastinală* în cazurile care evoluează ca un limfom;
- **Diagnostic** – pozitivitate pentru TdT, cu expresie variabilă a CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 și CD8; CD3 și CD7 sunt deseori pozitive intracitoplasmatic;
- Majoritatea cazurilor au mutațiile NOTCH1 și FBXW7;
- *Limfomul limfoblastic cu celule T* se diferențiază de LAL-T prin prezența de sub 20% blaști în măduva osoasă;
- **Tratamentul** adulților tineri și adolescenților (15-39 de ani) cu protocoale pediatrice a îmbunătățit supraviețuirea;
- Pacienții cu recădere și boală refractară răspund (rar) la *nelarabină*;
- **Allotransplantul:** la pacienții cu risc crescut și în forme cu recădere și refractare.

Leucemiile bifenotipice exprimă pe aceeași celulă antigene de linie mieloidă și limfoidă. Au evoluție rapidă, răspuns slab la tratament, supraviețuire și prognostic mai nefavorabile.

2.2. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Sunt un grup de **boli clonale ale celulei stem hematopoietice** caracterizate prin:

- citopenie (una, două sau trei linii celulare),
- displazie în una sau mai multe din seriile mieloidă (este necesară examinarea atât a aspiratului cât și a biopsiei de măduvă osoasă)
- hematopoieză inefficientă
- risc crescut de evoluție spre LA

Citopenia este definită ca:

- anemia - Hb < 10g/dL
- neutropenia - numărul absolut de neutrofile < 1800/mm³
- trombocitopenia - trombocite < 100.000/mm³

Clasificarea SMD

Tabel nr.X. Clasificarea OMS a SMD (2016) și caracteristicile acestora

Tipul de SMD	Sânge periferic	Măduvă osoasă
Citopenie refractară cu displazie uniliniară: Anemie refractară Neutropenie refractară Trombocitopenie refractară	unicitopenie sau bicitopenie blaști absenți sau rari (< 1%)	displazie uniliniară (≥10% din celulele unei linii); < 5% blaști < 15% sideroblaști inelari
Citopenie refractară cu displazie multiliniară	citopenie(i); blaști absenți sau rari (< 1%) corpi Auer absenți; < 1 x 10 ⁹ /L monocite	displazie în ≥10% din celule în ≥ două linii mieloidă; < 5% blaști; corpi Auer absenți; ± 15% sideroblaști inelari
ARSI	anemie blaști absenți	≥ 15% sideroblaști inelari < 5% blaști displazie eritroidă
AREB-1	citopenie; < 5% blaști; corpi Auer absenți; < 1 x 10 ⁹ /L monocite	displazie uni- sau multiliniară 5-9% blaști corpi Auer absenți
AREB-2	citopenie; 5 - 19% blaști; corpi Auer ±; < 1 x 10 ⁹ /L monocite	displazie uni- sau multiliniară 10-19% blaști corpi Auer ±
SMD neclasificat	citopenie; < 1% blaști	displazie neechivocă în < 10% din celulele uneia sau mai multor linii, acompaniată de anomalii citogenetice; < 5% blaști
SMD cu del (5q) izolată	anemie, trombocite normale sau crescute, blaști absenți sau rari (< 1%)	megacariocite normale sau crescute cu nuclei hipolobați; del (5q) izolată; corpi Auer absenți

Diagnostic:

- Peste 90% dintre pacienți au anemie la diagnostic. Anemia este macrocitară, cu număr scăzut de reticulocite și trebuie excluse deficitul de vitamina B12 și acid folic.
- Nivelul eritropoietinei (Epo) este normal sau crescut și corespunde unei eritropoieze ineficiente, cu utilizare scăzută a fierului (sideremie crescută). De asemenea trebuie exclusă hemoglobinuria paroxistică nocturnă.
- Procentul de blaști este variabil, dar întotdeauna sub 20%.
- Apar la vârstnici, media la diagnostic fiind de 70 de ani.
- Majoritatea pacienților au anemie dependentă de transfuzie.
- Neutropenia și trombocitopenia sunt mai rare.
- Organomegalia (splenomegalia, hepatomegalia, adenopatia periferică) nu este frecventă.
- **Analiza citogenetică:** cele mai frecvente anomalii citogenetice sunt delețiile cromosomiale și afectează brațul lung al cromozomilor 5, 7, 20 și 11, 13. Mai pot apărea: monosomii, trisomii. Cariotipul poate fi: favorabil, intermediar sau nefavorabil.

Diagnostic diferențial

SMD este un **diagnostic de excludere**. Trebuie diferențiat de anemia care apare în:

- anemiile megaloblastice (deficitul de vitamina B₁₂, de acid folic);
- anemiile congenitale diseritropoietice;
- anemiile sideroblastice secundare (intoxicații - plumb, neoplazii, boli autoimune);
- hipersplenismul;
- intoxicația alcoolică (produce modificări îndeosebi pe seria roșie);
- boli autoimune;
- regenerările medulare după chimioterapie;
- expunerea la unele antibiotice (modificările sunt tranzitorii);
- infecții (HIV);
- boli inflamatorii, boli hepatice, cancer;
- anemia aplastică;
- mielofibroză.

Evoluție și prognostic

IPSS (International Prognostic Scoring System) clasifică pacienții în funcție de riscul de evoluție spre LA (*risc scăzut, intermediar 1-2 și crescut*).

Factori de prognostic: numărul de citopenii; anomaliile citogenetice; procentul de blaști din sângele periferic sau măduva osoasă.

Tratament

• **risc scăzut și INT-1** – scopul tratamentului este o supraviețuire cât mai lungă prin ameliorarea citopeniilor și întârzierea transformării leucemice, cu remiterea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții și efecte secundare la tratament cât mai puține:

- transfuzie la nevoie
- chelatori de fier (deferasirox) - *când feritina crește peste 1000ng/mL*
- eritropoietină la cei cu Epo serică sub 500 mU/mL
- lenalidomidă - în sindromul 5q-
- transplant - doar în momentul transformării în LA

• **risc INT-2 și crescut**

- doze mici de cytarabin (20mg/m²/zi, 7-14 zile/lună)
- agenți demetilanti: azacitidină sau decitabină
- imunosupresoare – ciclosporină (în SMD hipoplazice)
- transplant la pacienți sub 70 de ani

3. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

- Neoplazmele mieloproliferative (NMP) cronice sunt boli rare, cu o incidență de sub 6 cazuri la 100.000 locuitori.
- Grupul **cuprinde următoarele afecțiuni**: leucemia mieloidă cronică (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (TE) și mielofibroza idiopatică (MI).
- NMP cronice sunt boli clonale (deci maligne), în majoritatea cazurilor fiind prezente **modificări citogenetice sau moleculare**: cromozomul Philadelphia (Ph1) cu translocția t(9;22), sau una din cele 3 mutații driver: JAK2, CALR, MPL.
- Identificarea **cromozomului Ph1 cu t(9;22)** diagnostichează LMC și o separă de NMP cronice Ph1 negative (PV, TE, MI).
- Prezența **mutației JAK2** în PV (95% din cazuri), TE (60-70%) sau MI (50%) se însoțește de valori ale Hb la limita superioară a normalului.
- Leucocitoza apare, de obicei, în stadii avansate în NMP cronice și are un prognostic prost. În MF numărul de leucocite și de trombocite este variabil, fiind crescut sau scăzut, dar anemia este de obicei prezentă.
- **Clasificarea OMS din 2016** (cu criteriile revizuite pentru LMC, PV, TE și MI) include, pe lângă NMP cronice clasice și:
 - leucemia cronică cu neutrofile
 - leucemia cronică cu eozinofile, nespecificată în altă parte
 - mieloproliferările cronice neclasificabile

3.1. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

- LMC este un NMP cronic cu origine în celula stem pluripotentă CD34+/CD38- din măduva osoasă și asociată cu prezența genei de fuziune **bcr-abl1 localizată pe cromozomul Ph1**.
- **Patogenie**: modificarea genetică este responsabilă de producerea unei **proteine (p210) cu activitate tirozinkinazică** și răspunzătoare de proliferarea leucemică granulocitară.
- **Epidemiologie**: 1-2 cazuri la 100.000 locuitori pe an

Manifestări clinice:

- adesea, pacienți asimptomatici, diagnosticați cu ocazia unei hemograme pentru alt motiv
- fatigabilitate, scădere ponderală, transpirații nocturne
- splenomegalie – jenă dureroasă abdominală, meteorism
- sindrom anemic
- uneori, **debut brusc (prin complicații)**: colică renală (hiperuricemie), ulcer gastric/duodenal activ, priapism (tromboze corpi cavernoși), hemoragii retiniene.
- **Evoluție cronică, în trei faze**: cronică, accelerată, blastică (transformare în LA).

Examenul sângelui periferic și al măduvei osoase:

- **hemograma**: leucocitoză cu neutrofilie (în medie $100 \times 10^9/L$); trombocite în număr normal sau crescut până la $1.000 \times 10^9/L$
- **frotiu periferic** – formula leucocitară deviată la stânga până la mieloblast, fără hiatus leucemic, cu două vârfuri la mielocite și neutrofile; blaștii sunt de obicei sub 2%; eozinofilele și mai ales **bazofilele** sunt crescute
- **măduva osoasă** cu celularitate crescută pe seama proliferării granulocitelor; formula leucocitară din aspiratul medular este similară celei din sângele periferic la pacienții în fază cronică; blaști sub 5% în faza cronică

Bilanțul la diagnostic trebuie să includă:

- anamneză și examen clinic cu aprecierea mărimii splenomegaliei sub rebordul costal stâng;
- hemogramă cu formulă leucocitară;
- biochimie;
- puncție sau biopsie osteomedulară (BOM) pentru aprecierea morfologică a măduvei, pentru examen citogenetic și decelarea altor mutații în afara t(9;22), prin cariotipare sau FISH;

- evaluarea *genei bcr-abl1* din sângele periferic prin metodă cantitativă (RT-PCR) folosind scala internațională (IS) pentru interpretarea rezultatelor;
- screening pentru virusurile hepatitice (risc de reactivare virală la tratamentul cu inhibitori de tirozinkinază - TKI).

Testul pozitiv pentru bcr-abl confirmă diagnosticul de LMC. Dacă testul este negativ se evaluează pacientul pentru alte boli în afara LMC.

Evoluție cronică, în trei faze: cronică, accelerată, blastică (transformare în LA).

- **fază cronică** – se calculează riscul de progresie a bolii. **Scorurile de risc** al evoluției spre faza accelerată și blastică:
 - **Sokal:** Scăzut <0,8; Intermediar 0,8-1,2; Crescut >1,2.
 - **Hasford:** Scăzut ≤780; Intermediar 780-1480; Crescut >1480.
 - **EUTOS:** Scăzut ≤87; Crescut >87.
- **faza accelerata** (blaștii sunt considerați mieloblaști)
 - blaști ≥15% și <30% în sângele periferic
 - blaști și promielocite în total în sângele periferic ≥30%
 - ≥20% bazofile în sângele periferic
 - trombocite ≤100x10⁹/L nelegate de tratament
 - anomalii citogenetice suplimentare în celulele Ph+
 - limfoblaștii în orice procent sunt sugestivi pentru faza blastică
- **faza blastică**
 - ≥20% (OMS) blaști în sângele periferic sau din celulele nucleate ale măduvei osoase
 - proliferare de blaști extramedular
 - aglomerări mari de blaști în biopsia osteo-medulară

Tratamentul LMC:

- Hidratarea pacientului
- Alcalinizarea urinei și administrarea de allopurinol pentru tratamentul/profilaxia hiperuricemiei
- **Tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază (TKI):**
 - Imatinib 2x400mg/zi sau nilotinib 2x300mg/zi sau dasatinib 100mg/zi doză unică.
- Pacienții intoleranți (reacții adverse la tratament) sau refractari (nu răspund la tratament sau pierd răspunsul obținut) sunt tratați cu TKI de linia a doua cu:
 - Dasatinib după nilotinib, 100mg/zi; Nilotinib după dasatinib 2x400mg/zi.
- În linia a treia se tratează cu:
 - Bosutinib 500mg/zi, doză unică sau ponatinib 45 mg/zi doză unică (sau oricând la pierderea răspunsului se decelează prezența mutației T315I)

Răspunsul la tratament poate fi:

- **Hematologic:** normalizarea valorilor hemogramei, frotiului periferic și mielogramei;
- **Citogenetic:** dispariția cromozomului Ph1;
- **Molecular:** dispariția transcriptului bcr-abl.

Răspunsul optimal la tratamentul cu TKI se exprimă în funcție de **nivelul transcriptului bcr-abl** la anumite intervale de timp predefinite:

- Sub 10% la 3 luni
- Sub 1% la 6 luni, echivalent cu RCC (răspuns citogenetic complet), fără metafaze cu prezența t(9;22) și/sau cu FISH negativ pentru t(9;22)
- Sub 0,1% la 12 luni

Toxicitatea TKI:

- Nilotinib – pancreatită, boală arterială periferică, infarct miocardic, necesar insulinic crescut la diabetici;
- Dasatinib – pleurezie (10-20%), hipertensiune pulmonară;
- Bosutinib – diaree, creșterea transaminazelor, pleurezie (1-3%);
- Ponatinib – infarct miocardic, tromboembolism pulmonar (10-40%), pancreatită, rash cutanat.

Monitorizarea tratamentului:

- **Monitorizarea transcriptului bcr-abl** din sângele periferic: alternativ sau concomitent se face examen citogenetic prin cariotip (bandare Giemsa) sau FISH;

- Datorită riscului de evoluție rapidă spre faza acută la **oprirea terapiei cu TKI**, aceasta se administrează indefinit; se caută posibilitatea întreruperii tratamentului la pacienții cu răspuns molecular complet (CMR^{4,5}) timp de cel puțin 2 ani (eventual cu introducerea lor în studii clinice).

Tratamentul pacienților refractari sau intoleranți la TKI:

- **Omacetaxine**
- **Allotransplant** – la pacienți tineri, cu pierderea răspunsului la TKI, boală refractară; necesită un donator familial compatibil.

3.2. POLICITEMIA VERA ȘI POLIGLOBULIILE

- **Poliglobulia** reprezintă creșterea numărului de eritrocite și a valorilor Hb și Ht.
- **PV (primară, adevărată)** este o mieloproliferare cronică, o boală a celulei stem pluripotente; proliferarea necontrolată a seriei roșii, independentă de eritropoietină (Epo), duce la creșterea masei E totale și a volumului sanguin;
- Se însoțește, de obicei, de splenomegalie, leucocitoză și trombocitoză.
- Saturația arterială a oxigenului (SaO₂) este normală, peste 92%, iar Epo endogenă este scăzută;
- **Incidența PV** este de 0,4-2,8/100.000 locuitori. Vârsta medie la diagnostic este 65 de ani; mai frecventă la bărbați.

Simptomatologie

- Majoritatea pacienților sunt diagnosticați în **faza asimptomatică**, cu ocazia analizelor sau în cursul monitorizării pentru alte boli cronice (HTA, DZ).
- La diagnostic, unii pacienți au **simptome** datorate producției crescute de celule aparținând fiecărei linii mieloide: cefălee, slăbiciune, prurit (caracteristic după baie caldă), amețeli, transpirații nocturne, tulburări de vedere, parestezii, simptome articulare (prin hiperuricemie), disconfort abdominal, un episod trombotic (IMA, AVC) sau hemoragic, scădere ponderală.
- **Examen clinic:** cianoză “roșie” (diferită de cea “neagră”, prin hipoxie a cardiacilor și bolnavilor pulmonari cronici), conjunctive hiperemice, hepatomegalie, splenomegalie și valori tensionale crescute.
- Mai rar, **eritromelalgie** (prin activarea și agregarea trombocitelor în arteriole): durere intensă în degete, cu senzație de căldură, care se ameliorează la rece și la tratament antiagregant; pacienții au semne de ischemie, cu sau fără ulcere cutanate, dar cu puls periferic palpabil.
- Pacienții netratați au **risc crescut de tromboze**:
 - **arteriale** – AVC ischemic, IMA, AIT (accident ischemic tranzitor)
 - **venoase** – tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, embolie pulmonară
 - **tromboze în locuri neobișnuite**:
 - venele splanhnice – splenică, hepatică, portă, mezenterică
 - venele sinusului cerebral
 - vena cavă
 - intraventriculare
 - **Sindrom Budd-Chiari** prin tromboza venelor suprahepatice sau vena cavă inferioară.

Examinări paraclinice:

- **Hemograma:** creșterea Ht (>55-60% la bărbați, uneori >70%; la femei Ht >50-55%), a numărului de leucocite (12x10⁹/L - 20-30x10⁹/L; se corelează cu încărcătura alelică pentru JAK2) și a celui de trombocite (rareori > 1.000x10⁹/L).
- Deficitul de Fe poate masca o PV (Ht normal); nu se suplimentează Fe, ci se face analiza moleculară pentru JAK2 la pacienții cu leucocitoză și/sau trombocitoză.
- **Frotiul periferic:** leucocite cu morfologie normală, poate fi crescut numărul de eozinofile, de bazofile și o oarecare deviere la stânga. Apariția formelor imature ale granulocitelor, a E în picătură și a eritroblastilor pledează pentru mielofibroză post-PV.
- **Fosfataza alcalină leucocitară** crescută (70%); folosită rar (diferențiere de LMC).

- **BOM:** măduvă hipercelulară, cu proliferare trilineară (panmieloză); permite evaluarea morfologiei megacariocitelor și diferențierea de eritrocitoza secundară și celelalte mieloproliferări cronice; evaluează gradul de fibroză.
- **Mutația JAK2 (V617F)** este prezentă în 96% din cazuri. **Mutația JAK2 exon 12** este prezentă în restul de 4%. Este extrem de rară absența oricărei din aceste mutații în PV.

Diagnostic (criterii OMS, 2016)

Criterii majore

1. Eritrocitoză (Hb >16,5 g/dL la bărbați și >16,0 g/dL la femei **sau** Ht >49% la bărbați și >48% la femei) **sau** creșterea masei de E cu >25% peste valoarea medie normală
2. Măduvă osoasă hipercelulară, cu proliferarea tuturor seriilor celulare (panmieloză), cu proliferare marcată a seriei eritroide, granulocitare și a megacariocitelor, care sunt mature și pleiomorfe (diferite ca mărime)
3. Mutația JAK2+ (V617F) sau a mutația JAK2 exon 12

Criteriu minor

- Suprimarea producției endogene de eritropoietină (*nivel seric scăzut de Epo*)

Pentru diagnostic sunt necesare toate cele 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore și criteriul minor.

- BOM nu este necesară în cazurile cu eritrocitoză absolută, cu Hb >18,5g/dL la bărbați (Ht >55,5%) sau >16,5 g/dL la femei (Ht >49,5%), dacă criteriul major 3 și criteriul minor sunt prezente.
- În cazuri limită, valorile scăzute ale Epo serice fac diferențierea de TE.
- Mielofibroza este prezentă la diagnostic în până la 20% din cazurile de PV, indică o evoluție mai rapidă spre mielofibroză post-PV și poate fi evaluată doar prin biopsie osteomedulară.

Diagnosticul diferențial al PV

- **Poliglobulia falsă (relativă)**, cu Ht crescut, dar o masă E normală (hemoconcentrație): *pierderi excesive* de plasmă (arsuri, șoc traumatic) sau de apă și electroliți (vărsături, diaree, diureză forțată, stări postoperatorii, sudorații abundente, acidoză diabetică);
- **Poliglobuliile secundare** (cu SaO₂ scăzută):
 - a) **hipoxia tisulară generalizată:**
 - hipoxia de altitudine;
 - cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stânga (cianogene);
 - șunt arterio-venos la diverse nivele (plămân, cord, vase mari);
 - afecțiuni pulmonare cronice (BPOC, hipoventilația din obezitatea morbidă, emfizemul pulmonar, fibroza pulmonară, pneumoconiozele, deformitățile toracice grave etc.);
 - sindromul apneei în somn;
 - eliberarea deficitară a O₂ către țesuturi (fumători - carboxihemoglobină);
 - eritrocitoză compensatorie după efectul mielotoxic al unor substanțe chimice (benzol, mercur, fosfor, anilină, plumb, cobalt);
 - Hb-patii: metHb-emie congenitală sau câștigată, sulfHb-emie; deficit de 2,3 DPG.
 - insuficiența circulatorie (eliberare redusă de O₂ către țesuturi).
 - b) **hipoxie renală localizată** (*eritrocitoză prin producție crescută de Epo*): rinichi polichistic, hidronefroză, stenoza arterei renale, status post transplant renal, tumori renale.
 - c) **producție autonomă de eritropoietină (uneori manifestare paraneoplazică!):**
 - hemangioblastom cerebelar, leiomiom uterin, hepatom, feocromocitom, carcinom bronhiolar;
 - afecțiuni ale SNC (tumori hipofizare, arahnoidite, encefalite, hidrocefalie) - prin excitația diencefalului este tulburată reglarea centrală a eritropoiezei având consecință eritrocitoza;
 - boli hepatice: ciroză, hepatită, medicamente hepatotoxice, consum de androgeni.
- **Poliglobulia datorată dopajului:** autotransfuzie, injectare Epo, consum de androgeni.
- **Debutul poliglobulic al celorlalte boli mielo-proliferative (LMC, MI, TE).**

Evoluția:

- *faza de eritrocitoză* (cu o durată de 5-25 de ani);
- *faza de epuizare compensată* (luni - ani de zile);

- *faza de epuizare* cu apariția mielofibrozei și pancitopeniei;
- *faza de metamorfozare blastică* (10-15% din cazuri).

Tratamentul

- **Obiective:** înlăturarea excesului de E (cu reducerea riscului trombotic) și scăderea eritropoiezei medulare.
- Tratamentul este *adaptat fazei evolutive a bolii și riscului trombotic:*
 - **risc redus:** vârsta < 60 ani + fără antecedente trombotice + fără factori de risc cardio-vascular (fumat, obezitate, dislipidemie, ateroscleroză, diabet, hipertensiune, etc) + trombocite < 1.000.000/mm³:
 - *Aspirină* (75-100 mg/zi) + *flebotomii repetate* (400 ml/priză, izovolumetrică – administrare ser fiziologic; obiectiv: Ht <45% B și <40% F; la gravide <36%);
 - *Tratament citoreductiv (hidroxiuree)* sau *α-IFN* (poate induce negativarea JAK2) - la cei cu splenomegalie, trombocitoză sau leucocitoză progresivă;
 - În faza de mielofibroză : substituție, inhibitori JAK2 – *Ruxolitinib*.
 - **risc crescut:** vârsta > 60 sau antecedente trombotice sau factori de risc cardio-vascular:
 - *Aspirină* + *flebotomie* + *HyU* sau *IFN*
 - Răspuns inadecvat sau pierderea răspunsului - se adaugă *ruxolitinib* sau se înlocuiește *Hidroxiureea* cu *IFN* sau invers.
- **Tratamentul pruritului** (*ruxolitinib*, antihistaminice) și a celorlalți factori de risc cardio-vasculari (glicemia, colesterolul, trigliceridele, acidul uric, HTA) și renunțarea la fumat.

3.3. TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ ȘI TROMBOCITOZELE

- TE este o NMP cronică și în care tulburarea predominantă este producția excesivă, anormală, de megacariocite și trombocite (trombocitoză persistentă *peste 450x10⁹/L* în sângele periferic).
- Boală rară, mai frecventă la femei; incidență 1,5-2,4 cazuri/100.000 locuitori/an.
- 50-60% din cazuri prezintă *mutație JAK2* și absența bcr-abl; patogenie similară cu PV și MI.

Simptomatologie

- **Debut** insidios; 30% descoperire de laborator (pacienți fiind asimptomatici).
- **Clinic:** *simptome vasomotorii* (40%), *fenomene hemoragice* (25%) și *trombotice* (20%).
 - *Fenomene vasomotorii* (spasme vasculare și conglomerate trombocitare la nivelul vaselor mici): tulburări vizuale, cefalee, scotoame, fosfene, palpitații, durere precordială atipică, livedo reticularis, eritromelalgia, parestezii acrale etc.
 - *Hemoragii* (răspunzătoare de apariția anemiei feriprive): sângerările digestive, epistaxis, hemoptizie, hematurie sau menoragie.
 - *Tromboze* (prin hiperagregabilitate plachetară); atât arteriale, cât și venoase, la membrele inferioare, venă portă, mezenterică, pulmonară; episoade tromboembolice (pulmonare și cerebrale).
 - **manifestări neurologice** cu aspect clinic de accidente ischemice tranzitorii.
 - caracteristică **tromboza venei splenice** care duce la **atrofia splinei**.
- **Splenomegalia** (50% din cazuri) mai puțin voluminoasă.
- Incidență crescută a **ulcerului gastric sau duodenal** și a **gutei**.
- Sunt frecvente **avorturile** spontane, recurente, datorate infarctelor placentare.

Examinări de laborator

- **Hemogramă:** Tr >450.000/mm³, uneori 1-3-5 milioane/mm³; pe frotiul periferic trombocite gigante, neregulate în plaje întinse; prezintă frecvente anomalii funcționale.
- **Leucocite** moderat crescute (20-30.000/mm³); valorile **Hb** nu depășesc 13 g%; adesea anemie hipocromă, E "în țintă" cu corpi Jolly; eritroblaști.
- **Măduvă osoasă** hipercelulară, predominanța megacariocitelor de talie mare. Hemosiderina medulară prezentă în cantități reduse sau absentă. Fibroza medulară absentă (< 30%).
- **FAL** normală sau crescută;
- Mutații genetice: **JAK2** (50-60%), **CALR** (15-20%), **MPL** (4-6%);

Diagnostic (criterii OMS, 2016):

Criterii majore:

1. creșterea persistentă a numărului de Tr > 450.000/mm³
2. biopsia osteo-medulară: măduvă hipercelulară, cu proliferarea liniei megacariocitare, cu un număr mult crescut de megacariocite mari, mature. Creștere ușoară (grad 1) a fibrelor de reticulină.
3. lipsa de criterii OMS pentru PV, MI, LGC bcr-abl+, SMD, sau alte neoplazii mieloid
4. prezența mutației JAK2 sau CALR, MPL.

Criterii minore:

1. prezența unui marker clonal
2. absența trombocitozei reactive.

Pentru diagnosticul TE este necesară prezența tuturor celor 4 criterii majore sau primele 3 criterii majore + 1 criteriu minor.

Diagnostic diferențial

1. Alte boli mieloproliferative: PV, LMC, MI.

2. Trombocitozele secundare sau reactive:

- *tranzitorii:* după sângerare, splenectomie, alte intervenții chirurgicale, traumatisme, infecții, efort, în sarcină, rebound în perioada de recuperare a unei trombocitopenii.

- *cronice:* boli inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, rectocolită ulcero-hemoragică, boala Crohn, ciroză hepatică, colagenoze, sarcoidoză); deficitul de fier; neoplaziile (LH, LNH, carcinoame, metastaze); anemia hemolitică după splenectomie.

În trombocitozele secundare: Tr <1 milion/mm³, morfologia și funcțiile plachetelor sunt normale, fenomenele trombotice sunt mult mai rare, lipsesc hemoragiile.

Evoluție

- cronică (5-20 ani); mutația CARL are prognostic mai bun; TE se poate transforma în MF, în LA terminală; infarctele splenice repetate duc la atrofia splinei; deces prin complicații tromboembolice sau hemoragice.

Tratamentul

- **Risc scăzut și foarte scăzut**
 - Vârsta <60 de ani, JAK2 negativ sau pozitiv, fără tromboze, Tr <1500x10⁹/L:
 - Aspirină 75-100 mg/zi
 - Splenomegalie progresivă, leucocitoză sau trombocitoză în creștere:
 - Tratament citoreductiv: hidroxiuree sau IFN sau anagrelide
- **Risc intermediar:** vârsta peste 60 de ani, JAK2 negativ, fără tromboze:
 - Aspirină la asimptomatici
 - Aspirină + citoreducție la simptomatici
- **Risc crescut:** Istoric de tromboză, la orice vârstă, sau vârsta peste 60 de ani, cu JAK2+:
 - Aspirină + hidroxiuree sau IFN sau anagrelide

În caz de urgență (hemoragii mari, tromboze arteriale, accidente vasculare) se poate recurge la *trombocitofereză*.

Tratamentul nespecific (simptomatic): allopurinol pentru hiperuricemie, fier pentru anemia feriprivă, transfuzia de masă eritocitară pentru anemia severă.

Tratamentul TE în caz de sarcină:

- sunt frecvente avorturile spontane, mai ales în primul trimestru (>40%);
- dacă este indicat tratamentul (TE cu risc intermediar sau crescut), se preferă *α-IFN* și doze mici de *aspirină*; hidroxiurea are risc teratogen mai ridicat.

3.4. MIELOFIBROZA PRIMARĂ

- MFP este o NMP cronică, boală heterogenă a celulei stem pluripotente, în care:
 - domină fibroza măduvei osoase (*mielofibroză*), cu o marcată reacție stromală a măduvei osoase, osteoscleroză și neoangiogenează.
 - este o *mieloproliferare clonală* de neutrofile, monocite, precursori E, celule CD34+, megacariocite, precum și LyB și LyT.
 - eliberarea de *citokine* și *fibroza colagenică* sunt responsabile de *mielofibroză* care este reacție secundară la mieloproliferarea obligatorie a megacariocitelor.

- celulele **CD34+** contribuie la formarea de focare de **hematopoieză extramedulară** (splină și ficat), cu influențarea cursului bolii.

- **Incidența** MFP este de 0.2-2/100.000 locuitori, vârsta medie la diagnostic este de 60 ani.

Simptomatologie

- Scădere ponderală, transpirații nocturne, fatigabilitate, subfebrilități;
- Disconfort abdominal, dureri în hipocondrul stâng;
- Splenomegalie (90% din bolnavi) – uneori de dimensiuni foarte mari; hepatomegalie (50% din cazuri);
- Paloare muco-tegmentară – anemie (uneori sub 8 g/dl) în majoritatea cazurilor.

Diagnostic paraclinic

- **Hemogramă:** anemie; leucocitoză (niciodată peste 45-5000/mm³), uneori moderată leucopenie; trombocitoză (cu funcții plachetare afectate);
- **Frotiu periferic:** anemie cu leucoeritroblaști, E în picătură (hematopoieză extramedulară), formulă leucocitară deviată la stânga până la mieloblaști (similar cu LMC);
- Valori crescute ale **LDH și reticulocitelor** (semne de hemoliză);
- Prezența **mutațiilor specifice: JAK2 V617F, CALR sau MPL** (dar, 10% din cazuri triplu-negative – posibile modificări în alte gene “pasagere”);
- **Examenul măduvei osoase** este cel mai important element diagnostic: *puncție aspirativă foarte săracă sau albă* (os dur, uneori mieloscleroză); **BOM** este esențială – confirmă **fibroza de reticulină și/sau de colagen** (3 grade: PMF-1, PMF-2, PMF-3); este descris și un **stadiu prefibrotic (PMF-0)**, cu lipsa fibrozei de reticulină și cu proliferare granulocitară și megacariocitară.

Diagnosticul de MFP (OMS, 2016) se precizează în prezența **celor trei criterii majore +**

doi criterii minore:

Criterii majore:

1. BOM: prezența proliferării megacariocitare și a atipiei, însoțite de fibroză de reticulină sau colagenică (≥gradul 2);
2. Excluderea PV, LMC, SMD sau a altor neoplazii;
3. Prezența mutațiilor JAK2 V617F, CALR sau MPL; sau alt marker clonal; sau absența fibrozei *reactive* de reticulină.

Criterii minore:

1. anemie
2. leucocitoză >11.000/mm³
3. splenomegalie palpabilă
4. valori serice crescute ale LDH
5. leucoeritroblaști în sângele periferic

Diagnostic diferențial

1. Alte boli mieloproliferative cronice (LMC, PV, TE).
2. LA megacariocitară (care evoluează cu mielofibroză acută)
3. SMD asociat cu mielofibroză
4. **Mielofibroza secundară:**
 - agenți chimici și fizici (benzen, arsenic, estrogeni, iradiere);
 - infecții (TBC, lues, histoplasmoză, HIV, leishmanioză);
 - boli autoimune sau alte condiții inflamatorii cronice;
 - neoplazii (carcinom de prostată, sân, plămân, stomac);
 - Boli hematologice: MM, LH, HCL, LMMoC, histiocitoza malignă;
 - alte boli (boala Gaucher, osteopetroza, hiperparatiroidism).

Evoluție cronică, supraviețuire medie 3-5 ani (uneori peste 10 ani). Dintr-un stadiu inițial de mieloproliferare, se ajunge la mielofibroză cu pancitopenie și **complicații** (hemoragice, infecțioase, compresive, hipertensiune portală, infarcte splenice, transformare leucemică).

Tratament

- MFP este incurabilă; **allo-SCT** oferă o șansă, dar puțini bolnavi sunt eligibili;
- **În general, tratamentul este paleativ:** ameliorarea anemiei (transfuzii masă E, corticoterapie, Epo) și acuzelor (sindromul hipermetabolic);

- Cazurile JAK2 pozitive, cu fibroză grad redus, beneficiază de tratament cu **Ruxolitinib** (cu reducerea fibrozei) sau combinația **ruxolitinib + lenalidomidă**.
- **Terapia citoreductoare (hidroxiuree)** – controlează manifestările proliferative (leucocitoza, trombocitoza, splenomegalia, simptomele constituționale), dar accentuează anemia; nu influențează supraviețuirea; se mai poate administra **IFN-α**.

4. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LEUCEMIILE LIMFOIDE CRONICE

4.1. LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Prezentare generală

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este afecțiune monoclonală caracterizată prin acumularea de limfocite mici, aparent mature (în majoritatea cazurilor LyB), dar incompetente imunologic, în măduvă, ganglioni, ficat, splină și sângele periferic.

- Este cea mai frecventă formă de leucemie a adultului; mai frecventă la bărbați și la vârste înaintate (media 72 de ani la diagnostic).
- Supraviețuire prelungită: 5-15 ani; în unele cazuri doar 2-3 ani (datorită complicațiilor). Nu se transformă, în evoluție, în leucemie acută.

Tablou clinic

- Debut insidios; 25% descoperire întâmplătoare (limfocitoză la o hemogramă de rutină sau adenopatii la examenul clinic).
- **Forme clinice:** 1. cu status mutant pentru IgVH (absența CD38 și Zap 70, evoluție favorabilă); 2. forma non-mutantă (prezența CD38 și Zap 70, evoluție nefavorabilă).

Simptomatologie:

- Infecții recurente, bacteriene și virale, de exemplu herpes zoster
- Inapetență; scădere ponderală, pierderea a 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni
- Transpirații nocturne; subfebrilități; fatigabilitate
- Hemoragii în stadiile avansate
- Disconfort abdominal și senzație de sațietate precoce (splenomegalie importantă).

Semne clinice:

- Adenopatii generalizate: laterocervical, supraclavicular, axilar, inghinal; ferme, nedureroase, mobile și uneori confluențe;
- Hepatomegalie; splenomegalie;
- Manifestări în sfera ORL: hipertrofia amigdalelor, glandelor lacrimale și salivare;
- Manifestări cutanate: hemoragice (peteșii, echimoze); eritem, urticarie; zona zoster
- Manifestări digestive: - icter dat de compresia coledocului de către adenopatii
- ascita, la compresia venei porte sau cave
- Manifestări pleuro-pulmonare: bronhopneumonii, tuberculoza pulmonară;
- Manifestări urinare: infecții urinare, hematurie, hidronefroza dată de compresia adenopatică extrinsecă.

Tablou paraclinic

a. Hemoleucograma

- Leucocitoză cu limfocitoză peste 5000/mm³, de obicei peste 20.000/mm³ (ocasional poate crește peste 400.000/mm³)
- Anemie normocroma normocitară - Hb sub 10g/dl în stadiile avansate sau când se asociază cu anemia hemolitică autoimună
- Trombocitopenie sub 100.000/mm³ în stadiile avansate sau de etiologie imună.

b. Frotiu periferic

- limfocite în procent crescut (peste 50%); uneori pot să apară prolimfocite
- umbre nucleare Gumprecht = limfocite distruse

c. Imunofenotipare din sângele periferic

- confirmă prezența limfocitelor clonale B: CD 19, CD 20, CD 23 și CD 5 pozitive
- d. Medulogramă:** măduvă hipercelulară, datorită infiltrației cu limfocite - minimum 30% din celulele nucleate.
- e. Biopsia osteo-medulară:** există 4 tipuri de infiltrat limfocitar cu valoare prognostică: nodular, interstițial, mixt și difuz.
- f. Examen citogenetic - nu se face de rutină**
- prognostic nefavorabil: deleția de cromozom 17 (17p- p 53), deleția de cromozom 11q-
 - prognostic favorabil: trisomia 12, deleția de cromozom 13
- g. Alte modificări de laborator:**
- hipogamaglobulinemie - crește riscul de infecții
 - test Coombs pozitiv în anemia hemolitică autoimună
 - hiperuricemie
 - teste de inflamație crescute: VSH, LDH, PCR
- h. Alți factori de prognostic nefavorabil (nu se fac de rutină)**
- prezența proteinei Zap 70
 - forma non-mutantă a genei lanțului greu a imunoglobulinei IgVH
 - expresia CD 38
 - beta 2- microglobulina (β_2 -MG) crescută

Diagnostic pozitiv: Criterii obligatorii:

1. Leucocitoză cu limfocitoză peste 5000/mm³, dacă este dovedită monoclonalitatea proliferării, persistentă peste 3 luni;
2. Infiltrația măduvei osoase cu limfocite de tip adult $\geq 30\%$ (MO hipercelulară).
3. Imunofenotip B monoclonal (CD19, CD20 și CD23) și prezența markerului CD5 (marker pan-T celular).

Stadializare

1. Stadializarea Rai

- Stadiul 0 - limfocitoză
- Stadiul 1 - limfocitoză + adenopatii
- Stadiul 2 - limfocitoză + adenopatii + hepato-splenomegalie
- Stadiul 3 - limfocitoză + adenopatii/hepato-splenomegalie + anemie cu Hb sub 11g/dl
- Stadiul 4 - limfocitoză + adenopatii/hepato-splenomegalie + trombocitopenie sub 100.000/mm³

2. Stadializarea Binet

- Stadiul Binet A - limfocitoză + mai puțin de trei arii limfatice afectate - supraviețuire 12 ani
- Stadiul Binet B - limfocitoză + mai mult de trei arii limfatice afectate - supraviețuire 5 ani
- Stadiul Binet C - limfocitoză + adenopatii/hepatosplenomegalie + anemie cu Hb sub 10g/dl sau trombocitopenie sub 100.000/mm³ - supraviețuire 2 ani.

Diagnostic diferențial

- **LA limfoblastică** - proliferare de celule tinere blaști, adenopatiile și hepato-splenomegalia mai puțin exprimate, anemia și trombocitopenia mai severe.
- **LMC** - splenomegalia mai pronunțată, leucocitoză cu predominanța seriei granulocitare, cu deviere la stânga a formulei leucocitare și bazofilie
- **LNH** - de regula numărul de leucocite este normal, cu excepția limfoamelor cu descărcare în sângele periferic (limfomul de manta, de zonă marginală sau folicular)
- **Leucemia cu celule păroase** - predomină splenomegalia, avem pancitopenie și infiltrat cu limfocite cu prelungiri citoplasmice (aspect hairy)
- **Limfocitoza reactivă:** mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoză, infecție cu citomegalovirus - leucocitoză moderată, limfocite cu imunofenotip normal, vârstă tânără și febră.

Complicații

- Anemia hemolitică autoimună
- Trombocitopenia imună
- Sindrom Richter - transformarea în limfom agresiv
- Infecții bacteriene, virale și micotice

Tratamentul

Criterii de începere a tratamentului citostatic:

1. Prezența semnelor generale (transpirații nocturne mai mult de o lună, scădere în greutate peste 10% în ultimele 6 luni, febră 38⁰ C mai mult de 2 săptămâni, fără semne de infecție)
2. Anemie și trombocitopenie progresive
3. Anemie sau trombopenie autoimună refractară la corticoizi
4. Adenopatii mari peste 10 cm, hepato/splenomegalie peste 6 cm
5. Infecții frecvente
6. Timp de dedublare al leucocitelor sub 6 luni

Pacienții fără criterii de începere a tratamentului: *watch and wait* (urmăriți clinic și hematologic la 3-6 luni).

Chimioterapia

I. Chimioterapia de prima linie la pacienții sub 70 de ani, fără comorbidități:

1. Fludarabină+Ciclofosamidă+Rituximab (anticorpi anti CD20): 6 cicluri lunare- cura R-FC
2. Alemtuzumab (anticorpi anti-CD52) la pacienții cu deleție de cromozom 17 sau 11.

II. Terapia de linia a doua - pacienți recăzuți sau refractari:

1. Pacienți recăzuți la >2-3 ani de la terminarea tratamentului inițial - se reia aceeași cură
2. Pacienți recăzuți la mai puțin de 2-3 ani de la tratamentul inițial:
 - a. Ofatumumab (Atc anti CD20 generația a 2-a) + Fludarabină + Ciclofosamidă
 - b. Scheme de tip limfom non-Hodgkin - R-CHOP
 - c. Rituximab + Bendamustină
 - d. Ibrutinib (inhibitor de bruton tirozin kinază) – tratament per oral
 - e. Allotransplantul de celule stem

III. Chimioterapia de prima linie la pacienții peste 70 de ani:

1. Rituximab + Chlorambucil
2. Obinutuzumab (Atc anti CD20 generația a 2-a) + Chlorambucil
3. Ofatumumab + Chlorambucil
4. Chlorambucil
5. Rituximab +COP (Ciclofosamidă+Vincristin+Prednison) - cura R-COP
6. Ibrutinib

IV. Terapia de linia a doua la pacienții peste 70 de ani:

1. Pacienți recăzuți la peste 2-3 ani de la terminarea tratamentului inițial - se reia aceeași cură
2. Pacienți recăzuți la mai puțin de 2-3 ani de la tratamentul inițial: se alege o schema din cele de mai sus care diferită de cea inițială

Tratament suportiv

- Allopurinol 300mg/zi, pentru combaterea hiperuricemiei, în special la primele cure
- Profilaxia sindromului de liză tumorală prin hidratare parenterală
- Profilaxia cu aciclovir pe toată perioada tratamentului cu fludarabină și 2 luni după terminarea acesteia
- Profilaxia infecției cu Pneumocystis carinii, cu Biseptol
- Transfuzii de masă eritocitară la Hb sub 7-8g/dl
- Eritropoetină la pacienții cu Hb între 8-10g/dl: Eritropoetina alfa, Eritropoetina beta, Eritropoetina zeta, Darbopoetina
- Factori de creștere granulocitară: G-CSF, filgrastim, la neutropenie sub 500/mm³

4.2. LEUCEMIA PROLIMFOCITARĂ CRONICĂ

Prezentare generală

- Leucemia prolimfocitară cronică (LPC) este o formă rară de leucemie limfatică în care proliferază un limfocit aflat într-un stadiu intermediar de maturare.
- Apare în general la vârstnici, vârsta medie la diagnostic fiind 69 de ani.
- Se caracterizează prin prezența a minim 55% prolimfocite în sângele periferic, leucocitoză marcată, splenomegalie gigantă și adenopatii mai puțin exprimate.
- Cel mai frecvent sunt prolimfocite B și doar ¼ din cazuri sunt prolimfocite T.

- Este o formă de leucemie mai agresivă ca leucemia limfatică cronică, supraviețuirea este scurtă, mediana fiind de 3 ani.

Tablou clinic

- **Simptomatologie:** fatigabilitate, scădere ponderală, disconfort abdominal;
- **Semne clinice:** splenomegalie voluminoasă, moderată hepatomegalie, adenopatii de mici dimensiuni în B-LPC și mai voluminoase în T-LPC, manifestări cutanate în T-LPC;

Tablou paraclinic

- Leucocitoză peste 100.000/mm³ și pesete 200.000/mm³ în T-LPC
- Anemie și trombocitopenie
- Peste 55% prolimfocite în sângele periferic
- Măduvă infiltrată cu prolimfocite
- Imunofenotipare: - B-LPC: CD19+, CD 20+, CD22+, CD 79b+, CD5-, SIg+
- T-LPC: CD3+, CD7+, CD2+
- Anomalii genetice: trisomia 14, t(11;14), inv 14

Tratament

- Majoritatea cazurilor de LPC sunt rezistente la chlorambucil
- Splenectomia sau iradierea splinei în caz de splenomegalie masivă compresivă
- Polichimioterapia de tip CHOP
- Analozi purinici: fludarabina, cladribina, pentostatinul
- *Alemtuzumab (anticorpi anti-CD52)*
- Rituximab poate avea efect în B-LPC
- *Allotransplant de celule stem la tineri*

4.3. LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE/HAIRY CELL LEUKEMIA

Prezentare generală.

- *Leucemia cu celule păroase (hairy cell leukemia – HCL)* este o afecțiune rară, o limfoproliferare malignă a LyB, caracterizată prin splenomegalie, pancitopenie și prezența în măduvă și sângele periferic a limfocitelor atipice cu prelungiri citoplasmice (celule păroase = hairy).
- Mai frecventă la bărbați, vârsta medie la diagnostic - 52 de ani.
- **Forme de boală:** forma clasică și o variantă a bolii, cu particularități clinice și de laborator.

Tablou clinic

Simptomatologie: Astenie și fatigabilitate, manifestări hemoragice, infecții (bacteriene, fungice, tuberculoză), transpirații nocturne, scădere ponderală, disconfort abdominal.

Semne clinice: splenomegalie voluminoasă, hepatomegalie moderată, lipsa adenopatiilor, paloare muco-tegumentară

Tablou paraclinic

- Anemie normocromă normocitară, neutropenie, trombocitopenie.
- Sângele periferic: celule păroase tipice, celule mononucleare cu prelungiri citoplasmice. Examenul în contrast de fază permite evidențierea celulelor maligne.
- Puncție medulară adesea albă; biopsia osoasă evidențiază aceleași celule atipice
- Imunofenotipul celulelor păroase: CD20+, CD19+, CD22+, CD11c+ și CD 25+.
- Examen citochimic: Fosfataza acidă tartrat-rezistentă (TRAP) pozitivă.
- Examen genetic – prezența mutației BRAF V600E (nu se face de rutină).

Diagnostic diferențial

- *LLC* - adenopatii multiple, leucocitoză și limfocitoză exprimată, imunofenotip caracteristic (CD19, CD23 și CD5 pozitive).
- *Limfom splenic de zonă marginală* - splenomegalie, moderată limfocitoză în formele cu descărcare periferică, cu fenotipul CD20+, CD79a+.

- **Limfomul cu celule de manta** - pe lângă adenopatii și splenomegalie, limfocitoză moderată cu fenotip caracteristic: CD 19, CD 20, CD22, CD79b, CD 5 pozitive, CD23 negativ.
- **Mielofibroza primară**- splenomegalie, deviere la stânga a formulei leucocitare, bazofilie, numeroase daciocite, JAK2 pozitiv.

Tratament

- Pentru formele incipiente cu splenomegalie redusă și citopenii ușoare se preferă abținerea de la orice tratament - *watch and wait*.
- **Inițierea tratamentului** se face în caz de: splenomegalie simptomatică, Hgb sub 10 g/dl, Trombocite sub 100.000/mm³, Neutrofile sub 1000/mm³, infecții recurente, complicații autoimune.

I. Chimioterapie

Prima linie de tratament: analogi purinici

1. **Cladribina (Litak)** o singură cură, eventual se repetă la 6 luni dacă nu se obține remisia
2. Pentostatin
3. Interferon alfa în caz de citopenii severe înainte de analogii purinici
4. Splenectomia în caz de ruptură splenică sau splenomegalie compresivă

Tratamentul de linia a doua

1. Fludarabină + Rituximab
2. Interferon alfa
3. Rituximab

La recăderile de peste 5 ani se repetă terapia de primă linie.

II. Tratament suportiv

- Profilaxia infecției cu *Pneumocystis carinii*: Biesptol la pacienții tratați cu analogi purinici
- Substituție cu masă eritocitară în caz de anemie
- Factori de creștere granulocitari în caz de neutrofile sub 500/mm³.

5. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN LIMFOAMELE MALIGNE

5.1. LIMFOMUL HODGKIN

- Limfomul Hodgkin (LH) este caracterizat prin proliferarea celulelor Reed-Sternberg (RS), limfocite B maligne cu originea în centrul germinal ganglionar.
- Incidența LH: 2-3/100.000/an, mai crescută la bărbați, odată cu înaintarea în vârstă.

Aspecte clinice

- **Debut:** - de regulă ganglionar (*adenopatii*), cel mai adesea latero-cervical, mai rar inghinal sau în ganglionii profunzi (mediastinali, retroperitoneali, mezenterici);
- uneori, debut prin *semne generale de boală (simptome B)*: transpirații profuze nocturne, scădere ponderală >10% în 6 luni, prurit cutanat, febră sau subfebrilități (febra ondulantă Pel-Ebstein); mai rar, durere ganglionară la consum de alcool.
- **Examen clinic:**
- adenopatie regională nedureroasă, fermă, neaderentă de straturile superficiale și profunde, nu supurează; uneori se pot forma conglomerate;
- diseminare ordonată a bolii, de la o arie ganglionară la alta (pe cale limfatică), ulterior diseminare hematogenă (la ficat, MO, alte organe) sau prin contiguitate (ex. de la mediastin la plămân).

Diagnostic

- **Examen histopatologic ganglionar obligatoriu**, cu evidențierea *celulelor Hodgkin și RS*;
- **Tipuri histologice:**
- **LH clasic (LHc):** 95% din cazuri; 4 subtipuri: scleroză nodulară (SN); celularitate mixtă (CM); bogat limfocitar (BL); depleție limfocitară (DL). Imunofenotipic: CD30+, CD15+, CD45-.

- **LH nodular cu predominanță limfocitară (LHNPL):** 5% din cazuri. Imunofenotipic: CD20+, CD45+, CD15-, CD30-.

Stadializare și grupe de risc:

- **Conform sistemului Ann Arbor:**

- Stadiul I – afectarea unei singure arii ganglionare;
- Stadiul II – afectarea mai multor arii ganglionare de aceeași parte a diafragmului;
- Stadiul III – afectarea de ganglioni sau structuri limfoide (ex. splină) de ambele părți ale diafragmului;
- Stadiul IV – afectarea de ganglioni sau structuri limfatice de ambele părți ale diafragmului, și cu determinare viscerală extralimfatică (MO, ficat, plămân etc.).

Semnele generale de boală pot lipsi (*substadiul A*) sau pot fi prezente (*substadiul B*).

Localizarea extraganglionară a bolii, prin contiguitate, se desemnează cu litera **E** (ex. stadiul IIB_E).

- **Pentru stadializare se recurge la următoarele:**

- *Anamneză* (simptomele B) și un *examen fizic* amănunțit al ariilor ganglionare;
- *Examinări obligatorii: radiografia toracică* (adenopatii cu contur neted, policiclic, de o singură parte a mediastinului anterior sau mijlociu); *examen CT* (cu substanță de contrast) gât, torace, abdomen; *biopsie osteomedulară* cu examen histopatologic; când este posibil se va face și tomografie cu emisie de pozitroni (*PET*); *examinări biologice:* hemoleucogramă completă, VSH, *teste de biochimie* (fibrinogen, PCR, fosfataza alcalină serică, LDH, enzimele hepatice, albuminemia, hormonul stimulator al tiroidei – TSH); *teste de screening* pentru HBV, HCV și HIV.

- **Înainte de începerea tratamentului:** ECG, echocardiografie, teste funcționale respiratorii, test de sarcină (la femeile tinere), consiliere asupra afectării fertilității.

- **După efectuarea stadializării, se stabilesc grupele de risc** (în funcție de prezența factorilor de risc), pacienții fiind încadrați în stadiul clinic (SC) limitat, intermediar sau avansat (Tabel nr.XI)

Tabelul nr.XI Definirea grupelor de risc în LH

Grupul de tratament	EORTC/GELA	GHSg
Pacienți în stadiul limitat	SC I-II fără factori de risc (supradiagnostic)	SC I-II fără factori de risc
Pacienți în stadiul intermediar	SC I-II cu ≥1 factori de risc (supradiagnostic)	SC I, SC IIA cu ≥1 factori de risc, SC IIB cu factori de risc C/D, dar nu A/B
Pacienți în stadiul avansat	SC III-IV	SC IIB cu factori de risc A/B, SC III/IV
Factori de risc	A – masa mediastinală mare B – vârsta ≥50 de ani C – VSH crescută >50 mm/h (fără simptome B) sau >30 mm/h (cu simptome B) D - ≥4 regiuni ganglionare	A - masa mediastinală mare (>1/3 D toracic orizontal maxim) B – afectare extraganglionară C – VSH crescută D - ≥3 regiuni ganglionare

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA = Groupe d'Etude de Lymphomes de l'adulte; GHSg = German Hodgkin Study Group.

Diagnostic diferențial

- **LNH** – afectare mai frecventă a stării generale, poliadenopatie (adesea generalizată);
- **LLC** – poliadenopatie generalizată, leucocitoză marcată cu limfocitoză (MO, SP), cu imunofenotipare caracteristică (CD19+, CD5+, CD23+);
- **Adenopatii reactive regionale** – adenopatii dureroase, în context infecțios, dispare odată cu procesul infecțios;
- **Mononucleoza infecțioasă** – febră, adenopatie latero-cervicală, hepato-splenomegalie, leucocitoză cu prezența celulelor tipice în frotiu, reacția Paul-Bunel-Hăngănuțiu pozitivă;
- **Adenopatia TBC** – ganglioni sensibili, moi, formează conglomerate, aderenți de piele, ulterior cu cazeificare și fistulizare; prezența altor semne de impregnare bacilară;

- **Metastaze ganglionare** – ganglioni duri, cartilaginoși, nedureroși, situați în funcție de sediul tumorii primare;
- **Sarcoidoza** – ganglioni mici, mobili, fermi; adenopatie mediastino-hilară bilaterală, simetrică și polieclică (“formă de fluture”); diagnostic prin dozarea angiotensinconvertazei serice și lavaj bronho-alveolar);
- **Adenopatia sifilitică** – regională inghinal (sifilisul primar) sau generalizată (stadiul secundar); diagnostic pe anamneză, alte semne clinice, serologie pozitivă;
- **Cancerul bronhopulmonar și TBC pulmonară** (cu adenopatie hilară/mediastinală) – în LH cu debut intratoracic.

Tratamentul LH clasic

- **Mijloace terapeutice:**
 - **Chimioterapie** (CHT) cu regimurile ABVD sau BEACOPP escaladat (Tabel nr.XII);
 - **Radioterapie pe câmpurile afectate** (IF-RT, *involved-field radiotherapy*).

Tabelul nr.XII Regimurile de chimioterapie în LHc

ABVD				BEACOPP escaladat			
Adriamicină	25 mg/m ²	iv	zilele 1 + 15	Bleomicină	10 mg/m ²	iv	ziua 8
Bleomicină	10 mg/m ²	iv	zilele 1 + 15	Etoposide	200 mg/m ²	iv	zilele 1-3
Vinblastină	6 mg/m ²	iv	zilele 1 + 15	Adriamicină	35 mg/m ²	iv	ziua 1
Dacarbazină	375 mg/m ²	iv	zilele 1 + 15	Ciclofosamidă	1250 mg/m ²	iv	ziua 1
				Vincristină	1,4 mg/m ²	iv	ziua 8
				Procarbazină	100 mg/m ²	po	zilele 1-7
				Prednison	40 mg/m ²	po	zilele 1-14
				G-CSF		sc	din ziua 8
<i>Reluarea ciclului în ziua 29</i>				<i>Reluarea ciclului în ziua 22</i>			

- **Pacienții cu LHc în stadiu limitat:** 2-3 cicluri ABVD, urmate de IF-RT 20 Gy;
- **Pacienții cu LHc în stadiu intermediar:** 4 cicluri ABVD sau 2 cicluri BEACOPP + 2 cicluri ABVD (la pacienții sub 60 de ani), urmate de IF-RT 30 Gy;
- **Pacienții cu LHc în stadiu avansat:** 6-8 cicluri ABVD sau 6 cicluri BEACOPPesc (≤60 ani), + RT locală la cazurile cu LHc rezidual (>2,5 cm) și PET pozitiv;
- **În LHc recidivat sau refractar:**
 - **CHT în doze mari** (regimuri: DHAP – dexametazonă + citozinarabinozidă + cisplatin; IGEV – ifosfamidă + gemcitabină + vinblastin + dexametazonă; ICE – ifosfamidă + carboplatin + etoposide) + **transplant autolog de celule stem (ASCT)**;
 - ASCT cu condiționare de intensitate redusă (**RIC-allo**), la pacienți tineri, sensibili la CHT și stare generală bună;
 - În unele cazuri cu recidivă tardivă localizată se poate recurge la **RT de salvare, fără CHT**;
 - Tratamente noi: **Brentuximab vedotin** (anti-CD30), la pacienții recăzuți după ASCT și la cei cu multiple recăderi; **inhibitori ai punctelor de control imune** (anti-PD-1 – nivolumab; anti-CTLA-4 – ipilimumab).

Tratamentul LHNPL

- LHNPL este tratat **identic cu LHc în toate stadiile**, cu excepția stadiului IA fără factori de risc unde se aplică doar o doză de 30 Gy IF-RT ca monoterapie;
- În **LHNPL recidivat** este necesară o nouă biopsie (pentru excluderea transformării în LNH agresiv). Întrucât exprimă CD20+, în recidivele localizate se poate administra **Rituximab** în monoterapie; în cazurile cu recidive mai avansate se va administra terapie de salvare mai agresivă în combinație cu rituximab.

Evaluarea răspunsului și urmărirea bolnavilor

- 80-90% dintre pacienți obțin remisiune permanentă și pot fi considerați vindecați;
- **Evaluarea răspunsului** (examen fizic + analize de laborator + examinări CT/PET) se face după finalizarea tratamentului: după încheierea CHT/înaintea RT (în stadiile precoce și intermediare), respectiv după 4 cicluri de CHT (în stadiile avansate);
- **Urmărirea evoluției:** examen fizic, analize de laborator (hemoleucogramă, VSH, biochimie serică) la fiecare 3 luni în prima jumătate de an, la fiecare 6 luni încă 3 ani, anual după aceea.
- Examenul RTG și CT inițial patologice, se vor efectua pentru a confirma remisiunea de boală; ulterior numai dacă apar manifestări clinice ale bolii;
- La cei care au urmat RT pe regiunea gâtului se va evalua funcția tiroidiană (TSH) la un an, 2 ani și 5 ani, precum și monitorizarea nivelurilor de testosteron și de estrogeni (la pacienții tineri cu CHT).

5.2. LIMFOAMELE NON-HODGKIN

Cadru nosologic

- Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă un grup heterogen de limfoproliferări maligne care își au originea în ganglionii limfatici sau în orice organ care conține țesut limfatic (splină, ficat, măduva osoasă, intestin, plămân, piele, tiroidă, sistem nervos central etc).
- Heterogenitatea LNH (clinică, histologică, imunofenotipică, genetică și moleculară) se reflectă în răspunsul la tratament și în prognostic.
- LNH sunt o boală multifactorială în care sunt implicați ca posibili factori etiologici predispozanți: imunodeficiențe congenitale și câștigate; infecții virale (EBV, HTLV-1, HIV, CMV, HHV-8, HCV) sau bacteriene (*Helicobacter pylori*, Chlamidii); radiațiile; factori toxici și de mediu (benzen, solvenți organici, pesticide, ierbicide etc).
- Incidență: 15-20/100.000/an, cu o creștere de 3-4% pe an, vârsta medie de 50 de ani.

Sistematizarea LNH

- **Pe criteriile morfologice, imunofenotipice și genetice (sistematizarea OMS, 2016):** LNH cu celule B (85-90%), LNH cu celule T/NK (10-15%), cuprinzând o listă mare de entități.
 - **Morfologic** se apreciază: mărimea celulei (mică/mare); gradul de diferențiere (matură/imatură); tipul de infiltrare (nodular/difuz); LNH cu celule mici, mature și infiltrat nodular au o evoluție clinică indolentă și prognostic bun; LNH cu celule mari, nediferențiate și infiltrat difuz se corelează cu evoluție clinică agresivă și prognostic nefavorabil.
- **Pe criteriile clinice și de orientare practică** pot fi stabilite 3 categorii de LNH, cu cele mai frecvente subtipuri, și care, netratate, prezintă supraviețuire (SV) diferită:
 - **LNH indolente**, cu risc scăzut (limfoame foliculare – LF; limfoame de zonă marginală – MZL, care pot fi cu debut ganglionar, splenic sau extraganglionar – MALT; limfom cu limfocite mici – SLL; limfoame MALT); SV mai mulți ani;
 - **LNH agresive**, cu risc intermediar (limfomul difuz cu celule mari B – DLBCL; limfomul cu celule de manta – MCL; limfoamele T periferice); SV câteva luni;
 - **LNH foarte agresive**, cu risc crescut (limfomul Burkitt – BL; Limfomul T limfoblastic); SV de săptămâni.
- Cele mai frecvente subtipuri: DLBCL (30-40%) și LF (20-22%).

Diagnostic și stadializare

- **Biopsia ganglionară** - obligatorie pentru diagnostic; **stadializarea** este similară cu cea din LH;
- Diagnosticul se pune pe criteriile morfologice amintite + aspecte imunofenotipice și genetice:
 - **Imunofenotipic:** **LNH-B** prezintă CD19, CD20, CD22, CD79, lanțuri ușoare de Ig, bcl2; **LNH-T/NK** prezintă CD2, CD3, CD4, CD7, CD8; **LNH anaplastic** este CD30+; Ki-67 este marker al proliferării celulare, de regulă pozitiv în LNH agresive.

- **Modificări citogenetice specifice:** t(14;18) pe BCL-2 (LF); t(11;14) pe BCL-1 (MCL); t(8;14) pe c-MYC (BL, LNH asociate cu HIV); t(2;5) pe ALK (LNH anaplastic).

Tablou clinic

- Este asemănător cu cel din LH, cu **diferențe clinico-biologice:** la diagnostic majoritatea LNH sunt în stadiul III/IV; semnele generale frecvent prezente; invadarea ganglionilor profunzi; interesarea frecventă a măduvei osoase; descărcare leucemică/subleucemică în sângele periferic; 30-40% din cazuri au debut extraganglionar.
- **Aspectele clinice** - în funcție de caracteristicile morfologice amintite. **Limfoamele indolente:** mai frecvente la vârstnici, de regulă diagnosticate în stadii avansate, progresie lentă, nu sunt curabile, SV la 5 ani – 70-80%. **Limfoamele agresive și foarte agresive:** frecvente la tineri, adesea diagnosticate în stadii incipiente, progresie rapidă și potențial curabile (30-60%), dar SV la 5 ani – 30-40%.
- **LNH cu celule T/NK** au o evoluție mai agresivă și un prognostic mai nefavorabil decât LNH cu celule B. Afectarea SNC comportă un prognostic grav (SV 2-3 luni).
- **LNH cu debut extraganglionar:**
 - **Cele mai frecvente localizări:** sfera ORL, tub digestiv (stomac, intestin), cutanate, splenice, SNC; Mecanismul patogenetic este reprezentat de stimularea cronică antigenică și transformarea malignă în trepte („multistep”);
 - **Particularități/corelații etiopatogenetice:** în infecția cu HIV – LNH primare SNC, cavitate bucală; în infecția cu HCV – LNH primare splenice; în gastrita cu H. Pylori – LNH primare gastrice; în infecția cu EBV – LNH în sfera ORL; în boala celiacă – LNH intestinale; după tiroidita Hashimoto – LNH primar tiroidian.
 - **Manifestările clinice țin de organul afectat** (prin dezvoltarea de leziuni limfomatoase): dureri gastrice sau tulburări de tranzit (LNH digestive); hipertrofie amigdaliană, formațiuni nazale/sinusale (LNH sfera ORL); leziuni bucale, gingivale (LNH cavitatea bucală – în infecția cu HIV); erupții sau tumorete cutanate, descuamare, prurit (LNH cutanate, îndeosebi Mycosis fungoid CD4+); amețeli, tulburări de vedere, crize comițiale (LNH în SNC); splenomegalie progresivă (LNH splenice) etc.
 - Majoritatea LNH primare extraganglionare sunt agresive, de regulă cu LyB mari. Limfoamele MALT (MZL) au evoluție clinică indolentă, mult timp fiind localizate. DLBCL primar testicular prezintă risc crescut de recidivă (SNC, testicul contolateral), cu prognostic nefavorabil.
 - **Diagnostic:** prin investigații specifice (endoscopie, ecografie, CT, RMN) și confirmat prin examen histopatologic (biopsie din țesutul afectat). În LNH primare splenice nu este necesară splenectomia, diagnosticul fiind precizat prin examenul măduvei osoase.

Factori de prognostic și Indicele Prognostic Internațional (IPI)

- **IPI este utilizat în LNH agresive** și utilizează 5 factori adverși de prognostic: *vârsta >60 de ani, status de performanță ≥ 2 , stadiile III-IV, mai mult de o localizare extraganglionară și LDH crescută.*
- **FLIPI este IPI adaptat pentru LF** și utilizează tot 5 factori de prognostic: *vârsta >60 de ani, Hb <12g/dl, stadiile III-IV, afectarea a mai mult de 5 arii ganglionare și LDH crescută.*
- Există **4 grupe de risc** (cu valoare predictivă pentru răspunsul la tratament, recădere de boală și supraviețuire): risc scăzut (0-1 factori); risc scăzut/mediu (2 factori); risc mediu/înalt (2-3 factori); risc crescut/înalt (4-5 factori).

Tratamentul LNH

- Ține cont de tipul histologic și de stadiul evolutiv al bolii;
- Chimioterapia (CHT) citostatică este indicată în toate cazurile, rolul RT fiind limitat.
- **În LNH indolente/cu risc scăzut:**
 - mono-CHT: agenți alkilanți (Chlorambucil); analogi purinici (Fludarabină, Cladribină);

- PCH: regimul **R-CVP** (rituximab + ciclofosfamidă + vincristin + prednison), cure de 5 zile la interval de 21-28 de zile, în total 4-6 cicluri; regimul FluCyD (fludarabină + ciclofosfamidă + dexametazonă). În LF se face **tratament de menținere** a remisiunii, timp de doi ani, prin administrarea de rituximab la intervale de 2 luni.

• **În LNH agresive/risc intermediar (DLBCL):**

- **PCH + AtcMo (imunochimioterapie):** regimul **R-CHOP** (rituximab + ciclofosfamidă + doxorubicin + vincristin + prednison), cure 5 zile la intervale de 21 de zile, 6-8 cicluri; reprezintă tratamentul standard pentru LNH agresive;

- Ghidurile actuale recomandă tratamentul în funcție de IPI, cu accent pe riscul bolii, vârstă și prezența/absența de masă tumorală voluminoasă ("*bulky*");

- **La pacienții sub 60 de ani:** IPI low-risk și absența *bulky* – R-CHOP21 x 6; IPI low/intermediar risk cu boală *bulky* – R-CHOP21 x 6, plus IF-RT pe zona *bulky*; IPI high-risk: R-CHOP21 x 8, plus 8R.

- **La pacienții peste 60 de ani:** R-CHOP21 x 6-8 sau R-CHOP14 x 6 plus 8R.

- **În LNH agresive refractare sau recăzute:** 1. scheme mai agresive (terapie de salvare): DHAP (citarabină + cisplatin + dexametazonă), ESHAP (etoposide + metilprednison + citarabină + cisplatin), R-ICE (rituximab + ifosfamidă + carboplatin + etoposide); 2. CHT în doze mari (HD-CHT) + SCT autolog sau allogen.

• **În LNH foarte agresive/risc înalt:** R-CHOP sau PCH intensivă (ca în LNH agresive refractare); profilaxie intratecală (cu methotrexat) sau doze mari de MTX intravenos; în LNH limfoblastic – tratament similar cu LAL.

• **Rituximab** este anticorp monoclonal anti-CD20 și este utilizat, asociat chimioterapiei, în toate limfoamele CD20+. Recent au fost introduși noi AtcMo anti-CD20: **obinotuzumab și ofatumumab**, cu utilizare similară rituximabului.

• **Alte aspecte terapeutice:**

- **radioimunoterapia:** AtcMo conjugați cu radioizotopi (realizează o iradiere celulară țintită): anti-CD20 + ¹³¹Iod (tasitumomab), anti-CD20 + ⁹⁰Yttrium (ibritumumab);

- **LNH primare gastrice:** eradicarea H. Pylori (tripla sau cvadrupla terapie) + R-CHOP21 x 6-8;

- **LNH cu debut în sfera ORL:** radioterapie locală + R-CHOP;

- **LNH primar SNC:** iradiere craniană totală + CHT (MTX și citarabină în doze mari); se asociază terapie antiretrovirală în cazurile HIV+;

- **LNH primar testicular:** R-CHOP21 x 6-8, plus profilaxie SNC + iradiere testiculară controlaterală;

- **În Mycosis fungoid și sindromul Sezary:** tratament local (pomezi de corticoizi cu derivați de fluor, badijonări cu BCNU, iradiere superficială cu flux de electroni, fotoforeză extracorporeală – tehnica PUVA); tratament sistemic: CHOP (se poate asocia cu Alemtuzumab, un AtcMo ant-CD52); interferon-alfa subcutanat.

Urmărirea răspunsului terapeutic și monitorizarea bolnavilor:

- Anamneză și examen clinic la fiecare 3 luni timp de un an, la 6 luni încă 2 ani și apoi o dată pe an;
- Examen RTG și ecografice patologice la diagnostic trebuie repetate după 2-3 cicluri de PCH și la sfârșitul acesteia; ulterior, la 6 luni timp de 2 ani și, apoi, anual;
- Examen PET-CT la 6, 12 și 24 de luni după terminarea tratamentului;
- Biopsia de măduvă osoasă se va repeta la sfârșitul tratamentului numai dacă aceasta a fost inițial afectată;
- Hemoleucograma completă și determinarea LDH – la 3, 6, 12 și 24 de luni după încheierea tratamentului.

6. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN GAMAPATIILE MONOCLONALE

6.1. MIELOM MULTIPLU

Prezentare generală.

- Mielomul multiplu (MM) - boală clonală, malignă a celulelor B caracterizată prin *proliferarea celulelor plasmocitare (celule mielomatoase) la nivelul măduvei osoase* și care secretă imunoglobuline monoclonale anormale - paraproteine, component M.
- Proliferarea celulelor mielomatoase duce la apariția:
 - leziunilor osteolitice la nivelul oaselor late
 - insuficienței medulare - citopenii, sindrom anemic
 - producerea hipogamaglobulinemiei, deficit imun și infecții
 - insuficienței renale
 - de tulburări neurologice
 - amiloidozei secundare.
- Incidența: 1% din totalul neoplaziilor și 10% din totalul hemopatiilor maligne (este cea mai frecventă tumoră osoasă a adultului și a doua hemopatie malignă).
- Boala predomină la bărbați, vârsta medie este de 65 de ani; este de două ori mai frecventă la populația africană față de cea caucaziană.

Tablou clinic.

- Boala manifestă poate fi precedată de o perioadă asimptomatică de până la 20 ani. Această perioadă se caracterizează prin creșterea VSH și prin prezența proteinei M în ser/urină.

Simptomatologie:

- Manifestări generale: astenie, transpirații, subfebrilitate, scădere în greutate
- Dureri osoase - prezente în 60-70% din cazuri, la început moderate, discontinue, cu caracter reumatoid, ulterior devin continue
 - se pot instala brusc, de intensitate crescută, în caz de fractură pe os patologic
 - localizarea frecventă este la nivelul toracelui, coloanei vertebrale și extremităților
- Manifestări neurologice
 - paraplegie prin prăbușire vertebrală sau compresie medulară dată de țesutul mielomatos
 - polineuropatie senzitivo-motorie produsă prin hipervâscozitate sau infiltrațiile amiloidice a nervilor periferici
- Afectare renală – apare în 25% din cazuri, datorată proteinuriei Bence-Jones (PBJ), hiperuricemiei, hipercalcemiei, amiloidozei, infecțiilor urinare
- Manifestări infecțioase – pneumonii, pielonefrite
- Sindromul de hipervâscozitate - cefalee, amețeli, acufene, confuzie, până la comă, convulsii, scotoame.
- Risc crescut de accidente trombotice: tromboza venoasă profundă, accident vascular cerebral, infarct miocardic

Semne clinice:

- Paloare muco-tegmentară
- Durere la percuția coloanei vertebrale, toracelui, deformări scheletale
- Prezența tumorilor osoase (plasmocitoame), la nivelul calotei sau vertebrelor
- Simptome date de prezența plasmocitoamelor extramedulare, în special în sfera ORL
- Manifestări hemoragipare (echimoze, peteșii, epistaxis)
- Sindrom de tunel carpian dat de depunerea de amiloid

Tablou paraclinic

a. Hemoleucograma: anemie normocromă normocitară; pe frotiu hematii aglutinate, în fișicuri sau rulouri; leucocite normale sau leucopenie; trombocite normale sau trombocitopenie

b. VSH crescută

c. Medulograma: măduvă osoasă hiper celulară - infiltrat plasmocitar variabil între 10-90%

d. Modificări proteice:

- Hiperproteinemie (8-13g/dl) cu hipergamaglobulinemie;

- Electroforetic se constată mobilitate în zona γ - β , aspect în vârf în mielomul IgG (imunoglobulina G);
- În 85% din cazuri proteina M este o Ig întreagă (IgG 59% din cazuri, IgA 21%), în restul de cazuri doar lanțuri ușoare;
- PBJ este evidențiată prin termoprecipitare. Este formată dintr-un singur tip de lanț ușor kappa sau lambda;
- În *mielomul micromolecular* (cu lanțuri ușoare) există numai modificări urinare, în sânge constatându-se hipoproteinemie, hipoglobulinemie și VSH normală;
- În *mielomul nesecretor* (3% din cazuri) toate testele sangvine și urinare sunt normale, doar imunofluorescența poate demonstra prezența proteinei M.

e. Modificări osoase:

- Leziuni osteolitice la nivelul calotei (aspect ciuruit), coastelor, bazinului, claviculelor, vertebrelor și epifizelor proximale ale humerusurilor și femurelor.
- Dimensiuni variabile, rotunde sau ovalare, bine delimitate, fără semne de condensare în jur

f. Anomalii bioumorale: hiperuricemie, hipercalcemie, creșterea LDH, creșterea beta-2-microglobulinei (β_2 -MG) în concordanță cu volumul tumoral;

Diagnostic pozitiv

Criterii revizuite IMWG (International Myeloma Working Group)

	<u>GMNS</u>	<u>INDOLENT</u>	<u>MM</u>
Plasmocitoză	< 10%	>10%	>10%
Ig Monoclonală	<30g/l	>30g/l	prezentă
CRAB	absent	absent	prezent

C - calciu seric crescut >2,75mmol/l sau 11mg/dl

R - afectare renală – Cr >1 mg/dl peste VN

A - anemie - Hb scăzută cu mai mult de 2g/dl sub VN sau < 10g/dl

B - leziuni osteolitice sau osteoporoză severă cu sau fără fracturi

În practică, diagnosticul de MM va fi susținut pe 3 aspecte: aspectul măduvei osoase (plasmocitoza), modificările proteinelor serice (Ig monoclonală) și aspectul radiografiilor osoase (focare osteolitice).

Diagnostic diferențial

- *Metastazele osoase* - leziuni osteolitice cu condensare osoasă marginală
- *Osteoporoza senilă* – lipsesc plasmocitoza medulară și modificările proteice
- *Infecții cronice* (TBC, sifilis), hepatopatii cronice, colagenoze - gamapatia este policlonală, plasmocitoză sub 10%
- *Gamapatia monoclonală cu semnificație neprecizată* (GMSN) – plasmocitoză sub 10%, component M sub 3g/dl, fără afectare de organ (CRAB)
- *Boala Waldenstrom* – Infiltrat medular limfoplasmocitar, adenopatii, hepatosplenomegalie, creștere IgM
- *LLC, LNH* – pot fi însoțite de component M

Stadializarea Salmon-Durie:

Stadiul I

Hb >10g/dl
Ca < 12mg/dl
IgG < 5 g/dl
IgA < 3 g/dl
PBJ < 4g/24h
fara leziuni osteolitice

Stadiul III

Hb < 8,5g/dl
Ca > 12mg/dl
IgG > 7g/dl
IgA > 5g/dl
PBJ >12g/dl
leziuni osteolitice multiple

Stadiul II este intermediar între stadiile I și III

- Pentru încadrare în stadiul III este suficientă prezența unui singur parametru din cei menționați
- Stadiile se subclasifică în **A** - fără insuficiență renală (creatinină <2mg/dL sau <175μmol/L) și **B** - cu insuficiență renală (creatinină >2mg/dl sau >175μmol/L)
- Supraviețuire (SV): Stadiul I – 60 luni , Stadiul II – 41 luni, Stadiul III – 23 luni.

Stadializarea ISS (Sistemul international de scor):

Stadiul I – β ₂ -MG <3,5mg/L + albumina serică >3,5g/dl	- SV - 62 luni
Stadiul II – β ₂ -MG <3,5mg/L + albumina serică <3,5g/dl sau: β ₂ -MG între 3,5 - <5,5mg/L	- SV - 44 luni
Stadiul III - β ₂ -MG >5,5mg/L	- SV - 29 luni

- **β₂-MG** este cel mai important **factor prognostic**, corelându-se pozitiv/direct cu masa tumorală. Utilizată, împreună cu proteina C reactivă (**PCR**) (care măsoară IL-6 serică), în cadrul **sistemului de scor Bataille**, definește trei **grupe de risc în MM**:
 - risc scăzut: β₂-MG <6mg/L + PCR <6mg/L - SV medie 54 luni
 - risc intermediar: β₂-MG **sau** PCR >6mg/L - SV medie 27 luni
 - risc înalt: β₂-MG + PCR >6mg/L - SV medie 6 luni

Tratament

1. Măsuri generale:

- Evitarea eforturilor fizice mari
- Mobilizarea în funcție de toleranță

2. Tratamentul durerilor osoase

- Analgezice nonopioide (Paracetamol, Algocalmin)
- Dacă antialgicele nonopioide nu sunt eficiente, se trece la antialgice din clasa II: Tramadol, eventual combinatii clasa I si II
- Dacă durerea este mai intensă se trece la antialgice opioide
- Radioterapia locală în scop paleativ, antialgic: 10-30Gy

3. Tratamentul leziunilor osoase:

- Evitarea eforturilor fizice mari
- Bifosfonații se recomandă la toți pacienții cu MM simptomatic: acid zolendronic, pamidronat, clodronat
- Tratamentul ortopedic al fracturilor osoase si vertebroplastia

4. Tratamentul în insuficiența renală

- Hidratare cel puțin 3L/zi
- Corectarea hipercalcemiei, hiperuricemiei
- Evitarea antiinflamatoarelor nesteroidiene
- Evitarea antibioticelor nefrotoxice
- Plasmafereza în caz de hipervâscozitate marcată
- Dexametazona în doze mari
- Inceperea rapidă a chimioterapiei
- Dializa

5. Tratamentul anemiei

- Eritropetină la Hb între 8-11g/dl, eritropetină alfa, beta sau darbepoetină
- Transfuzii de masă eritrocitară la Hb sub 8g/dl

6. Chimioterapia

A. Pacienții eligibili pentru transplant < 65 ani

A.1. Terapia de primă linie, pretransplant poate fi:

- **Vel-Dex, 4 cure:**

- Velcade (bortezomib) + Dexametazona , repetat la 21 zile
- Indicată asocierea cu Ciclofosfamidă (cura CVD), sau antraciclina (Epirubicină - cura PAD)
- Se efectuează 4 cicluri- bilanț – **CR - remisie completă** sau **VGPR - răspuns parțial foarte bun** - tratament cu doze mari de melphalan - transplant autolog de celule stem (AutoSCT)
Dacă transplantul nu se poate efectua la momentul respectiv, se continuă până la 8 cicluri, se repetă bilanțul și se efectuează transplantul.
- Al doilea transplant autolog este indicat dacă nu se obține cel puțin un răspuns parțial foarte bun după primul transplant.
- În cazul pacienților tineri, cu factori de prognostic nefavorabil, se impune transplant alogenic de celule stem (AlloSCT).

A.2. Terapia de linia a doua

- Caelyx (doxorubicină lipozomală pegylată) în asociere cu bortezomib și dexametazonă.

B. Tratamentul pacienților neeligibili pentru transplant > 65 de ani

Tratament de linia 1:

- **VMP (Velcade-Bortezomib, Melphalan, Prednison):**
- Repetat la 42 de zile, 4 cicluri, apoi următoarele 5 cicluri se continuă cu doză redusă de bortezomib (o dată pe săptămână)
- Alte tipuri de cure: TMP (talidomida, melphalan, prednison), VMCP (vincristin, melphalan, ciclofosfamidă, prednison), MP (melphalan, prednison).

Se efectuează inițial 4 cicluri, apoi bilanț și dacă se obține cel puțin răspuns parțial se continuă până la 8 cicluri după care se face un nou bilanț, dacă nu, se schimbă cu altă schemă terapeutică.

7. Criterii de răspuns la tratament

Răspuns complet (CR)

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

Răspuns parțial foarte bun (VGPR)

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

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

Boală stabilă

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

6.2. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

Prezentare generală

- Afecțiune carecterizată prin prezența unui infiltrat limfoplasmocitar în măduva osoasă (MO) sau alte organe limfoide, *limfoplasmocite* monoclonale, ce *secretă Ig M*.
- Este o boală rară, mai frecventă la sexul masculin, în jurul vârstei de 60-65 de ani.

Tablou clinic

Simptomatologie:

- Semne generale: astenie, scădere ponderală, inapetență
- Sindrom hemoragipar
- Hipersensibilitate la frig, sindrom Raynaud la cei cu crioglobulinemie
- Polineuropatie senzitivo-motorie
- Sindrom de hipervâscozitate
- Manifestări neurologice: radiculite, nevralgii

Semne clinice:

- Adenopatii

- Hepato-splenomegalie
- Modificări cutanate

Tablou paraclinic

- Anemie normocromă normocitară, hematii în fișicuri pe frotiu
- VSH crescută
- Leucocitoză, uneori limfocitoză sau limfoplasmocitoză
- Trombocitopenie
- MO infiltrată cu limfoplasmocite, cu fenotipul: CD19+, CD20+, CD22+, sIgM+, CD79+
- Hiperproteinemie, creșterea IgM uneori IgM are proprietăți de crioglobulină
- Test Coombs și testul aglutininelor la rece pozitiv
- Afectare renală și hepatică frecventă
- Leziuni osteolitice rare

Diagnostic pozitiv

- Organomegalii: adenopatii, hepato-spleomegalie
- Infiltrat limfoplasmocitar MO >10%, cu fenotipul: CD19+, CD20+, CD22+, sIgM+, CD79+
- Gamapati monoclonală IgM

Diagnostic diferențial

- MM IgM secretor (proliferare de plasmocite maligne secretoare de IgG sau IgA)
- LLC și LNH cu macroglobulinemie secundară

Tratament

- Chimioterapie: cure tip R-COP (rituximab - ciclofosfamida, vincristin, prednison), R-FC (rituximab-fludarabina, ciclofosfamida), Bortezomib + Corticoizi, 6-8 cicluri
- La pacienții tineri chimioterapie high-dose + autotransplant de celule stem
- Plasmafereză, în caz de sindrom de hipervâscozitate, polineuropatie severă, fenomene criopate.

7. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN SINDROAMELE HEMORAGICE

7.1. SINDROAMELE PURPURICE VASCULARE

Cadru nosologic, sistematizare

- Afecțiuni caracterizate prin apariția unui sindrom hemoragipar purpuric legat de o afectare a peretelui vascular; purpura vasculară este reliefată și însoțită de prurit.
- **Clasificare:**
 - **Imunologice:** purpura Schonlein-Henoch; medicamentoase (aspirină, ampicilină, sulfamide, penicilină, ampicilină, ioduri, chinină, antivitamine K, diverse sedative etc); hiperglobulinemice (MM, BW, LES, poliartrită reumatoidă, crioglobulinemii în infecții virale acute, ciroză hepatică, sarcoidoză, amiloidoză);
 - **Infecțioase:** afecțiuni bacteriene (scarlatină, meningococemie – purpură fulminans, endocardită, septicemii etc), virale (rubeolă, rujeolă, gripă), rikettsiene sau cu protozoare (malaria);
 - **Alterarea structurii vasculare sau perivasculare:** ereditare (teleangiectazia ereditară); sau câștigate (scorbut, purpura senilă, purpura mecanică, exces de corticosteroizi).
- **PURPURA REUMATOIDĂ (SCHONLEIN-HENOCH)**
 - Apare la copii sub vârsta de 15-16 ani, rară la adulți; mecanism infecțios-alergic;
 - **Clinic:** purpură cutanată maculopeteșială, simetrică, la nivelul gambelor, în pusee + manifestări articulare (artrite, artralгии) + manifestări abdominale (dureri, vărsături, diaree, hematemee sau melenă) + afectare renală (glomerulonefrită focală – hematurie, proteinurie);
 - Laborator: teste de inflamație acută pozitive (Fbg, PCR, alfa-globuline), VSH crescută, leucocitoză, test ASLO pozitiv, semne de afectare renală;

- Evoluție, de regulă, benignă; în afectarea renală – prognostic rezervat;
- **Tratament:** corticoterapie + penicilină (până la normalizarea ASLO și a testelor inflamatorii); tratament anticoagulant (heparină) până la dispariția leziunilor cutanate.

- **TELEANGIECTAZIA EREDITARĂ FAMILIALĂ (BOALA RENDU-OSLER)**

- Transmitere autosomal dominantă; la nivelul microcirculației (arteriole, venule, capilare) peretele vascular este redus la un singur strat de celule endoteliale, cu dilatarea progresivă și ruperea acestor vase;

- **Clinic:** teleangiectazii (de 1-3 mm), culoare roșie, cu creștere progresivă în timp, localizate pe mucoase sau tegumente (buze, pomeții obrazilor, limbă); malformații arterio-venoase pe mucoasa digestivă sau respiratorie, în ficat, creier; manifestări hemoragice (epistaxis, hemoptizii, hemoragii digestive), uneori cu caracter letal, care duc treptat la deficit de Fe și anemie feriprivă;

- **Diagnostic:** aspectul teleangiectaziilor, caracterul familial, asocierea hemoragiilor și a anemiei feriprive; testele de hemostază și fibrinoliză sunt normale.

- **Tratament:** hemostază locală prin compresie, hemostatice locale, electrocoagulare sau fotocoagulare cu LASER, excizia leziunilor sângerânde digestive; tratamentul anemiei feriprive (preparate de Fe, uneori necesar a fi administrat parenteral).

7.2. SINDROAMELE PURPURICE TROMBOCITARE

- Pot fi produse prin scăderea numărului trombocitar (*trombocitopenie*) sau prin deficit funcțional trombocitar (*trombopatie sau trombastenie*), sau asocierea acestor mecanisme. Purpura trombocitară este plană și nepruriginoasă, manifestările fiind prezente și la nivelul mucoaselor. Manifestările clinice apar la scăderi ale trombocitelor sub 50.000/mm³ sau sub 30.000/mm³.

- **Cauzele/clasificarea trombocitopeniilor:**

- **Deficit de producție (trombocitopenii centrale):** 1. scăderea producției de megacariocite în aplazie medulară, înlocuirea MO hematogene (invadare neoplazică – leucemii, tumori solide), agenți fizici sau chimici (iradiere, citostatice, alcool, clorotiazidă, tolbutamid), infecții (HIV, VHC, parvovirus, rubeolă, oreion); 2. *trombocitopoeză inefficientă* (deficit de vitamina B12 sau acid folic, sindroame mielodisplazice, HPN).

- **Hiperdistruție periferică (trombocitopenii periferice):** 1. *imunologică:* autoimună primară (trombocitopenia imună sau PTI); autoimună secundară (limfoproliferări maligne – LNH, LLC; LES, PR, tiroidită autoimună, carcinoame, infecția HIV; medicamentoasă – heparină, chinină, sulfonamide, metil-dopa, citostatice, aspirină, fenilbutazonă; sindromul HELLP – hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie); 2. *neimunologică:* CID (consum exagerat), purpura trombocitară trombocitopenică (PTT), sindromul hemolitic uremic, sechestrare splenică (splenomegalii diverse cu hipersplenism).

- **TROMBOCITOPENIA IMUNĂ (PTI)**

Apare la adult (mai frecventă după 60 de ani) sau copil, prin distrugere autoimună a trombocitelor, fără evidențierea unor condiții/boli cauzatoare;

Mecanisme patogenetice: hiperdistruție trombocitară prin Atc antitrombocitari (cu scăderea duratei de viață a trombocitelor de la 8-10 zile, la 1-3 zile) + scăderea megacariocitopoezei medulare (prin aceeași Atc) + diminuarea efectului supresor al limfocitelor T;

Tablou clinic:

- există o **formă acută**, mai ales la copii sub 10 ani, apare după infecții, vaccinări, medicamente; se instalează, brusc, peteșii, echimoze sau sufuziuni pe membre și trunchi, uneori confluențe; pot să apară leziuni pe mucoase (bucală, gingivală, nazală, conjunctivă, tub digestiv) sau, mai rar, retiniene, meningo-cerebrale, cu risc letal; de regulă, se vindecă fără sechele sau cronicizare.

- în **forma cronică**: debut insidios, adesea asimptomatică (depistată întâmplător la examen de laborator); manifestări clinice variabile, de la sângerări ușoare, la hemoragii severe; evoluează în puseuri repetate; se poate croniciza (număr scăzut de trombocite și după un interval de 6 luni). Risc de sângerări majore la $Tr < 10.000/mm^3$. Examenul fizic evidențiază leziunile purpurice; prezența splenomegaliei infirmă caracterul idiopatic al purperei (semn de infecție virală).

- **Examinări de laborator**: hemoleucograma - *trombocitopenie izolată* (de obicei sub $80.000/mm^3$, frecvent sub $20.000/mm^3$); frotiu periferic – trombocite de talie mare, anizotrombocitoză; MO – număr crescut de megacariocite, cu predominanța formelor trombocitogene. TS prelungit. Se testează pentru HIV, HBV, HCV și H. Pylori.

Diagnostic pozitiv: clinic (purpura) + hematologic (SP, MO) + excluderea altor cauze.

Diagnostic diferențial:

- pseudotrombocitopenia: agregare dependentă de EDTA, satelism plachetar;
- trombocitopenia indusă de medicamente: dispare la orirea medicației; atenție TIH!
- sarcina: trombocitopenia gestațională (ușoară, în trimestrul III); exacerbarea unei PTI?
- infecții: HIV, EBV, alte infecții virale;
- hipersplenism: hepatopatii cronice, splenomegalii congestive;
- trombopenii prin hiperconsum: CID sau PTT.

Tratament: Pacienții asimptomatici sau cu număr $Tr > 30.000/mm^3$ nu necesită tratament. La un număr mai scăzut și la apariția hemoragiilor pe mucoase se va recurge la:

- **terapie de primă linie**: corticoterapie 1-1,5 mg/Kg/zi, 2-3 săptămâni, cu scădere progresivă (1-3 luni); imunoglobuline i.v. 1g/Kg, 2-4 zile;
- **terapie de linia a doua**: splenectomia (în lipsa răspunsului la terapia de linia 1); imunosupresoare (Imuran, Ciclosporină); ciclofosamidă, vincristin sau vinblastin;
- **medicații noi**: agonistii receptorilor de trombopoietină (romiplostim, eltrombopag).
- **Tratamentul unor situații de urgență** (hemoragii intracraniene sau gastro-intestinale): masă trombocitară, imunoglobuline, metilprednisolon, factor VIIa recombinant;
- **Tratamentul PTI în sarcină**: inițiat la $Tr < 50.000/mm^3$ și prezența de sângerări spontane sau dacă este nevoie de intervenție chirurgicală sau se anticipează nașterea, cu intenția ajungerii la valori de $100.000/mm^3$ (necesară inclusiv pentru anestezia epidurală). Se administrează corticoterapie, la valori $Tr < 10.000/mm^3$ se administrează imunoglobuline i.v.(0.4 mg/Kg/zi, 3-5 zile) sau masă trombocitară (6-10 unități).

• PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ (PTT)

PTT este o afecțiune rară (3,5/100.000), cu evoluție fulminantă, în care *persistența unor molecule mari de FvW* (deficitul unei proteaze de clivare a FvW) induce *agregare plachetară în microcirculație, cu consum de trombocite și fragmentări/distrugerii eritrocitare*. Majoritatea PTT sunt idiopatice; posibili factori etiologici: boli autoimune, sarcina, estrogenii, infecții (HIV, E. coli), medicamente, SCT.

Tablou clinic: anemie hemolitică microangiopatică; trombocitopenie severă; afectare neurologică; afectare renală; febră.

Examinări de laborator: trombocitopenie, anemie, fragmente eritrocitare, sferocite, reticulocite >15%. Creșterea LDH, bilirubinemiei indirecte, hemosiderinurie, proteinurie, hematurie; valori normale ale fibrinogenului și PDF (diferențiere de CID).

Tratament: plasmafereză cu schimbarea a cel puțin un volum de plasmă zilnic și administrare de plasmă proaspătă congelată; diuretice; doze mari de corticoizi; antibiotice cu spectru larg (teicoplanin); în cazuri refractare: vincristin, aspirină, heparină.

• TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ

Apare după 5-7 zile, la 1-3% dintre bolnavii supuși heparinoterapiei; complexul de *anticorpi IgG + F4 plachetar + heparină* duce la activarea și agregarea trombocitară cu trombocitopenie, iar activarea trombinei cauzează microtrombi cu ocluzii microvasculare.

Apar **tromboze**, adesea cu gangrene progresive la membre, și trombocitopenie, uneori severă (Tr <2.000/mm³). Diagnosticul este precizat prin testul ELISA.

Tratament: întreruperea heparinei; alegerea altui anticoagulant (oral): lepirudină, argatroban, danaparoid.

• TROMBOPATIILE

Sunt afecțiuni rare, în care alterări specifice în structura trombocitelor duc la tulburări funcționale plachetare în procesele de aderare, agregare sau secreție. Apare purpură cutaneo-mucoasă din primele luni de viață, care se atenuează cu vârsta. Numărul trombocitelor este normal. TS prelungit.

Clasificare.

- **Ereditare:** *sindromul Bernard-Soulier* (deficit de GPI, cu deficit de aderare); *trombastenia Glanzmann* (deficit de GP IIb/IIIa, cu deficit de agregare); *boala rezervorului de stocare* (boala granulelor alfa, deficit de stocare al ADP; boala granulelor dense delta, deficit de expulsie a ADP, trombotenie aspirin-like); *tulburarea metabolismului tromboxanilor*.

- **Câștigate:** boli mieloproliferative (LMC, TE, PV), gamapati monoclonale (MM, BW), boli renale (uremie, sindrom hemolitic-uremic), hepatopatii cronice, după aspirină, ingestie de alcool.

Tratament: nu există tratament cauzal; în hemoragii severe se administrează masă trombocitară sau sânge proaspăt. Antiagregantele plachetare sunt contraindicate.

7.3. SINDROAME HEMORAGICE ÎN COAGULOPATII

Sindroamele hemoragice prin tulburări de coagulare se produc prin lipsa sau insuficiența unor factori activatori și/sau excesul unor factori inhibitori ai coagulării.

Clasificare:

1. **Deficiențe congenitale:** cu *transmitere legată de sex* (hemofilia A, hemofilia B); cu *transmitere autosomală* dominantă (boala von Willebrand – vW, scăderea/alterarea fibrinogenului) sau recesivă (complexul protrombinic – II, VII, X, sistemul proteină C - proteină S);
2. **Anomalii câștigate:** deficit de vitamina K (afectarea FII, VII, IX, X): supradozare cumarinice, icter mecanic, diaree grăsoasă (sprue, TBC intestino-mezenetric), antibioterapie prelungită; boli hepatice (hepatite cronice, ciroze, intoxicații); graviditate; boli renale; paraproteinemii.

Deficitele congenitale ale *factorilor* de coagulare cauzează hemoragii care apar din prima copilărie, intensitatea lor este proporțională cu gradul defectului. Clinic apar **hematoame**; purpura lipsește, cu excepția bolii vW, unde se asociază cu hematoamele. Deficitele de *inhibitori* ai coagulării (AT III, PC, PS) pot cauza accidente tromboembolice.

• HEMOFILIILE

Sunt afecțiuni ereditare legate de cromozomul X pe care se găsesc genele FVIII și FIX; boala se manifestă la bărbați, femeile fiind purtătoare. Deficitul F VIII produce **hemofilia A** (85% din cazuri), iar deficitul de F IX produce **hemofilia B** (5% din cazuri). Băieții hemofilicilor sunt sănătoși, iar fetele obligator purtătoare. Sunt afecțiuni rare (1/10.000 de persoane de sex masculin).

Aspecte clinice: identice în cele două forme A și B, intensitatea manifestărilor depinzând de nivelul F VIII, respectiv F IX. Principalele manifestări clinice: *hemartrozele și hematoamele*. **Forme clinice:**

- **forma severă** (nivel factor: sub 1%) – manifestări hemoragice importante și frecvente din primul an de viață, spontane sau după traumatisme minore;
- **forma medie** (nivel factor: 1-5%) – manifestări în copilărie, numai după traumatisme mici;
- **forma ușoară** (nivel factor: 5-25%) – manifestări apărute după traumatisme mari, extracții dentare, intervenții chirurgicale;
- **forma inaparentă** (nivel factor: peste 25%) – manifestări rare, numai după traumatisme mari.

Hemartrozele: manifestări caracteristice, interesează articulațiile mari (genunchi, gleznă, coate, umăr, mână); se însoțesc de durere, tumefiere, impotență funcțională. În timp, ca urmare a leziunilor

sinoviale repetate, apare **artropatia hemofilică cronică** (anchiloze, redoare articulară, atrofie musculară): Radiologic: pensarea spațiului articular, ulterior artroză constituită.

Hematoame musculare profunde: coapse, brațe, spate, abdomen, ilio-psoas drept (simulează apendicita acută!), hematoame cu compresiune de nerv radial, median sau sciatic, sau compresive pe pachete vasculare. Hematoame implicând un prognostic vital, prin localizare (perilaringiene, ale planșeului bucal, orbitare, intracraniene, intraoculare sau la nivelul urechii interne) sau prin consecințe volemice (sângerări grave: traumatisme, intervenții chirurgicale, extracții dentare, hemoragii digestive, retro- și intraperitoneale). Mai puțin frecventă – **hematuria**, cu colică renală prin cheaguri obstruante.

Teste laborator: aPTT prelungit; TQ, TT, TS – normale.

Radiografia articulației în artropatia cronică: osteoporoză, pensarea și neregularitatea suprafețelor articulare, geode osoase, până la distrucția totală articulară.

Diagnostic: pe baza manifestărilor *clinice*, anchetei *familiale*, testelor de *laborator*; **dozarea F VIII și F IX** precizează tipul și gradul de severitate al bolii. **Analiza genetică** detectează purtătoarele de tară hemofilică sau confirmă diagnosticul prenatal (probe recoltate de la făt prin amniocenteză).

Tratament:

- **în puseu hemoragic acut:** repaus complet, pungă cu gheață și comprese pe regiunea hematomului. Medicația antiagregantă trombocitară (aspirină, AINS, morfina) contraindicată;
- Tratamentul de bază este cel **substitutiv**, de refacere a nivelului de FVIII sau FIX; obiective țintă: $\geq 30\%$ în sângerările ușoare, $\geq 50\%$ în sângerări severe (hematoame musculare și articulare), $\geq 80\%$ pentru proceduri chirurgicale sau hemoragii cu risc vital.
- Necesarul de factor se calculează după formula:

$$\text{Nr. unități FVIII} = \% \text{ dorit de creștere FVIII} \times G(\text{Kg}) / 1,5.$$

- **Preparate:** plasmă, crioprecipitat, concentrate plasmatiche de FVIII sau FIX; riscuri similare cu ale oricărei transfuzii (reacții alergice, transmitere virusuri HBV, HCV, HIV); preparatele de FVIII sau FIX recombinant nu prezintă aceste riscuri.
- **Tratamentul** poate fi făcut **la cerere** – „on demand” (numai în caz de hemoragie) sau **profilactic** (de la vârsta de 1-2 ani, de 2-3 ori/săptămână, 20-40 UI/Kg concentrat de factor) cu evitarea sângerărilor și a dezvoltării artropatiei cronice hemofilice invalidante.
- **În principiu:** pentru hemoragii “spontane” (articulații, mușchi) - 20-40 UI/Kg/zi, 2-4 zile; în hematoamele cu sedii periculoase – cel puțin 5-7 zile; în intervenții chirurgicale – cu 1-2 zile preoperator și cel puțin 10-14 zile postoperator; în hematurie – până la dispariția acesteia; în tratamentul stomatologic – administrare înaintea intervenției și încă 8-10 zile post-extracție (risc de fibrinoliză).
- **Anticorpi inhibitori** anti-FVIII sau anti-FIX – apar la cei tratați timp îndelungat cu concentrate de factori; tratament cu FVII activat, sau inducerea toleranței imune.
- **Tratamente adjuvante:** corticoterapie (în hemartroze, hematurii, postextractional); antifibrinolitice (EAC, 3-4 file/zi, per os) în hemoragiile gingivale, epistaxis, alveolare dentare, dar contraindicate în hematurie; antialgice (Paracetamol, Fortral).
- **Alte aspecte:** fizioterapie, gimnastică medicală, terapie de recuperare funcșională; măsuri psiho-sociale și educaționale; sfatul genetic; conduită preventivă.

• **BOALA VON WILLEBRAND**

Boala von Willebrand (vW) este o afecțiune congenitală transmisă autosomal dominant, cauzată de o mutație la nivelul unor gene reglatoare responsabile de sinteza de către endoteliile vasculare a factorului VIII-vW. **Incidență** similară cu cea a hemofiliei A. Boala apare la ambele sexe.

Tablou clinic: variabil, **asociază** sângerările cutaneo-mucoase predominante (echimoze, hematoame, epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, meno-metroragii, excepțional peteșii) cu hemoragii profunde (hematoame); caracteristic - hemoragii retroamigdalene. Hemoragii postoperatorii grave.

Examinări de laborator: prelungirea TS; scăderea adezivității plachetare; afectarea patognomonică a agregabilității plachetare la ristocetin; prelungirea aPTT; agregarea plachetară la colagen, epinefrină și trombină sunt normale; numărul de trombocite și retracția cheagului sunt normale;

Trei tipuri de boală vW:

- **tipul I** – deficit parțial de FvW, 70% din cazuri;
- **tipul II** - deficit calitativ de FvW (20-30%); are 4 subtipuri: IIA, IIB, IIM; IIN;
- **tipul III** – deficit complet de FvW; sângerări severe și hemartroze spontane.

Diagnostic pozitiv: hemoragii în antecedentele personale și familiale, tabloul hemofiloid al bolii, examenele de laborator -afectarea patognomonică a agregabilității plachetare la ristocetin.

Evoluția și prognosticul sunt asemănătoare hemofiliei A, cu o notă însă mai mare de benignitate.

Tratamentul recunoaște aceleași obiective, principii și mijloace terapeutice ca în hemofilia A. Se poate administra crioprecipitatul (care conține FvW, FVIII, fibrinogen și fibronectină) sau FEIBA. Estrogenii sunt utili întrucât cresc sinteza endotelială de FvW. Medicația antifibrinolică (EAC) este utilă îndeosebi în meno-metroragii.

• COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este un sindrom/**complicație** ce apare în alte boli primare. Este o coagulopatie de consum. De la o stare de hipercoagulabilitate, se ajunge la afectarea organelor țintă prin tromboze și ischemie, ulterior la scăderea factorilor de coagulare și dezvoltarea de sângerări și hemoragii cu pericol vital.

Etiopatogenie:

- **pătrunderea în circulație de tromboplastină tisulară** (traumatisme tisulare severe, intervenții chirurgicale laborioase, cancere, complicații obstetricale, hemoliză intravasculară, poliglobulii, leucemii acute);
- **invazie de toxine bacteriene sau virotice** (lezează endoteliul vascular, activează F.XII și complementul, produc eliberarea de tromboplastină plachetară);
- **conflicte imunologice** (sensibilizarea la medicamente, șoc anafilactic, respingerea grefei etc.);
- **alterări endoteliale diseminate** (vasculite, LES, embolie pulmonară, arsuri, circulație extracorporeală);
- **deficitul clearance-ului hepatic** în insuficiențe hepatice acute și cronice;
- **mari tulburări ale circulației** (stări de șoc, hemangioame gigante, anevrism aortic).

Patogenetic: CID + consum factori de coagulare (I, V, VIII) și Tr + activarea secundară a fibrinolizei.

Tabloul clinic:

- **semne ale bolii de bază;**
- **manifestări trombotice:** *leziuni cutanate:* purpură necrotică extinsă, gangrenă ischemică a extremităților; *leziuni renale:* oligo-anurie (necroză corticală); *leziuni pulmonare:* hemoptizie, insuficiență respiratorie acută; *leziuni neurologice:* comă; *leziuni suprarenaliene:* insuficiență corticocuprenală; *leziuni pancreatice:* pancreatită acută; *anemie hemolitică microangiopatică.*
- **manifestări hemoragice difuze** (ca în fibrinoliza primară): cutaneo-mucoase (predominante): purpură extinsă, echimoze cu contur neregulat și extindere rapidă; din plăgi chirurgicale sau din zone de fricțiune; hematurii; epistaxis; meno-metroragii.
- **forme clinice:** *acute* (predomină hemoragiile + anemie), *subacute* (predomină trombozele) și *cronice* (de regulă, descoperiri de laborator) de CID.

Examinări de laborator: APTT și TQ prelungite (scăderea F. I, II și V); trombocitopenie; Fbg < 100 mg/dl; monomeri fibrină (MF) și PDF+; creșterea DD și scăderea TLCE (activarea fibrinolizei).

Diagnostic: coexistența manifestărilor hemoragice și trombotice (în contextul altor afecțiuni) + modificări teste de laborator (coagulopatia de consum).

Diagnostic diferențial:

- **fibrinoliza primară:** lipsește trombocitopenia, TQ este normal, MF absenți.
- **insuficiența hepatocelulară:** afectarea sintezei factorilor de coagulare, cu TQ și PTT prelungite, trombocitopenie moderată, lipsa PDF și a MF, Fbg normal.
- **PTT:** anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, dar TQ, PTT și Fbg normale.

Tratament

- **tratamentul etiologic** (de ex antibiotice în caz de sepsis);
- **perfuzii cu plasmă proaspătă congelată, masă trombocitară, crioprecipitat** (pentru menținerea Fbg > 100 mg/dl), reechilibrare cu perfuzii de soluții saline. În formele ușoare de CID - doar plasmă proaspătă asociată cu heparinoterapie

- **neutralizarea activității trombinei în plasmă:** Heparină (300-500 U/oră) sau LMWH, până la dispariția CID.
- **inhibarea activității plasminogenului:** acid EAC i.v., 4 g ca doză de atac, apoi 1 g/oră în perfuzie lentă; contraindicat concomitent cu heparina.
- **alte mijloace:** în funcție de simptomatologia specifică fiecărui caz, se impun tratamentul șocului, combaterea insuficienței renale etc.

7.4. SINDROAME HEMORAGICE PRIN TULBURĂRI ALE FIBRINOLIZEI

- **Fibrinoliza primară** este un sindrom rar, o stare clinică gravă rezultată din dezechilibrul dintre factorii activatori și inhibitori ai fibrinolizei.
- Activarea **directă** a sistemului fibrinolitic: plasmă formată în circulație scindează Fbg circulant și cheagurile de fibrină în fragmente cu acțiune anticoagulantă, agravarea progresivă a hemostazei fiind provocată și de proteoliza plasminică a unor factori de coagulare (V, VIII).
- **Cauzele fibrinolizei primare:**
 - chirurgicale: intervenții pe uter, prostată, plămân, pancreas;
 - obstetricale: ruptură de placentă, molă hidatiformă, naștere laborioasă, embolie amniotică, retenție de făt mort;
 - medicale: insuficiență hepatică (hepatite și ciroze active), neoplasme (leucemii, metastaze - prostată, pancreas, tub digestiv);
 - terapeutice: supradozaj trombolitic (streptokinază); antidiabetice orale, testosteron, furosemid, complamin i.v. etc.
 - diverse: stresuri (exerciții fizice violente, anxietate), șocuri (traumatic, electric, termic), mușcături de șerpi veninoși, moartea subită etc.
- **Tablou clinic**
 - Hemoragii abundente, concomitent din mai multe surse situate la distanță.
 - Echimoze violacee, întinse, sau sufuziuni cu contur neregulat în "*hartă geografică*".
 - Se asociază: epistaxis, gingivoragii, sângerări gastrointestinale (melenă), metroragie, hematurie, sângerări la nivelul injecțiilor.
 - Postoperator: hemoragii abundente și continue pe tubul de dren.
 - În final, sindromul hemoragic devine foarte grav (se asociază și deficiențe ale hemostazei), reprezentând un pericol vital.
- **Examinări biologice**
 - alungirea testelor TQ, TH, PTT prin scăderea factorilor V și VIII;
 - scăderea fibrinogenului plasmatic;
 - scurtarea TLCE;
 - prezența PDF cu TT alungit
 - numărul trombocitelor este normal.
- **Diagnostic diferențial**
 1. **CID** - fibrinoliză secundară; numărul Tr și valorile Fbg sunt scăzute, TMF pozitiv.
 2. **Hipofibrinogenemiile** (mai ales cele câștigate: hepatopatii grave, metastaze carcinoame, TBC miliară), în care TLCE este normal.
- **Tratament:**
 - **tratamentul afecțiunii cauzale;**
 - **tratamentul antifibrinolitic:** inițial cu antiplasmine (Trasylol), după 1-2 ore putându-se apela la antiactivatori ai plasminogenului (EAC, 4x3-5 g/zi, i.v.). După 2-3 ore de la administrarea de EAC, în cazurile severe (Fbg sub 100 mg/dl) se poate administra tratament substitutiv (sânge, plasmă, crioprecipitat). Dozarea Fbg plasmatic și a TT permit supravegherea eficienței terapeutice.

8. ORIENTĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN TROMBOFILII ȘI STĂRILE DE HIPERCOAGULARE

8.1. TROMBOZA ARTERIALĂ

- Poate să apară la vasele mari producând **ocluzia** acestora și având ca rezultat: infarct miocardic, accident vascular cerebral (AVC), ocluzie a vaselor periferice, ischemie/infarct intestinal; ocluzia vaselor mici poate da ischemie digitală sau vasculită.
- **Etiologie:**
 - asociată cu afectarea vasculară (diabetul zaharat, hiperlipidemii, hipercolesterolemii) sau cu vasculite (boli de țesut conjunctiv, sindrom fosfolipidic).
 - condiții hematologice: trombocitopenia indusă de heparină (HIT), PTT, sindromul hemolitic uremic, boli mieloproliferative, purpura fulminans (în deficit homozigot de proteină C sau proteină S).
 - *factori de risc:* creșterea valorilor unor proteine sau aminoacizi, precum F.VII, fibrinogenul, lipoprotein (a), homocisteina.
- **Tratamentul** este legat de sediul trombozei și de factorii etiologici/favorizanti:
 - În *sindromul coronarian acut, AVC, sau implantare de stent:* combinare de **agenți antiplachetari** - aspirină; ticlopidină sau clopidogrel; antagoniști de glicoproteină IIb/IIIa (tirofiban, abciximab) – cu anticoagulante (heparină standard, MGMM);
 - În *tromboza asociată cu hiperhomocisteinemie:* tratament cu acid folic.

8.2. TROMBOZA VENOASĂ

- Tromboza venoasă apare în **situații care diminuează fluxul circulator venos** (stază venoasă): injurie venoasă cu reducerea fluxului, inhibarea sistemului anticoagulant, inducerea unui răspuns inflamator. *Se prezintă ca tromboză venoasă profundă sau ca embolie pulmonară.*
- **Cauze:**
 - deficite și/sau defecte ale unor factori proteici: factori implicați în trombofilii ereditare (a se vedea mai jos);
 - boli hematologice: CID, HIT, sindromul antifosfolipidic, PTT, sindromul hemolitic uremic, boli mieloproliferative (TE, PV).
 - **Factori de risc:** imobilizarea prelungită la pat, mai ales la vârstnici (>60 de ani); obezitatea; boli neurologice (AVC); boli cardiace (insuficiență cardiacă congestivă, adesea asociată cu un infarct miocardic); sarcina și perioada postpartum; contraceptivele orale; intervenții chirurgicale și ortopedice; bolile maligne (adesea manifestare inițială!).
- **Tratament:** Profilactic trebuie influențați factorii de risc, îndeosebi imobilizările prelungite. Curativ se recurge la tratament anticoagulant: heparină clasică sau fracționată (HGMM) parenteral, urmată de anticoagulare orală (Trombostop, Sintrom etc).

8.3. TROMBOFILIA

- Termenul de **trombofilie** definește o stare patologică asociată cu creșterea riscului de apariție a **trombozelor (în special venoase)**. Trombofiliiile pot fi **primare**, datorate unor defecte congenitale a mecanismelor naturale anticoagulante, sau, cel mai adesea, **secundare**, apărute în cadrul altor afecțiuni.
 - Principalele **trombofilii primare/ereditare** sunt reprezentate de: deficitul de antitrombină III (AT III), deficitul de proteină C (PC), deficitul de proteină S (PS), factorul V Leiden (prin mutație punctiformă în gena pentru F V), mutația G20210A a genei protrombinei, creșterea inhibitorului 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), hiperhomocisteinemia;
 - există un *risc crescut de tromboză specific pentru fiecare din acești factori*, îndeosebi pentru F V Leiden; starea de *homozigot* este mai severă decât cea de heterozigot; prin asocierea mai multor

defecte, riscul de tromboză crește; la fel, prin contribuția suplimentară a altor factori de risc pentru apariția trombozelor arteriale și/sau venoase.

- *trombofilia ereditară trebuie suspectată* la pacienți cu antecedente de tromboze/tromboembolii repetate, tromboze venoase sub vârsta de 40 de ani, antecedente familiale de tromboze/tromboembolii venoase cu localizări neobișnuite (mezenterice, renale, hepatice, cerebrale);

- *deficitele de PC, PS, ATIII, anticoagulantul lupic* se asociază, de regulă, cu tromboze arteriale;

• **Trombofiliile secundare** apar în multiple situații patologice cu prezența de factori de risc:

- *sindromul antifosfolipidic* (primar, sau în colagenoze – LES) cu prezența de anticorpi antifosfolipidici (anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipină);

- *boli maligne*: carcinoame, leucemii, limfoame; apar frecvent fenomene de CID (adesea subclinice, sau evidente – LAM3), sau hipervâscozitate în mieloproliferări acute și cronice (hiperleucocitoză, poliglobulii, trombocitemii); chimioterapia sau hormonoterapia anti-tumorală pot accentua fenomenele trombotice;

- *sarcina*: există o creștere a factorilor II, IX, X, FvW, o scădere a activității fibrinolitice, staza în abdomen și membrele inferioare. Dificultăți în apariția stării de graviditate, avorturi spontane repetate, moartea intrauterină a fătului, ridică suspiciunea unei trombofilii (de regulă, ereditare).

• **Trombofilia și sarcina:**

- Riscul de TEV este de 4-5 ori mai crescut în sarcină;

- 8-15% dintre femei sunt *purtoare de gene de trombofilie*, dar numai o mică parte dezvoltă tromboze în timpul sarcinii; totuși, 20-50% dintre cele diagnosticate cu TEV au trombofilie;

- Cel mai important factor de risc pentru TEV este prezența trombozei în antecedente (trombofilia fiind pe locul 2);

- *Trombofilie ereditare cu risc scăzut*: F V Leiden heterozigot, mutația heterozigotă G20210A a genei protrombinei, deficitul PS, deficitul PC;

- *Trombofilie ereditare cu risc crescut*: F V Leiden homozigot, mutația homozigotă G20210A a genei protrombinei, combinarea FV Leiden heterozigot cu mutație protrombină, deficiența ATIII;

- Mutația *MTHFR (Methylene tetrahydrofolate reductase)* duce la valori crescute ale homocisteinei; importanță redusă ca factor de risc;

- *Tratament profilactic* (după diagnosticul sarcinii): *HGMM* subcutanat (ex. enoxaparin 0.4 ml), o dată pe zi pe toată perioada sarcinii și încă 6-8 săptămâni postpartum; se oprește cu 12-24 ore înainte de naștere (normală sau cezariană) și se reia la 12 ore după naștere.

IV. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL URGENȚELOR HEMATOLOGICE

1. HIPERURICEMIA ȘI SINDROMUL DE LIZĂ TUMORALĂ

Sindromul de liză tumorală (SLT) = urgență oncologică manifestată prin **complicații metabolice** apărute în urma distrugerii masive a celulelor maligne, cu eliberarea în circulație a unei mari cantități de potasiu, fosfat, acizi nucleici, acid uric. Însoțește, în principal, tumorile cu rată de proliferare ridicată, masă tumorală mare sau sensibilitate crescută la citotoxice (leucemii acute, limfoame agresive, dar și leucemii cronice).

Factori de risc:

- **Caracteristici tumorale:** rată ridicată a proliferării celulare, încărcătură tumorală mare (boală bulky sau leucocitoză $50.000/\text{mm}^3$ în caz de LLC, sau $>25.000/\text{mm}^3$, dar mai ales $>100.000/\text{mm}^3$, în cazul LA), valoarea LDH $>2 \times \text{VN}$, chimiosensibilitate tumorală ridicată, invazia medulară, infiltrarea organelor.
- **Caracteristici ale pacientului:** hiperuricemie, hiperfosfatemie, nefropatii preexistente, expunerea la nefrotoxice, oligurie, urină acidă, deshidratare/hidratare insuficientă, hipovolemie.

Manifestările clinice oglindesc dezordinile electrolitice (hiperpotasemie, hiperfosfatemie, hipocalcemie): grețuri, vărsături, diaree, anorexie, letargie, hematurie, crampe musculare, tetanie, aritmii, insuficiență cardiacă, sincope, convulsii, posibil moarte subită.

Criterii diagnostice (schema Cairo-Bishop):

- **Parametri de laborator** (≥ 2 prezenți înaintea chimioterapiei și în primele 7 zile de la inițiere): hiperuricemie ($\geq 8 \text{ mg/dl}$ sau 25% creștere), hiperpotasemie ($\geq 6 \text{ mEq/l}$ sau 25% creștere), hiperfosfatemie ($\geq 1,45 \text{ mmol/l}$ / $4,5 \text{ mg/dl}$ sau 25% creștere), hipocalcemie ($\leq 1,75 \text{ mmol/L}$ / 7 mg/dl sau 25% scădere).
- **Parametri clinici:** parametri de laborator mai sus amintiți + unul sau mai multe din următoarele: aritmie cardiacă/ moarte subită, convulsii, leziune renală acută (creșterea creatininei $\geq 1,5 \times \text{VN}$), hipocalcemia simptomatică.

Profilaxie – adaptată riscului estimat

- **hiperhidratare** (orală și parenterală iv) – înaintea + în timpul + postterapie (până la scăderea semnificativă a încărcăturii tumorale. Se utilizează 3-5 l/m² soluții izotonice (glucoză 5%, ser fiziologic 0.9%); atenție la supraîncărcarea circulației, se monitorizează volumul urinar și balanța hidrică, la nevoie se adăugă diuretic-furosemid.

- **alcalinizarea urinei** pentru creșterea solubilității acidului uric cu reducerea riscului de precipitare renală: 40 mEq bicarbonat de Na adăugat la glucoză, sau acetazolamidă, cu menținerea ph-ului urinar 7-7,5. Indicată mai ales în caz de acidoză metabolică; contraindicată în caz de hiperfosfatemie deoarece predispozează la formarea depozitelor de fosfat de Ca la nivel renal, cardiac sau alte organe.

- agenți hipouricemizanți:

- **allopurinol – uricostatic**, inhibitor de xantin oxidază, preparat oral, în cazurile cu risc redus sau intermediar. *Dezavantaje:* nu reduce hiperuricemia preexistentă (în aceste cazuri se preferă rasburicaza), posibilă hipersensibilitate de tip vasculită, creșterea precursorilor xantini cu pericolul precipitării renale, interacțiune cu unele medicamente (citotoxice, antibiotice, diuretice etc). *Doze:* 200-800 mg/zi, inițiere cu 24-48 ore înaintea chimioterapiei, continuat încă 3-7 zile sau până la normalizarea uricemiei și dispariția indicatorilor SLT.
- **rasburicaza – uricozuric**, promovează degradarea acidului uric în metaboliți mai solubili; scăderea uricemiei este mult mai rapidă și mai eficientă. *Doze* de până la 0,2 mg/kgcorp/zi (frecvent 3 mg/zi), administrare o doză/zi, 1-2 zile sau până la 4-7 zile. *Dezavantaje:* preț mai mare, risc de hemoliză în caz de deficit de G6PDH, risc de methemoglobinemie (pe fond predispozant), risc de reacții alergice severe, teratogenitate.
- **febuxostat – uricostatic**, inhibitor de xantin-oxidază cu profil de eficacitate și siguranță superior allopurinolului, dar cu costuri superioare (aprobat în bună măsură în studii în oncologie).

Tratamentul SLT:

În ciuda măsurilor profilactice un procentaj din pacienți vor dezvolta totuși SLT; acesta poate

apărea și înaintea chimioterapiei în cazul tumorilor agresive. Pacienții necesită tratament suportiv și monitorizare intensivă cardiacă, a electroliților, acidului uric, a creatininei. Tratamentul este multidisciplinar, cu implicarea importantă a serviciului de Nefrologie.

Tratamentul dezechilibrului electrolitic și a insuficienței renale asociate SLT

- **Hidratare parenterală** (5 l/m^2) + **diuretic** (furosemid) – menținere diureză 150-200 ml/oră;
- **Hiperuricemia**: hidratare + rasburicăză
- **Hiperpotasemia**:
 - *Moderată și asimptomatică*, $\geq 6 \text{ mmol/l}$: excluderea aportului oral, parenteral, alimetar de K, monitorizare ECG, rășini schimătoare de ioni – sodium polystyrene sulfonat (Kaexalate) - 15-30g oral, repetat la nevoie până la 4 doze/zi, cu monitorizarea calcemie și magnezemiei (risc de scădere).
 - *Severă* ($>7 \text{ mmol/l}$) sau/și *simptomatică* (modificări ECG, aritmii):
 - forțarea intrării K intracelular (soluție glucozată+insulină rapidă, soluție bicarbonat de Na dacă este acidoză - 45-50 mEq PEV lentă 5-10 min, beta-agoniști în nebulizare - salbutamol sau albuterol).
 - stabilizare cardiacă – în caz de modificări ECG (lărgirea complexului QRS, absența undelor P, nu în caz de unde T înalte izolat), pentru evitarea aritmiilor severe: Calciu gluconat 10%, 10 ml în PEV lentă, maxim 50-100 mg/min, eventual repetată dacă modificările persistă; nu se administrează pe aceeași linie cu bicarbonatul (incompatibilitate). La nevoie hemodializă.
- **Hipocalcemia**
 - *Asimptomatică*: doar monitorizare
 - *Simptomatică*: Calciu gluconic, lent în PEV, cu monitorizare ECG (vezi mai sus); calciul se va evita în caz de hiperfosfatemie pentru a nu favoriza depunerile tisulare de fosfat calcic, administrându-se doar în caz de tetanie sau aritmii datorate hipocalcemiei.
- **Hiperfosfatemia**:
 - *Hidratare* cu soluții saline + controlul nivelului de *acid uric*
 - *Moderată*: $\geq 2,1 \text{ mmol/l}$
 - Excluderea fosfaților orali, alimentari
 - terapie de legare a fosfaților – preparate orale, se iau la fiecare masă - Carbonat de Ca – 1-2g (ex Dicarbocalm), Acetat de Ca 2-3 tabl, carbonat de sevelamer 800-1600 mg, Lanthanum carbonate 500-1000 mg la fiecare masă, pansamente gastrice cu conținut de hidroxid de aluminiu (Almagel) 300-600 mg.
 - *Severă*: dializa
- **Hemodializa**: indicată (cât mai precoce) în caz de anurie sau oligurie severă, supraîncărcare volemică necorectabilă altfel, hiperpotasemie persistentă, hipocalcemie simptomatică secundară hiperfosfatemiei, raport calciu-fosfat $\geq 70 \text{ mg/dl}$.

2. HIPERLEUCOCITOZA ȘI LEUCOSTAZA (CEREBRALĂ, PULMONARĂ)

- **Hiperleucocitoza** - creșterea numărului celulelor leucemice circulante peste $50-100.000/\text{mm}^3$.
- **Leucostaza (hiperleucocitoza simptomatică)**: urgență hematologică (diagnostică și terapeutică), la pacienți cu LAM sau LMC în puseu blastic, la care hiperleucocitoza (de regulă $>100.000/\text{mm}^3$) produce simptome cerebrale sau/și pulmonare. În lipsa tratamentului adecvat, mortalitatea este foarte mare;
- **Particularități legate de tipul leucemiei**:
 - **LAM**: hiperleucocitoza apare la 10-20% din cazuri (mai ales subtipuri FAB M4, M5 sau M3 microgranular);
 - **LAL**: hiperleucocitoză la 10-30% din cazuri, dar leucostază mult mai rară (particularități ale blaștilor); sunt mai frecvente SLT sau/și CID.
 - **LLC**: hiperleucocitoză frecventă, dar leucostază doar la valori leucocitare extreme, de $>400.000/\text{mm}^3$.
 - **LMC**: leucostaza extrem de rară în faza cronică (doar la L $>100.000/\text{mm}^3$); poate apărea în

pusele blastice.

Mecanisme patogenetice:

- *hipervâscozitate* datorită deformabilității reduse a blaștilor, cu formarea de „dopuri” în microcirculație și *hipoxie* locală;
- *leziuni endoteliale* mediate de enzimele catabolice și citokinele produse de către sau în răspuns la populația blastică;
- *migrarea intratisulară* a blaștilor cu leziuni subsecvente.

Tablou clinic

Semne de leucostază sunt decelate histologic/necrotic în majoritatea organelor dar tabloul clinic este dominat de manifestările cerebrale și pulmonare.

- **Manifestări pulmonare:** dispnee, hipoxie; radiologic: infiltrate interstițiale difuze sau de tip alveolar.
- **Manifestări neurologice:** cefalee, amețeli, tinitus, tulburări vizuale, tulburări ale conștienței de la stări confuzive, somnolență până la comă (datorită leziunilor ischemice). Riscul de hemoragie intracraniană este crescut și după ce leucocitoza s-a remis, prin leziunile de reperfuzie în teritorii anterior ischemice. Investigațiile imagistice cerebrale (CT sau IRM) sunt frecvent indicate; datorită alterărilor renale prin SLT sau/și deshidratare se va evita substanța de contrast.
- **Manifestări mai rare:** de tip ischemic (accident coronarian acut sau ischemie miocardică pe ECG, insuficiență ventriculară stângă, priapism, ischemie arterială acută, infarct intestino-mezențeric), leziune renală acută, pneumopatie acută secundară lizei post-CHT a blaștilor migrați în țesutul pulmonar.

Examinări de laborator:

- *hipoxie* – se preferă evaluarea pulsoximetrică; O₂ din sângele arterial (ASTRUP) poate fi fals scăzut (hipermetabolismul blaștilor);
- *hiperpotasemie* – poate fi și falsă datorită eliberării *in vitro* din blaști (se dozează mai bine din plasma heparinată);
- *tablou de tip CID* (40% din cazuri);
- SLT spontan, agravat după inițierea chimioterapiei.

Prognostic: rezervat - peste 20-40% din pacienți decedează în primele 7 zile.

Tratament (urgență medicală!):

- **Citoreducție tumorală:** *medicamentoasă* - chimioterapia de inducție sau Hydroxicarbamidă (dacă chimioterapia nu se poate începe); *prin leucafereză* (când este contraindicată chimioterapia).
- **Tratament suportiv:**
 - substituție trombocitară și corectarea coagulopatiilor - menținerea numărului de trombocite între 20.000-30.000/μl până la remiterea hiperleucocitozei și stabilizarea clinică - deseori câteva săptămâni (risc ridicat de hemoragie cerebrală).
 - hidratare iv (! pericol de supraîncărcare volemică cu agravarea simptomelor pulmonare) + evitarea diureticilor;
 - evitarea transfuziilor MER pentru a nu crește vâscozitatea sanguină; dacă sunt absolut necesare, se vor administra foarte lent (1 unitate în câteva ore);
 - profilaxia + tratamentul SLT;
- **Tratament simptomatic** individualizat; **terapie intensivă** (inclusiv IOT-VM la nevoie).

3. NEUTROPENIA FEBRILĂ ȘI ȘOCUL SEPTIC

DEFINIȚII

a. NEUTROPENIA FEBRILĂ (NF) - starea febrilă, de cele mai multe ori de cauză infecțioasă, la pacienții cu neutropenie. Apare, relativ frecvent, după tratamente citostatice agresive, dar poate fi legată și de boala în sine (aplazia medulară, LA). Este însoțită de morbiditate și mortalitate crescute.

- **„febra neutropenică”** - creșterea temperaturii axilare >38,0°C la o măsurătoare sau >37,5°C la două măsurători consecutive, la interval de 1-2 ore, cu neutropenie de gradul 3 (1000-500/mm³) sau 4 (<500/mm³);
- **hipotermia** (<36°C) are aceeași semnificație patologică cu febra;
- prezența semnelor de sepsis la neutropenici, chiar în absența febrei, impune aceleași măsuri;

- în anumite situații (ex. LA) dacă se apreciază că gradul de neutropenie se va adânci în următoarele ore/zile, se vor aplica aceleași măsuri și la neutropenie mai ușoară.

b. SEPSIS – răspunsul inflamator sistemic la infecție. NF este un factor important de risc pentru sepsisul sever – sepsis + disfuncție organică, hipoperfuzie și hipo-TA, cu acidoză lactică, oligurie, alterarea statusului mental etc.

c. ȘOCUL SEPTIC – sepsis + hipoTA, în ciuda resuscitării volemică adecvate, TAs < 40mmHg față de TA de bază, fără alte cauze. În cazuri avansate/severe se ajunge la sindromul insuficienței multiple de organ de cauză septică (MODS).

Evaluare inițială

- **Montare cateter venos** (central sau periferic), inspectarea atentă a celor preexistente pentru posibilă sursă de infecție
- **Anamneză:** cât mai amănunțită, în măsura posibilităților – cu referire, în principal, la chimioterapia primită, profilaxia antimicrobiană, corticoterapie anterioară, alergii cunoscute, infecții anterioare, mai ales a celor cu germeni rezistenți (din documentația medicală).
- **Examen obiectiv:** atent și complet, pentru evidențierea surselor potențiale de infecție
 - inserția cateterelor, tegumente, cavitatea bucală/orofaringe, regiunea perineală/organe genitale/regiune perianală, aparat respirator, tract gastro-intestinal, sistem nervos central etc.
- **Monitorizare cardio-circulatorie și respiratorie:** puls, TA, saturație O₂, ECG; măsuri prompte și viguroase de resuscitare la nevoie.
- **Examinări paraclinice/de laborator**
 - hemograma, funcții renale (uree, creatinină, ionogramă), hepatice (transaminaze, bilirubina etc);
 - coagulograma (fibrinogen, timp de protrombină, APTT);
 - proteina C reactivă (de preferință cantitativ);
 - radiografie toracică;
 - hemoculturi – minim două testări, inclusiv recoltări din cateterul venos preexistent;
 - după caz, culturi din localizările suspiciolate – urocultură, examen de spută, coprocultură, secreție faringiană, leziuni cutanate etc;
 - serologie virală, testare toxina Clostridium Difficile (în context clinic sugestiv);
 - în caz de evoluție prelungită (ex. febră după antibioterapie 72 ore) sau după caz: tomografie computerizată (toraco-abdominală+/- sinusuri), lavaj bronho-alveolar (cazuri selecționate), teste pentru infecții fungice invazive, puncție lombară cu examen citologic, biochimic, bacteriologic din LCR, etc.

Evaluarea riscului de apariție a NF: majoritatea regimurilor de polichimioterapie sunt asociate cu perioade de neutropenie, de regulă 6-8 zile. NF apare însă mult mai rar, de regulă după chimioterapia mai agresivă și/sau în condiții predispozante (vârstă mai înaintată, status de performanță alterat, mucozite, comorbidități cardio-vasculare sau respiratorii, infecție HIV etc). La fiecare pacient care urmează chimioterapie se face o estimare a riscului de apariție a NF, conform ghidurilor.

Evaluare prognostică: scoruri prognostice, exemplu scorul MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*).

Profilaxie: indicată la pacienții evaluați a avea risc intermediar sau ridicat de NF: terapie antimicrobiană (anti-pneumocistis - co-trimoxazol, antibacterian - fluorochinolona per oral), factor de creștere granulocitară: filgrastim sau pegfilgrastim; antiviral (aciclovir); antimicotic (posaconazol).

Tratament

- Pacienții sunt de regulă internați, pentru tratament și monitorizare intensive. Pot fi tratate ambulator numai cazurile cu risc scăzut, în condiții de monitorizare clinică și de laborator foarte bună.
 - ❖ **Tratament antimicrobian**
- **Scheme empirice, antibioterapie parenterală, precoce, sub o oră (!) de la diagnosticul NF;**
 - se începe cu scheme empirice; după rezultatele bacteriologice se vor ajusta schemele terapeutice în funcție de germele incriminat.
 - administrare intravenoasă, cu doze bactericide, antibiotice cu spectru larg, ce include Pseudomonas aeruginosa (ex. cefalosporina de generația a III-a sau mai mult + aminoglicozid sau chinolonă, carbapenemi +/- antistafilococice, combinații cu inhibitor de beta-lactamaz, ex.

piperacilina/tazobactam + aminoglicozid sau chinolona); preparatele sunt incluse în ghiduri specifice, dar se va avea în vedere și contextul epidemiologic local, tulpinile mai frecvent detectate în arealul respectiv.

○ **Situații particulare:**

- infecții bucale, perianale, abdominale, suspiciune de Clostridium – se adaugă metronidazol;
- infecție la locul de inserție a cateterului venos, celulită, suspiciune de infecții cu Gram+: vancomicina, teicoplanin sau linezolid;
- suspiciune de aspergiloză (test galactomanan, CT toracic, ex. spută, lavaj bronho-alveolar): voriconazol;
- candidemie sau suspiciune/dovadă de infecție fungică sistemică: voriconazol, caspafungină sau anidulafungină;
- suspiciune de Pneumocystis carinii (aspect de „sticlă mată” la CT): adăugare co-trimoxazol po/iv;
- suspiciune de meningită/meningoencefalită: puncție lombară (dacă este posibilă), citologie, cultură, RMN cerebral – antibiotice ce penetrează în SNC (meropenem, ceftriaxona, cefepime), eventual se adaugă antivirale (aciclovir) în caz de suspiciune de encefalită virală.

● **Evaluare la 48-72 ore:**

- *Evoluție favorabilă, infecție nedocumentată bacteriologic:* se continuă aceeași terapie până la dispariția febrei pentru minim 72 ore, neutrofile $\geq 1000/\text{mm}^3$ constant.
- *Evoluție favorabilă, infecție documentată bacteriologic:* se instituie tratament țintit.
- *Evoluție nefavorabilă, fără etiologie cunoscută, persistența febrei, dar stabil hemodinamic:* se adaugă antifungic (voriconazol, caspafungină sau posaconazol) cu reevaluare.
- *Evoluție nefavorabilă, etiologie necunoscută, instabil:* se lărgeste spectrul combinației antimicrobiene.

❖ **Mijloace adjuvate**

- **Factori de creștere granulocitară (filgrastim):** utili mai mult ca și profilaxie, mai puțin când a apărut deja NF. Se pot utiliza în cazuri selecționate.
- **Imunoglobuline IV:** la pacienții cu hipogammaglobulinemie sau pneumonie CMV.

❖ **Socul septic:**

- impune **măsuri de terapie intensivă** de monitorizare și tratament;
- cateter venos central, monitorizare și menținere PVC, plasma expanderi, terapie cu medicamente inotrop-pozitive la nevoie;
- monitorizarea puls-oximetrică, oxigenoterapie pe mască (la pO_2 sub 95%), la nevoie cPAP sau IOT+VM dacă pO_2 scade. Atenție la puncțiile arteriale pentru ASTRUP, pacienții sunt de regulă și trombocitopenici;
- monitorizarea diurezei, hidratare corespunzătoare, la nevoie diuretic furosemid);
- antibioterapie viguroasă, precoce, cu atenție la medicația nefrotoxică.

4. SINDROMUL DE HIPERVÂSCOZITATE

Definiție: urgență hematologică relativ frecventă; apare prin creșterea vâscozității sângelui, ca urmare a unor valori mari ale Ht sau a Ig plasmaticice.

Boli: poliglobulii mai ales PV (creșterea Ht), macroglobulinemia Waldenström (creșterea IgM), MM (creștere IgG sau IgA).

Tablou clinic:

- lentoare psiho-motorie până la comă;
- cefalee, vertij, hipoacuzie, acufene, hipertensiune arterială;
- tromboze arteriale: scăderea acuității vizuale (ocuzii ale arterelor retiniene), ischemie cerebrală, mioardică, etc.

Investigații: hemograma, proteine totale, dozarea imunoglobulinelor implicate (IgM, IgA, IgG), măsurarea vâscozității sanguine/plasmatică cu vâscozimetrul (hipervâscozitate la valori de >1,8 cp, simptomatică de regulă la valori >4cp), examen fund de ochi.

Tratament:

- **Poliglobulie:**
 - *terapie de urgență:* emisii izovolumetrice – 400-500 ml sânge, utilizând o venă mai mare (de regulă antecubitală) și înlocuire simultană cu același volum de soluție izotonă; procedura se repetă la 1-3 zile până la un Htc <45%;
 - *ulterior:* citoreducție citostatică (Hydroxiuree), antiagregant plachetar.
- **Gamapati monoclonale (hipergamaglobulinemie):**
 - *Terapie de urgență*
 - plasmafereză cu plasma-exchange – în principal în caz de simptomatologie gravă sau fund de ochi modificat (dilatări venoase, edem papilar, hemoragii retiniene). Se repetă zilnic până la rezoluția simptomelor.
 - emisii de sânge izovolumetrice;
 - se evită transfuziile de sânge dacă nivelul proteinelor este >11g/dl; dacă sunt strict necesare, transfuziile se vor administra foarte lent, cu strictă supraveghere.
 - *Ulterior:*
 - corticoterapie în doze mari (ex dexametazona 40 mg/zi);
 - chimioterapie specifică; în macroglobulinemia Waldenström se va evita, în prima fază, rituximabul deoarece poate crește nivelul IgM.

5. HIPERCALCEMIA

În hemopatiile maligne, hipercalcemia este cel mai frecvent constatată, la diagnostic sau/și în evoluție, în MM, dar uneori și în LNH agresive, leucemia/limfomul cu celule T al adultului, LAL.

Patogenie:

- resorbție osoasă mediată osteoclastic
- hiperparatiroidism secundar
- absorbție intestinală crescută datorită unui nivel crescut de vitamina D (calcitriol).

Tablou clinic - dependent de nivelul calcemiei și viteza instalării:

- **Hipercalcemie ușoară** (<12mg/dl sau <3mmol/l): asimptomatică sau simptome nespecifice (constipație, astenie, depresie)
- **Hipercalcemie moderată** (12-14 mg/dl sau 3-3,5mmol/l): oligosimptomatică dacă este cronică; simptome specifice în caz de creștere mai bruscă
- **Hipercalcemie severă** (>14mg/dl sau >3,5mmol/l): simptome marcate.

Simptome/semne:

- *renale:* poliurie, polidipsie, nefrolitiază, nefrocalcinoză, leziune renală (acută sau cronică), diabet insipid nefrogen;
- *gastrointestinale:* anorexie, gsindrom dispeptic, constipație, pancreatită, ulcer peptic;
- *musculoscheletale:* dureri osoase, slăbiciuni musculare;
- *neurologice:* astenie, confuzie, tulburări cognitive, stupor-comă în cazuri severe;
- *cardio-vasculare:* bradicardie, scurtare QT, hipertensiune arterială.

Examene de laborator:

- Calciul plasmatic este legat de albumină. Doar calciul ionic (nelegat) este activ fiziologic. Pentru a evalua calciul ionizat se pot utiliza formule de corecție:

Ca ionizat = Ca seric total (mmol/l) + 0,02 x (albumina normală g/l – albumina pacientului g/l)

Ca ionizat = Ca seric total (mg/dl) + 0,8 x (albumina normală g/dl – albumina pacientului g/dl)

- La pacienții cu MM, nivelul calcemiei poate fi fals crescut datorită legării unei mari cantități de Ca de Ig monoclonale (necesită evaluarea Ca ionizat).

Tratament:

- *Hipercalcemie ușoară:* dietă, evitarea diureticelor tiazidice, a deshidratării și inactivității;
- *Hipercalcemie moderată:* hidratare eficientă, bifosfonați;

- **Hipercalcemie severă:** Urgență la $Ca^{2+} > 12$ mg/dl sau >3 mmol/l!!
 - hidratare parenterală: ser fiziologic 200-300 ml/h - menținerea unei diureze de 100-150 ml/h;
 - diuretic de ansă (furosemid) – crește eliminarea renală;
 - bifosfonați: pamidronat 60-90 mg PEV 2 ore sau zolendronat 4 mg PEV 15 minute – efect în 1-2 zile;
 - calcitonina 4UI/kg, repetată la 6-12 ore (în caz de $Ca^{2+} >14$ mg/dl) – efect rapid;
 - prednisolon 20-50 mg/zi po/iv sau dexametazonă – efect în 2-4 zile prin reducerea absorbției;
 - hemodializă: la concentrații foarte mari (18-20 mg/dl – 4,5-5 mmol/l) cu simptome neurologice sau/și insuficiență renală;
 - tratamentul neoplaziei cauzatoare.

6. SINDROMUL COMPRESIV MEDULAR – PARAPAREZA

- **MM** (de la diagnostic sau în evoluție) se asociază cel mai frecvent cu fenomene de compresie medulară, prin fracturi/tasări vertebrale sau leziuni extinse la nivelul vertebrelor sau în zonele adiacente. Compresiile medulare pot apărea și în alte hemopatii maligne (ex. LNH cu determinări epidurale).
- Localizări frecvente: 60% toracice, 30% lombo-sacrate, 10% cervicale.

Tablou clinic

Diagnosticul precoce este capital pentru un tratament optimal și evitarea sechelelor ireversibile.

- **Durerea:**
 - Primul simptom, precede cu săptămâni simptomele neurologice.
 - Durere locală sau de tip radicular, crescând în intensitate (prin compresie neurală, afectarea periostului, a nervilor durali, a cordoanelor spinale sau/și a țesuturilor moi paravertebrale). Adeseori durerea este mai intensă noaptea (distensia plexului venos epidural în decubit dorsal).
 - Durerea prezentă doar la mobilizare sugerează instabilitate spinală, element care impune sancțiune terapeutică cât mai urgentă, posibil chiar chirurgicală.
 - Durerea de tip radicular este mai frecventă în localizările lombare; durerea radiculară toracică este deseori bilaterală, iradiind în bandă.
- **Tulburări neurologice:** afectare motorie și senzorială, dependentă de localizare și amploare.
- **Confirmarea diagnosticului:**
 - **Imagistică:** radiografii osoase, *rezonanță magnetică* (a întregii coloane), mielografie;
 - **Histologie:** biopsie tisulară (percutană sau intraoperatorie).

Principii de tratament

- **Tratament paliativ:** Dexametazona – cât mai precoce; de obicei în bolus 8-10 mg, apoi 16 mg/zi.
- **Tratament definitiv** – dependent de prezența/absența instabilității spinale, gradul compresiei spinale, radiosensibilitatea prezumată a tumorii:
 - Ameliorarea instabilității spinale
 - Imobilizare (corsete speciale)
 - Fixare chirurgicală; vertebroplastie și sau kyroplastie (Ortopedie)
 - Decompresie spinală (neurochirurgie)
 - Radioterapie locală: la cazurile non-candidate pentru intervenție chirurgicală; post-operator, după decompresia chirurgicală.
 - Chimioterapie sistemică – în funcție de tipul hemopatiei și extensia bolii;
 - Chemoembolizare tumorală – cazuri selectate.
- **În caz de repetare/recurențe**
 - Radioterapie corporeală stereotactică
 - Reluarea intervenției chirurgicale
 - Chimioterapie sistemică adaptată.

7. SINDROMUL DE COMPRESIE MEDIASTINALĂ

Definiție: totalitatea manifestărilor determinate de compresiunea formațiunilor mediastinale, cel mai adesea prin procese tumorale.

Cauze: *limfoamele maligne* (50% din cazuri) – LH (mai ales subtipul histologic cu scleroza nodulară dar și alte subtipuri), LNH (LNH primar mediastinal sau alte tipuri histologice cu adenopatii mediastinale voluminoase); *LAL* (ex. cu celule T) sau în *LLC* (rar). Tumorile limfatice sunt localizate de regulă în plan frontal mediastinul mijlociu și superior, respectiv în mediastinul anterior și mijlociu în plan sagital.

Tablou clinic: determinat de localizarea compresiunii și amploarea acesteia:

- **Compresiunea traheei:** dispnee, tiraj suprasternal, supraclavicular, cornaj, jenă retrosternală; *compresiunea bronșiilor mari:* stridor, presiune retrosternală, tuse uscată/bitonală, raluri bronșice;
- **Compresiunea esofagului:** disfagie intermitentă sau progresivă, odinofagie, regurgități, vărsături;
- **Compresiunea aortei și a ramificațiilor:** pulsații suprasternale, supraclaviculare, puls radial/carotidian scăzut, inegal, asincron;
- **Compresiunea venei cave superioare** (sindrom de venă cava superioară): stază cerebrală (cefalee, acufene, epistaxis), cianoza feței, edem în pelerină; circulație colaterală în funcție de localizarea deasupra/dedesuptul venei azygos: deasupra = stază cefalică + membre superioare, fără circulație colaterală superficială, dedesupt = circulație colaterală la baza toracelui, la nivelul confluenței = circulație colaterală pe torace și abdomenul superior;
- **Compresiunea venei cave inferioare:** circulație colaterală la baza toracelui;
- **Compresiunea/lezarea canalului toracic:** chilotorace (rar în hemopatii maligne);
- **Compresiuni nervoase:** dureri toracice; nerv frenic – pareza diafragmatică, sughit; nerv recurent – disfonie, voce bitonală; nervi vagi: tahicardie, sialoree, tulburări respiratorii; lanț simpatic: sindrom Claude-Bernard-Horner sau Pourfour du Petit; plex brahial: brahialgii, atrofii musculare.

Diagnostic:

- **Imagistic:**
 - Radiografie toracică (PA+LL) – imagini policiclice în mediastinul mijlociu/superior (2/3 superioare, parahilar, uni- sau bilateral);
 - CT sau IRM cu substanță de contrast;
- Uneori sunt indicate și: esofagoscopia, bronhoscopia, angio-CT toracic;
- **Diagnostic de certitudine:** biopsie prescalenică, prin toracotomie clasică (cu excizia masei ganglionare tumorale) sau minimă; preferabilă biopsierea ganglionilor periferici.

Tratament

- **Radioterapie decompresivă de urgență** - indicată doar în rare cazuri, cu obstrucție importantă a căilor respiratorii superioare sau edem cerebral
- **Corticoterapie sistemică** - limfoproliferările sunt în general corticosensibile;
- **Anticoagulare, tromboliză, stentare intravasculară** - în caz de tromboză de venă cavă;
- **Chimioterapie și radioterapie** – în funcție de tumora de bază.

8. EXTRAHAZAREA CITOSTATICELOR

Reprezintă o **complicație locală imediată a chimioterapiei intravenoase**, responsabilă de:

- **Flebita chimică** – iritarea venei la administrarea medicamentului (ex antraciline);
- **Leziuni prin extravazarea medicamentului.**

După **toxicitatea locală potențială**, citostatice sunt împărțite în 2 categorii:

- **Veșicante:** pot cauza necroză tisulară severă și persistentă a pielii și țesuturilor subcutanate, cu potențial invalidant semnificativ. Exemple: antracilinele, alcaloizii de vinca.
- **Iritante:** reacție inflamatorie și flebită la locul de inserție al cateterului și pe traiectul venos; simptome moderate, de durată relativ scurtă, fără sechele. Exemple: bortezomib, bendamustin,

bleomicina, carboplatin, cisplatin, cladribina, ciclofosfamida, cytarabina, dacarbazina, etoposid, ifosfamida, antraciline liposomale, mitoxantrona, sărurile de platină.

- Unele citostatice iritante sunt vezicante la doze sau concentrații mai mari.

Măsuri profilactice

- Linia IV să fie recent instalată, în venă intactă, cu calibrul suficient de mare; se verifică eficiența liniei prin injectare de soluție izotonă.
- Se evită venele din fosa antecubitală, în zona articulației și cele de pe dorsul mâinii (mai ales pentru vezicante); de asemenea, regiunile cu circulație încetinită (tromboză, scleroză, limfedem sau cicatrici importante), ca și zonele iradiate.
- Branula se fixează bine la piele evitând acoperirea locului de inserție în piele. Pacientul este instruit să semnalizeze imediat durerea sau orice modificări locale;
- Citostaticul va fi diluat corespunzător; el se va injecta prin tubul trusei de perfuzie cu viteza precizată, observând simptomele pacientului;
- În cazul citostaticelor vezicante se preferă cateterul venos central sau camera implantată; acesta trebuie corect poziționat (cu confirmare radiologică) și întreținut în timp.

Tratamentul extravazărilor

Extravazare din calea venoasă periferică

- Întreruperea imediată a perfuziei; nu se forțează linia, nu se exercită presiune asupra zonei extravazării;
- Poziție ridicată a extremității. Cateterul se va îndepărta doar după aspirarea pe cât posibil a substanței extravazate și injectarea antidotului (dacă este posibil);
- Aplicarea intermitentă de comprese reci – prin vasoconstricția locală se reduce extinderea extravazării și a lezării locale, se reduce inflamația și durerea locală. Se aplică la majoritatea substanțelor cu excepția alcaloizilor de vinca (vincristin, vinblastin), a epipodophylotoxinelor (etoposide) și a taxanilor la care frigul agravează leziunile – se preferă căldura locală, vasodilatația locală favorizând eliminarea toxicului.
- Antidoturi cunoscute:
 - antraciline → dexrazoxan sistemic, dimethylsulfoxid (DMSO) local
 - dacarbazină, cisplatin, mitomicină → tiosulfat de sodiu injectat local
 - alcaloizi de vinca, ifosfamidă, taxani → injectare locală de hialuronidază
- Tratament chirurgical- chirurgie plastică- în cazul leziunilor importante, a cazurilor mai severe, complicate sau care nu răspund la tratamentul conservator.

Extravazare din cateter venos central: examinare CT, consult și tratament chirurgical.

Administrarea citostaticelor se realizează doar de personal calificat, bine antrenat, îndemânic, cu respectarea cu strictețe a tehnicii perfuziei intravenoase, sub supravegherea medicului.

9. CRIZELE HEMOLITICE

Criza hemolitică (sau hemoliza acută) - hemoliză masivă, rapidă și brutală. Însoțește, de regulă, sindroamele hemolitice intravasculare (distrucție eritrocitară în interiorul vaselor sanguine), dar poate apărea uneori și în hemolizele extravasculare, în principal în AH congenitale.

Cauze mai frecvente:

- **hemoliză intravasculară acută**
 - distrugere eritrocitară prin mecanism imun:
 - reacții posttransfuzionale – incompatibilitate ABO
 - hemoglobinuria paroxistică la rece, boala aglutinelor la rece
 - distrugere eritrocitară prin traumă mecanică:
 - pasajul eritrocitelor prin depozite de fibrină/microtrombi la nivelul microcirculației - anemia hemolitică microangiopatică (purpură trombocită-trombocitopenică, sindrom hemolitic-uremic, CID, sindrom HELLP)
 - lezare termică – arsuri extinse
 - lezare mecanică în capilarele de la nivelul picioarelor – Hb-nuria de marș
 - lezare chimică – intoxicații acute cu compuși intens oxidanți (ex cupru, gaz arsenic)
 - lezare enzimatică –veninul unor șerpi sau paianjeni

- lezare osmotică - injectare intravenoasă de soluții hipotone,
- agenți infecțioși - sepsis cu Clostridium, malarie severă
- distrucție mediată de sistemul complement: hemoglobinuria paroxistică nocturnă (boala clonală, din grupul bolilor celulei stem pluripotente)
- **hemoliză predominant extravasculară sau duală, extra+intravasculară:**
 - *anemii hemolitice congenitale (defecte eritrocitare intrinseci)*
 - deficite enzimatic deficit G6PDH –deficit sever <10% +consum de fasole Fava sau medicamente oxidante (ex. aspirină, quinolone, albastru de metilen, co-trimoxazol, chinină, chinidină, clorochină)
 - Hb-patii – siclemie (criza siclemică), Hb instabile (factori declanșatori)
 - membranopatii - sferocitoza ereditară (forma severă sau infecții virale severe)
 - *anemii hemolitice dobândite:*
 - AHAI (ex la medicamente)
 - intoxicații cu agenți oxidanți, mușcătură de șarpe sau paianjen
 - agenți infecțioși (ex Babesia, Bartonella, febra hemoragică)
 - tratament cu imunoglobuline intravenoase
 - boli hepatice severe.

Hemoliza intravasculară severă este caracterizată prin:

- Hb-emie: ser hipercrom - roz (oxi-Hb liberă) până la maroniu (met-Hb)
- Reducere marcată (până la nedetectabil) a haptoglobinei: Hb liberă este legată de haptoglobină, complexul fiind rapid captat de sistemul macrofagic
- Hb-urie: Hb nelegată de haptoglobină se transformă din tetrameri în dimeri alfa/beta, care vor fi eliminați în urină.
- Hemosiderinurie: hemul excretat urinar este captat de celulele tubilor renali și depozitat sub formă de hemosiderină (detectare în sedimentul urinar, după episodul hemolitic)
- Creșterea LDH, creșterea Bi indirecte
- Frotiu periferic: E fragmentate, schizocite – în principal în AH microangiopatică
- Afectarea funcției renale, leziune renală acută (prin Hb-urie)
- Clinic: febră, hipotensiune, dureri lombare, urini hipercrome (Hb-urie), plasmă roz-maronie (Hb-emie)

AH în general și criza hemolitică în particular pot fi acompaniate de **manifestări trombotice**, precipitate de Hb/hemul intravascular, activarea protrombotică a membranei E, depleția NO etc.

Tratament

- **de urgență:**
 - hidratare, suport hemodinamic, prevenirea/tratamentul leziunii renale acute, echilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, susținere cardio-respiratorie
 - plasmafereză cu plasma-exchange: în principal dacă suspiciunăm o PTT
- monitorizarea și tratamentul coagulopatiei asociate (ex. CID)
- măsuri terapeutice adresate factorilor cauzatori sau precipitanți
- tratamentul anemiei severe
- substituție cu MER – poate fi necesară administrarea de eritrocite „spălate” și resuspendate sau MER „aleasă” (genotipare)

V. MIJLOACE ȘI MODALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN BOLILE HEMATOLOGICE

1. CHIMIOTERAPIA CITOSTATICĂ

- Tratamentele sistemice ale hemopatiilor maligne au menirea de a afecta supraviețuirea celulelor neoplazice din întregul organism; ele includ *citostatice citotoxice, terapii biologice cu agenți moleculari țintiți, imunoterapie*.

- Chimioterapia (CHT) citostatică reprezintă un tratament sistemic al cancerului care se bazează pe utilizarea unor substanțe care *interferă metabolismul celular* determinând moartea celulei.

- *Scopul principal* al tratamentelor cu agenți chimioterapici este de a preveni ca celulele maligne să se multiplie, să invadeze și în final săucidă gazda.

- *CHT ideală* ar trebui să respecte *principiul toxicității selective* – săucidă selectiv celulele tumorale și să nu afecteze celulele normale; citostaticele își exercită însă efectele toxice asupra tuturor celulelor cu rată rapidă de diviziune (celulele mucoaselor, celule germinale, măduva hematogenă etc);

- o caracteristică esențială a CHT clasice este deci *absența unei specificități absolute* asupra celulei neoplazice.

Concepte importante:

- CHT acționează în special asupra **celulelor aflate în fazele ciclului celular**, iar tumorile maligne prezintă o fracție mai mare de celule aflate în ciclul celular.
- CHT citostatică este **dependentă de cinetica creșterii tumorale**, fiind mai eficace în tumorile cu fracție de creștere crescută. Citostaticele acționează printr-o cinetică celulară de ordinul I (moarte celulară logaritmică, „log-cell kill”). O anumită doză de citostatice determină distrugerea aceluiași procent de celule tumorale la fiecare administrare și nu a aceluiași număr de celule.
- Frațiunea de celule tumorale distruse este **independentă de numărul inițial de celule și nu este niciodată de 100%**.
- Un important corolar al creșterii tumorale este dezvoltarea **rezistenței la drog** rezultată ca urmare a mutațiilor spontane care survine odată cu proliferarea celulară, independentă de rezistența datorată heterogenității cineticii tumorale.
- O singură celulă malignă poate da naștere prin diviziune unui număr de celule tumorale letal pentru gazda tumorii.

Scopurile CHT:

- **curativ:** vindecarea bolii, prin utilizarea CHT, singură sau în asociație cu alte modalități terapeutice.
- **control:** dacă vindecarea nu este un obiectiv realist, se țintește controlul bolii (oprirea extensiei, a evoluției) sau ameliorarea calității vieții (prevenirea unor noi probleme și simptome).
- **paliativ:** când nici vindecarea, nici controlul malignității nu este posibil, CHT poate fi utilizată pentru reducerea dezvoltării tumorii și a simptomelor secundare, pentru o creștere a calității vieții sau beneficiu clinic (ameliorarea statusului de performanță, diminuarea simptomelor de boală, creștere ponderală etc).

Contraindicațiile CHT:

- **Absolute:**
 - boli în stadiu final, pacient ante finem;
 - administrare la gravide (se inițiază după întreruperea sarcinii sau în anumite cazuri după primul trimestru de sarcină);
 - bolnavi cașectici, comatoși, cu funcție hematologică profund deprimată;
 - cazuri demonstrat curabile doar prin excizie chirurgicală sau radioterapie locală;
 - insuficiență medulară recentă.
- **Relative:**
 - hemopatii maligne cu dezvoltare lentă, fără potențial realist de vindecare, fără semne evidente de progresie a bolii, la care beneficiul terapeutic este depășit de potențialul toxic (exemplu fazele incipiente din leucemia limfocitară cronică, mielomul multiplu). CHT va fi amânată până la progresia bolii.
 - pacienți cu debilități severe, status de performanță precar, cu speranță de viață

- suficient de redusă pentru a nu beneficia de efectele citoreductoare tumorale;
- asocierea cu comorbidități severe ca de exemplu insuficiență renală, hepatică, cardiacă (dozele de citostatic se ajustează în funcție de constantele biologice);
- pacienți necooperanți, când nu există posibilitatea evaluării răspunsului la tratament și a urmărilor/trata efectele toxice secundare;
- asociere a unor afecțiuni care pot fi agravate de administrarea anumitor CHT (ex fibroza pulmonară agravată de bleomicină, insuficiența cardiacă agravată de antracicline).

Rezistența la CHT poate fi:

- **Conjuncturală**
 - Celulele tumorale nu sunt rezistente, dar CHT nu poate atinge celulele țintă - **sanctuare farmacologice** (SNC, testicol)
 - marea majoritate a citostaticelor nu pot penetra bariera hemato-encefalică la dozele uzuale. Pentru a trata neoplazia extinsă la nivel SNC (exemplu LAL, limfom cu determinări cerebrale) se administrează anumite citostatice (metotrexat, citosinarabinozida) direct în LCR (administrare intratecală) sau se administrează doze mari, care forțază penetrarea barierei hemato-encefalice (*high-dose* metotrexat sau citosinarabinosida).
 - Rezistență prin **modificarea cineticii celulare** – tumorile voluminoase sunt în general mai frecvent refractare la CHT, datorită scăderii fracției de proliferare, cu creșterea celulelor în faza G0 sau prin scăderea vascularizației
- **Permanentă**
 - **intrinsecă, de novo:** chimiorezistență, neresponsivitate inițială, de la început la CHT. Mutații spontane, care induc chimiorezistența, pot apărea în subpopulațiile de celule tumorale încă înainte de expunerea la CHT; creșterea acestor linii celulare va deveni predominantă după ce CHT a eliminat liniile celulare sensibile.
 - **secundară, câștigată** – apariția unor mutații, după un tratament inițial de succes.

Agenții CHT se utilizează în:

- monoterapie
- asocieri – polichimioterapie (PCHT):
 - Mai mulți agenți CHT sunt administrați într-o perioadă de timp cât mai scurtă posibil, simultan – eficiența este mai mare decât administrarea secvențială.
 - Combinațiile CHT rezultă din aplicarea principiilor cineticii celulare și a rezistenței la drog, fiind intrate în practica curentă doar ca urmare a unor studii deosebit de serioase.
 - Pentru o anumită afecțiune, anumite scheme de PCHT, se elaborează protocoale internaționale și naționale care sunt respectate cu strictețe.

Principiile PCHT

- se utilizează CHT cu eficacitate dovedită în monoterapie;
- citostatice alese fără a-și suma toxicitatea, cu evitarea toxicității critice pe anumite organe;
- citostatice cu mecanisme de acțiune diferite sau sinergice (atac simultan, la mai multe molecule țintă sau pe căi biologice diferite, reducând posibilitatea de instalare a chimiorezistenței);
- citostaticele alese au mecanisme diferite de apariție a rezistenței;
- **dose density + dose intensity:**
 - administrare în doze optime, ciclic, la anumite intervale (în general 15-21-28 zile) pentru a optimiza intensitatea și densitatea dozei și a permite refacerea țesuturilor normale.
 - dozele trebuie să fie suficient de mari și suficient de dese pentru o eficiență terapeutică optimală și scăderea rezistenței la drog dar, în același timp, tratamentul trebuie să fie tolerat, iar intervalul dintre cure să permită recuperarea toxicităților.
- **dozele sunt individualizate** (se calculează în funcție de suprafața corporală a pacientului), ținându-se cont și de toxicitatea de organ (măduva hematopoietică, funcții hepatice, renale).

Clasificarea CHT după mecanismul de acțiune:

- I. **Antagoniști ai acidului folic:** Methotrexat, Antifolan.
- II. **Analogi ai purinei:** Fludarabina, 6-mercaptapurina (Purinethol, 6-MP), 6-Tioguanina (Lanvis, 6-TG); **analogi ai adenozei** (cladribina) sau **ai pirimidinei:** Citosin-arabinozida (Cytarabin, Cytosar, Alexan), citarabina liposomală (DepoCyte).
- III. **Inhibitori ai acizilor nucleici:** Hidroxicarbamid (Hidroxiuree), Procarbazine (Natulan), Lomustin (CCNU).
- IV. **Inhibitori ai sintezei proteinelor:** L-Asparaginaza (Crasnitin).
- V. **Agenți alchilanți:** Ciclofosfamidă (Endoxan), Ifosfamidă, Clorambucil (Leukeran), Melphalan (Alkeran), Dacarbazin (DTIC).
- VI. **Interferenți ai transcriptazei:** antraciline (Epirubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Doxorubicina liposomală-Caelyx), mitoxantrona.
- VII. **Cu acțiune pe fusul mitotic și radiomimetică:** alcaloizi Vinca (Vincristin, Vinblastin), derivați de podofilotoxină (Etoposide, Vepesid, Teniposide), Bleomicină (cu efect radiomimetic).
- VIII. **Terapii țintite.**
- IX. **Corticoterapia în doze mari** (dexametazonă, metilprednisolon) – se exploatează efectul proapoptotic

Efectul citostaticelor se datorește **intervenției lor asupra biochimismului celular**, interesând îndeosebi acizii nucleici și proteinele, cu afectarea consecutivă a proceselor de biosinteză și perturbarea aparatului genetic. **Citotoxicitatea poate fi explicată prin:**

- interferarea biosintezei acizilor nucleici (ADN și ARN) și proteinelor prin antimetaboliți;
- alterarea unor proteine din compoziția aparatului (fusului) mitotic, prin alcaloizii din Vinca;
- alterarea moleculelor de ADN preformate și împiedicarea sau modificarea consecutivă a proceselor de duplicare a ADN, transcripție și traducere, sub influența agenților alchilanți, a unor antibiotice și a epipodofilotoxinelor.
- unele citostatice sumează mai multe acțiuni biochimice sau au mecanism de acțiune la nivel molecular incomplet precizat.

În ultimii ani s-au dezvoltat medicamente sau agenți care **acționează pe anumite ținte moleculare (“targeted therapy” = terapia țintită)**. Acestea interacționează selectiv cu anumite căi moleculare specifice intracelulare în vederea obținerii unui efect antitumoral.

- *inhibitorii de tirozin-kinaze (TK)* (Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib) - în LMC, în LAL Ph1 pozitivă;
- *inhibitorii de proteosomi* (bortezomib, carfilzomib) - în MM, boala Waldenström, amiloidoză;
- în neoplaziile mieloproliferative cronice Ph1 negative (PV, TE, mielofibroză primară) este prezentă *mutația JAK2 care poate fi țintă* pentru anumite medicații precum Ruxolitinib (Jakavi^R)
- în limfoproliferările cronice CD20+ (limfoame maligne, LLC) se utilizează, ca terapie țintită anti-CD20, medicații precum rituximab, obinutuzumab, ofatumumab sau medicații direcționate *împotriva kinazei Bruton* (Ibrutinib) în LLC;
- sunt în curs de evaluare o mulțime de alte medicamente cu acțiune țintită atât asupra unor markeri membranari de suprafață, cât și împotriva unor structuri ale căii de transmitere a semnalelor intracelulare.

Căile de administrare a CHT:

- *Cale orală:* puține preparate – chlorambucil, ciclofosfamidă, procarbazine, idarubicina;
- *Perfuzie endovenoasă:* 30-180 minute sau iv bolus (cateter periferic, cateter venos central sau camera specială) - dependent de schemă și preparat: marea majoritate;
- *Subcutanat:* câteva - bortezomib, rituximab, dozele mici de citosinarabinozidă;
- *Intratecal:* doar anumite preparate - metotrexat și/sau citosinarabinozidă, în doze și concentrații bine stabilite ce nu pot fi depășite.

Toxicitățile postchimioterapie și managementul acestora

Efectele secundare ale CHT pot fi divizate în trei categorii, în funcție de tipul de debut:

- *efecte toxice imediate*, care pot surveni în decurs de 30 de minute de la inițierea CHT;
- *efecte toxice pe termen scurt*, care survin între 3 și 7 zile după debutul terapiei;
- *efecte pe termen lung*, adesea cumulative, survin după 7 zile - luni/ani de la tratament.

Exemple:

Efecte secundare imediate sau timpurii: mielosupresie, complicații infecțioase, grețuri, vărsături, diaree, erupții cutanate, stomatită, febră, căderea părului, cistită hemoragică. Prin distrucția celulară masivă se poate produce nefropatie urică sau leziuni renale complexe prin eliminarea urinară de lizozim.

Efecte secundare tardive (pe termen lung): leziuni viscerale (hepatice, nervoase, renale, miocardice, pulmonare, medulare); afectarea creșterii și dezvoltării; afectarea capacității de reproducere; sechele psiho-sociale; riscul neoplaziilor secundare; leucemogeneză.

Efecte toxice în funcție de drog:

- *vincristin*: constipație, colici abdominale, alopecie, neuropatie periferică;
- *methotrexat*: megaloblastoză, ulcerații mucoase, ciroză hepatică, diaree, leucoencefalită, leziuni pulmonare;
- *ciclofosfamidă*: cistită hemoragică, grețuri, alopecie;
- *antraciclinele*: ulcerații mucoase, alopecie, miocardotoxicitate;
- *citozin-arabinozidă*: toxicitate medulară, leziuni hepatice, tulburări gastro-intestinale;
- *bleomicina*: pneumonită și fibroză pulmonară, reacții alergice și anafilactice, hiperpigmentare;
- *etoposid*: depresie medulară, alopecie, stomatită, grețuri, vărsături, urini și sclere albastre;
- *purinethol*: ulcerații mucoase, leziuni hepatice;
- *L-asparaginaza*: hepatită, pancreatită, fibrinogenopenie, accidente alergice anafilactice.
- *fludarabina*: depresie medulară, grețuri, vărsături, infiltrate pulmonare (virale, Pneumocistis), reactivare virus herpetic, febră;
- *hidroxiuree*: depresie medulară, rash cutanat, ulcer de gambă;
- *imatinib*: grețuri și vărsături, edeme, mialgii, diaree, creștere transaminaze; *dasatinib*: revărsate pleurale, depresie medulară – trombocitopenie; *nilotinib*: ateroscleroză, tulburări de ritm, hiperglicemie, dislipidemie;
- *bortezomib*: diaree, neuropatie periferică, rash, cefalee, trombocitopenie, astenie, febră, anorexie, grețuri, vărsături, reactivare virus herpetic;
- *lenalidomidă, thalidomidă*: risc crescut de tromboze venoase, efect teratogen.

Toxicitatea hematologică

- **mielosupresia (sindromul anemic, neutropenia, trombocitopenia)** contribuie la reducerea dozelor sau la creșterea intervalelor de administrare, cu efecte negative asupra calității vieții pacienților și chiar a răspunsului la tratament.
- Cel mai frecvent se constată apariția **leucopeniei cu neutropenie**, urmată de trombocitopenie și anemie. Mielosupresia comportă un risc vital în cazul neutropeniilor $<1000-500/\text{mm}^3$ (risc de neutropenie febrilă și șoc septic), trombocitopenii $<10.000/\text{mm}^3$ (risc hemoragic).
- Riscul neutropeniei severe poate fi redus prin utilizarea profilactică a **factorilor de creștere granulocitari** (filgrastim, pegfilgrastim), îndeosebi la schemele terapeutice cunoscute a avea un potențial de inducere a neutropeniei febrile mai mare de 20%.
- **Trombocitopenia** nu poate fi prevenită, dar va fi tratată prompt prin substituție de concentrate trombocitare (concentrat standard sau obținut prin citaferază).
- **Anemia postchimioterapie** se poate trata cu eritropoietina sau substituție de masă eritrocitară.
- Pe termen lung pot apărea **SMD sau chiar LA secundare** (după agenți alchilanti, în principal).

Toxicitatea digestivă

a. Grețurile și vărsăturile

- Tipuri de grețuri/vărsături provocate de CHT:
 - Anticipative – cu ore/zile înainte de CHT (de cauză psihogenă)
 - Acute – debut în primele 24 ore
 - Tardive – apărute la peste 24 de ore

- Trebuie cunoscut **potențialul emetogen** (mai crescut la dozele mari) al preparatelor administrate: *potențial emetogen crescut* (emează la >75% din pacienți), ex dacarbazina, ifosfamida, cisplatinul, doze mari de ciclofosfamidă, dozele mari de citarabina sau metotrexat; *risc emetogen moderat* (emează la 50-75% din pacienți), ex antraciclinele, ciclofosfamida în doză mai mică <1500mg, etoposid; *un risc emetogen redus* (emează la 25-50% din pacienți), ex procarbazona, mitoxantrona, etoposid; *risc foarte redus/absent* (chlorambucil, melphalan, hidroxycarbamida, alcaloizi de Vinca, fludarabina, cladribina, bleomicina).
- **Risc mai mare de grețuri/vărsături:**
 - sex feminin, vârsta sub 30 ani, anxietate, tulburări metabolice, constipație, sindrom emetic anterior asociat sarcinii sau rău de mișcare.
- **Preparate antiemetice utilizate:**
 - Antagoniști de 5HT₃ – ondansetron, granisetron, palonosetron
 - Antagoniști de receptori NK₁ – aprepitant
 - Antagoniști dopaminici: metoclopramida, dromperidon
 - Fenotiazine: proclorperazina, ciclizina
 - Benzodiazepine: lorazepam, levomepromazina
 - Corticosteroizi: dexametazona

b. Mucozita orală și gastrointestinală

Apare frecvent după tratamentul cu metotrexat ca și după administrările *high-dose* de citosinarabinozida sau în curele de inducție din LA.

Mucozita orală

Include: eritem, ulceratii, pseudomembrane, sângerări, necroze, afectarea alimentării și hidratării (masticatie, deglutiție) până la necesitatea alimentării parenterale exclusive.

- **Profilaxie:**
 - igienă bucală, perie de dinți foarte moale, spălături bucale (soluții antiseptice, bicarbonat);
 - evaluare stomatologică înainte inițierii terapiei cu tratarea elementelor care pot agrava leziunile (resturi radiculare, carii dentare, abcese dentare etc);
 - stimularea secreției salivare: soluții bucale cu pilocarpina/cevimelina/bethanechol, oxid de zinc, bomboane mentolate fără zahăr, glutamină, soluții topice fluorurate, agenți remineralizanți etc;
 - crioterapie bucală (fulgi de gheață ținuți în gură) – înainte + în timpul și 6 ore după CHT *high-dose* înainte de transplantul medular;
 - factor de creștere a keratinocitelor-palifermin- utilizat profilactic în chimioterapia mieloablative anterioara transplantului medular;
- **Management**
 - anestezice locale (sol Xilina, lidocaină)
 - spălături bucale cu antiseptice (nu soluții alcoolice) și mucoprotectoare
 - profilaxie antivirală și antifungică în cazul CHT marcat mielosupresivă sau la anumite citotoxice (ex aciclovir la tratamentele cu bortezomib sau fludarabina); tratament eficient al infecțiilor supraadăugate (bacteriene, virale sau/și fungice)
 - alimente lichide/semilichide, neiritante; alimentarea parenterala temporară.
 - analgezie eficientă (la nevoie inclusiv opiacee), susținere psihologică

Mucozita gastro-intestinală

Apare după CHT de inducție a LA sau după tratament cu metotrexat și citosinarabinozida *high-dose*.

- **Manifestări clinice**
 - gastro-esofagiene: esofagită, gastrită;
 - sindrom diareic variabil, posibilă deshidratare, dezechilibre electrolitice, denutriție;
- **Profilaxie**
 - antisecretoare gastrice (famotidina, ranitidină, omeprazol, pantoprazol) sau sucralfat, mai ales în combinațiile ce conțin corticosteroizi;
 - alimentație de cruțare, cu evitarea alimentelor iritante, a condimentelor;
 - asocierea de calciu folinat la *high-dose* metotrexat.
- **Management**
 - hidratare corespunzătoare, echilibrare electrolitică; la nevoie alimentație parenterală;

- tratament simptomatic (antispastic, antialgic);
- sterilizarea tubului digestiv la nevoie (soluții vancomicină oral, ciprofloxacina);
- antidiareice: diosmectită, loperamidă, hydrasec, ceaiuri medicinale;
- detectarea și tratamentul prompt și eficient al suprainfecțiilor (ex Clostridium difficile)
 - toxina Clostridium din scaun, coproculturi repetate

Toxicitatea cardiovasculară

Toxicitatea cardiacă - Frecvent cronică și mai rar, acută.

- Unele citostatice determină injurii directe asupra fibrei cardiace sub forma leziunilor acute (disritmii), sau alterări cronice asociate cu insuficiență cardiacă congestivă.
- Cele mai cardiotoxice citostatice sunt **antraciclinele** (doxorubicin, daunorubicin și epirubicin).
- Toxicitatea antraciclinelor: disfuncție cardiacă acută, particular supraventriculară, sau tahiaritmii (la administrarea în bolus); modificări ECG: ale segmentului ST, microvoltaj, unde T de flutter, ectopie ventriculară și atrială; frecvent sunt tranzitorii.
- Riscul de a dezvolta **cardiomiopatie**: în relație cu *doza totală cumulativă* de antracicline, cu *iradierea mediastinală* și *vârsta avansată*.
- Dozele mari de ciclofosfamidă și ifosfamid pot duce la cardiomiopatie dilatativă.

Complicații vasculare - de la cea mai frecventă manifestare - *tromboza venoasă superficială acută* (TVA) la cele mai severe: *tromboza venoasă profundă* (TVP) și *embolia pulmonară* (EP).

- **Riscul crescut de tromboză**: eliberarea de către tumoră a *factorului tisular* (TF) declanșator al coagulării extrinseci, repausul prelungit la pat, utilizarea cateterelor centrale, intervențiile chirurgicale prelungite (TVP 10-50%, EP 1-15%), radioterapia (TVP 3-8%), CHT (TVP 2-30%).
- Unele CHT (talidomida) - risc crescut de tromboze (se asociază anticoagulante/antiagregante);
- Numeroși *agenți chimioterapici* determină frecvent flebită chimică și TVA.
- L-asparaginaza inhibă sinteza proteică inclusiv a factorilor de coagulare determinând fie hemoragie, fie tromboză. Pacienții cu tulburări ale hemostazei prezintă un risc particular crescut de tromboză după tratamentul cu L-asparaginază (aceasta scade activitatea AT-III).

2. RADIOTERAPIA ÎN BOLILE HEMATOLOGICE

Radioterapia (RT) este utilizată în complementaritate cu CHT, în principal în limfoamele maligne, care sunt tumori cu mare radiosensibilitate.

Mecanisme de acțiune:

- Se utilizează raze gamma sau X emanate din anumite surse, de către particule subatomice (electroni, protoni, neutroni), cu ajutorul acceleratoarelor de particule.
- În contact cu țesuturile se produc molecule ionizate care vor determina moartea celulelor din țesutul țintă.

Modalități de administrare

- Iradiere externă, brachiterapie (implant cu substanță radioactivă - foarte rar utilizate în hematologie) sau imunoradioterapie (izotopi radioactivi I¹³¹ sau Y⁹⁰ cuplați cu anticorpi monoclonali - Bexxar, Zevalin).
- Principiu de bază: iradierea unor *regiuni cât mai reduse*, utilizând *doze cât mai mici* pentru a reduce efectele adverse și a proteja țesuturile/organele sănătoase, dar *fără a împiedica eficiența tratamentului* (doză suficientă, pe tot teritoriul invadat).

Tehnici de administrare

- **Stabilirea cât mai precisă a teritoriilor invadate (simulare)** - la diagnostic, înainte de chirurgie și CHT: CT cu substanță de contrast, PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*), rezonanță magnetică, tomografie helicală;
- **Definirea cât mai precisă a teritoriului de iradiat (targeted volumes - dosimetrie, planning)**:
 - GTV (*gross tumor volume*) - extensia tumorală, evaluată preterapeutic;
 - CTV (*clinical target volume*) - zone posibil invadate, cu boală subclinică;
 - ITV (*internal target volume*) - luarea în calcul a mișcării zonei targetate cu mișcările respiratorii - simulare cu 4D-CT sau fluoroscopie;
 - PTV (*planning target volume*) - CTV cu margini de 1 cm lateral (zonă de siguranță);

- OAR (*adjacent organs at risk*) – măduva spinării, plămâni, esofag, trahee, tiroidă, sâni, originea coronarelor – zone pe care dozele să fie cât mai mici posibil;
- **Fixarea pe piele a punctelor de reper – tatuaje cutanate**
- **Standardul actual**
 - *Involved site radiation therapy (ISRT)* – pe zonele nodulilor inițial invadați (înainte de orice tratament), cruțarea organelor adiacente, neinvadate (plămân, os, rinichi, mușchi etc)
 - *Intensity modulated radiation therapy (IMRT)*
- **Perspectiva:**
 - Highly conformal involved node radiation therapy (INRT) – exclusiv nodulii invadați
 - Image guided radiation therapy (IGRT)
 - Three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT)

Hemopatii maligne în care se utilizează RT

Limfom Hodgkin (LH)

- Subtipul histologic *LH nodular cu predominanță limfocitară*, cazuri localizate:
 - RT cu intenție curativă, posibil fără CHT asociată
- *Alte subtipuri histologice* – în asociere cu CHT (după aceasta), în stadii localizate, I-II:
 - Consolidare după CHT (dacă este RC), în principal pe tumorile mari (*bulky*);
 - Pe tumora restantă după CHT.

Limfoame non-Hodgkin (LNH)

LNH primar ganglionare

- *LNH indolente* (ex LNH foliculare) în stadiu localizat (I): iradiere locală, posibil fără CHT, cu intenție curativă;
- *LNH agresive* (ex. LNH difuz cu celule mari B, LNH cu celule T periferice):
 - Stadii localizate – consolidare după imuno-CHT
 - Pe tumora persistentă după imuno-CHT sau cu intenție paliativă (reducerea tumorii)
 - Tratament de bază în cazurile chimiorefractare sau care nu pot tolera CHT
 - Înainte de transplantul medular, ca și reducere tumorală.

LNH extraganglionare:

- Rareori doar RT locală cu țintă curativă (ex limfom cutanat anaplazic cu celule mari, limfoame NK subtip nazal) – în stadii localizate
- În asociere cu CHT, ca și consolidare sau pe tumora restantă
- În caz de histologie indolentă, se iriază întreg organul (stomacul, glanda salivară, tiroida); în alte cazuri (orbita, sânul, plămânul, osul), sau dacă RT este consolidare după CHT, se iriază mai țințit, doar parțial, organul invadat.

Mielom multiplu

- Ca și unic tratament, cu intenție curativă, în plasmocitomul solitar
- Paliativ în compresia spinală, plasmocitoamele extramedulare, leziunile osoase mari (control al durerii)

LA (mai ales limfoblastice)

- Iradiere cranio-spinală în caz de determinări SNC; mai puțin utilizată.

Doze utilizate

- Dozele mult mai mici decât în alte cancere, datorită *radiosensibilității* acestora:
 - LH stadiu localizat/low risk – 15-20Gy
 - LNH: în general 30Gy, tumori rezistente 40 Gy
 - Iradiere cranio-spinală în LA – 12 Gy
 - Ca și comparație: doze utilizate în cancerul mamar 50Gy, cancerul prostatic 78 Gy)
- Doza totală se administrează *fracționat* 1,5-2Gy/zi, astfel tratamentul este mai bine tolerat, țesuturile normale se pot reface, iar tumoarea se oxigenează mai bine, celulele dormande intră în ciclul celular, în final crește radiosensibilitatea și eficiența terapiei.

Complicații – prin lezarea organelor sănătoase de vecinătate

- **Precoce (în timpul și până la câteva săptămâni post RT):**
 - astenie, modificări tegumentare (eritem, prurit), mucozite (oraganele prinse în câmpul iradiat-mucozită bucală, esofagită, enterită etc), supresie medulară (dacă se iriază teritorii mari,

conținând măduvă hematoformatoare, ex pelvisul), infertilitate (iradierea pelvisului)

- **Tardive** (uneori după luni, ani de la RT):
 - iradierea gâtului: hipotiroidie, sindrom sicca, ateroscleroză carotidiană cu stroke;
 - iradierea toracică: fibroză pulmonară, pericardită fibrinoasă, cancer pulmonar (mai frecvent la fumători), cancer mamar, fibroză endo/miocardică, scleroză coronariană (iradiere cord);
 - iradierea craniană: cefalee, sindrom demential;
 - iradierea abdomenului și pelvisului: stricturi intestinale, fibroză retroperitoneală;
 - iradierea unor zone largi cu măduvă hematoformatoare: SMD și LA.

3. IMUNOTERAPIA ȘI TERAPIILE ȚINTITE

A. IMUNOTERAPIA este o metodă nouă de tratament care folosește **anticorpi monoclonali** (un tip de proteină) care a fost conceput să recunoască și să se lege de o structură specifică (numita antigen) care se găsește în anumite celule din organism.

- **Rituximab (Mabthera)**, anticorp monoclonal anti CD20, folosit inițial în limfomul folicular, este indicat în toate LNH CD 20 pozitive și în LLC. Rituximab a fost conceput să țintească un antigen numit CD20, care este prezent pe suprafața tuturor Ly B. Atașarea rituximabului de antigen produce moartea celulei.

- **Ofatumumab (Arzerra)**, anticorp monoclonal anti CD 20 de generația a doua, folosit în leucemia limfatică cronică. Are două indicații momentan: de linia a I-a la pacienții neeligibili pentru tratament cu fludarabină asociat cu chlorambucil (pacienți vârstnici sau cu comorbidități) și de linia a II-a asociat cu fludarabină și ciclofosamidă, la pacienții cu recădere sau refractari la chimioterapia inițială.

- **Obinutuzumab (Gazyvaro)**, anticorp monoclonal anti CD 20 de generația a doua, indicat ca prima linie în leucemia limfatică cronică la pacienții neeligibili pentru tratament cu fludarabină.

- **Alemtuzumab (MabCampath)**, anticorp monoclonal anti CD 52, indicat la pacienții cu LLC cronică cu deleție 17p sau 11q, de prima linie și de linia a doua la cei recăzuți sau refractari. Risc mare de reactivare a infecției cu CMV (citomegalovirus).

B. TERAPII ȚINTITE - medicamente care blochează enzime/proteine sau căi metabolice specifice doar celulei maligne, cu scopul de a distruge celula tumorală.

1. Inhibitori de tirozinkinază - tratament ținut împotriva tirozinkinazei BCR-ABL care rezultă din translocația (9;22), cromozomul Ph1. Sunt indicați pentru tratamentul pacienților adulți cu LMC cu cromozom Ph1 pozitiv în fază cronică, accelerată și blastică.

- **Imatinib (Glivec)** a fost primul inhibitor de tirozinkinaza cu rol esențial în tratamentul LMC, doza de 400 mg/zi po.
- **Dasatinib (Sprycel) și Nilotinib (Tasigna)** generația a doua de inhibitori de tirozinkinaza indicat astăzi și ca primă linie de tratament.
- **Ponatinib** inhibitor de tirozinkinază indicat la pacienții cu mutație T315I sau atunci când apare intoleranță sau ineficiență la ceilalți inhibitori.
Toți acești inhibitori se pot administra și în LA limfoblastică Ph¹ pozitiv.
- **Bosutinib** - eficiență similară cu a imatinibului, dasatinibului și nilotinibului.

2. Ruxolitinib (Jakavi) - este un **inhibitor selectiv al JAK kinazelor** – JAK1 și JAK2 – care mediază semnalizarea unui număr de citokine și factori de creștere celulară. Este indicat în tratamentul mielofibrozei primare, mielofibrozei secundară policitemiei vera și trombocitemiei esențiale și la pacienții cu policitemia vera rezistenți la tratamentul cu hidroxiuree (Hydrea).

3. Bortezomib - este un agent terapeutic extem de utilizat în tratamentul MM, face parte din clasa **inhibitorilor de proteazomi**, structuri care reglează degradarea intracelulară a proteinelor. Acesta inhibă degradarea proteinelor implicate în proliferarea și supraviețuirea celulară, inducând inhibiție de creștere și apoptoză celulară.

4. Ibrutinib (Ibruvica) - **inhibitor de Bruton tirozin kinază**, enzima exprimată mai intens pe suprafața Ly B maligne. În mod normal are rol în maturarea celulelor B și în transmiterea semnalului, dar în LLC inhibă creșterea limfocitelor maligne.

Indicații:

- LLC - la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de primă linie în prezența deleției 17p sau mutației TP53 la pacienții la care chimioimunoterapia nu este indicată. Se administrează oral 420mg/zi (3 tablete de 140mg)
- LNH cu celule de manta, recidivant sau refractar, doza de 560mg/zi.

5. Decitabina (Dacogen) - agent **inhibitor de histondeacetilaze**, este indicată la pacienți adulți cu vârsta de 65 de ani și peste, nou diagnosticată cu leucemie acută mieloidă, care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție, fără comorbidități cardiace (insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă).

6. Azacitidina (Vidaza) - 5-azacitidina, un analog citozinic care se încorporează în structura ADN și ARN **inhibând ireversibil metiltransferaza ADN**. Este indicat în SMD și în leucemia mielomonocitară.

C. ASPECTE ACTUALE ȘI DE PERSPECTIVĂ ALE IMUNOTERAPIEI ANTICANCEROASE (inclusiv în hemopatii maligne: limfom Hodgkin, limfoame foliculare, limfoame difuze cu celule mari B, mielom multiplu). Reprezintă, totodată, terapii țintite.

- **inhibitori ai punctelor de control imune (*immune checkpoints inhibitors*):** ai receptorilor **PD-1** (*Programmed death receptor*) (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) și ai liganzilor **PD-L1 și PD-L2** (avelumab, atezolizumab, durvalumab); ai proteinei **CTLA-4** asociată limfocitului T citotoxic (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) (ipilimumab); pot fi utilizați în terapie combinată (PD-1+CTLA-4; cu terapia citotoxică; cu anticorpi bispecfici);
- **vaccinuri** (de ex. cu celule dendritice);
- terapie celulară adoptivă cu **CAR-T-cell** (*Chimeric antigen receptor T-cell*);
- **anticorpi bispecfici;**
- **virusuri oncolitice;**

4. UTILITATEA FACTORILOR HEMATOPOETICI DE CREȘTERE ÎN BOLI HEMATOLOGICE

a. Eritropoetina (Epo): indicată în tratamentul anemiei la pacienții cu cancer la care se administrează CHT și în SMD.

- Se indică la Hb sub 10g/dl dar nu mai mică de 8g/dl
- Trebuie exclus defocitul de fier, folați și vitamina B12
- Există mai multe forme:
 1. Epo alfa 30.000-40.000UI sc/săptămână
 2. Epo beta 30.000UI sc/săptămână
 3. Epo zeta 30.000-40.000UI sc/săptămână
 4. Darbepoetina 500ug la 3 săptămâni
- Se întrerupe tratamentul dacă Hb > 12g/dl pe perioada tratamentului (risc de tromboză)
- Se poate administra până la 4 săptămâni de la terminarea CHT

b. Factori de creștere granulocitari (Filgrastim sau Peg-Filgrastim/Neulasta): se administrează pentru reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții tratați cu CHT citotoxică în boli maligne.

- Este indicat la neutrofile sub 500/mm³ sau și la valori mai mari dacă se administrează o schemă terapeutică cu risc mare de aplazie.
- Ideal să se administreze începând cu ziua 2-6 după CHT agresivă
- Se oprește la neutrofile peste 1000/mm³
- Doza este de 5ug/kg/zi sau doză unică 6 mg/cură pentru peg-filgrastim, subcutanat

c. Stimulatori ai receptorilor de trombopoetină- Eltrombopag/Revolade sau Romiplostim/Nplate

- Este indicat la pacienții cu purpură trombocitopenică imună care au recăzut după splenectomie și care sunt refractari la alte tratamente (corticoizi, imunoglobuline) sau la care splenectomia este contraindicată
- Romiplostim 1-10 ug/kg/săptămână sc
- Eltrombopag 50 mg/zi po, minim 25mg/zi, maxim 75 mg/zi

- Se recomandă dozele cele mai mici posibile care mențin trombocitele peste 50.000/mm³.

5. ALTE MIJLOACE TERAPEUTICE

a. Plasmafereza

- reprezintă procedeul prin care se îndepărtează o anumită cantitate de plasmă cu ajutorul unui separator automat în flux discontinuu.
- se utilizează când în plasmă există componente cu efect patologic care produc sau exacerbează o afecțiune: anticorpi, complexe imune circulante, toxine, colesterol, crioglobuline etc.
- **Indicații:** sindrom de hipervâscozitate (MM și macroglobulinemia Waldenstrom), cazuri grave de AHAI cu anticorpi la cald, purpură trombocitară trombocitopenică, purpură posttransfuzională, boala aglutinelor la rece, neuropatii paraproteinemice.

b. Leucafereza

- reprezintă procedeul prin care se îndepărtează din sânge o cantitate de celule aparținând seriei leucocitare (de regulă, blasti leucemici).
- **Indicații:** în LA cu număr foarte mare de blasti pentru a evita sindromul de leucostază; în LMC și LLC cu cifră foarte mare de leucocite, peste 400.000/mm³; prezența leucostazei (mai frecventă în bolile limfoide decât în mieloproliferări); în sarcină, ca alternativă la chimioterapie în hemopatii de malignitate redusă.
- simptomele și semnele de leucostază: confuzie, afectarea conștienței, hemoragii retiniene, edem papilar, sângerare, ischemie coronariană.
- chimioterapia trebuie începută cât mai repede posibil după leucafereză (pentru a preveni creșterea tip *rebound* a leucocitelor eliberate din măduva osoasă). Leucafereza se va efectua zilnic până la obținerea supresiei medulare.

c. Splenectomia

- **poate fi cu scop diagnostic sau terapeutic**
- în limfomul de zonă marginală splenic - în scop diagnostic și cu rol de a scădea încărcătura tumorală.
- Splenectomia de urgență se indică în caz de infarct cu ruptură splenică.
- Cu scop terapeutic este indicată în anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitară autoimună și sferocitoza ereditară.
- Risc de infecții postsplenectomie - se impune vaccinarea preoperatorie cu vaccin anti Pneumococ, anti Haemophilus și anti Meningococ.

d. Terapia intratecală

- se indică la pacienții cu *LA limfoblastică și monoblastică*, pentru **profilaxia** recăderilor în SNC, sau **terapeutic**, în caz de recădere la nivel SNC. Afectarea SNC este dovedită prin prezența blastilor în LCR.
- este indicată și în caz de *LNH cu debut în SNC sau cu risc de afectare a SNC*: limfomul testicular, limfomul limfoblastic, limfomul cu debut în sinusurile paranazale și nazofaringe.
- Se efectuează prin puncție lombară, de preferat spațiul L3-L4.
- Terapia constă în **administrarea intratecală** de *dexametazona* 8 mg, *methotrexat* 15 mg și *citarabină* 30 mg/m² (maxim 50 mg), conform schemei terapeutice. În funcție de boala de bază, se administrează săptămânal sau de două ori pe săptămână, până la dispariția blastilor din LCR. Administrarea de methotrexat necesită și tratament cu acid folinic.

6. EVALUAREA REMISIUNII DE BOALĂ

1. Remisiune hematologică: dispariția semenelor și simptomelor de boală, normalizarea parametrilor hematologici

a. Completă:

- neutrofile peste 1000/mm³, trombocite peste 100.000/mm³, Hb peste 10g/dl
- fără blaști în sângele periferic și sub 5% în măduvă în caz de LA
- fără adenopatii sau organomegalii
- pacient asimptomatic

b. Parțială:

- Scăderea cu 50% a dimensiunilor adenopatiilor sau organomegalii
- Scăderea cu 50% a blaștilor față de valoarea la diagnostic, în leucemiile acute

2. Remisiune citogenetică: evaluarea răspunsului citogenetic la tratament; exemplu în LMC:

a. parțială: metafaze din maduvă Ph+ 0 – 35 %

b. completă: metafaze din maduvă Ph+ 0 %

3. Remisiune moleculară:

Evaluarea răspunsului molecular la tratament folosit în special la pacienții cu LMC, dar și în alte hemopatii maligne atunci când este depistată o modificare moleculară (exemplu PML-RARA în LA, FLT3 în LA mieloblastică, JAK2 în mielofibroza primară etc.)

a. majoră: BCR-ABL/ABL < 0.1 %

b. completă:

- RMM4 – BCR-ABL1 < 0.01%
- RMM4,5 – BCR-ABL1 < 0,0032
- RMM 5 - BCR-ABL1 < 0,001

4. Boala minimă reziduală (Minimal Residual Disease - MRD):

- reprezintă numărul mic de celule tumorale care rămân în pacient în timpul tratamentului sau după aceea, atunci când acesta este în remisie (fără simptome sau semne de boală).
- Este principala cauză de recădere.
- Poate fi determinată prin flow-citometrie și PCR (*polimerase chain reaction*).

Exemple: TEL/AML1 și BCR-ABL p190 în LA limfoblastică, FLT3, AML1/ETO în LA mieloblastică, PML-RARA în LA promielocitară.

• Prezența MRD este factor de prognostic negativ corelându-se cu supraviețuirea și recăderea de boală (comparativ cu absența MRD).

7. EVALUAREA STATUSULUI DE PERFORMANȚĂ (WHO/ECOG, KARNOFSKY); DETERMINAREA SUPRAFETEI CORPORALE ȘI A INDICELUI DE MASĂ CORPORALĂ (BMI)

1. Status WHO/ECOG:

Indice folosit în aprecierea statusului de performanță (SP) al pacienților oncologici, important în stadializare și indicația de CHT.

- **SP ECOG 0** - Complet activ; capabil să ducă la bun sfârșit activitățile desfășurate înainte de a se îmbolnăvi
- **SP ECOG 1**- Restricții în îndeplinirea activităților fizice solicitante, dar mobil și capabil să desfășoare munci ușoare sau sedentare (ex. munca de birou)
- **SP ECOG 2** - Mobil și capabil să se îngrijească singur, dar incapabil să muncească; treaz și activ mai mult de 50% din timpul efectiv
- **SP ECOG 3** - pacientul este incapabil să desfășoare activități casnice, este imobilizat în fotoliu sau pat peste 50% din timpul zilei, necesită sprijin pentru îngrijirea de baza –igiena și/sau alimentație și/sau mobilizare
- **SP ECOG 4**- pacientul este complet imobilizat la pat, dependent total de altă persoană pentru îngrijirea de bază (igienă, alimentație, mobilizare)

2. Status Karnofsky

- 100% - normal, fără simptome, fără semne de boală
- 90% - capabil de activitate normală dar cu semne minore de boală, fără restricții
- 80% - activitate normală cu efort, unele semne de boală prezente
- 70% - capabil să se îngrijească singur, incapabil de activitate normală sau de muncă activă
- 60% - asistență ocazională în activitățile zilnice și îngrijirea proprie
- 50% - necesită frecvent asistență medicală
- 40% - invalid, necesită îngrijire specială și asistență permanentă
- 30% - invaliditate severă, necesită spitalizare
- 20% - foarte bolnav, spitalizare și tratament de susținere
- 10% - muribund
- 0% - moarte

3. Indicele de masă corporală IMC: este un indicator între greutate și înălțime, frecvent utilizat pentru a identifica excesul de greutate și obezitatea. $IMC = G/I^2 \text{ Kg/m}^2$.

- 18,49 sau mai puțin - Subponderal
- între 18,50 și 24,99 - Greutate normală
- între 25,00 și 29,99 - Supraponderal
- între 30,00 și 34,99 - Obezitate (gradul I)
- între 35,00 și 39,99 - Obezitate (gradul II)
- 40,00 sau mai mult - Obezitate morbidă

4. Suprafața corporală: se calculează cu rigle speciale (normogramă) sau cu o formulă matematică, ținând cont de înălțime (cm) și greutate(kg). Este importantă pentru calcularea dozei de citostatice.

8. SCALA WHO PENTRU TOXICITATE HEMATOLOGICĂ

Parametru	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hemoglobina	>11 g/dl	9,5-10,9 g/dl	8-9,4 g/dl	6,5-7,9 g/dl	<6,5 g/dl
Neutrofile	>2000/mm ³	1500-1900/mm ³	1000-1400/mm ³	500-900/mm ³	< 500/mm ³
Trombocite	>100.000/mm ³	75.000-90.000/mm ³	50.000-74.000/mm ³	25.000-49.000/mm ³	< 25.000/mm ³
Hemoragii	Niciuna	Petesii	Hemoragie minima	Hemoragie medie	Hemoragie masiva

VI. TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

1. ASPECTE GENERALE

- **Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH)** se bazează pe capacitatea CSH de a reconstitui hematopoieza după tratamentul mieloablativ.

- **Tipuri de transplant:**

- *autotransplant* – utilizarea de CSH proprii.

- *allogransplant* – utilizarea de CSH de la donator HLA identic, înrudit sau neînrudit.

- În general, se aplică la pacienți **sub vârsta de 60-65 de ani**, dar vârsta poate fi mai înaintată în autotransplant sau la pacienți cu allogransplant la care condiționarea se face cu intensitate redusă. Aplicarea sa nu este posibilă la pacienți vârstnici datorită morbidității și mortalității ridicate.

- Barierele biologice și cronologice însă se schimbă, pacienții între 71 și 80 de ani având cea mai mare creștere a utilizării transplantului în ultimul deceniu. Evaluarea pentru transplant se face cu ajutorul unei *scale geriatrice* la acești pacienți.

Indicațiile TCSH

- TCSH este indicat **în boli hematologice maligne și non-maligne**. Uneori este indicat în boli inflamatorii, pentru abolirea unui răspuns imun exagerat.
- Pentru fiecare boală în parte se are în vedere **vârsta pacientului, dar și riscul de boală, inclusiv riscul citogenetic**; ex. în LAM la adult, cu risc citogenetic crescut este indicație de allogransplant în prima remisiune (au risc mare de recădere, de până la 100%).
- **Indicațiile auto- și allogransplantului:** în funcție de noi evaluări ale factorilor predictivi sau de risc sau dacă există donator familial compatibil disponibil (dacă nu are factor de risc citogenetic și nici donator familial, transplantul de la donator neînrudit compatibil este considerat prea riscant, având mortalitate mai mare decât riscul de recădere și de aceea se va efectua doar în caz de recădere, în a doua remisiune) sau chiar de preferința pacientului.
- Pentru transplant sunt selectați, în general, pacienți cu stare generală relativ bună.
- **La pacienții vârstnici autotransplantul** este indicat în MM și LNH, iar *allogransplantul* este utilizat în LAM și în SMD.
- **Transplantul cu condiționare de intensitate redusă** în LAM în remisiune și în SMD la vârstnici are aproape aceleași rezultate ca și allogransplantul la tineri. Vârsta în sine este totuși un factor biologic de prognostic foarte important.
- Pacienții transplantați care supraviețuiesc 2 ani de la transplant, au o **supraviețuire la 5 ani de 70%**. Expunerea la CHT duce la apariția mai precoce a bolilor cronice, specifice vârstei înaintate.

Indicațiile generale ale TCSH:

- Boli hematologice dobândite sau congenitale
- Tumori solide
- Boli imune
- Boli metabolice ereditare

Indicațiile transplantului alogenic:

- Imunodeficiența combinată severă (la copii)
- Anemia aplastică severă (sub 40 de ani)
- Anemia Fanconi
- LAM în prima remisiune sau după recăderi ulterioare; SMD;
- LAL în a doua remisiune completă (la copii sau adulți cu prognostic favorabil) și în prima remisiune completă (la adulți cu prognostic nefavorabil)
- LH și LNH refractare sau recădere după auto-transplant
- LMC rezistentă la TKI; LLC (rar); mielofibroză (foarte rar);
- Hemoglobinopatii (thalasemie)
- Extrem de rar, în tumori solide (pentru efectul grefă contra tumoră).

Indicațiile transplantului autolog:

- Limfom agresiv în prima remisiune, la tineri sub 60 de ani (limfom Burkitt, limfom limfoblastic, limfom cu celule a zonei de manta)
- Limfom difuz cu celule mari B în prima recădere
- LH în prima recădere; refractar, la prima sau a doua recădere;
- MM – transplant unic sau tandem în prima remisiune (sub 65 de ani)
- Boli autoimune (LES, sclerodermie, vasculite)
- Amiloidoza AL
- Tumori solide (cancer testicular, ovarian, de sân cu metastaze, neuroblastom)

2. TRANSPLANTUL ALOGENIC DE CELULE STEM

Scopul și efectele TCSH alogenic:

- **Distrugearea celulelor maligne**, înainte efectuării grefei, prin tratament mieloablativ agresiv (CHT și/sau radioterapie agresivă);
- **Înlocuirea sistemului imunitar al pacientului**, prin distrugearea celulelor gazdei de către celulele imunocompetente ale donatorului, cu efect *greafă contra leucemie* (benefic), dar și cu posibilă reacție *greafă contra gazdă* - *GvHD* (efect toxic; LyT ale donatorului distruge celulele somatice ale gazdei).

Etapele transplantului alogenic:

- **Găsirea unui donator și tipizarea HLA**
 - Cel mai bun donator este cel **înrudit genetic, un membru al familiei compatibil genotipic HLA**; dacă nu se identifică un donator familial compatibil, se caută un donator neînrudit (din registrul de donatori). Compatibilitatea este denumită 10/10 atunci când prin analiza locusurilor HLA-A, -B, -C, -DRB1 și DQB1, atât pacientul cât și donatorul au aceleași 5 alele pentru ambele haplotipuri.
 - Compatibilitatea HLA: prin **metoda serologică (microlimfotoxicitate)**, de rezoluție joasă, și prin **tehnica de tipizare ADN folosind tehnica PCR**, de biologie moleculară.
- **Prelevarea de CSH**
 - **Sursele de CSH sunt:**
 - **Măduva osoasă:** CSH CD34+ sunt localizate în măduva osoasă; recoltarea lor se face prin puncționarea osului donatorului (creasta iliacă postero-superioară), fiind necesare 2-4 x 10⁸ celule/Kg.
 - **Sângele periferic:** este folosit pentru prelevare în peste 90% din cazuri; CSH nu se găesc în sângele circulant, ele sunt mobilizate în SP cu G-CSF, fiind recoltate prin 2-3 ședințe de citaferază.
 - **Sânge de cordon ombilical:** este foarte bogat în CSH, dar nu întotdeauna pot fi recoltate celule în număr suficient pentru grefare eficientă.
 - În cazul TCSH din sângele periferic **grefarea are loc prompt**, la fel ca în cazul transplantului cu măduvă osoasă, dar se constată o incidență mai crescută a **GvHD**. Efectul concomitent de greafă contra leucemiei ar putea reduce recăderile și prelungi supraviețuirea.
- **Condiționarea:**
 - Condiționarea **are rolul** de a distruge celulele tumorale, de a realiza un efect imunosupresor și de a permite ulterior grefarea celulelor transplantate.
 - **Condiționarea mieloablativă sau convențională** constă în CHT și/sau radioterapie agresivă; cele mai utilizate regimuri de condiționare folosesc ciclofosamidă sau busulfan.
 - **Condiționarea nonmieloablativă (RIC - reduced intensity conditioning)** permite realizarea transplantului la pacienți cu vârstă mai înaintată sau cu co-morbidități.
 - Scopul nu este eradicarea bolii prin CHT, ci prin efecte mediate imun.
 - Se administrează doza minimă pentru realizarea grefării, iar ulterior se administrează **DLI (donor lymphocyte infusions)** pentru a transforma un chimerism parțial în unul total.

- Scheme de condiționare minimă: fludarabina asociată cu alt citostatic (busulfan, citosinarabinozidă, idarubicină) sau cu radioterapie doze reduse.
- **Administrarea CSH:**
 - Imediat după terminarea condiționării se administrează CSH în perfuzie intravenoasă.
- **Izolarea și îngrijirea pacientului în perioada de aplazie:**
 - *izolarea pacientului* în camere sterile; manopere efectuate în condiții de sterilitate;
 - *suport nutrițional:* nutriție parenterală totală pe cateter venos central până la grefare, pentru evitarea vărsăturilor și agravării mucozitei oro-faringiene; se administrează din ziua 1 posttransplant sau doar de când mucozita devine severă și este continuată timp de 2-3 săptămâni, în funcție de evoluția mucozitei;
 - *cateterul venos central:* necesar pentru administrarea medicației, transfuziilor, tratamentului suportiv, pentru recoltarea de sânge pentru analize; necesită urmărirea posibilelor complicații: infecții (Stafilococ coagulazo-negativ), tromboembolism venos, obstrucție mecanică, dislocare a cateterului, scurgere locală prin tracționare, lărgirea orificiului cutanat și/sau venos;
 - *tratamentul leziunilor mucoaselor:* mucozita se tratează cu topice locale și tratament sistemic; cavitatea bucală se dezinfectează la fiecare 4 ore cu bicarbonat de sodiu sau clorhexidină; până la neutrofile $>1000/\text{mmc}$ nu se folosește periuța de dinți; îndepărtarea protezelor dentare; analgetice (narcotice) administrate sistemic.
 - *tratament antiemetic profilactic al greațurilor/vărsăturilor* provocate de regimul de condiționare: antagoniști receptori serotonină – ondansetron, granisetron, palonosetron; dexametazon 8-20mg/zi iv; lorazepam – reduce anxietatea și emeza anticipativă; aprepitant – antagonist de receptor de neurokinină 1.
- **Refacerea hematologică și imunologică după greafă:**
 - ieșirea din aplazie se produce la 12-15 zile după greafă și se confirmă prin cifre de neutrofile $>500/\text{mm}^3$ la două examinări succesive; refacerea hematologică (mai rapidă în grefa de CSH din SP) - fără necesar de transfuzii eritrocitare sau trombocitare cel puțin o săptămână; trombocitele ajung la cifre normale după 3-4 săptămâni, iar refacerea imunologică durează 6 luni- ani de zile.
 - riscul infecțiilor virale (herpes, CMV) în primele luni după greafă, iar al infecțiilor cu bacterii, fungi, protozoare persistă un an după greafă.

3. TRANSPLANTUL AUTOLOG DE CELULE STEM

Etapele transplantului autolog:

- *Prelevarea CSH periferice autologe:* mobilizarea celulelor cu ajutorul factorilor de creștere hematopoietici (singuri sau în asociere cu CHT); recoltarea CSH prin citaferază și separarea celulelor mononucleate;
- *Conservarea celulelor stem* prin crioprecipitate și stocare în azot lichid;
- *Eliminarea celulelor maligne (purjarea) din grefon* – cuplarea celulelor CD34+ cu anticorpi monoclonali (neutilizată în LA – are celule maligne CD34+);
- *Condiționarea* – utilizarea unui agent alkilant în doze mari;
- *Administrarea celulelor stem* – la 24-48 de ore după terminarea condiționării; decongelarea CSH și transfuzarea lor imediată pacienților.
- *Aplazia postgreafă*
- *Refacerea hematologică:* număr granulocite $>500/\text{mm}^3$ (după 10 zile) și Tr $> 20000/\text{mm}^3$ (după 14-16 zile).

4. COMPLICAȚIILE TRANSPLANTULUI

COMPLICAȚII PRECOCE ALE TCSH

- sunt efectul dozei mari de CHT și radioterapie din regimul de condiționare.
- cele mai frecvente: *greața, vărsăturile, mucozita și durerea* (amintite mai sus);
- mai puțin frecvente:

Cistită hemoragică:

- efect direct al citostaticelelor pe uroteliu – ciclofosamidă (în primele zile)
- prin infecție virală – virus polioma (după 30 de zile)
- tratament: hidratare, concentrat trombocitar, irigarea vezicii (ser fiziologic).

Complicații vasculare:

- prin lezarea endoteliului vascular (zilele 30-60 post-transplant)
- boala veno-ocluzivă hepatică
- sindromul de scurgere capilară (*capillary leak syndrome*)
- sindromul de grefare
- hemoragia alveolară difuză
- microangiopatia trombotică
- sindromul pneumoniei idiopatice
- sindromul de insuficiență multiplă de organ

INFECȚII:

- cauza principală de mortalitate, mai ales după allo-SCT.
- în autotransplant - incidență mai mare decât cea a CHT de inducție.
- **în primele zile după condiționare**, până la revenirea neutrofilelor, predomină infecțiile bacteriene, risc de infecții fungice (aspergiloză), pot apărea infecții virale (herpes simplex); mortalitate prin septicemia bacteriană, pneumonie și infecții fungice.
- **de la grefarea măduvei până în luna 3-4:** deficiență a imunității mediate celular (scăderea celulelor citotoxice); apar infecțiile virale (CMV, adenovirusuri, enterovirusuri sau virusuri respiratorii).
- **perioada tardivă post-transplant, după luna 4:** depinde de severitatea GvHD și de deficitul de IgG2; susceptibilitate la infecții cu bacterii încapsulate (pneumococ, hemofilus); majoritatea infecțiilor apar în primele 6 luni după transplant.

BOALA GREFĂ CONTRA GAZDĂ:

- este cea mai frecventă complicație **după transplantul allogen** (30-50% din pacienți).
- Poate să apară chiar și când tratamentul imunosupresor este administrat profilactic la un transplant de la donator înrudit “perfect” compatibil (este absentă doar la transplantul între gemeni monoziagoți).
- Este consecința interacțiunii dintre celulele prezentatoare de antigen ale primitorului (pacientului) și limfocitele T ale donatorului.
- GvHD era considerată ca **acută** dacă debuta sub 100 de zile de la transplant, sau **cronică** dacă debutul era mai tardiv.
- În prezent este propusă o **clasificare** care este bazată pe specificitatea semnelor și simptomelor și mai puțin pe momentul apariției.
 1. **Boala acută clasică**, cu debut sub 100 de zile, cu trăsături de boală acută, fără caracter de boală cronică;
 2. **Boala acută persistentă, recurentă**, cu debut tardiv, cu debut peste 100 de zile, dar cu caracter de boală acută;
 3. **Boala cronică clasică**, cu debut înainte sau după 100 de zile, cu semne și simptome de boală cronică;
 4. **Sindromul intermediar (overlap syndrome)**, cu debut indiferent ca timp, cu trăsături de boală acută și cronică;

A. Boala grefă contra gazdă acută (aGvHD)

- Manifestările clinice sunt: cutanate, la nivelul tubului digestiv și ficatului.
- **Stadii după gradul de afectare:**
 - stadiul 1: piele (rush cutanat) <25% din suprafață; bilirubină 2-3mg%; diaree >500ml/24h sau greață persistentă;
 - stadiul 2: piele (rush cutanat) 25-50% din suprafață; bilirubină 3-6mg%; diaree >1000ml/24h;
 - stadiul 3: piele (rush cutanat) <50% din suprafață; bilirubină 6-15mg%; diaree >1500ml/24h;

- stadiul 4: piele – eritrodermie generalizată; bilirubină >15mg%; dureri abdominale intense, cu sau fără ileus.

În funcție de afectarea organelor țintă există 4 *stadii clinice* de gravitate a bolii;

Tratament: corticoizi și globulină antitimocitară.

B. GvHD cronică

- este principala cauză de morbiditate tardivă și de mortalitate fără recădere de boală la pacienții care supraviețuiesc transplantului.
- a. Are trăsăturile unei boli autoimune și este similară sclerodermiei, sindromului Sjögren, cirozei biliare primare, sindromului consumptiv, bronșiolitei obliterante, citopeniei imune, imunodeficienței cronice.
- b. **Tratamentul standard:** asocierea de *ciclosporină* cu *prednisolon* 1-1,5mg/kgc/zi cel puțin două săptămâni, apoi se scade doza treptat. Chiar și la pacienții la care se remite boala, tratamentul este continuat până la 12 luni.

COMPLICAȚII TARDIVE ALE TCSH

- **A doua neoplazie**
 - Boli limfoproliferative post-transplant
 - Tumori solide
- **Complicații non-maligne:**
 - *Oculare* - retinopatie microvasculară, edem al discului optic, complicații hemoragice, retinită infecțioasă
- cataractă, kerato-conjunctivită sicca
 - *Pulmonare* – boală pulmonară restrictivă, boală pulmonară obstructivă
 - *Oase și articulații* – necroză avasculară, osteoporoză
 - *Endocrine* – disfuncție tiroidiană, insuficiență a gonadelor la adulți, hipogonadism la copii, infertilitate.
- După transplant se urmărește **boala minimă reziduală**, pentru controlul răspunsului la tratament, dar și pentru diagnosticul cât mai precoce al unei posibile recăderi.
- De asemenea se urmărește **chimerismul**, termen care se referă la proporția de celule ale donatorului și ale pacientului care se găsește în primitor la un moment dat după allotransplant. Sunt descrise 4 categorii:
 - Chimerism al donatorului – toate celulele sunt de origine de la donator;
 - Chimerism mixt tranzitor – 1-5% dintre celule sunt ale primitorului, dispare după aproximativ 6 luni de la transplant, trecând în chimerism al donatorului;
 - Chimerism mixt stabil – 1-20% și se menține constant;
 - Chimerism mixt progresiv – crește cu timpul la peste 10% celule ale primitorului.

Factorii de risc pentru evoluția după transplant

- **Pentru auto și allo-transplant:**
 - Stadiul de boală
 - Vârsta pacientului
 - Intervalul de timp de la diagnostic până la transplant
- **Pentru allo-transplant:**
 - Histocompatibilitatea donor-primitor;
 - Sexul donatorului-primitorului (mortalitate crescută și supraviețuire mai mică la pacienți bărbați, cu donator feminin).

VII. TRANSFUZIA DE SÂNGE

- Transfuzia sanguină este un mijloc terapeutic important prin care se înlocuiește sângele sau doar o componentă sanguină deficientă la un moment dat.
- **Scopul transfuziei** este restabilirea calităților sângelui atunci când, din cauza unor sângerări acute sau cronice, hemolize acute sau cronice sau a unei producții deficitare are loc scăderea parametrilor cantitativi ai sângelui până la un nivel care pune în pericol viața pacientului.

Grupele de sânge (antigenele eritrocitare, leucocitare și trombocitare) și semnificația lor clinică:

- Antigenele eritrocitare de grup sanguin sunt structuri proteice sau de carbohidrați localizate pe suprafața membranei eritrocitare.
- Au fost descrise mai mult de 300 de antigene de grup sanguin, majoritatea cuprinse în 30 de sisteme diferite de grup sanguin.
- **Sistemele ABO și Rh** sunt cele mai importante, dar incompatibilitatea în alte grupe sanguine (Kell, Duffy, Kidd, Lewis) poate produce reacții transfuzionale hemolitice.

1. Sistemul ABO este cel mai important sistem de grup sanguin deoarece anticorpii dobândați naturali (induși de bacterii din tubul digestiv și nu prin expunere la antigen absent pe eritrocite, nu prin imunizare) de tip IgM anti-A și anti-B pot produce hemoliza intravasculară severă a eritrocitelor incompatibile.

- **Cele 4 grupe sanguine:**
 - **grupa O** (nu exprimă antigene, nici A și nici B, dar exprimă anticorpi anti-A și anti-B, împotriva antigenelor care lipsesc);
 - **grupa A** (exprimă antigenul A și anticorpi anti-B, cel care lipsește);
 - **grupa B** (exprimă antigenul B și anticorpi anti-A);
 - **grupa sanguină AB** (care exprimă și antigenul A și antigenul B, dar nu exprimă anticorpi în ser).
- **Testul de hemaglutinare** – testează antigenele eritrocitare în sistemul ABO și Rh; **screening-ul anticorpilor și testul de compatibilitate**. Determinarea fenotipului extins de grup sanguin este indicată la pacienți politransfuzati, deoarece teoretic pot fi imunizați.
- Anticorpii care apar prin imunizare la antigene proteice, cum sunt cele din sistemele Rh, Kell, Kidd și Duffy sunt de tip IgG, reacționează la 37⁰ Celsius și pot fi detectați prin **testul Coombs indirect (testul indirect antiglobulină)**.

2. Sistemul Rh este determinat genetic de trei perechi de gene alelice, moștenite ca triplete pe fiecare cromozom, câte una din fiecare pereche de gene, de exemplu CDE/cde. Antigenele C și c și E și e nu au mare semnificație clinică.

- **Prezența sau absența antigenului D** determină dacă o persoană este Rh pozitiv sau negativ. Existența antigenului d nu a fost demonstrată. Toate cele 4 grupe sanguine din sistemul ABO pot fi fie Rh⁺, fie Rh⁻.
- Pacienții Rh⁻, după expunere la antigenul Rh(D), vor dezvolta anticorpi anti-Rh(D) de tip IgG, responsabili de reacții hemolitice la transfuzie și de boală hemolitică a nou-născutului.
- Pentru transfuzie se determină grupa sanguină a pacientului în sistemul ABO și Rh.
- **Testul de compatibilitate** presupune testarea serului pacientului contra eritrocitelor donatorului suspendate în ser fiziologic prin **tehnica aglutinării directe pe lamă dar și prin test Coombs indirect**.
- **Imunizarea prin transfuzie** (de grup sanguin) este declanșată atunci când un individ este expus prin transfuzie sau sarcină la un antigen care îi lipsește; formarea de alloanticorpi împotriva antigenelor eritrocitare non-self va fi responsabilă de reacție întârziată la transfuzie, cu hemoliză și boala hemolitică a nou-născutului. Mult mai rar, cauza imunizării este realizarea unui transplant.

COMPLICAȚIILE TRANSFUZIEI DE SÂNGE:

1. **Imunologică** – alloimunizare prin incompatibilitate la:
 - a. Eritrocite
 - Reacție hemolitică imediată la transfuzie
 - Reacție hemolitică întârziată la transfuzie
 - b. Leucocite și trombocite
 - Reacție febrilă la transfuzie (non-hemolitică) – imunizare la antigene HLA
 - Purpura post-transfuzională
 - Supraviețuire redusă a trombocitelor și granulocitelor transfuzate
 - Reacție grefă contra gazdă
 - c. Proteine plasmatice
 - Urticarie
 - Șoc anafilactic
2. **Non-imunologică**
 - a. Transmiterea de infecții: hepatită; HIV; alte virusuri – CMV, EBV, HTLV1; paraziți – malarie, toxoplasmoză; sifilis.
 - b. Supraîncărcare de volum cu insuficiență cardiacă
 - c. Transfuzarea de sânge contaminat cu bacterii (stafilococ, etc.)
 - d. Supraîncărcare cu Fe prin transfuzii multiple
 - e. Tromboflebită (la locul de abord venos)
 - f. Embolism aeric
 - g. Transfuziile masive: trombocitopenie cu sângerare și modificări electrolitice

Chimioterapia în general, dar mai ales cea în doze mari și din regimurile de condiționare pentru transplant, este intens mielosupresivă. De aceea este, deseori, necesar un suport transfuzional, realizat cu componente sanguine.

Testarea sângelui donat pentru markeri de boală infecțioasă

Un mare număr de infecții se pot transmite prin sânge; **se testează în mod obligatoriu** pentru: hepatita B – AgHBs; hepatita C – Ac anti HCV; virusul HIV – Ac anti HIV 1 și 2; virusul HTLV – Ac anti HTLV 1 și 2; sifilis.

Sângele mai poate fi testat pentru:

- Ac anti HBc
- GPT (ALT)
- HCV-ARN prin PCR pentru hepatita C
- Antigenul p24 pentru HIV-1
- Ac anti-CMV. Pacienții seronegativi pentru CMV care fac TCSH sau la care se are în vedere efectuarea transplantului în viitor vor primi transfuzii care au risc minim de transmitere a infecției CMV:
 - produse de sânge de la pacienți CMV negativi;
 - produse de sânge deleucocitate (CMV se transmite prin leucocite).

Transfuzia cu produse deleucocitate:

- Leucocitele conținute în concentratele eritrocitare sau trombocitare produc imunizarea pacienților transfuzați pentru antigenele HLA de clasa 1.
- Celulele dendritice ale donatorului sunt responsabile de imunizarea HLA.
- Utilizarea preparatelor deleucocitate reduce mult incidența apariției imunizării HLA ; sunt și cauze non-imune pentru imunizarea HLA (febra, splenomegalia, CID, tratamentul cu amfotericină).
- Deleucocitarea efectuată în centrele de transfuzie este mai eficientă decât filtrarea sângelui la patul bolnavului în momentul administrării (utilizarea de truse de transfuzie cu filtru de leucocite).

Indicațiile transfuziei cu produse sanguine deleucocitate:

- Înainte de transplant, în anemia aplastică severă pentru a reduce probabilitatea de respingere a grefei;

- Înainte și după transplant pentru a preveni reacțiile transfuzionale febrile non-imunologice;
- Înainte și după transplant pentru a minimiza imunizarea HLA și lipsa de răspuns la transfuzia de trombocite;
- Ca alternativă la utilizarea produselor seronegative pentru CMV.

Iradierea gamma a produselor sanguine

- Se utilizează pentru a minimiza riscul de transmitere a infecțiilor virale, mai ales la pacienții cu tratament imunosupresor puternic (de ex. fludarabina).
- La pacienții cu transplant leucocitele incompatibile pot greșa și iniția o reacție imună de tip GvHD asociată transfuziei.
- Leucocitele donatorului sunt iradiate cu raze gamma în doză de 2500cGy.
- Administrarea de produse sanguine iradiate se face din momentul începerii regimului de condiționare și până la 6 luni post-transplant sau până când numărul de limfocite crește peste 1000/mm³ în absența GvHD.
- Alte indicații ale utilizării produselor sanguine iradiate sunt:
 - toți pacienții cu LH în orice fază a tratamentului;
 - toți pacienții cu imunodeficiențe congenitale.

TRANSFUZIA DE COMPONENTE SANGUINE

Separarea produselor sanguine este necesară deoarece concentratul eritrocitar (CE) se păstrează la frigider, la temperaturi de 2-4 grade Celsius, concentratul trombocitar (CT) se păstrează la temperatura camerei, pe agitator, la 22-24 grade Celsius, iar plasma proaspătă congelată (PPC) la congelator, la mai puțin de -20 de grade Celsius. Unitatea de sânge recoltat (sângele total) are 450mL.

1. Concentratul eritrocitar:

- Sunt eritrocite separate prin centrifugare de plasmă, resuspendate în soluție de conservare și într-o mică cantitate de plasmă
- Pot fi păstrate pentru 35-42 de zile
- Indicațiile transfuziei cu CE sunt corectarea anemiei din:
 - Insuficiența medulară (boli infiltrative ale măduvei osoase, leucemii, etc)
 - Hemoragie
 - Hemoliză
- Reguli de transfuzie:
 - Eritrocitele se transfuzează izogrup ABO și izo Rh
 - În funcție de fenotiparea extinsă la pacienți politransfuzati, care au format prin imunizare alloanticorpi antieritrocitari
 - Se transfuzează în general la Hb <8g/dL
 - La adulți o unitate de sânge transfuzat crește Hb cu 1g/dL

2. Concentratul trombocitar:

- Sunt preparate
 - din sânge integral, prin centrifugare; pot fi administrate individual sau unificate într-o pungă, de obicei de 6
 - prin afereză, de la un singur donator
 - perioada de stocare este de 5 zile la 22 ± 2°C; dacă se face screening bacterian și sunt declarate sterile, pot fi stocate 7 zile în total.
- reguli de transfuzie
 - se transfuzează profilactic la număr de trombocite sub 10x10⁹/L
 - trebuie să fie compatibile ABO și Rh ori de câte ori este posibil, deoarece incompatibilitatea ABO reduce creșterea așteptată cu 10-30%
 - cele de grup O vor fi testate pentru titru mare de anticorpi anti-A și anti-B; dacă este crescut vor fi transfuzate doar la pacienți cu grup O
 - pacienții cu febră, septicemie, splenomegalie sau cu alte cauze de consum crescut de trombocite vor fi transfuzati la număr de trombocite sub 20x10⁹/L
 - pacienții cu hemoragie vor fi transfuzati indiferent de numărul de trombocite

- pentru manevre invazive (montarea unui cateter venos central) se transfuzează pentru a avea un număr de trombocite peste $50 \times 10^9/L$
- sunt contraindicate la pacienții cu PTT (purpură trombotică trombocitopenică)
- rezultatele transfuziei cu trombocite se urmăresc prin:
 - oprirea hemoragiei
 - numărarea trombocitelor a doua zi (sub $20 \times 10^9/L$ = lipsă de răspuns).

3. PPC și crioprecipitat

- PPC se poate administra pentru corectarea anomaliilor de coagulare din boli hepatice cronice, din afectarea hepatică din GvHD, în PTT și CID;
- Se administrează uneori și în supradozajul de antivitamine K sau pentru substituție volemică în hemoragii acute;
- PPC se prepară prin centrifugarea sângelui integral, separarea plasmei și congelarea ei în primele 6 ore de la recoltare, păstrând astfel activitatea factorilor de coagulare; nivelul de factor VIII trebuie să fie mai mare de 70UI/mL; păstrează toți factorii labili de coagulare, conține factorii II, V, VII, VIII, IX, X și XI;
- **Crioprecipitatul** se obține prin decongelarea PPC la 4°C și separarea precipitatului care se formează într-un volum de plasmă de 20-30mL; acesta este apoi recongelat; conținutul de fibrinogen trebuie să fie mai mare de 140g/dL iar cel de factor VIII peste 70UI/mL, conține factorii VIII, I, XIII și fibronectina; nu conține factorul IX, nu se administrează în hemofilia B
- PPC și crioprecipitatul se pot păstra 12 luni la -30°C
- Indicații de transfuzie:
 - În PTT la efectuarea plasmaferezei, cu schimbarea plasmei;
 - În boli hepatice severe;
 - În hemoragii acute, ca substituție volemică, dar și pentru a preveni coagulopatia de diluție, prin aport de factori de coagulare;
 - Crioprecipitatul este indicat în CID severă, cu nivel de fibrinogen <100mg/dL sau în hemofilia A atunci când nu sunt disponibile concentrate de factor VIII.
- Răspunsul la tratament se urmărește prin corectarea timpului de protrombină și a aPTT; în CID fibrinogenul trebuie să crească peste 100mg/dL.

4. Concentratul de granulocite

- Se prepară din stratul de leucocite care separă după centrifugare eritrocitele de plasmă
- Se poate obține și prin afereză
- Se folosește extrem de rar, este imunogen, greu tolerat
- Este indicat la pacienți neutropenici, cu neutrofile sub $0,2 \times 10^9/L$, febrili, care nu răspund la tratamentul antibiotic și antimicotic după cel puțin 3 zile de tratament.

TRATAMENTUL REACȚIILOR POSTTRANSFUZIONALE

- Se întrerupe transfuzia imediat; nu se scoate acul pentru a menține abordul venos; se schimbă trusa, se administrează soluții cristaloid de hidratare; menținerea TA;
- Administrarea de corticosteroizi, antitermice
- Monitorizarea pulsului, tensiunii, arteriale, diurezei
- Alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu
- Forțarea diurezei, inclusiv cu furosemid dacă permite tensiunea arterială
- Se urmărește hemograma, ureea și creatinina, indicii biochimici de hemoliză
- Hemodializă la nevoie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Arber D.A, Orazi A, Hasserjian R et al. - The 2016 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
2. Arepally G.M. - Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846.
3. Bejar R, Steensma D.P. – Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*.2014; 124(18):2793-2803.
4. Broccoli A, Zinzani P.L. – Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood*.2017; 129(9):1103-1112.
5. Cornelissen J.J, Blaise D. – Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*.2016;127(1):62-70.
6. Go R.S, Winters J.L, Kay N.E. et al. – How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*.2017; 129(22):2971-2979.
7. Green R. – Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-2611.
8. Hoffman R, Benz E.J. et al (editors) – Hematology: basic principles and practice. 7th Edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2017.
9. Jain N, O'Brien S. – Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood*. 2015; 126(4):463-470.
10. Joly B.S, Coppo P, Veyradier A. et al. – Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*.2017; 129(21):2836-2846.
11. Kahl B.S, Yang D.T – Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*.2016;127(17): 2055-2063.
12. Lambert M.P, Gernsheimer T.B – Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*.2017;129(21):2829-2835.
13. Lonial S, Boise LH, Kaufman J et al. – How I treat high-risk myeloma. *Blood*.2015;126(13):1536-1543.
14. Martin C, Key N – How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*.2016;128(2):178-184.
15. McDonald GB – How I treat acute graft-versus-host-disease of the gastrointestinal tract and liver. *Blood*.2016;127(12):1544-1550.
16. Means Jr RT – Pure red cell aplasia. *Blood*.2016;128(21):2504-2509.
17. Moreau Ph, Attal M, Facon T et al. – Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*.2015;125(20): 3076-3083.
18. Oldenburg J. – Optimal treatment strategies for hemaophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*.2015;125(13):2038-2044.
19. Pollyea DA, Jordan CT – Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*.2017; 129(12):1627-1635.
20. Pulla MP (editor) – ESMO Handbook of oncological emergencies. 2nd Edition. ESMO Press, 2016.
21. Rumi E, Cazzola M – How I treat essential thrombocythemia. *Blood*.2016;128(20):2403-2414.
22. Schmoll H-J (editor) – ESMO Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. 2nd Edition. ESMO Press. 2015.
23. Sehn LH, Gascoyne RD – Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinica land biologic heterogeneity. *Blood*.2015;125(1):22-32.
24. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. - The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
25. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O et al. – Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood*.2017;130(4):410-423.
26. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F et al. – Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v85-v99.
27. Zucca E, Bertoni F – The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*.2016;127(17):2082-2092.