**ANEMIILE**

**Definiţie:** sunt afecţiuni caracterizate prin scăderea concentraţiei hemoglobinei circulante totale sub 13 g/dl la bărbat, sub 12 g/dl la femeie şi sub 11 g/dl la vârstnic.

**Clasificarea anemiilor** se face după mai multe criterii: etiopatogenic, funcţional, morfologic, clinic.

*1. Clasificarea etiopatogenică*

În funcţie de mecanismul de producere al anemiei sunt:

1.Anemii produse prin producţie insuficientă de eritrocite :

- prin deficit nutriţional: fier, vit.B12, acid folic

- prin reducerea precursorilor eritroizi: aplazie medulară, infiltraţia MOH

- prin eritropoieză ineficientă: SMD, talasemii, anemia cronică simplă, IRC

2. Anemii produse prin pierdere de sânge (hemoragii interne sau externe)

3. Anemii determinate de distrugerea exagerată a hematiilor (hemoliză) de cauză:

- eritrocitară (corpusculară): congenitală/dobândită

- extraeritrocitară (extrcorpusculară): imună/neimună

*2.Clasificarea funcţională*

În funcţie de nivelul reticulocitelor (apreciază producţia de hematii în măduva osoasă hematogenă) anemiile pot fi:

- *regenerative*, însoţite de *reticulocitoză* (mecanism periferic de producere a anemiei)

- *hiporegenerative* ( aregenerative), însoţite de *reticulocitopenie* (mecanism central)*.*

*3.Clasificarea morfologică*

În funcţie de valoarea indicilor eritrocitari (VEM, CHEM) şi aspectul morfologic pe frotiul de sânge periferic, anemiile pot fi:

- *microcitare hipocrome* :VEM < 77 fl, CHEM < 30 g/dl

Cauze: deficit de fier, deficit în sinteza hemului sau a globinei

- *normocitare normocrome*: VEM: 77-93 fl, CHEM: 32-34%

Cauze: insuficienţa medulară, hemoliza, hemoragiile acute, IRC

- macrocitare-megalocitare normocrome: VEM > 100 fl, CHEM: 32-34%

Cauze: deficit de vitamina B12 sau folaţi, sindroame mielodisplazice, hemolize severe, hepatopatii, mixedem, alcoolism.

*4. Clasificarea clinică OMS*

În funcţie de valoarea hemoglobinei (Hb) şi gradul de severitate al anemiei există:

- anemie uşoară : Hb = 11-9 g/dl

- anemie moderată: Hb = 9-7,5g/dl

- anemie severă: Hb = 7,5-5 g/dl

- anemie gravă: Hb < 5g%dl

**Mecanismele de producere** ale anemiilor pot fi: centrale, periferice sau mixte.

a.Mecanismul **central** presupune un deficit cantitativ sau calitativ al productiei de hematii prin *afectarea eritropoiezei*:

- aneritropoieză sau hipoplazie: aplazia medulară, insuficienţe medulare

- diseritropoieză: deficit de sinteză a Hb (deficit de fier sau de utilizare)

deficit de sinteză a ADN (carenţă de vit.B12/acid folic)

sindroame mielodisplazice

- eritropoieză ineficientă: anemia cronică simplă, insuficienţe endocrine

b.Mecanismul **periferic** presupune:

- distrugerea exagerată a hematiilor (hemoliza patologică)

- pierderea de sânge integral (hemoragii acute interne sau externe)

c.Mecanismul **mixt** estecel mai frecvent, asociază mecanismul central şi periferic. Se întâlneşte în: anemiile hemolitice corpusculare, în care defectul genetic afectează eritropoieza (mecanism central ) cu aparitia unor eritrocite modificate calitativ sensibile la agresiunile din circulaţie (mecanism periferic);

anemia din ciroza hepatică, anemia din injuria renală cronică, anemia din cancerele diseminate.

**Mecanismele compensatorii** activate în anemii cresc eficienţa funcţiei de transport a oxigenului: Sunt reprezentate de:

- *scăderea afinităţii pentru oxigen a Hb* (deplasarea spre dreapta a curbei de disociere a Hb) şi cedarea unei cantităţi mai mari de oxigen ţesuturilor;

- *creşterea debitului cardiac* ca urmare *a* creşterii frecvenţei cardiace şi a forţei de contracţie a miocardului prin stimulare adrenergică;

- *circulaţia hiperkinetică* ca urmare a creşterii volumului sistolic şi frecvenţei cardiace, eritrocitele fiind vehiculate mai rapid între plămâni şi ţesuturi, determinând creşterea capacităţii de transport a oxigenului;

*-redistribuţia sângelui în organism* spre organele vitale (creier, cord) în detrimentul structurilor periferice;

*- augmentarea volumului plasmatic* pentru compensarea volumului sanguin;

*- stimularea eritropoiezei* este mecanismul compensator cel mai eficient dar cu o latenţă mare (4-5 zile).

*Efectele deficitului de aprovizionare cu oxigen* se manifestă la nivelul:

- tegumentelor şi mucoaselor, determinând paloarea tegumentelor şi mucoaselor;

- aparatului cardiovascular determinând palpitaţii, tahicardie, dispnee de efort, sufluri cardiace funcţionale, edeme ale membrelor inferioare; claudicaţie intermitentă, precipitarea crizelor de angină, decompensarea insuficienţei cardiace în condiţiile unei patologii preexistente;

- sistemului nervos central cu apariţia cefaleei, vertijului, acufenelor;

- stării generale, inducând fatigabilitate, astenie fizică şi psihică.

***Anemii produse prin mecanism central***

***Aplazia medulară (anemia aplastică)***

Este o afecţiune a celulei stem caracterizată prin pancitopenie periferică şi măduvă osoasă hematogenă cu diverse grade de hipocelularitate.

Poate fi - dobândită, idiopatică (aproximativ jumătate din cazuri)

- secundară acţiunii unor: agenţi fizici (expunere acută la radiaţii ionizante, substanţe radioactive); substanţe chimice (benzen, insecticide); medicamente (cloramfenicol, săruri de aur, antiinflamatoare nesteroidiene, sulfamide, agenţi alkilanţi, antimetaboliţi, antibiotice citostatice); infecţii (virale, bacteriene); procese imune (sclerodermie, timom); sarcină, boli clonale nemaligne (hemoglobinuria paroxistică nocturnă) sau maligne (hairy cell leukemia). Doar o parte dintre persoanele expuse la aceste noxe dezvoltă aplazie medulară sugerând existenţa unei hipersensibilităţi individuale a celulelor stem datorată unui deficit genetic sau dobândit al metabolizării unor substanţe chimice, deprimării severe anterioare a celulelor stem sau inhibiţiei anterioare a acestora.

Mecanismul de producere al aplaziei medulare este mixt având ca rezultat diminuarea progresivă sau disfuncţia celulei stem hematopoietice, nivelul scăderii fiind direct proporţional cu gravitatea bolii. Sunt implicate:

- anomalii intrinseci ale celulei stem cantitative (pierderea progresivă de celule stem) sau calitative (capacitate redusă de autoregenerare sau afectarea echilibrului autoregenerare/ diferenţiere);

- anomalii ale micromediului medular (fibroblaşti, celule reticulare adventiceale, adipocite, macrofage, celule endoteliale) cu implicaţii asupra viabilităţii şi funcţionalităţii celulelor stem;

- deficitul cantitativ sau calitativ al factorilor de creştere hematopoietici sau alterarea producţiei de citokine inhibitorii ale hematopoiezei ; pancitopenia induce creşterea eritropoetinei, trombopoetinei, factorului stimulator al celulei stem;

- supresia imună umorală (mediată de anticorpi), celulară (prin limfocite T supresoare, sau mediată de limfokine-IL2, TNFα, IFNγ);

- ipoteze recente sugerează ca aplazia medulară este o boală autoimună, în care răspunsul imun este orientat împotriva unor celule transformate (îmbătrânite timpuriu sau celule stem cu mutaţii genomice induse chimic, viral, exprimate prin scurtarea telomerului);

- asocierea acestor mecanisme.

Boala poate afecta celula stem pluripotentă, aplazia având caracter global, sau pot fi afectate celulele progenitoare, aplazia având caracter monoliniar (eritroid, granulocitar sau megacariocitar). In evoluţie se poate transforma în alte entităţi cu caracter clonal ale bolii de celulă stem: hemoglobinurie paroxistică nocturnă (10-57%), sindroame mielodisplazice (9%) sau leucemie acută mieloblastică (6%).

Explorarea de laborator evidenţiază:

- anemie normocromă, normocitară; reticulocitopenie

- leucopenie cu neutropenie, deseori monocitopenie

- trombocitopenie

- nivelul eritropoietinei crescut în forma hiperplazică

- uneori creşterea HbF

Examenul frotiului de sânge periferic: morfologie eritrocitară normală, cu excepţia unei macrocitoze moderate.

Examenul măduvei osoase hematogene evidenţiază măduva săracă, reducerea sau absenţa precursorilor mieloizi, infiltraţie medulară cu limfocite, plasmocite, mastocite, adipocite, ţesut fibros.

Biopsia osteomedulară arată hipocelularitate, hiperplazie de ţesut grăsos, hematopoieză insulară, uşoară îngroşare a fibrelor de reticulină, infiltrat cu limfocite, mastocite, plasmocite.

Examenul citogenetic arată rupturi cromozomiale (anemia Fanconi), aneuploidie.

*Forme particulare de anemie aplastică*:

*Anemia aplastică constituţională*

*-* Anemia Fanconi asociază pancitopenia, anomalii scheletice, pigmentarea brună a tegumentelor, strabism, hipogonadism, hipoplazie renală, microftalmie, retard mintal, instabilitate cromozomială.

*-* Dyskeratosis congenita : sexul masculin este predominant afectat, asociază trombocitopenie amegakariocitară, hiperpigmentare reticulară, distrofie unghială, leucoplazia mucoaselor, anomalii scheletice.

*-* Sindromul Shwachman-Diamond asociază pancitopenie, hipoplazie medulară, insuficienţă secretorie enzimatică pancreatică.

*-* Anemia aplastică familială: există agregare familială, dar fără prezenţa modificărilor din anemia Fanconi.

In aceste afecţiuni modificările hematologice apar în perioada copilăriei, există agregare familială, asociază şi alte anomalii congenitale.

*Eritroblastopenia pură*

Este caracterizată prin absenţa eritroblaştilor din măduva osoasă hematogenă, celelalte linii medulare fiind normale. Poate fi congenitală sau dobândită, acută (anemia hemolitică constituţională, anemii postvirale, anemii postmedicamentoase (aspirina, heparina, difenilhidantoina, izoniazida, fenilbutazona, cotrimoxazol), anemia din malnutriţie, idiopatică) sau cronică (leucemia limfatică cronică, limfoame maligne, leucemii acute, tumori timice, tumori solide, infecţii virale, colagenoze, idiopatice).

Medulograma evidenţiază absenţa totală sau parţială a eritroblaştilor.

***Anemia feriprivă***

Este o anemie hipocromă microcitară în care deficitul de sinteză a hemoglobinei este consecinţa scăderii cantităţii totale de fier a organismului.

*Metabolismul fierului*

Fierul se absoarbe în organism la nivelul duodenului sub forma de Fe2+ în cantitate de aproximativ 1g/zi Fierul este preluat din epiteliul intestinal şi transportat de către transferină (siderofilină, o β1-globulină, fiecare moleculă de transferină legând 2 atomi de Fe3+) care îl cedează precursorilor eritrocitari. Capacitatea totală de legare a fierului (CTLF) este de 300-360μg/dl; din aceasta numai o treime este saturată cu fier, restul reprezentând capacitatea latentă de legare a transferinei. Concentraţia plasmatică a fierului este de 70-140 μg/dl. Siderofilina-Fe3+ ajunge la nivel medular unde se fixează pe suprafaţa precursorilor eritrocitari, complexul siderofilină-Fe3+ este internalizat şi fierul este eliberat în citosol, unde se transformă în Fe2+ care este transportat în mitocondrie unde se sintetizează hemul, (cantitatea de fier necesară sintezei hemului este de 25 mg/zi, 1 mg provenind din fierul alimentar, restul din catabolismul eritrocitelor) care în citosol se va uni cu globina formând hemoglobina. Fierul este distribuit în organism sub formă de hemoglobină (2g), mioglobină ( în muşchii scheletici şi miocard, 130 mg), în enzime şi citocromi (8mg) şi depozitat ca fier de rezervă în celulele sistemului monocito-macrofagic din splină, ficat, ganglionii limfatici, măduva osoasă hematogenă (0,5 g la femei; 1g la bărbaţi) sub formă de feritină (20-50 μg/l la femei şi 50-250 μg/l la bărbaţi) şi hemosiderină (un derivat insolubil al feritinei). Excreţia fierului se face în principal prin scaun, foarte puţin prin urină şi transpiraţie, în cantitate de 1 mg/zi (la femei adăugându-se 40-50mg lunar prin menstruaţie)

*Cauzele deficitului de fier:*

- pierderi exagerate de fier prin hemoragii cronice (reduse cantitativ, dar repetate) pe cale digestivă (gastrite, ulcer, hernie hiatală, varice esofagiene, rectocolita ulcero-hemoragică, polipi, teleangiectazia Rendu-Osler, diverticuli intestinali, cancere, hemoroizi), respiratorie (epistaxis, hemoptizii, infecţii, cancere, hemosideroza pulmonară), genito-urinară (menstre abundente sau prelungite, hematurie, tumori uterine, hemoglobinurie), flebotomii frecvente (policitemia vera), sângerări iatrogene (corticoterapie, antiinflamatoare nesteroidiene);

- necesităţi crescute de fier: sarcină. alăptare, perioada de creştere;

- deficit de aport în alimentaţie: alimentaţie predominent lactată, malnutriţie;

- deficit de absorbţie intestinală (rezecţii, tumori, afecţiuni inflamatorii, malabsorbţie globală sau selectivă);

- lipsa transportorului pentru fier (atransferinemia).

Nu există anemie feriprivă idiopatică, şi ca atare ***obligatoriu***trebuie ***depistată etiologia*** acestei afecţiuni .

*Consecintele fiziopatologice ale deficitului de fier:*

Primele care se epuizează sunt rezervele de fier, pierderile de fier fiind mai mari decât aportul (sideremia, Hb sunt normale, feritina este scăzută); ca urmare a spolierii rezervelor nu se mai poate asigura necesarul de fier pentru eritropoieză (scade sideremia şi creşte capacitatea serului de a lega Fe); scad indicii eritrocitari (VEM, HEM), apar microcite pe frotiu; apare *sindromul anemic*, având în principal un mecanism de producere central (diseritropoieza) la care se poate adăuga o uşoară hemoliză, un grad de eritropoieză ineficientă.

Ulterior  se instalează *consecinţele extrahematologice* ale deficitului de fier:

-deficitul enzimelor heminice din ciclul Krebs şi hipoxia tisulară (aparând astenia, fatigabilitatea, scăderea toleranţei la efort);

-scăderea activităţii MAO în ficat şi trombocite, cu perturbarea sintezei şi catabolismului unor neurotransmiţători (dopamină, norepinefrină, serotonină) cu apariţia tulburărilor neuro-psihice (deficite motorii, scăderea atenţiei, performanţei intelectuale, memoriei);

- reducerea fagocitozei si instalarea unui deficit imunologic moderat, compensat parţial prin scăderea ratei de proliferare bacteriană;

-implicarea tulburărilor metabolice tisulare în atrofia mucoaselor şi reducerea secreţiei gastrice de HCl, modificări cutanate şi ale fanerelor (3,6,18).

*Explorarea de laborator evidenţiază:*

- scăderea marcată a Hb, hematocritului, numărului de hematii;

- indicii eritrocitari evidenţiază microcitoză şi hipocromie;

- sideremia semnificativ scăzută ( sub 70μg%);

- protoporfirina liberă eritrocitară semnificativ crescută (până la 600 μg%);

- siderofilina crescută peste 250-350 mg/dl;

- capacitatea latentă de saturaţie a siderofilinei crescută prin scăderea sideremiei;

- capacitatea totală de saturaţie a siderofilinei crescută ca urmare a creşterii transferinei în valoare absolută ;

- coeficient de saturaţie scăzut sub 15% ; feritina serică mult scăzută ( < 10μg/l);

- feritina eritrocitară scăzută;

Examenul frotiului de sânge periferic evidenţiază: microcitoză, poikilocitoză, hipocromie; uneori anulocite; curba Price-Jones deviată la stânga; reticulocitoză uşoară; leucocite normale, formulă leucocitară normală; trombocitoză .

Examenul MOH relevă o măduvă hiperplazică, cu hiperplazie eritroblastică, ″eritroblaşti feriprivi″: mici, bazofili si policromatofili, cu citoplasma redusă, margini franjurate.Coloratia Perls arată reducerea marcată sau absenţa hemosiderinei medulare.

***Anemia sideroblastică***

Este o anemie microcitară hipocromă caracterizată prin utilizarea deficitară a fierului în sinteza de hemoglobină, scăderea sintezei de Hb, eritropoieză ineficientă, hemoliza intramedulară a eritroblaştilor anormali şi supraîncărcare cu fier.

Anemiile sideroblastice pot fi:

-congenitale (alterarea genei care codează izoenzima δ-aminolevulinat sintetazei şi controlează interacţiunea acesteia cu piridoxal-fosfatul);

-dobândite: toxice, boli cronice (colagenoze, neoplazii) sau apărute în cadrul sindromului mielodisplazic (anemia refractară cu sideroblaşti inelari).

Explorarea de laborator evidenţiază:

- scăderea Hb, Ht, număr eritrocite ;

- indicii eritrocitari arată microcitoză şi hipocromie;

- reticulocitopenie;

- hipersideremie; saturaţie crescută a transferinei

Pe frotiul de sânge periferic se observă hematii cu punctaţii bazofile.

Medulograma evidenţiază hiperplazie eritroblastică medulară, hemosiderina medulară din macrofage intens crescută, prezenţa de sideroblaşti inelari.

***Anemia inflamatorie cronică***

Este o anemie normocitară normocromă sau microcitară hipocromă care apare secundar unor boli cronice .

Etiologie: - inflamaţii cronice (infecţii cronice, colagenoze)

- neoplazii: limfoame maligne, cancere metastatice.

Mecanismul de apariţie al anemiei cronice simple este mixt ducând la diminuarea nivelului fierului seric şi a celui utilizat de precursorii eritrocitari, cu scăderea duratei de viaţă a hematiilor în absenţa stimulării compensatorii a producerii de eritrocite, în condiţiile unei rezerve crescute de fier:

- nivelul crescut de IL6 stimulează sinteza hepatică de hepcidină care se leagă de feroportin (transportorul intracelular de fier) blocând efluxul de fier, care rămâne stocat în macrofage de unde nu mai poate fi mobilizat pentru sinteza hemoglobinei;

- diminuarea producţiei de eritrocite şi incapacitatea de compensare a duratei scăzute de viaţă a acestora ca urmare a scăderii secreţiei de eritropoietină prin acţiunea inhibitorie a citokinelor proinflamatorii IL1, IFNγ, IFNβ, TNFα; sub acţiunea IL1 este stimulată eliberarea din neutrofile a unei proteine fixatoare de fier (lactoferina), scăzând fierul utilizabil de către precursorii eritrocitari ;

- reducerea duratei de viaţă a eritrocitelor prin augmentarea fagocitozei determinată de stimularea sistemului macrofagic în inflamaţiile cronice şi neoplazii;

*Explorarea de laborator* evidenţiază:

- scăderea valorii Hb, Ht, numărului de eritrocite;

- indicii eritrocitari VEM, CHEM sunt normali sau scăzuţi;

- reticulocitopenie ;

- hiposideremie ;

- creşterea feritinei

- prezenţa proteinelor de fază acută;

Mielograma arată celularitate normală, hiperplazie eritroidă moderată, scăderea sideroblaştilor, creşterea nivelului hemosiderinei în macrofage.

**Anemiile macrocitare**

Sunt anemii caracterizate prin prezenţa unor hematii de talie mare, în care VEM depăşeşte 100 fl

*Cauzele* anemiilor macrocitare/megaloblastice:

- carenţa de vitamina B12

- carenţa de acid folic

- deficitul combinat de vitamina B12 şi acid folic

- mielodisplazii

- eritroleucemia acută Di Gugliemo

- hepatopatii cronice

- alcoolismul

- mixedemul

- medicamente care interferează cu metabolismul ADN: hidroxiureea, 6-mercaptopurina, citozinarabinozida, azatioprina

- aciduria orotică

**Anemiile megaloblastice**

Sunt anemii determinate de deficitul de vitamină *B****12*** şi /sau acid folic, caracterizate de o hematopoieză anormală cu asincronism de maturatie nucleo-citoplasmatic (nucleu tânăr-citoplasmă matură, datorat unei sinteze deficitare de ADN în prezenţa unei sinteze normale de ARN şi proteine), gigantism celular şi întârziere în diviziunea celulară. Modificările afectează ţesuturile având rată de reînnoire rapidă: măduva osoasă hematogenă, mucoasa digestivă, linia germinală.

***Anemia megaloblastică prin deficit de vitamina B12***

*Metabolismul vitaminei B12 şi acidului folic*

Vitamina B12 şi acidul folic acţionează ca şi coenzime în diverse stadii de sinteză ale acizilor nucleici. Vitamina B12 are origine exogenă, nevoile zilnice fiind de 1-2μg. In cursul digestiei gastrice vit.B12 formează un complex stabil cu receptorul R gastric, complex care este digerat la pătrunderea în duoden punând în libertate cobalamina, care se uneşte cu factorul intrinsec FI sub forma unui complex FI-vitB12 Complexul Vit B12- FI ajunge în porţiunea distală a ileonului unde se produce ataşarea lui pe receptorii specifici ileali, aflaţi pe suprafaţa membranară a marginii în perie a enterocitelor. Complexul FI-vit B12 suferă o modificare conformaţională, cu o rotire la 180º, care duce vit B12 pe partea internă a membranei şi eliberează FI. In plasmă vit B12 se leagă de transcobalamina II (TC II) şi ajunge pe calea circulaţiei portale la ficat, unde este depozitată. Vit.B12 este eliberată lent din depozite, în funcţie de nevoi către măduva osoasă hematogenă şi alte ţesuturi. Concentraţia plasmatică a vit B12 este de 200-900 pg/ml. In organism vit B12 este folosită sub forma a 2 tipuri de coenzime: *metilcobalamina*, sintetizată în ficat, intervine în sinteza precursorilor ADN, fiind un component al sistemului metiltetrahidrofolat-homocisteintransmetilază, determinând metilarea timinei spre timidină; *adenozilcobalamina*, sintetizată în ficat şi rinichi, importantă pentru reacţia metilmalonil-coA izomerazei din mitocondrii, cu formare de succinil CoA, esenţială pentru metabolismul lipidic al sistemului nervos. Deficitul de vit B12 apare prin aport alimentar deficitar, lipsa FI, patologie localizată în zona ileală, lipsa receptorilor ileali, consum intestinal exagerat de vit B12, deficit ereditar de transcobalamină.

Acidul folic se absoarbe la nivelul jejunului proximal sub forma de acid 5-metil-tertrahidrofolic. Folaţii sunt transportaţi în plasmă legaţi de α2-macroglobulină în concentraţie de 5-15 ng/ml. Folaţii intervin ca şi coenzime în sinteza bazelor purinice şi pirimidinice şi în metabolismul unor aminoacizi.

*Cauzele deficitului de vitamină*.B12:

- aport deficitar: alimentaţie vegetariană, malnutriţie

-malabsorbţie prin: deficit de factor intrinsec (anticorpi anti-FI sau anticelule parietale, gastrectomie, deficit congenital de FI, radioterapie), afecţiuni ale ileonului terminal (rezecţii intestinale, boala Crohn, sprue tropicală, boală celiacă, neoplazii), malabsorbţie selectivă de vit.B12 (sindrom Immerslund), medicamente care interferează cu absorbţia vit.B12 (neomicina, PAS, colchicina)

- consum intestinal de vit.B12 (botriocefaloză, sindrom de ansă oarbă)

- deficit de transport şi utilizare a cobalaminei: deficit congenital de TC II, exces de TC I şi III având afinitate crescută pentru vit.B12 (neoplazii mieloproliferative cronice), expunere îndelungată la NO, deficite enzimatice în metabolizarea cobalaminelor (metil-maloniluria, homocistinuria).

Deficitul de vitamina B12 determină scăderea sintezei de ADN la nivelul ţesuturilor cu un turnover accelerat. Fiziologic, formarea metioninei din homocisteină are loc în prezenţa metilcobalaminei, prin fixarea unei grupări metil provenind de la 5-metil-tetrahidrofolat. În lipsa cobalaminei, 5-metil-tetrahidrofolatul nu mai poate fi utilizat, reducând sinteza de tetrahidrofolat, dTMP şi sinteza de ADN (*capcana folaţilor*). Per ansamblu, deficitul de vit.B12 şi folaţi afectează transformarea dUMP în dTMP (precursorul timidinei, necesară sintezei de ADN), reacţie dependentă de 5,10-metilen-tetrahidrofolat poliglutamat. In absenţa timidinei se produce blocarea mitozei în faza S a ciclului celular, în timp ce sinteza de ARNm şi proteine se menţine, determinând instalarea asincronismului de maturaţie nucleo-citoplasmatic (nucleu tânăr, citoplasmă matură). Se instalează dishematopoieza megaloblastică (care interesează toate seriile medulare) ce poate înlocui în procente variabile hematopoieza normală, determinând apariţia unor celule de talie mare, unele fragile, care nu ajung la maturaţie şi se distrug la nivelul măduvei (hematopoieză ineficientă cu hemoliză intramedulară).

Deficitul de vit.B12 induce şi neuropatie, existând două ipoteze biochimice cu privire la producerea acesteia:

1.Deficitul de adenozil-cobalamină determină alterarea conversiei metilmalonil CoA în succinil CoA, cu acumularea de propionil CoA şi metilmalonil CoA, încorporarea lor în acizii graşi şi apariţia lipidelor anormale utilizate la nivelul sistemului nervos;

2.Carenţa de vit.B12 antrenează un deficit de conversie a homocisteinei în metionină (dependentă de metil-cobalamină) şi perturbarea metilării proteinelor de la nivelul sistemului nervos, antrenând reducerea metilării mielinei şi demielinizare (în special la nivelul cordoanelor posterioare şi laterale, demielinizare focală în substanţa albă cerebrală, pierderea de mielină şi axoni în nervii periferici).

*Anemia Addison-Biermer*

Este o anemie megaloblastică produsă prin mecanism imunologic, indusă de prezenţa autoanticorpilor anticelule parietale gastrice şi/sau antifactor intrinsec care determină o gastrită atrofică cu malabsorbţia secundară a vitaminei B12 prin lipsa factorului intrinsec. Mecanismul imun este susţinut de prezenţa anticorpilor anti-FI la 70% dintre pacienţi, asocierea cu alte boli autoimune, răspunsul la corticoterapie.

*Megaloblastoza medulară* interesează în procente variabile elementele tuturor seriilor şi se însoţeşte de modificări la nivelul *aparatului digestiv* (atrofia mucoasei digestive, glosită Hunter, aclorhidrie refractară la stimularea chimică cu histamină, anorexie, diaree) şi la nivelul *sistemului nervos* (degenerescenţa nervilor periferici, cordoanelor posterioare sau laterale ale măduvei spinării, afectare cerebrală).

*Constante biologice modificate*:

- Hb, Ht scăzute, numărul de eritrocite foarte mult scăzut;

- indicii eritrocitari indică megalo/macrocitoză;

- reticulocite normale sau uşor crescute;

- sideremie crescută, CTLF crescut;

- bilirubina indirectă crescută (hemoliză intramedulară);

- urobilinogenul, coproporfirina crescute;

- LDH crescută;

- cobalamină serică scăzută sub 100 pg/ml;

- nivele crescute de homocisteină şi acid metil-malonic.

*Examenul morfologic al sângelui periferic*: macrocitoză eritrocitară, ovalocitoză, anizocitoză, poikilocitoză, corpi Howell-Jolly, inele Cabot, leucopenie cu granulocitopenie, polimorfonucleare cu nucleu hipersegmentat, trombocite gigante.

*Examenul măduvei osoase*: ″*măduvă albastră″* intens hiperplazică, cu predominanţa seriei roşii; eritropoieza megaloblastică se asociază cu eritropoieza normală (care diminuă progresiv până la dispariţie în cazurile grave). Eritroblaştii au talie mare, cromatina fin granulară, nucleu tânăr, citoplasmă hemoglobinizată (asincronism de maturaţie nucleo-citoplasmatic), eritroblaşti distrofici, dismorfici, cu granulaţii bazofile şi cariorexis. Megaloblastoza afectează şi seria granulocitară (mielocite, metamielocite gigante) şi megakariocitară (megakariocite cu nuclei numeroşi, mici, separaţi sau micromegakariocite cu nucleu unic, neînmugurit, prin blocarea endoreduplicării). Coloraţia Perls evidenţiază hemosiderina medulară crescută.

Există un titru crescut al anticorpilor anti-factor intrinsec (70%) şi anti-celule parietale în majoritatea cazurilor (90%);

Chimismul gastric evidenţiază anaciditate refractară după stimularea cu histamină sau pentagastrină;

Endoscopia digestivă superioară: atrofia mucoasei gastrice;

Testul Schilling pozitiv (lipsa excreţiei urinare a vit.B12 marcată radioactiv administrată per os, corectată după administrare de factor intrinsec).

***Anemia megaloblastică prin deficit de acid folic***

Este o formă de anemie secundară unor stări fiziologice sau patologice asociate cu un consum crescut, aport deficitar sau metabolism alterat al acidului folic. Cea mai frecventă cauză a deficitului de folaţi este etilismul cronic

*Cauzele deficitului de acid folic*:

- deficit de aport: etilici, aport redus de vegetale, anorexie, sugari, prematuri, vârstnici;

- malabsorbţie: sprue tropicală, boală celiacă, rezecţii intestin subţire, sclerodermie, limfom intestinal, hipotiroidism, medicamente (anticonvulsivante, anticoncepţionale);

- necesităţi crescute: sarcina, perioada de creştere, neoplazii, anemii hemolitice, dermatita exfoliativă, hipertiroidism, hemodializă.

- metabolism deficitar: inhibitori de dihidrofolat-reductază (metotrexat, pirimetamina, triamteren), etilism, deficite enzimatice congenitale;

- diminuarea rezervelor hepatice: etilism, ciroze non-alcoolice, hepatom malign.

Tabloul hematologic este identic cu cel din anemia Addison-Biermer; neuropatia este absentă; folatemia este scăzută sub 3 ng/ml; concentraţia plasmatică a vit.B12  este în limite normale; testul Schilling este negativ.