

НЕЯСНИ ФЕБРИЛНИ СЪСТОЯНИЯ

К. Яблански¹, В. Йорданова¹, В. Славчева² и А. Антонов²

¹Клиника по ревмокардиология, ²Клиника по хематология
ВМИ – Плевен

Резюме. Причините за фебрилитет могат да варират – от кратки и незначителни заболявания до животозастрашаващи инфекции, малигнени или аутоимунни заболявания. Често пъти лекарят се среща с болни с фебрилитет, който продължава повече от 2 седмици без видима причина. В тези случаи е важно да се определи дали съществува допълнителна локална симптоматика. Въпреки че най-честите причини за неясни фебрилни състояния са инфекциите, малигнените и колагеновите заболявания, отделните нозологични форми в тези групи са динамични поради подобрените серодиагностични методи, културални техники и рентгенологични методи на изследване. Фебрилитетът е честа проява на ревматичните заболявания. Той може да бъде първи симптом, но може да бъде белег за активиране (екзацербация) на инфекциозно усложнение, на вторична неоплазия или да бъде ятрогенен. В тази статия се представят най-честите и важни причини за неясния фебрилитет.

K. Iablanski, V. Iordanova, V. Slavtsheva and A. Antonov. FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

Summary. The causes of fever can vary from minor brief illness to lifethreatening infectious, malignant or autoimmune diseases. The physician often has to evaluate patients with fever of yet undiagnosed cause, lasting more than 2 weeks. In these cases it is important to determine whether additional local findings are present. Although infection, malignancy and collagen vascular disease remain the 3 most important causes of pyrexia of unknown origin, the relative importance of different disease entities within each of these major categories has changed because of the improvements in serodiagnosis, culture techniques and radiologic imaging modalities. Fever occurs frequently in several rheumatic disorders. It can be the initial symptom of a rheumatic disease, but it can also be the expression of a disease flare, of an infectious complication, of a secondary neoplasm or it can be of iatrogenic origin. This article describes the most important causes of fever.

Key words: fever of unknown origin/etiology, diagnosis

ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА CD38 ПРИ ПАЦИЕНТИ С В-ХРОНИЧНА ЛИМФОЛЕВКОЗА

В. Славчева¹, А. Антонов¹, А. Велкова², Н. Цветков¹ и Ц. Луканов³¹Клиника по хематология, МБАЛ- Плевен²Катедра социална медицина и здравен мениджмънт, ВМИ – Плевен³Център по имунология, МБАЛ ЕАД, Плевен

PROGNOSTIC VALUE OF CD38 IN PATIENTS WITH B-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

V. Slavcheva¹, A. Antonov¹, A. Velkova², N. Tzvetkov¹ and Tz. Lukanov³¹Clinic of Hematology – MHAT Plevan,²Department of Social Medicine and Health Management, Medical University – Plevan,³Department of Immunology – MHAT Plevan

Резюме. Целта на настоящото проучване е да определи наличието на зависимост между експресията на CD38 при пациенти с В-ХЛЛ и биологичните параметри – лимфоцитен брой, време на удвояване на лимфоцитите и костномозъчна инфилтрация. Представени са резултатите на 25 болни с диагноза В-ХЛЛ, от които 20 са с ниска експресия на маркера CD38 (под 30%) и 5 – с експресия над 30%. При всички пациенти е проведен флоуцитометричен анализ на костен мозък и периферна кръв. За сравняване на променливите при лицата с висока и ниска експресия на CD38 е използван Mann-Whitney U test за независими извадки при непараметрично разпределение. Установява се статистически значима зависимост между експресията на CD38 и високия левкоцитен брой ($p=0.002$), както и с времето на удвояване на лимфоцитите ($p=0.002$).

Summary. The aim of the present study is to determine the existence of relationship between the expression of CD38 in patients with B-CLL and the biological parameters – lymphocyte count, lymphocyte count doubling time and bone marrow infiltration. The results of 25 B-CLL patients are shown of which 20 are with low expression of CD38 marker (below 30%) and 5 are above 30%. Flow cytometric analysis of bone marrow and peripheral blood has been carried out. To compare the variables in patients with high and low CD38 expression, Mann-Whitney U test is used for independent extracts at non-parametric distribution. Statistically significant relationship was found between the CD38 expression and the great lymphocyte count ($p=0.002$) as well as the doubling time ($p=0.002$).

Key words: leukemia, B-cell, chronic/genetics; antigens, CD; prognosis (source: MeSH)

SHORT COMMUNICATIONS AND CASE REPORTS

Two cases of extramedullary myeloid tumor in patients with continuous remission of acute myeloblastic leukemia

V. Slavcheva¹, Tz. Lukanov², N. Tzvetkov¹

¹Clinic of Hematology and ²Laboratory of Immunology, University hospital, Pleven, Bulgaria

Summary

Myeloid sarcoma is described as tumor mass consisting of myeloblasts or immature myeloid cells, involving extramedullary tissues. It can be initial manifestation of myeloproliferative disorders or relapse of previously treated acute myeloblastic leukemia (AML).

We present two patients, one with AML-M2 and the other with acute promyelocytic leukemia (APL)-M3. After remission induced by conventional chemotherapy, which continued for 3 and 10 years respectively, a myeloid sarcoma was diagnosed. Biopsy of a retroauricular tumor formation was made in the first case. The second one was diagnosed after biopsy of a supraclavicular lymph node. In both cases complete

laboratory investigation including blood smear; differential counting and flow cytometric analysis of bone marrow were normal. Despite this, the patients received chemotherapy. The APL-M3 patient was treated with radiotherapy to the involved supraclavicular lymph node which was followed by chemotherapy. Three months after radiotherapy bone marrow infiltration and blast cells in the peripheral blood were found. Two years after the diagnosis of myeloid sarcoma the patient died of haemorrhagic stroke. The patient with AML-M2 continued treatment with polychemotherapy.

Key words: genetic, leukemia, myeloid tumor, relapse, sarcoma

АНАЛИЗ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С RITUXIMAB + CHOP ПРИ НОВООТКРИТИ БОЛНИ С ДИФУЗЕН Б-ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ В БЪЛГАРИЯ

М. Станева¹, И. Амин¹, Бр. Спасов¹, И. Гълъбова¹, Ю. Жечев¹, Г. Арnaudов¹, В. Хрисчев¹,
А. Лилова¹, П. Ганева¹, Л. Герчева², Р. Рачев², Ст. Горанов³, Е. Спасов³, Н. Цветков⁴,
Ант. Антонов⁴, В. Славчева⁴, Е. Хаджиев⁵, Ат. Станчев⁵, Ю. Райнов⁶, И. Гигов⁶ и И. Николов⁶

¹Национална специализирана болница за активно лечение на хематологичните заболявания – София,

²Медицински университет – Варна, ³Медицински университет – Пловдив, ⁴Медицински университет – Плевен,

⁵Медицински университет – София, ⁶Военномедицинска академия – София

ANALYSIS OF EFFECT FROM THE TREATMENT WITH RITUXIMAB + CHOP IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN BULGARIA

М. Staneva¹, I. Amin¹, Br. Spasov¹, I. Galabova¹, Ju. Jechev¹, G. Arnaudov¹, V. Hrishev¹, A. Lilova¹,
P. Ganeva¹, L. Gercheva², R. Rachev², St. Goranov³, E. Spasov³, N. Tzvetcov⁴, Ant. Antonov⁴,
V. Slavcheva⁴, E. Hadjiev⁵, At. Stanchev⁵, Ju. Rainov⁶, I. Gigov⁶ and I. Nicolov⁶

¹National Hospital for Acute Treatment of Haematologic Diseases – Sofia,

²Medical University – Varna, ³Medical University – Plovdiv, ⁴Medical University – Pleven,

⁵Medical University – Sofia, ⁶Medical Military Academy – Sofia

Резюме. Близо тридесет години основна цел на клиничните търсения е да се подобри прогнозата за пациентите с дифузен Б-едроклетъчен лимфом (ДБЕКЛ). Целта на настоящия анализ е да оцени ефективността на комбинацията Rituximab + CHOP върху контрола на болестта и значението ѝ за преживяемостта при новооткрити болни с ДБЕКЛ в България. Честотата на общия отговор е 87%, като пълна ремисия е постигната при 70%, а частична – при 17% от пациентите. Прогресия на болестта е отбелязана само при 13%. Наблюдава се стабилност на постигнатата пълна ремисия – 84.9% от болните продължават да са в пълна ремисия на 5-ата година. Петгодишната обща преживяемост е 68%. Хематологична токсичност, свързана с приложението на Rituximab, не е наблюдавана. Резултатите от настоящия анализ за пациенти, лекувани в България, потвърждават ефективността от комбинацията Rituximab + CHOP, цитирана в литературата.

Ключови думи: дифузен Б-едроклетъчен лимфом, Rituximab, ремисия, преживяемост

Summary. The main goal of the clinical investigations in the last 30 years was to improve the outcome of the patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). This analysis was conducted to assess the efficacy of immunochemotherapy combination of rituximab + CHOP over the DLBCL disease management and survival in the actual clinical practice in Bulgaria. Results: The overall response, complete response and partial response rates were 87%, 70% and 17% respectively. Progressive disease was noticed only in 13% of the patients. The complete remission is kept stable as almost 85% of the patients are progression free at 5 years. 5 years overall survival is 68%. Hematological toxicity related to Rituximab application was not reported. Conclusions: The results of the present analysis of patients treated in Bulgaria confirm the efficacy of the combination of Rituximab + CHOP and are in keeping with the results obtained from large international trials.

Key words: Diffuse Large B-cell Lymphoma, Rituximab, complete response, survival

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS – DIAGNOSTIC POTENTIALS

Milena Karcheva, Tz. Lukanov*, S. Gecheva*, V. Slavcheva**, G. Veleva*, R. Nachev***

Department of Epidemiology, Medical University, Pleven, Bulgaria

** Department of Immunology, University Hospital, Pleven, Bulgaria*

*** Clinic of Haematology, University Hospital, Pleven, Bulgaria*

**** Clinic of Pathology, University Hospital, Pleven, Bulgaria*

SUMMARY:

Infectious mononucleosis is a disease in children and adolescents. It is common mainly in countries with temperate and cold climate. Patients usually present with fever, sore throat, lymphadenopathy, often hepatosplenomegaly. Haematologic abnormalities include a peripheral blood lymphocytosis, more than 10 % of the leucocytes in blood consist of atypical lymphocytes. Epstein-Barr virus (EBV) is an etiologic agent. In organism it leads to characteristic immunopathogenetic process which is visualized by various diagnostic tests. Aims: To analyze the possibilities of flowcytometric immunophenotypization of lymphocyte populations and subpopulations in peripheral blood in order to differentiate the infectious mononucleosis from other benign lymphocytoses and malignant lymphoproliferative diseases. Materials and methods: Lymphocyte subsets from whole blood were examined in 25 acute infectious mononucleosis patients with FACSort flow cytometer. We used monoclonal antibodies against CD3 (T-cells), CD4 (T-helper cells), CD8 (T-cytotoxic cells), CD19 (B cells), CD56 and CD16 (natural killer cells), CD3/HLA-DR (activated T cells), CD2 (T-cells), CD5 (T-cells), CD7 (T-cells). Results: The levels of CD8 T-cytotoxic cells were significantly increased in all 25 patients. The T-cells in all cases expressed activation antigen HLA-DR and displayed down-regulation of CD7 in the CD8+ population. Three cases showed down-regulation of CD5 in the CD8+ population. We found also that CD19 B cells and CD4/CD8 ratio were significantly decreased in all patients with acute infectious mononucleosis. Conclusion: The data in the present study show that acute infectious mononucleosis is characterized by an activated CD8+ T-cell population with antigenic aberrancy (down-regulation) of CD7 and occasionally of CD5, in addition to a decrease in B-cells and CD4/CD8 ratio. There is specific flow cytometric constellation which makes possible for the patients to be differentiated by infectious mononucleosis and other lymphocytosis.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, flow cytometric analysis

INTRODUCTION:

Infectious mononucleosis is a acute infectious disease, caused by Epstein-Barr virus (EBV) that belongs to the Herpesviridae. It is mostly common among the teenagers and young people. The main mechanism of infection is the droplet one, through an infected saliva. Therefore, the disease is also known as "kissing disease". EBV can also be transferred through blood transfusion, blood products and contact-consumer way, through objects contaminated with infected saliva. The secondary attack rates of infectious mononucleosis are low (about 10%). Serologic researches proved that 90% of the people in Europe had contact with the virus and its healthy carriers. In some geographic areas the infection with the virus is connected with a number of malignant diseases such as nasopharyngeal carcinoma, Burkitt lymphoma, Hodgkin's lymphoma and other lymphoproliferative disorders.

The virus penetrates through the epithelium of the oropharynx. It replicates in the oropharyngeal epithelium cells and B-lymphocytes. EBV adheres to B-lymphocytes, through CD21-their antigen provokes their transformation and proliferation. In the course of infection, in the peripheral blood there appear a large number of atypical lymphocytes resulting from the polyclonal activation of cytotoxic-suppressor CD8 cells. They limit the excessive transformation and proliferation of B-cells. In the event of inefficacious T-cell immune response, one can develop persistent infection and uncontrolled B-cell proliferation that is in the basis of the EBV oncogenic potential. The virus possesses a number of antigens against which in the course of immunogenesis antibodies are formed: early antigen (EA), virus capsid antigen (VCA), nuclear antigen (NA).

Clinically, the infectious mononucleosis is characterised with high temperature, flue, lymphadenopathy, frequently hepatosplenomegaly. The process is observed and registered when there are data about active EBV infection for more than 6 months.

The disease diagnosis is complex:

Clinical and epidemiological - predominantly young patients, most often male, during cold months of the year,

Flow Cytometric Investigation of CD40–CD40 Ligand System in Preeclampsia and Normal Pregnancy

Tzvetan Hristoforov Lukanov, MD, PhD,
Svetla Ivanova Bojinova, MD, PhD,
Vanya Slavcheva Popova, MD, Alkan Levha Emin, MD,
Galina Lubomirova Veleva, MD,
Svetla Penkova Gecheva, MD, and
Emiliana Ilieva Konova, MD, PhD

Our aim was to investigate the CD40-CD40 ligand system in preeclamptic women. We also studied CD62P and platelet–monocyte aggregates, which have been closely linked to the CD40–CD40L system. Platelet expression of CD40L and CD62P and expression of CD40 on monocytes and platelet–monocyte aggregates were determined by flow cytometry in whole blood from 23 preeclamptic women, 23 normotensive pregnant women, and 23 nonpregnant women. The preeclamptic women showed a significant increase in CD40L and CD62P on platelets and in CD40 on monocytes when compared with normotensive pregnant women

and nonpregnant women (all $P < .001$). There was a significant increase in platelet–monocyte aggregates in preeclamptic women ($P < .001$) and normotensive pregnant women ($P = .003$) compared with nonpregnant women. Preeclampsia is associated with activation of the CD40–CD40L system. The activation of this system may contribute to the development or maintenance of the proinflammatory and prothrombotic milieu found in preeclampsia.

Keywords: preeclampsia; CD40; CD40L; platelet–monocyte aggregates

UNUSUAL CLINICAL PRESENTATION OF RELAPSE IN PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Vanya Slavcheva¹, Kalina Ignatova², Stanislava Panayotova¹, Nikolai Tzvetkov¹, Vasil Todorov³

1) Clinic of Hematology, University hospital, Pleven, Bulgaria.

2) National Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia, Bulgaria.

3) Clinic of Nephrology, University hospital, Pleven, Bulgaria.

SUMMARY:

Acute lymphoblastic leukemia is a disease, which is more common in children. We report a clinical case of a patient aged 25. Thirty-two months before his last admission in Hematology clinic, acute pre-B lymphoblastic leukemia had been diagnosed and treated till March 2012.

In September 2013 after bone marrow aspiration, flow cytometric analysis, trepan biopsy and biopsy of the kidney had been carried out, the patient was diagnosed with first late relapse, involving bone marrow and kidney. A second remission was achieved using Berlin- Frankfurt- Munster chemotherapy [BFM] and allogenic stem cell transplantation was performed.

Key words: leukemia, relapse, polycythemia, kidney,

INTRODUCTION:

Acute lymphoblastic leukemia [ALL] is a malignant hematological disease characterized by abnormal proliferation, accumulation and tissue infiltration of immature lymphocytes [1, 2, 3]. It is more common with children aged 2 to 5, but it has bimodal distribution with second peak in patients about 50 years of age [1]. The prognosis of disease depends on a number of factors, some of which are the length of first remission and site of relapse [4]. The greater part of the cases of relapse are manifested by isolated bone marrow involvement or in combination with the involvement of the central nervous system and/ or testicles and much rarely involving other extramedullary sites [5, 6].

Case Report:

We present a case of a 25- year- old man treated in University Hospital, Pleven from May 2009 till March 2012 for pre - B- ALL with testicle involvement, proved through a complex of laboratory tests including: bone marrow biopsy, flow cytometric and cytogenetic analysis of the bone marrow. Induction, consolidation and re- induction courses according BFM- protocol have been carried out. The complete remission was reported after prophylactic radiotherapy of the central nervous system in dosage 24 Gray.

In August 2013 the patient was admitted to emergency department on account of headache, joint and mus-

cle pains. On admission he denied fever and weight loss. He reported having had several episodes of arterial blood pressure of 180/100 mmHg, treated with Chlophadon and Enalapril on an outpatient basis. Physical examination did not reveal enlargement of lymph nodes or pathological changes in respiratory, digestive tract and central nervous system. No bleeding involving mucous membranes or skin was found. His blood pressure was 160/110 mmHg, the heart rate was 72 bpm and the results from complete and differential blood counts were normal. He was admitted to the Department of Nephrology because of increased levels of urea (20 mmol/l) and creatinine (460 μ mol/l), with a diagnosis of nonoliguric acute renal failure. Abdominal ultrasound revealed enlarged kidneys 190/90mm, parenchyma 32mm, preserved drainage. No enlarged paraortic and parailiac lymph nodes were visualized. Kidney biopsy with cytological and immunofluorescence tests were performed, which showed massive lymphoid infiltrates in the kidney.

In September 2013 the patient was admitted to the Clinic of Hematology in the University Hospital in Pleven. The results from the laboratory tests ordered were as follows: WBC- 5.5 G/l, RBC- 6.94T/l, Hb- 203g/l, Hct- 0.551, MCV-79fl, MCH- 92.2pg, MCHC-368, Plt- 168G/l, differential counting- St - 0.275G/l, Sg-4.67G/l, Mo- 0.11G/l, Ly- 0.44G/l; Urea- 12.01mmol/l, creatinine- 294.78 μ mol/l. Because of the high levels of hemoglobin and haematocrit, trephine biopsy with immunohistochemistry of bone marrow were performed that showed a marked erythroid hyperplasia. The presence of a small number of large lymphoid cells, positive for CD 20, CD 34 and a considerable number of Tdt positive cells, makes flow cytometric analysis obligatory in order to make the presence of relapse of pre- B- ALL more precise. Molecular analysis of bone marrow was made and the result was: RT -PCR t (9:22) / M-BCR -ABL (π 210):-/ negative. t (9:22) / m-BCR -ABL (π 190):-/ negative. JAK 2 V617F RFLP: -/- negative. JAK 2 V617F allele specific/-/ negative.

Flow cytometric analysis of the bone marrow revealed the following results: blast cells - 20%: low FCS/ SSC phenotype: CD45+ low, CD 19+ , CyCD79a + , nuTdT + , CD10+, CD22+, CD38+, CD81+, CD34-,

Original Articles

CORRELATION BETWEEN DEPRESSION AND ANXIETY AND THE LEVEL OF VITAMIN B₁₂ IN PATIENTS WITH DEPRESSION AND ANXIETY AND HEALTHY CONTROLS

Aleksandar A. Todorov,
Petranka G. Chumpalova-
Tumbeva,
Maya Y. Stoimenova-Popova,
Vanya S. Popova¹,
Doroteya K. Todorieva-
Todorova¹,
Nikolai T. Tzvetkov¹,
Ivailo G. Hristov¹,
Georgi K. Georgiev,
Valentin I. Valtchev²,
Niya A. Krasteva³,
Ralitza G. Ilieva⁴,
Emiliya M. Dimitrova,
Ljudmil Z. Tumbev,
Adelaida L. Ruseva⁵

*Department of Psychiatry and Medical
Psychology,*

Medical University – Pleven

¹*Department of Nephrology,
Haematology and Gastroenterology,
Medical University – Pleven*

²*Department of Physiology,
National Sports Academy – Sofia*

³*Department of Children's Diseases,
Medical University – Pleven*

⁴*Hematology Clinic,
University Hospital – Pleven*

⁵*Department of Immunology,
Allergology and Clinical Laboratory,
Medical University – Pleven,*

Corresponding Author:

Aleksandar A. Todorov
Department of Psychiatry and Medical
Psychology,
Medical University – Pleven
113, Storgozia,
Pleven, 5800
Bulgaria
e-mail: alex_9020@abv.bg

Received: December 22, 2017

Revision received: February 6, 2018

Accepted: February 27, 2018

Summary

Affective disorders, including depression, are of great social importance and lead to serious everyday life infringement and disability. Affective disorders are one of the main causes of suicide causes. Anxiety disorders represent a variety of psychic disorders that often lead to disability. Anxiety and depression syndromes together are often seen in patients. Vitamin B₁₂ (cobalamin) is the only vitamin containing cobalt. Our aim was to investigate, evaluate and compare depression and increased anxiety and serum Vitamin B₁₂ level in patients with depression, in patients with Vitamin B₁₂ deficiency anemia and healthy controls. We investigated 74 subjects – 38 patients and 36 healthy controls. Serum Vitamin B₁₂ level was measured in all participants. It is assumed that normal ranges of Vitamin B₁₂ level vary. The most recently accepted ones are 200 to 900 pg/ml. In cases of levels below 200 pg/ml, a therapy with vitamin B₁₂ should be applied. On the other hand, the level necessary for normal biochemical processes is higher – 250 pg/ml. In our study, serum Vitamin B₁₂ level in more than 50% of patients with depression/anxiety was below 200 pg/ml, and in more than 60% of these patients it was below 250 pg/ml.

Key words: depression, anxiety, B₁₂ deficiency anemia

Introduction

The terms “depression” and “anxiety” are often used nowadays. Their range of meaning varies a lot – starting from mild and trivial, to serious and life threatening.

Affective disorders, depression included, are diseases of great social importance that lead to serious everyday life infringement and disability. The lifetime prevalence of depression is 5-7% in nosological epidemiology with no age limits [1, 2]. The onset is in younger age, and in 33% of the patients it is chronic [3]. Important disease features are high suicidal risk and social functioning disturbance. Somatic diseases are often accompanied by depression symptoms. As far as sickness and disability are concerned, depression represents about 11% [3]. According to the World Health Organization (WHO) data, in only a few years depression will take second place as a cause for disability and a leading place in countries with high life standards, and will account for a great economic and social capital loss in every society [1-6].

A REVIEW OF RESULTS FROM CLINICAL TRIALS BASED ON CO-VARIANTS OF THE R-CHOP REGIMEN IN UNTREATED PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Vanya S. Popova

*Clinic of Hematology,
Dr. Georgi Stranski University
Hospital - Pleven*

Summary

Since 2000, new drugs for treating lymphoproliferative diseases have been introduced in haematology, and their initial indications have been gradually expanded. Some of the so-called „target molecules“ have shown good efficacy when treating some malignant non-Hodgkin lymphomas. The possibility of achieving therapeutic disease control in some indolent non-Hodgkin lymphomas using drugs with a different mechanism of action from that of cytostatics has logically raised the question of a change in therapeutic management in other lymphoproliferative diseases. Since 2010, clinical trials have been initiated with untreated patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma - diffuse large B-cell lymphoma as the primary target. The key aim of most clinical trials has been to compare the efficacy of the so-called „gold standard“ - rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin, prednisolone (R- CHOP) versus its derivatives. The review discusses the results of completed clinical trials published on the Internet. These trials covered covariants of the R- CHOP regimen used as first-line treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. The review also includes drugs registered in Bulgaria for the last ten years but with a different clinical indication at present. The results of five clinical trials in which obinotuzumab, venetoclax, lenalidomide, bortezomib, and ibrutinib were used are presented.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, covariants, first-line

Възрастта като прогностичен фактор при нелекувани пациенти с В- хронична лимфоцитна левкемия

Славчева В¹, Насева Е², Герчева Л³

Клиника по хематология- УМБАЛ, Плевен¹

Факултет Обществено здраве „ Проф. Ц. Воденичаров“ МУ- София²

Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, София³

Age as a prognostic factor in naïve B- chronic lymphocytic leukemia patients

Slavcheva V¹, Naseva E², Gercheva L³

Hematology clinic –UMHAT, Pleven¹

Faculty of Public Health, “ Prof. Tzekomir Vodenitcharov ”, Medical University, Sofia²

Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia³

Въведение

Хроничната лимфоцитна левкемия (CLL) е една от най-честите левкемии при възрастни, характеризираща се с променлив клиничен ход и нарастваща честота с напредване на възрастта. През последните години бяха предложени различни модели за стратификация на риска и дефиниране на прогнозата за новодиагностицираните пациенти. Възрастта на пациента е един от факторите, включен в прогностичните модели. Целта на нашето изследване беше да се проучи значението на демографския фактор възраст и влиянието му върху времето до започване на първото лечение (TTFT) при нелекувани пациенти с В-CLL. В проучването бяха включени 97 нелекувани пациенти с В-CLL проследени за тригодишен период. Използвани бяха документален метод, флоуцитометричен анализ на периферната кръв и стадиращи процедури. За сравняване на TTFT в различните възрастови групи беше използван Logrank тест (Kaplan-Meier). Определената от нас средната възраст на новодиагностицираните пациенти с В-CLL беше 67 години. В зависимост от възрастта пациентите бяха разделени на четири възрастови групи, както следва: 57-67 години, 68-78 години, под 57 години и над 78 години. Не беше установено статистически значима разлика във времето до първо лечение в различни възрастови групи ($p = 0,915$).

Ключови думи: възраст, хронична лимфоцитна левкемия, прогноза

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common leukemias in adults, characterized by a variable clinical course and an increasing incidence with age. In recent years, various models for risk stratification and definition of prognosis have been proposed for newly diagnosed patients. The patient's age is one of the factors included in most prognostic models. The objective of the our study was to investigate the demographic index age and its importance as a factor related to the time to initiation of first treatment (TTFT) in treatment naïve B -CLL patients. 97 untreated B-CLL patients were included for a three – year period. Documentary method, flow cytometric analysis of the peripheral blood and staging imaging procedures were used. The Logrank test (Kaplan- Meier) was used to compare TTFT in different age groups. The mean age of newly diagnosed patients with B-

ХРОМОЗОМНИ АБЕРАЦИИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА БОЛНИ В РАЗЛИЧНИ СТАДИИ НА Ph⁺ ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

С. Ангелова², А. Антонов¹, М. Симеонова², К. Добрев¹, Н. Цветков¹,
В. Славчева¹ и Б. Цветков¹

¹Клиника по хематология – "МБАЛ – Плевен"

²Медико-генетична диагностична лаборатория – "МБАЛ – Плевен"

Резюме. Ние съобщаваме за 43-ма болни с Ph⁺ ХМЛ, лекувани със стандартни химиотерапевтици и проследявани не по-малко от 4 години в Хематологичната клиника при МБАЛ – Плевен. Пациентите са подразделени в две възрастови групи: под и над 60 години. От болните в хроничен стадий на Ph⁺ ХМЛ под 60-годишна възраст 50% доживяват до 36 месеца, а от болните над 60 години – 50% доживяват само до 30 месеца. Пациентите в хроничен стадий на Ph⁺ ХМЛ, под 60-годишна възраст, имащи t(9; 22)(q34;q11) като единствена аномалия в кариотипа, преживяват средно 42 месеца, а пациентите с допълнителни хромозомни аберации от същата група преживяват средно 25.3 месеца. Болните в акцелеративен и бластен стадий на Ph⁺ ХМЛ с допълнителни хромозомни аномалии в кариотипа имат три пъти по-малка средна преживяемост (2.9 месеца) в сравнение с тази при болните от същата група, но без допълнителни хромозомни аномалии.

S. Angelova, A. Antonov, M. Simeonova, K. Dobrev, N. Tsvetkov, V. Slavcheva and B. Tsvetkov.
CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND SURVIVAL OF PATIENTS IN DIFFERENT STAGES OF CML

Summary. We report for 43 patients with Ph⁺CML, treated and followed up for not less than 4 years in a hematological clinic at High Medical School – Pleven. The patients are subdivided into two age groups: under and over 60-year-old. From the patients in chronic stage of Ph⁺CML, under 60-year-old, 50% survive only up to 30 months and from the patients over 60 years – 50% survive only up to 30 months. The patients in chronic stage of Ph⁺CML, under 60-year-old, having t(9;22)(q34;q11) as an only anomaly in the karyotype, survive 42 months on average, and the patients with extra chromosomal aberrations from the same group survive 25.3 months on average. The patients in an accelerative and blastic stage of Ph⁺CML with extra chromosomal anomalies in the karyotype have three times below the average survival (2.9 months) in comparison to that, where the patients are from the same group, but without extra chromosomal anomalies.

Key words: chromosome aberrations; leukemia, myeloid, chronic/genetics; blast crisis/genetics (source: MeSH)

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА.

I ЧАСТ. ЧЕСТОТА НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА

К. Ковачева¹, А. Антонов², П. Иванов³, Н. Цветков², Р. Комса-Пенкова³, В. Славчева²,
Л. Богданов², И. Христов², А. Каменова³ и И. Иванов³

¹Секция „Медицинска генетика“, ²Клиника по хематология, ³Секция „Биохимия“

УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA.

PART I. PREVALENCE OF GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA

K. Kovacheva¹, A. Antonov², P. Ivanov³, N. Tsvetkov², R. Komsa-Penkova³, V. Slavcheva²,
L. Bogdanov², I. Hristov², A. Kamenova³ and I. Ivanov³

¹Section of Medical Genetics, ²Clinic of Hematology, ³Section of Biochemistry

University Hospital, MU – Pleven

Резюме. Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). С цел да оценим значението на наследствената тромбophilia (НТ) за повишаване на риска от тромбози проспективно проучихме честотата на носителство на генетични дефекти при 20 пациенти с ЕТ и 22-ма – с ПВ. Честотата на отделните маркери в изследваната група (42-ма пациенти) и при контролите (112-ма здрави индивиди) беше: за фактор V Leiden – 4.8 и 6.2%, за мутация в протромбиновия ген – PR G20210A – 9.5 и 2.7%, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T – 19% и 11.6%, и полиморфизъм – алел PIA2 в гена на тромбоцитния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – PIA2/GPIIIa – 28.6 и 13.4%. PR показва особено висока честота както в подгрупата на пациенти с ЕТ (20%; $p = 0.009$; OR – 9.08), така и при тези от тях, които са с тромботични прояви (ТП) (18.2%, OR – 8.0), в сравнение с контролите (2.68%). Мутация MTHFR C677T беше установена при 25% от болните с ТП, като демонстрира асоциация с тромбози главно когато е в комбинация с PIA2/GPIIIa. Най-висока степен на асоциация с ТП показва PIA2/GPIIIa както в общата изследвана група (41.7%; $p = 0.004$; OR – 4.62), така и в частност особено за ПВ (46.2%; $p = 0.01$; OR – 5.54). Двойното носителство се срещаше с по-висока честота сред пациенти с ТП (15.3%, OR – 5.0 за ПВ; 27.3%, OR – 8.0 за ЕТ), в сравнение с контролите (4.5%). Данните като цяло показаха, че НТ се асоциира с тромбози ($p = 0.004$, OR – 4.17), честотата като носителството на поне един генетичен дефект беше 62.5% сред пациенти с ТП, в сравнение с 28.57% при контролите.

Ключови думи: наследствена тромбophilia, генетични дефекти за тромбophilia, тромбози, есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера

Summary. Thromboses (T) are the most serious complications in clinical course of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). To evaluate the role of inherited thrombophilia (IT) in determining the risk of thrombotic complications, we investigated the prevalence of genetic thrombophilic defects in a prospective study of 20 patients with ET and 22 patients with PV. The prevalence of examined markers in study group (42 patients) compared with controls (112 healthy individuals) was: for factor V Leiden – 4.8 and 6.2%, for prothrombin (PR) G20210A – 9.5 and 2.7%, for MTHFR C677T – 19 and 11.6% and for PIA2/GPIIIa – 28.6 and 13.4%. The mutation PR G20210A presented a higher prevalence in patients with ET (20%; $p = 0.009$; OR – 9.08) as well as in patients of ET who had T (18.2%, OR – 8.0), compared with controls (2.68%). The mutation MTHFR C677T

**ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ И РИСК
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕСЕНЦИАЛНА
ТРОМБОЦИТЕМИЯ И ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА
II ЧАСТ. ПРИНОС НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ДЕФЕКТИ ЗА ТРОМБОФИЛИЯ КЪМ РИСКА
ОТ ТРОМБОТИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ**

**А. Антонов¹, К. Ковачева², П. Иванов³, Н. Цветков¹, Р. Комса-Пенкова³, В. Славчева¹,
Л. Богданов¹, И. Христов¹, А. Каменова³ и И. Иванов³**

¹Клиника по хематология, ²Секция „Медицинска генетика“, ³Секция „Биохимия“
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен

**GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS AND RISK OF THROMBOTIC
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA
AND POLYCYTHEMIA VERA**

**PART II. CONTRIBUTION OF THE GENETIC THROMBOPHILIC DEFECTS
TO THE THROMBOTIC RISK**

**A. Antonov¹, K. Kovacheva², P. Ivanov³, N. Tsvetkov¹, R. Komsa-Penkova³, V. Slavcheva¹,
L. Bogdanov¹, I. Hristov¹, A. Kamenova³ and I. Ivanov³**

¹Clinic of Hematology, ²Section of Medical Genetics, ³Section of Biochemistry
University Hospital, MU – Pleven

Резюме. Тромбозите са едни от най-сериозните усложнения в клиничното протичане на есенциалната тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ). За да оценим значението на наследствената тромбофилия (НТ) за повишаване на тромботичния риск, проспективно изследвахме честотата на носителство на генетични дефекти при 42-ма пациенти с ЕТ и ПВ и различни клинични прояви и усложнения. Изследваните генетични маркери бяха: фактор V Leiden, мутация в протромбиновия ген – PR G20210A, мутация в гена на ензима метилентетрахидрофолат редуктаза – MTHFR C677T, и полиморфизъм – алел PIA2 в гена на тромбоцитния гликопротеинов рецептор IIb/IIIa – PIA2/GPIIIa. PR показва висока честота сред пациенти с ЕТ (20%), от тях 50% имаха тромботични прояви (ТП). Мутацията MTHFR C677T демонстрира асоциация с тромбози главно в комбинация с PIA2/GPIIIa. Честотата на ТП сред носителите на MTHFR C677T е 75%, в сравнение с 41% при неносителите (OR – 4.33). Носителството на PIA2/GPIIIa е 6 пъти по-често при пациентите с ТП, в сравнение с асимптомни (p – 0.06; OR – 5.71). Като цяло то е свързано със 7 пъти по-висок риск от тромбози (p – 0.04; OR – 7.22), особено изразен при ПВ (OR – 8.40). Двойното носителство се среща с по-висока честота сред пациентите с ТП (20.8%, OR – 4.47), отколкото при асимптомните пациенти (5.6%) и е свързано с до 7 пъти по-висок риск от развитие на тромбози (83% от тях имат ТП срещу 41% при пациентите неносители на дефекти; OR – 7.22), особено при ЕТ. Данните като цяло показваха, че НТ се асоциира с тромбози (p – 0.004 OR – 4.17), като наличието на поне един генетичен дефект е свързано с около 4 пъти по-висок риск от тромбози при пациенти носители (75%, p – 0.05, OR – 4.33), в сравнение с неносителите (41%).

Ключови думи: наследствена тромбофилия, генетични дефекти за тромбофилия, тромбози, есенциална тромбоцитемия, полицитемия вера

Клиничен случай на дете с атаксия-телеангиектазия

Ц. Луканов¹, В. Негкова², С. Гечева¹, Г. Велева¹, В. Славчева³

¹ МДЛ по имунология, УМБАЛ - Плевен

² Клиника по детски болести, УМБАЛ - Плевен

³ Клиника по хематология, УМБАЛ - Плевен

Ключови думи: атаксия, телеангиектазия, имунен дефицит, ATM ген

ВЪВЕДЕНИЕ

Първият клиничен случай на Атаксия-телеангиектазия (А-Т) е описан от Sullaba и Henner през 1926 г. Те наблюдават прогресивна хореатетоза и конюнктивални телеангиектазии в трима от членовете на едно семейство. 15 години по-късно, през 1941 г., Louis-Bar описва случай на белгийско дете с прогресираща церебеларна атаксия и кожни телеангиектазии. По-късно синдрома приема името Louis-Bar. Клиничното описание на заболяването е направено през 1957 г. от E. Boder.

А-Т е рядко заболяване унаследяващо се по автосомно-рецесивен път с характерни клинични особености: прогресираща малкомозъчна атаксия, очевидна апраксия, хореатетоза, телеангиектазии, честы инфекции, имунен дефицит и повишен риск от развитие на малигнени заболявания, особено левкемия и лимфом [12].

Честотата на заболяемост е от 1:40 000 до 1:100 000 живородени, варираща при различните етнически групи [12].

Началните симптоми на атаксията се проявяват най-често в периода от 9 месечна до 1 годишна възраст, рядко след 3 г., като резултат от намаляване на броя на клетките на Пуркиние и зърнестите клетки в малкия мозък. Телеангиектазията по булбарните конюнктиви и в последствие върху кожата се проявява във възрастта между 4 и 8 години. С израстването на пациентите се появява допълнителна неврологична симптоматика, включваща: атактична походка, очевидна апраксия, дисартрия, екстрапиримидна симптоматика с прояви на дистония и хореатетоза [5] (фиг. 1).

Клетъчен и хуморален имунен дефицит при А-Т, клинично се проявява с рецидивиращи синопулмонални инфекции, протичащи протрахирано със склонност към хронифициране [12].

В хода на заболяването от страна на ендокринната система се наблюдава тестикларна и овариална хипоплазия, обуславяща забавеното развитие на вторичните полови белези, както и нарушен глюкозен толеранс. Характерен е висок процент на предиспозиция на тези пациенти към малигнени заболявания, като лимфому, левкемии и епително-клетъчни карциноми.

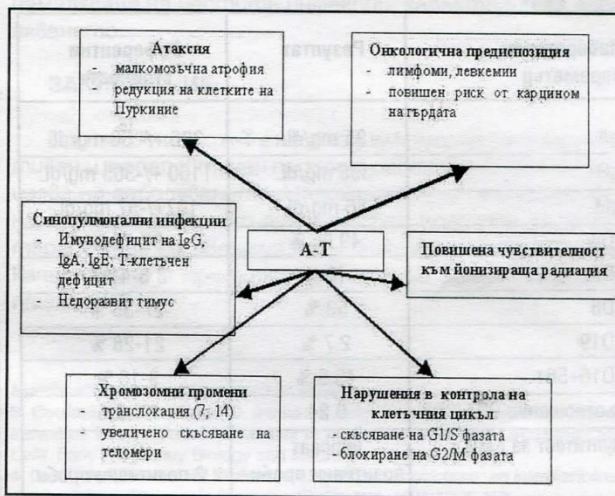
Пациентите с А-Т са изключително чувствителни на йонизираща радиация, съответстващо на абнормална генетична рекомбинация и репарация на ДНК [7].

Характерна лабораторна констелация за болни с А-Т е:

- висок серумен алфа-фетопропротеин - над 10 ng/ml, при повече от 90% от пациентите [12];

- селективен IgA дефицит при 40% от пациентите, както и намалени до липсващи серумни имуноглобулини от клас IgE и IgG2 [4, 12];
- периферна лимфопения с Т-лимфоцитна недостатъчност при 30% от болните, задълбочаваща се с напредване на възрастта;
- хромозомна транслокация (7, 14) в 5 до 15 % от периферните клетки със слаби места 14q11, 14q32, 7q35, 1p14, 2p11 и 2q11 - могат да бъдат засегнати гените за Т-клетъчния рецептор и гените за имуноглобулини [16].

ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated)-гена е единственият познат ген, асоцииран с А-Т [2]. Той е локализиран в хромозома 11q22-23 и кодира синтезата на голям фосфопропротеин, участващ в контрола на клетъчния цикъл, интрацелуларния протеинов транспорт, поддържане на дължината на теломера и репарацията на ДНК [12, 15, 19]. Описани са повече от 270 уникални мутации, голям процент от които са делеции или сплайс-свързани (43%), водещи до сплайсинг аномалии. Повечето пациенти са хетерозиготи по отношение на носителството. Честотата на хетерозиготното носителство на мутантен алел в човешката популация е от 1.4 до 2% [8]. Родителите на засегнатите деца са задължителни носители на мутация в ATM-гена. ATM хетерозиготите (носители) имат четири пъти по-висок риск от развитие на рак, (най-често на гърдата), болести на сърдечно-съдовата система и диабет [8, 11].



Фиг. 1. Атаксия-телеангиектазия (А-Т) - главни характеристики.

Clinical case of acute myeloblastic leukemia with t(8;21)(q22;q22) in a patient with Klinefelter's syndrome

Vanya Slavcheva,¹ Tzvetan Lukanov,²

Gueorgui Balatsenko,³

Svetlana Angelova,³ Antonio Antonov,¹

Lachezar Bogdanov,¹ Nikolay Tsvetkov¹

¹Hematology clinic, University Hospital, Pleven, Bulgaria;

²Flow cytometric laboratory, University Hospital, Pleven, Bulgaria;

³Laboratory of cytogenetic and molecular biology, National Hospital of Hematological Disease, Sofia, Bulgaria

Abstract

Klinefelter's syndrome is characterized by abnormal karyotype 47, XXY and a phenotype associated with hypogonadism and gynecomastia. Often the disease can be diagnosed accidentally, when carrying out cytogenetic analysis in cases of a malignant blood disease. We present the clinical case of a patient diagnosed with acute myelomonoblastic leukemia-M4 Eo (AML-M4), where by means of classic cytogenetics a karyotype was found corresponding to Klinefelter's syndrome. Three induction courses of polychemotherapy were made, which led to remission of the disease, documented both flowcytometrically and cytogenetically.

Introduction

Klinefelter's syndrome was first described in 1942 as an endocrine disorder characterized by

phoma and one was with acute myeloblastic leukemia. The fact that a cytogenetic analysis is routinely carried out in patients with leukemia and lymphoma by means of which constitutional abnormalities of the karyotype may be detected and should not be related with a connection between Klinefelter's syndrome and malignant hematologic diseases.⁶ According to one retrospective study in Denmark in 696 patients with Klinefelter's syndrome not a single case of leukemia or lymphoma was established.⁷

Clinical Presentation

KEK- 34-year-old man diagnosed with acute myelomonoblastic leukemia (AML-M4), determined for the first time during his stay in the clinic in July 2006, when he entered with complaints of weakness, fatigue at normal physical exercise and fever to 38°C. The physical examination did not show any pathological abnormalities. The conducted laboratory tests – complete blood count and differential count showed: Hb 76.0 g/dL, RBC $2.2 \times 10^{12}/L$, PLT $46 \times 10^9/L$, WBC $3.5 \times 10^9/L$, band 2%, segmented neutrophils 3%, eosinophils 1%, lymphocytes 76%, monoblasts 18%. The flow cytometric

Correspondence: Vanya Slavcheva, Hematology clinic, University hospital 8 A G. Kochev, blv Pleven 5800, Bulgaria. E-mail: slavcheva@abv.bg

Key words: genetics, Klinefelter's syndrome, leukemia, remission.

Received for publication: 1 December 2010.

Accepted for publication: 17 December 2010.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License (by-nc 3.0).

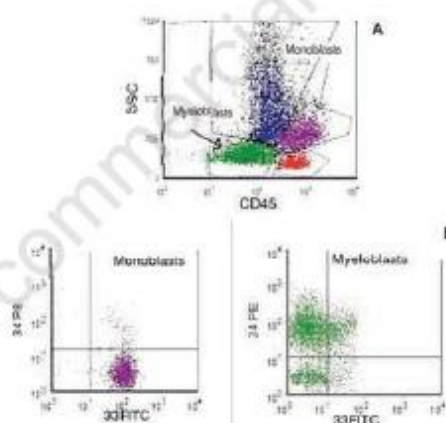
©Copyright V. Slavcheva et al., 2010

Licensee PAGEPress, Italy

Hematology Reports 2010; 2:e11

doi:10.4081/hr.2010.e11

analysis of bone marrow during diagnostication showed: myeloblasts expressing: CD13, CD33, CD34, CD117 and monoblasts with immuno-phenotype CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD33, CD64, HLA-DR. Conclusion: the described flow cytometric finding is characteristic of AML-M4 (Figure 1). Cytogenetic analysis was performed of 18 metaphase plates of bone marrow which showed: 46, XX,(7)-



Case Report

TWO CLINICAL CASES OF SECONDARY NEOPLASIA AFTER REMISSION OF HODGKIN'S DISEASE

Vanya S. Popova

*Clinic of Hematology
Georgi Stranski University Hospital – Pleven*

Corresponding Author:

Vanya S. Popova
Clinic of Hematology,
University hospital,
Medical University - Pleven,
8A, G. Kochev blvd.
Pleven, 5800,
Bulgaria
e-mail: slavcheva_v@yahoo.com

Received: December 01, 2021

Revision received: December 18, 2021

Accepted:

Summary

Hodgkin's disease is one of the most common lymphomas in young people. In such cases, long-lasting hematological remissions are achievable using therapeutic regimens, including combined radiotherapy and chemotherapy. This publication aims to present clinical cases from our practice in patients with Hodgkin's disease in whom the occurrence of second neoplasia is probably causally related to the treatment of Hodgkin's lymphoma. We present two clinical cases of women with established secondary neoplasia (breast carcinoma, diffuse large B cell lymphoma) 20 years after treatment for Hodgkin's disease had been completed. The probability of developing another neoplastic disease, leading to increased mortality in these patients, requires updating the recommendations for secondary prevention in oncology.

Keywords: Hodgkin's disease, secondary tumors, radiotherapy

NOVANTRONE® ПРИ ОСТРИ ЛЕВКЕМИИ И МАЛИГНЕНИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

Б. ЦВЕТКОВ, Н. ЦВЕТКОВ, КР. ДОБРЕВ, А. АНТОНОВ, В. СЛАВЧЕВА
КЛИНИКА ПО ХЕМАТОЛОГИЯ, ВИСШ МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ, ПЛЕВЕН

Novantrone е синтетичен антрацендион, за който експериментално е установено, че е неспецифичен по отношение на клетъчния цикъл. Той се свързва с ДНК независимо от фазата на клетъчното деление и от наличието или отсъствието на активен метаболизъм. По отношение на хематологичните заболявания най-добре е проучен ефектът му при лечение на остри левкемии и малигнени неходжкинови лимфоми.

Цел на нашата работа е да проучим терапевтичния ефект на Novantrone при болни с остра миелобластна левкемия (ОМЛ) и малигнени неходжкинови лимфоми (НХЛ) като монотерапия и в комбинация с други цитостатици.

ТИПИЧНИ И АТИПИЧНИ ХРОМОЗОМНИ АБЕРАЦИИ ПРИ БОЛНИ
С РАЗЛИЧНИ ПОДТИПОВЕ НА AML

Св. Ангелова, А. Антонов, Хр. Андреева, В. Славчева, Н. Цветков,
М. Симеонова, Кр. Добрев и Б. Цветков

Висш медицински институт - Плевен

S. Angelova, A. Antonov, C. Andreeva, V. Slavcheva, N. Tzvetkov, M. Simeonova, K. Dobrev and B. Tzvetkov. TYPICAL AND ATYPICAL CHROMOSOME ABERRATIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT AML SUBTYPES

Summary. Successful cytogenetic investigations of 47 AML adult patients, divided in two groups of age (under and above 60 years) have been carried out for a period of 8 years in Medical Genetics Department at University of Medicine - Pleven. Numerical, structural and complex chromosome aberrations have been found out in 27 of them. In the group under 60 years of age chromosome aberrations have been determined in 80% of the patients (men/women ratio 1:1) and, in the group above 60 years of age - only in 32% of them (men/women ratio 2:1). Chromosome aberrations existed in 46.1% (6 out of 13) of the AML-M1 patients and half of them are typical for AML-M4 with corresponding immunophenotype. There is a correspondence between the typical chromosome aberrations, morphology and immunophenotype in AML-M2 patients. Typical t(15; 17) that disappears in clinical remission has been found out in 100% of AML-M3 patients in the initial investigations. Cytogenetic abnormalities have been determined in 44.5% (4 out of 9) of the AML-M4 patients, but only in one of them it was typical for M4 subtype. The high percentage of the chromosome aberrations is impressive despite the low number of AML-M5 patients.

Key words: leukemia, myelocytic, acute; chromosome aberrations

Цитогенетичните изследвания в онкохематологията заемат съществено място при изясняване на точната диагноза, прогнозата за преживяемост, ефекта от терапията и проследяването на хронично болните. По литературни данни [1, 2, 4, 6] около 50% от болните с AML имат хромозомни преустройства. По-голямата част от тях са типични и се свързват с определени подтипове на AML: t(15;17) - с M3-подтип, t(8;21) - с M2-подтип, t(inv (16) - с M4-подтип, и т.н. Значението на атипичните хромозомни аберации се проучва.

Целта на изследването беше търсене на съответствие между цитогенетичните находки, имунологичните маркери и морфологичните белези при болните с различни подтипове на AML.

КЛЕТЪЧЕН ЦИКЪЛ, ОНКОГЕНИ, ПРОТООНКОГЕНИ

В. Славчева*, А. Антонов* и К. Яблански**

* Хематологична клиника - ВМИ - Плевен

** Ревмокардиологична клиника - ВМИ - Плевен

Резюме. На базата на редица проучвания в областта на цитогенетичния анализ, молекулярната биология и използването на полимеразната верижна реакция (PCR), вниманието бе съсредоточено върху участието на вирусни онкогени, протоонкогени и тумор-супресорни гени в различни етапи от клетъчния цикъл. Експресията на някои протоонкогени е необходимо условие за прехода от една фаза на клетъчния цикъл към друга. В резултат на амплификация, мутация или структурна алтерация, ангажиращи протоонкогените, се индуцира създаването на малигнен фенотип. Абнормалната експресия на гени и техните продукти води до нарушаване на клетъчния цикъл, клетъчната пролиферация и диференциация.

V. Slavcheva, A. Antonov and K. Iablanski. CELL CYCLE, ONKOGENES, PROTROONKOGENES

Summary. On the ground of many researches in the field of cytogenetic analysis, molecular biology and the use of polymerase chain reaction (PCR), the attention was focused on the participation of viral oncogenes, cellular protooncogenes and tumor suppressor genes in different stages of cell cycle. The expression of some protooncogenes is necessary for the transition from one phase of the cell cycle to another. As a result from amplification, mutation or structural alteration of oncogenes, the production of malignant phenotype is induced. Abnormal expression of genes and their products leads to disturbance of the cell cycle, cell proliferation and differentiation.

Key words: cytogenetics; oncogenes; proto-oncogenes; ligands; transduction, genetic.

ДИФЕРЕНЦИАЛНО- ДИАГНОСТИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ Т- КЛЕТЪЧЕНИ НЕХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ

В. Славчева, А. Антонов, Н. Цветков
Клиника по Хематология
Висш медицински институт - Плевен

PROBLEMS WITH THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF T- CELL NON- HODKIN'S LYMPHOMS

V. Slavcheva, A. Antonov, N. Zvetkov
Clinic of Haematology
Medical University, Pleven

ABSTRACT

T- cell lymphoms are a relatively small part of the group of non- Hodgkin lymphoms. With the aim of determining a therapeutic attitude it is often necessary to differentiate between T- cell chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease (2) and T- cell lymphom/ leukemia (1).

There are reports about the instructive value and the stimulating of the differential diagnosis by modern techniques such as molecular analysis (1) and flowcytometry of a sample of biopsy from a lymph node making in this way the therapeutic attitude towards patients with T- cell non- Hodgkin lymphomas more precise.

Key words: leukemia, lymphoma, Hodgkin

- рентгенография на малки стави на ръце и ходила: данни за периакуларна остеопороза
- ниво на ревматоиден фактор: в референтни граници

- имунофенотипизиране на периферна кръв и костен мозък: проведенят анализ показва конституция, характерна за лимфом с големи гранулирани лимфоцити /CD 2+, CD 3+, CD 8+, CD 16+, CD 57+/ (4). Така при описаният болен имунофенотипизирането ни позволи да ревизираме първоначалната диагноза.

При посоченият пациент № 2, от физикалния статус и проведените образни изследвания, съществуват данни за генерализирана лимфаденомегалия, хепатомегалия и менинголевкемия. От хемограма и лумбален пунктат- 51% от клетките бяха лимфоцити с морфологични белези на атипизъм.

Допълнително проведенят флуцитометричен анализ на периферна кръв и ликвор установи клон експресиращ антигенни маркери /CD3+, CD 4+, CD 5+, CD 45+/. Описаната конституция би могла да се установи при Т- пролимфоцитна левкемия (5).

АНТИМИКОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРА ЛЕВКЕМИЯ

В. Славчева, А. Антонов, Р. Велков*, Н. Цветков
Клиника по Хематология
*Микробиологична лаборатория
МБАЛ - Плевен

ANTIMYCOTIC PREVENTION AND THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

V. Slavcheva, A. Antonov, R. Velkov*, N. Tzvetkov
Clinic of Hematology
*Microbiology - Pleven

ABSTRACT

Heavy mycotic infection very often can be fatal for patients treated with immunosuppressive and antineoplastic therapy. Fluconazol /Diflukan/ is an acceptable and good antimycotic agent against Candida, Aspergillus and Fusarium and has a relative lack of toxicity /5/. Based on the data and recommendations accepted at the International Conference for treatment and prevention of severe candidous infection, which took place in Harbor in April 1995, we used fluconazol prevently on patients with acute leukemia in the period of neutropenia and on patients with symptoms of candida.

Key words: neutropenia, diflukan, candida

* увреден клетъчно-медиран имунитет
* продължителна неутропения

Фунгалните инфекции се изявяват като локална и десиминирана форма и могат да протекат остро или хронично /2/.

Клинична изява на микотичните инфекции при пациенти с остра левкемия /4/.

Клинични белези

неспецифични
фебрилитет, неповлияващ
се от антибиотици

в областта на главата и шията

лицеви болки едностранно
оток на лицето
проптоза
синусит
епистаксис
дисфония

Причинител

всяка гъба (най-често
десиминирана Candida
или Aspergillus)

-
Aspergillus
Fusarium
Mucoralli

-
Candida, Aspergillus

ХЕМАТОЛОГИЯ**ЛИМФОМИ СЪС СТОМАШНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ, В ПРАКТИКАТА НА ХЕМАТОЛОГИЧНА КЛИНИКА- ПЛЕВЕН**

В. Славчева¹, А. Антонов¹, А. Велкова², Н. Цветков¹, Т. Делийски³, Р. Стоянов³, Д. Методиев³

Клиника по Хематология¹ – МБАЛ- ЕАД, Плевен, Катедра социална медицина и здравеопазване² - ВМИ, Плевен, Онкохирургична клиника³ МБАЛ- ЕАД, Плевен

РЕЗЮМЕ

През последните години се възприеха промени по отношение на терапевтичното поведение и клиничко- топографските стадиращи системи (Ann Arbor и Musshoff), при болни с лимфоми със стомашна локализация (MALT, Large cell- B lymphoma).

Целта на проучването е сравняване преживяемостта на пациентите с диагноза лимфом със стомашна локализация, провели химиотерапия с предшествуваща стомашна резекция (Billroth I или Billroth II) спрямо групата болни провели самостоятелна химиотерапия.

Представени са резултатите от лечението на 20 болни с диагноза лимфом със стомашна локализация, от които 12 оперирани, и 8 неоперирани. Всички обхванати пациенти са провели химиотерапия. Диагнозата и стадирането са осъществени въз основа на фиброгастроскопия с биопсия, имунохистохимия, ендоскопска ултрасонография, ехография, компютърна томография. За определяне на едногодишната преживяемост е приложен метода на Kaplan- Meier, а резултатите са сравнени чрез Log Rank test.

Резултати: вероятността за преживяване на първата година след поставяне на диагнозата е $11,25 \pm 1,02$ месеца, за групата оперирани болни, и $11,29 \pm 0,66$ месеца за пациенти провели самостоятелна химиотерапия. Не се установиха съществени различия в преживяемостта на двете групи болни.

Ключови думи: лимфом, биопсия, преживяемост.

SUMMARY

In recent years, changes in the attitude towards the therapeutical behaviour and the clinic and topographical staging systems (Ann Arbor and Musshoff) with patients with lymphomas localized in the stomach (MALT, Large cell- B lymphoma), have been conceived.

The aim of study is to compare the survival ratio of the patients with the diagnosis of gastric lymphoma who have undergone chemotherapy after gastric resection (Billroth I or Billroth II) to the group of patients who have undergone chemotherapy only.

The results of the treatment of twenty patients with the diagnosis gastric lymphomas are presented of 12 have been operated and 8 have not. All the patients have undergone chemotherapy. The diagnosis and the staging have been carried out by means of fibrogastrosocopy with biopsy, immunohistochemistry, endoscopic ultrasonography, ultrasonography. To determine the survival ratio the Kaplan-Meier method is applied and the results are compared by Log-Rank test.

Results: probability during the first year after the diagnosis had been made is $11,25 \pm 1,02$ months for the patients who have undergone an operation, and $11,29 \pm 0,66$ months for patients who have undergone chemotherapy only. Significant difference in the survival ratio between the two groups have not been determined.

Key words: lymphoma, biopsy, survival.

ЕФЕКТ НА ИНТРАВЕНОЗЕН ИМУНОГЛОБУЛИН ВЪРХУ СЕРУМ НА ПАЦИЕНТИ С ИМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА – ФЛОУЦИТОМЕТРИЧЕН АНАЛИЗ

Ц. Луканов¹, В. Славчева², Г. Велева¹,
С. Гечева¹, Е. Конова¹

Резюме

Имунната тромбоцитопенична пурпура (ИТП) е автоимунно заболяване, което се характеризира с понижен брой на тромбоцити (Тр) в кръвта и нормален или увеличен брой на мегакариоцити в костния мозък. ИТП се причинява от антитромбоцитни автоантитела (аТрАм), които се свързват чрез своя Fab фрагмент към различни тромбоцитни антигени, най-често гликопротеините IIb-IIIa и Ib-IX, като подпомагат фагоцитозата на Тр.

Цел на проучването беше да се установи ефекта на интравенозен имуноглобулин (ИВИг) върху серум на пациенти с ИТП, съдържащ аТрАм.

Материали и методи: Нивото на аТрАм в серум от 24 пациенти с клинични и лабораторни данни за остра ИТП беше изследван с индиректен флоуцитометричен метод, преди и след инкубация с ИВИг.

Резултати: Нивата на аТрАм, изразени като процент флоуцитометрично положителни тромбоцити, бяха сигнификантно понижени в серумите на 17 (71%) от 24-те пациенти след инкубация с ИВИг.

Заклучение: Лечението на ИТП е фокусирано върху директното модулиране на хуморалния имуноен отговор. Когато тромбоцитният брой се понижава значително (обикновено < 20 000/μl) и е налице персистиращо кървене, прилагането на ИВИг е необходима терапия. Един от ранните терапевтични ефекти на ИВИг при автоимунните заболявания е неутрализиране на патогенни автоантитела чрез идиотипни и антиидиотипни антитела. Нашето проучване потвърждава този ефект на ИВИг.

Ключови думи: имунна тромбоцитопенична пурпура, флоуцитометрия, интравенозен имуноглобулин.

мо са насочени срещу гликопротеините (GP) IIb-IIIa и Ib-IX³.

Тромбоцитната функция обикновено е нормална или увеличена при пациенти с ИТП, като често времето на кървене е по-кратко от очакваното за степента на тромбоцитопенията⁴. При някои пациенти обаче се установява нарушена тромбоцитна функция. Антитела срещу GP IIb/IIIa и GP Ib/IX могат да причинят функционално тромбоцитно заболяване, неразлично от тромбастения на *Glanzmann* и синдрома на *Bernard-Soulier*^{1,4}. Описани са нарушения в агрегацията или потиснатата тромбоцитна адхезия към субендометелния матрикс под действието на аТрАм¹. От друга страна, свързването на автоантителата към някои гликопротеини, например GP VI, GP IV или CD9, може да е причина за патологично активиране или деструкция на Тр^{4,5}.

Независимо от общата патогенетична причина, някои клинични характеристики на ИТП са различни при деца и възрастни. Детската ИТП обикновено има остро начало и преминава спонтанно до 6 месеца, докато при възрастни началото е постепенно, често се установява при рутинни изследвания, но рядко преминава спонтанно и в по-голям процент хронифицира^{1,4}.

Клинично заболяването най-често се извървява само с пурпура, но при Тр по-малко от 10 000/μl може да се развият: менорагия, епистаксис, кървене от венците, гастроинтестинално кървене, хематурия и много рядко – интрацеребрална хеморагия^{1,4}.

Съгласно алгоритъма за диагноза и лечение на ИТП, създаден от Американското хематологично дружество⁶, интравенозен имуноглобулин (ИВИг) може да се прилага за лечение при:

1. Деца и възрастни:

– при тромбоцитен брой < 10 000/μl, независимо

Флоуцитометрично изследване на тромбоцити при пациенти с имунна тромбоцитопенична пурпура

Д-р Цветан Луканов, д.^{1,4}, д-р Ваня Славчева², д-р Галина Велева¹, доц. д-р Анжелика Велкова, д.³, доц. д-р Николай Цветков, д.², доц. д-р Емилияна Конова, д.⁴

¹Медико-диагностична лаборатория по Имунология, УМБАЛ - гр. Плевен, ²Клиника по Хематология, УМБАЛ - гр. Плевен

³Катедра Социална медицина, Медицински Университет - гр. Плевен, ⁴Център за репродуктивно здраве, Медицински Университет - гр. Плевен

Тромбоцитната функция обикновено е нормална или увеличена при пациенти с имунна тромбоцитопенична пурпура. Предполага се, че циркулиращите тромбоцити при такива болни имат увеличена хемостатична активност. С флоуцитометрична техника може да се измери експресията на тромбоцитни активационни рецепторни молекули, като нивото им е показател за степен на активност на тромбоцитите.

Цел

Целта на проучването е с приложението на моноклонални антитела и флоуцитометрична техника да се определи наличието на активирани циркулиращи тромбоцити при пациенти с имунна тромбоцитопенична пурпура, чрез измерване на повърхностната експресия на тромбоцитни гликопротеини.

Материали и методи

Извърши се флоуцитометрично изследване на цяла кръв от 30 пациенти с остра имунна тромбоцитопенична пурпура и 40 клинично здрави лица. Чрез директно двуцветно имунофлуоресцентно оцветяване се измери процентната и/или флуоресцентна експресия на тромбоцитните гликопротеини CD₆₁, CD_{41a}, CD_{62p}, CD₆₃ и CD₁₅₄.

Резултати

Сигнификантно повишена процентна и флуоресцентна експресия ($p < 0.05$) регистрирахме при болните с имунна тромбоцитопенична пурпура спрямо контролите за всички маркери - CD_{62p}, CD₆₃, CD₁₅₄. Статистически понижена флуоресцентна експресия установихме на тромбоцитно специфичните CD₆₁ (при осем от болните - $pz = 0.001$) и CD_{41a} (при пет от болните - $pz = 0.001$). Регистрирахме значима обратна корелация на процентната и флуоресцентна експресия на CD_{62p}, CD₆₃ и CD₁₅₄ спрямо тромбоцитния брой.

Заклучение

Установихме безспорни доказателства за наличие на циркулираща активирана субпопулация от тромбоцити при болните с имунна тромбоцитопенична пурпура. Специфич-

ният флоуцитометричен анализ на гликопротеиновата експресия може да помогне за идентифициране на специфични антитромбоцитни антитела.

Ключови думи: флоуцитометрия, имунна тромбоцитопенична пурпура, CD₆₁, CD_{41a}, CD_{62p}, CD₆₃, CD₁₅₄.

Имунната (идиопатична) тромбоцитопенична пурпура (ИТП) е автоимунно заболяване, което се характеризира с понижен брой тромбоцити (Тр) в кръвта и нормален до увеличен брой мегакариоцити в костния мозък^[1]. ИТП се причинява от антитромбоцитни автоантитела (аТрАт), които се свързват чрез своя Fab фрагмент към различни тромбоцитни антигени и подпомагат фагоцитозата на Тр^[2]. Патогенетичните аТрАт най-често са насочени срещу гликопротеините (GP) IIb/IIIa и Ib/IX^[3].

Тромбоцитната функция обикновено е нормална или увеличена при пациенти с ИТП, като често времето на кървене е по-кратко от очакваното за степента на тромбоцитопенията^[4]. При някои пациенти обаче, се установява нарушена тромбоцитна функция. Антитела срещу GP IIb/IIIa (CD₄₁/CD₆₁) и GP Ib/IX могат да причинят функционално тромбоцитно заболяване, неразлично от тромбастения на Glanzmann и синдрома на Bernard-Soulier^[1,4]. Описани са нарушения в агрегацията или подтисната тромбоцитна адхезия към субендотелния матрикс под действието на аТрАт^[1]. От друга страна, свързването на автоантителата към някои гликопротеини, например GP VI, GP IV или CD₉, може да е причина за патологично активиране или деструкция на Тр^[4,5].

Важно е да отбележим по-лекото клинично протичане на ИТП, дори при по-нисък тромбоцитен брой, в сравнение с други тромбоцитопении^[1,3]. Това обстоятелство предполага, че циркулиращите Тр при ИТП имат увеличена хемостатична активност^[4]. От друга страна, някои автори са на мнение, че е спорно твърдението относно повишения активационен статус на циркулиращите Тр при пациентите с

РЕДУКЦИЯТА НА БЛАСТНИ КЛЕТКИ В КОСТНИЯ МОЗЪК СЛЕД ИНДУКЦИОННА ХИМИОТЕРАПИЯ КАТО ПРОГНОСТИЧЕН ФАКТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРА МИЕЛОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ

В. Славчева¹, Ц. Луканов², А. Антонов¹,
А. Велкова³, Н. Цветков¹, С. Ангелова⁴

РЕЗЮМЕ

Съществуват редица съобщения за влияние на неблагоприятните прогностични фактори върху преживяемостта на пациенти с диагноза остра миелобластна левкемия (ОМЛ).

Целта на проучването беше да се определят основните прогностични фактори, влияещи върху преживяемостта на болните с ОМЛ, въз основа на литературния анализ и да се сравни преживяемостта, като зависима променлива величина от процента на бластни клетки в костния мозък на четиринадесетия ден след проведен първи индукционен курс с полихимиотерапия.

Представени са резултатите от лечението на 31 пациента с различни варианти на ОМЛ. Диагнозата е изградена въз основа на цитохимичен, флуцитометричен и цитогенетичен анализ на костен мозък. За определяне на средната преживяемост е приложен методът на Kaplan-Meier, резултатите са сравнени чрез Log Rank test.

Средната преживяемост на групата болни с по-малко от 5% бластни клетки в костния мозък на 14-тия ден от първия индукционен курс е $19,4 \pm 7,66$ месеца, за групата с бласти от 5 до 15% е $18,5 \pm 2,4$ месеца и $9,15 \pm 1,13$ месеца – за пациентите с повече от 15% бласти в костния мозък. Установиха се съществени различия в преживяемостта на болните, в зависимост от ранния отговор на проведената химиотерапия.

Ключови думи: левкемия, ремисия, преживяемост, химиотерапия.

цитологична (MIC) класификация. Тя допълва създадената през 1976 година Френско-Американско-Британска (FAB) класификация и включва субтипове на ОМЛ: ранен пре-В прекурсор, пре-В клетъчна ОМЛ, В-клетъчна ОМЛ, Т-клетъчна ОМЛ и субтипове на ОМЛ от M0 до M7, бифенотипна и негиференцирана².

През последните години се отделя все по-голямо внимание на факторите, свързани с болестта, между които са: допълнителната експресия на лимфоидни маркери при ОМЛ³ и абнорменият кариотип. Акцентира се вниманието върху: неблагоприятното прогностично значение на мутации в FLT3 гена, асоциирани с висок процент бласти в костния мозък, повишен риск от релапс и намалена преживяемост^{4,5}. Ранният отговор на проведения първи индукционен курс полихимиотерапия се анализира от някои автори като независим самостоятелен прогностичен фактор, определящ необходимостта от интензификация на индукционните и постремисионни химиотерапевтични режими⁶.

Целта на настоящото проучване беше да се сравни преживяемостта на пациентите с диагноза ОМЛ, в зависимост от процента на бластни клетки в костния мозък на 14-ти ден след първа индукционна химиотерапия и да се определят основните прогностични фактори, въз основа на литературния анализ по проблема.

Клиничен материал и методи

Пациенти

Проведен бе ретроспективен анализ на 31 болни

БОЛЕСТ НА ХОЧКИН

ДЕМОГРАФСКИ И КЛИНИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ХОЧКИН

В. Славчева¹, Ц. Луканов⁴, А. Велкова²,
А. Антонов¹, Р. Начев³, Н. Цветков¹

Резюме: Цел на настоящето проучване е да се определи съществуването на зависимост между демографските показатели – пол, възраст и клиничните фактори – хистологичен вариант, стадий на заболяването по Ann Arbor, при пациенти с болест на Хочкин. Представени са резултатите на 47 болни с диагноза – болест на Хочкин. Диагнозата и стадирането са осъществени на база на хистологично изследване на лимфен възел, физикален статус, рентгенография на бял гроб, ехография, компютърна томография, трепанобиопсия. Наличието на зависимост между показателите е определено с помощта на анализ на честотни таблици. Приложен е χ^2 – тест на Pearson и Fisher's Exact Test. Установихме статистически значима връзка между показателите: възраст и хистологичен вариант на заболяването ($p=0,004$), пол и хистологичен вариант ($p=0,024$), както и между хистологичния вариант и стадий на болестта ($p=0,01$). Нодуларната склероза е по-често срещана при лицата на възраст до 40 години, докато лимфоцитното изчерпване е типично за лицата над 40-годишна възраст. Нодуларната склероза е по-честа при жените. Смесеният клетъчен целуларитет и лимфоцитното изчерпване в 3/4 от случаите засягат мъжете.

Ключови думи: Болест на Хочкин, лимфоцитно преобладаване, нодуларна склероза, смесен клетъчен целуларитет, лимфоцитно изчерпване.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ С АНГИОИМУНОБЛАСТЕН Т - КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ

В. Славчева¹, М. Генова³, М. Николова², Н. Цветков¹, С. Панайотова¹

Клиника по хематология, УМБАЛ-Плевен1

Отделение по патологоанатомия, УМБАЛ-Плевен2

Лаборатория по хематопатология и имунология, НСБАЛ-София3

A CASE OF ANGIOIMMUNOBLASTIC T-CELL NON - HODGKIN' S LYMPHOMA

V. Slavcheva, M. Guenova, M. Nikolova, N. Tzvetkov, S. Panayotova

Hematology Clinic, University hospital for active treatment - Pleven

Patologoanatomy department, University hospital for active treatment - Pleven

Laboratory for Hematopathology and immunology, National Hospital of Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia

Резюме. Ангиоимунобластния Т-клетъчен лимфом (AITL) е описан за първи път през 1970 г., като клиничен синдром, който се характеризира с генерализирана лимфаденопатия, хепатоспленомегалия, анемия и хипергаммаглобулинемия (Frizzera et Al, 1974 г.; Lukes & Tindle 1975 г.; Lennert, 1979) (1,3,4). Първоначално е считано за доброкачествено, премалигнено състояние (1). Според Световната Здравна Организация, през 2008г е включен в класификацията на лимфоидните неоплазии, като отделен вид на периферния Т- клетъчен лимфом (1, 3, 5, 6).

Ние представяме клиничен случай на пациентка с първоначална работна диагноза вирусен лимфаденит, базирана на имунохистохимични, серологични и клиниколабораторни изследвания. В рамките на пет месеца, след повторна ексцизионна шийна биопсия, имунохистохимия и повторна трепанобиопсия, бе прието че се касае за ангиоимунобластен Т- клетъчен лимфом.

Ключови думи: лимфом, лимфаденит, хипергаммаглобулинемия

Summary. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma was first described in 1970 as a clinical syndrome characterized by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, anaemia and hyper-gammaglobulinaemia (1,3,4). At first it was considered to be benign, premalignant condition (1). According to the World Health Organisation, in 2008 it was included in the classification of lymphoid neoplasms as a separate type of periferal T- cell lymphoma (1, 3, 5, 6).

We introduce a clinical case of a patient with initial working diagnosis viral lymphadenitis, on the basis of immunohistochemistry, serological and clinical researches. Within five months, after a second excision biopsy, immunohistochemistry and repeated for the second time trephine biopsy it was accepted to be angioimmunoblastic T-cell lymphoma.

Key words: lymphoma, lymphadenitis, hypergammaglobulinemia

Slavcheva Vanya, Bulgaria,
 Medical University-Pleven,
 University Hospital-Pleven, MD,
Karcheva Milena, Bulgaria, Medical University-
 Pleven, Assoc. Professor, MD, PhD,
Tsvetkova Silvia, Bulgaria, Medical University-
 Pleven, Assoc. Professor, PhD,
Mihaylova Sashka, Bulgaria, Medical University-
 Pleven, University Hospital-Pleven, MD, PhD,
Penkova Daniela, Bulgaria,
 University Hospital-Pleven, MD

Health and psychosocial challenges among adult hemophilia patients with co-morbid conditions

Introduction. Haemophilia is an X-linked (Figure 1) bleeding disorder caused by a partial or complete lack of clotting activity factor VIII (haemophilia A) or factor IX (haemophilia B). Advances in care and treatment have led to increases in the life expectancy among hemophiliacs. As a result, persons with hemophilia are reaching an older age and experiencing various age-related health conditions never before encountered in this population [1, 2]. While a variety of age-related co-morbidities have been reported among males in the general population, only a modest amount of information exists regarding causes of morbidity and mortality among individuals with hemophilia.

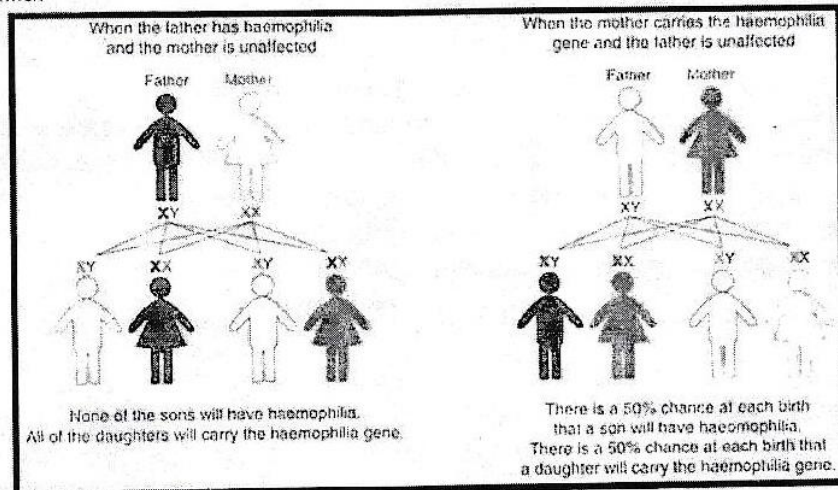


Figure 1: X-linked recessive inheritance of haemophilia

Оптимизиране на лечението при пациенти с нелекувана хронична лимфоцитна левкемия

В. Славчева

Клиника по хематология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

Хроничната лимфоцитна левкемия е вариант на индолентен неходжкинов лимфом с вариабилно клинично протичане. Тя е една от най-разпространените левкемии сред възрастни, честотата ѝ нараства с напредване на възрастта. През последните години се натрупаха нови познания, свързани с патогенезата на заболяването, предложени са нови модели за оценка на риска и съответно нови терапевтични стратегии.

Ключови думи: хронична лимфоцитна левкемия, прогноза, лечение

Optimization of Treatment in Naive B-CLL Patients

V. Slavcheva

Clinic of Hematology, University Hospital "Dr. G. Stranski", Pleven

Chronic lymphocytic leukemia is a variant of indolent non-Hodgkin's lymphoma with a variable clinical course. One of the most common leukemias in adults, with increasing incidence of the disease with age. In recent years, new knowledge has been gained related to the pathogenesis of the disease, the complex processes of interaction between malignant cells and the surrounding microenvironment. New models for stratification of the newly diagnosed patients have been proposed, as well as new therapeutic algorithms for treatment.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, prognosis, treatment

Хроничната лимфоцитна левкемия (CLL) е класически пример на първично хематогенна форма на неходжкинов лимфом. (1) Въпреки морфологичната и фенотипната хомогенност на малигнените CLL клетки клиничното протичане на заболяването е хетерогенно, вариращо от бързо прогресиращо, изискващо ранно лечение, до десетилетия преживяемост без необходимост от терапия. (2) През последните години като ключови фактори в патогенезата на заболяването се обсъждат В-клетъчният рецептор (BCR), повишеното регулиране на антиапоптозни протеини и взаимодействието между CLL клетките с обкръжаващата ги среда. (3) Акцентът за стратификация на риска в предложените след 2011 г. прогностични модели е поставен върху биологичния профил на заболяването. В миналото изследването на молекулярните и генетични фактори нямаше задължителен характер за клиничната практика. През 2018 г. съгласно препоръките на IWCLL гореспоменатите биомаркери са включени като част от показателите, необходими преди стартиране на лечение и

при смяна на всяка следваща линия на терапия (таблица 1). (4) Последвалите промени бяха продиктувани от представените резултати от клинични изпитвания, оценяващи ефективността на конвенционалната имунохимиотерапия (CIT) при пациенти с рискови фактори: del(17p) и/или TP53 мутации, del(11q), немутирал IGHV статус. Генетичните аберации, дължащи се на делеция 17p и/или мутации в TP53 гена, се асоциират с резистентност към имунохимиотерапия и неблагоприятен клиничен изход. (5) Това показват и данните от клиничното изпитване CLL4 на Немската група по CLL. Резултатите от анализа демонстрират статистически значима разлика в средната обща преживяемост (OS) на пациентите с нелекувана CLL при използване на флударабин-базиран режим. Определената OS за пациентите с del(17p) е съответно 19,2 месеца и 30,2 месеца за пациентите с мутация TP53. В групата, при която не са установени del(17p)/ TP53 мутации, медианата не е достигната. (6)

Данните за честотата на мутациите, засягащи TP53 при CLL, варират между 4 и 37% в зависимост от из-