

2. Schwartz J., Leber M.D., Gillis S. et al., *Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura*. Am. J. Hematol., 2003; 72 (2): 94 – 98.
3. Sathar Jameela, Soo Thian Lian, Goh Aisim et al., *Management of Immune Thrombocytopenic Purpura*. In: Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guidelines, 2006: 1 – 33.
4. Баркаган З., *Тромбоцитопении*. In: Баркаган З. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва: «Медицина», 1988: 68 – 95.
5. Баркаган З., *Патология тромбоцитарного гемостаза*. In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: «Ньюдиамед», 2005; 3: 68 – 95.

## **CARACTERISTICA SINDROMULUI DE DIFERENȚIERE ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ**

**Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu, Iurie Chelea, Irina Plaschevici**  
Catedra Hematologie și Oncologie a USMF „N. Testemițanu”, Institutul Oncologic

### **Summary**

#### *Characteristics differentiation syndrome in treatment of patients with acute promyelocytic leukemia*

It was examined clinical features, incidence and prognostic factors of differentiation syndrome (DS) in induction therapy in 83 patients with acute promyelocytic leukemia with age from 5 to 71 years ( female-55, male-28). Severe DS was registered in 9 (10,8%) patients, moderate DS - 23 (27,7%) cases. In most causes (71,9%) there were registered late DS. WBC count greater than  $5,0 \times 10^9/l$  was appeared as unfavorable factor of developing DS.

**Key words:** . differentiation syndrome, acute promyelocytic leukemia.

### **Rezumat**

A fost studiată caracteristica clinică, frecvența și factorii prognostici a sindromului de diferențiere (SD) în perioada de inducere a remisiunii la 83 pacienți cu leucemie acută promielocitară în vîrsta de la 5 pînă la 71 ani ( femei-55, bărbați-28). La 32 ( 38,5%) pacienți s-a dezvoltat SD. Forma gravă a SD a fost înregistrată la 9 (10,8%) bolnavi, forma de gravitate medie –în 23 ( 27,7%) cazuri. În majoritatea cazurilor (71,9%) s-a înregistrat SD tardiv. Numărul de leucocite mai mare de  $5,0 \times 10^9/l$  constituie un factor prognostic nefavorabil pentru dezvoltarea SD.

**Cuvinte chee :** sindrom de diferențiere, leucemie acută promielocitară.

### **Actualitatea**

Sindromul de diferențiere (SD) cunoscut anterior ca sindromul acidului all-trans-retinoic (ATRA) este una din cele mai periculoase complicații a tratamentului în leucemia acută promielocitară ( LAP) (1,4,7,8,11). Conform datelor literaturii acest sindrom se caracterizează prin febră,perdere ponderală, edeme periferice, dispnee, infiltrare interstițială a țesutului pulmonar, hipotonie, insuficiența renală acută (3,4,6,7,11). La prezența a patru și mai mult din semnele enumerate se determină forma gravă, 2-3 simptome – forma de gravitate medie a SD . În funcție de perioada apariției a SD pe fondalul tratamentului se împarte în perioada precoce (pînă la 7 zile) și tardivă ( mai mult de 7 zile) (1,4,6,8). SD se poate dezvolta în 2-27% cazuri(1,5,6,8,9,11). Aceste variații largi posibil sunt cauzate de diagnosticarea încorectă. Letalitatea în perioada înducerii remisiunii mai frecvent are loc în forma gravă decît în forma de gravitate medie a SD sau fără acest sindrom ( 26%, 6% și 7% respectiv) ( 4).

Unii autori menționează că dezvoltarea formei grave a SD corelează cu riscul de apariție a recidivelor și scaderea supraviețuirii (4,7).

Este cunoscut că unicul factor prognostic nefavorabil de dezvoltare a SD este nivelul primar al leucocitelor mai mult de  $10.0 \times 10^9/l$  pentru forma de gravitate medie și mai mult de  $5,0 \times 10^9/l$  pentru forma gravă (1,2,4,7).

Metoda principală de tratament a SD este administrarea intravenoasă de dexametazon câte 10 mg x 2 ori în zi la apariția primelor simptome a SD. Tratamentul se efectuează pînă la dispariția tuturor semnelor SD. În formele grave temporar se anulează ATRA(1,2,6,8,10,11).

### Scopul

Studierea frecvenței, caracteristicii clinice a SD în perioada de inducere a remisiunii în tratamentul LAP.

### Material și metode

Studiul curent a înrolat 83 pacienți cu LAP în vîrstă de la 5 pînă la 71 ani ( femei -55, bărbați – 28).

Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat prin cercetarea punctatului medular în care celulele blastice au constituit mai mult de 20%.

Tratamentul de inducere a remisiunii a fost efectuat cu ATRA la 33 bolnavi, ATRA în combinație cu polichimioterapie ( PChT) după schemele „5+2” sau „7+3” – la 50 pacienți.

În cazurile cu obținere a remisiunii complete s-au administrat cicluri de consolidare a remisiunii după aceleași scheme de PChT + ATRA. Ulterior s-a aplicat tratament de menținere cu cicluri de PChT după schemele „7+3” pe fondal de ATRA în decurs de 3 ani.

### Rezultate și discuții

În perioada de inducere a remisiunii pe fondalul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 32 din 83 bolnavi (38,5%).

Repartizarea pacienților cu SD în funcție de gradul de gravitate a arătat că mai frecvent s-a dezvoltat SD de gravitate medie (71,9%) (tab.1)

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu SD în perioada tratamentului de inducere a remisiunii în funcție de gradul de gravitate

<i>Forma SD conform gradului de gravitate</i>	<i>Numărul de bolnavi cu SD</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Gravă	9	28,1
Medie	23	71,9
În total	32	100

Studierea perioadei de apariție a SD indică că la majoritatea pacienților SD s-a dezvoltat în perioada tardivă, după 12 zile de la începutul tratamentului ( tab.2).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților în funcție de gradul de gravitate și perioada de dezvoltare a SD

<i>Forma SD conform gradului de gravitate</i>	<i>Numărul de bolnavi cu SD</i>	<i>Perioada de apariție a SD</i>			
		<i>precoce</i>		<i>tardivă</i>	
		<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Gravă	9	1	11,1	8	88,9
Medie	23	8	34,8	15	65,2
<b>În total</b>	<b>32</b>	<b>9</b>	<b>28,1</b>	<b>23</b>	<b>71,9</b>

SD de gravitate medie la 34,8% bolnavi a apărut în prima săptămână începînd cu a treia zi, la 30,5% - în a doua săptămână, la 21,7% - la a treia săptămână și la 13,0% - la a patra săptămână. Forma gravă a SD la majoritatea pacienților (88,9%) a fost înregistrată în a treia și a patra săptămână (55,6% și 33,3% respectiv). În prima săptămână SD grav s-a dezvoltat doar la 11,1% bolnavi, iar în a doua săptămână nu a avut loc nici într-un caz ( figura 1)

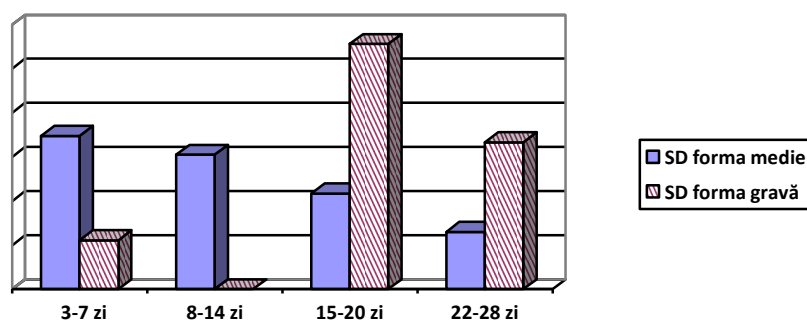


Figura 1. Distribuția pacienților cu SD în funcție de perioada de apariție a lui

Deci forma medie a SD s-a dezvoltat preponderent în primele două săptămîni cu o scădere ulterioară, iar apariția SD grav a avut loc mai tardiv - în a treia și a patra săptămînă.

La studierea corelării dezvoltării SD cu numărul de leucocite s-a observat că la pacienții cu leucocitele mai mult de  $5,0 \times 10^9/l$  SD s-a înregistrat în 58,3% cazuri dintre care forma gravă și medie cu aceeași frecvență (50,0%). La bolnavii cu leucocitele mai mult de  $10,0 \times 10^9/l$  SD a apărut în 37,5% cazuri, majoritatea din ele (66,7%) în forma gravă și doar 33,3% - în forma medie.

Se poate de menționat că SD s-a dezvoltat mai frecvent la pacienții cu leucocitele mai mult de  $5,0 \times 10^9/l$ , însă forma grava a SD a fost înregistrată mai des în cazurile cu leucocitele mai mult de  $10,0 \times 10^9/l$ .

Analiza dezvoltării recidivelor în funcție de prezenta SD a aratat că procentul recidivelor a fost mai ridicat la pacienții fără SD (76,6%) spre deosebire de bolnavii cu SD (34,4%). Deci lipsa SD se poate considera ca un factor de risc pentru apariția recidivelor.

Efectuarea tratamentului cu dexametazon a jucat SD forma medie în toate cazurile (100%). Însă în forma gravă a fost posibil de jucat SD doar la 2 bolnavi, la 78,8% pacienți SD a fost cauza decesului ( tab.3).

Tabelul 3

Letalitatea pacienților cu SD în LAP în funcție de gradul de gravitate a SD

<i>Forma SD conform gradului de gravitate</i>	<i>Numărul de bolnavi cu SD</i>	<i>Letalitatea</i>	
		<i>abs.</i>	<i>%</i>
Medie	23	-	-
Gravă	9	7	78,7
<b>În total</b>	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>21,8</b>

Deci forma gravă a SD posibil necesită un tratament mai intensiv decît forma media.

### Concluzii

- În perioada de inducere a remisiunii pe fondalul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 32 (38,5%) bolnavi cu LAP, dintre care mai frecvent - SD de gravitate medie (71,9%).

2. La pacienții cu LAP SD forma medie s-a dezvoltat preponderent în primele 2 săptămâni ale tratamentului de inducere a remisiunii; forma gravă – în a treia și a patra săptămână.
3. Numărul inițial al leucocitelor mai mare de  $5,0 \times 10^9/l$  poate fi considerat ca un factor de risc de dezvoltare a SD.
4. Procentul recidivelor a fost mai înalt la pacienții fără SD (76,6%) spre deosebire de bolnavii la care în perioada de inducere a remisiunii s-a dezvoltat SD (34,4%).

### **Bibliografie**

1. Ades L., Guerci A., Raffoux E. et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European ALP Group experience.// *Blood*,2010.- v.115.№9. –p.1690-1696.
2. Avvisati G., Lo-Coco F., Paoloni P. et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance.//*Blood*,2011.-v.117. №6.p.4716-4725.
3. Breccia M., Mazzarella L., Bagbardi V., et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols.// *Blood*,2012.-v.119.-p.49-54.
4. De Botton S., Dombert H., Sanz M., et al. Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoid acid syndromes in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia.//*Blood*, 1998.-v.92.-p.2712-2718.
5. De Botton S., Chevret S., Coiteux V., et al. Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial.// *Leukemia*,2003.-v.17.-p.339-342.
6. De la Serna J., Montesinos P., Vellenga E., et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin.//*Blood*,2008.-v.111,p.3395-3402.
7. Frankel SR., Eardley A., Lauwers G., Weiss M., Warrell R. The „retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia.//*Ann Intern Med.*,1992.-v.117.-p.292-296.
8. Montesinos P., Bergua J., Vellenga E., et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors.//*Blood*,2009.-v.113.-p.775-784.
9. Park JH., Qiao B., Panageas K, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia high despite all-trans retinoic acid.// *Blood*,2011.-v.118,p.1248-1254.
10. Sanz MA., Lo Coco F., Martin G., et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups.//*Blood*,200.-v.96,p.1247-1253.
11. Tallman MS., Andersen JW., Schiffer CA. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome// *Blood*,200.-v.95,p.90-95.