

CAPITOLUL II. ANEMII

4. Generalități, clasificare, tablou clinic, explorări paraclinice

Anemia se definește ca scăderea valorii hemoglobinei sub limita inferioară a normalului, care la femei este de 12 g/dl, iar la bărbați 13 g/dl, conform criteriilor OMS (Organizația Mondială a Sănătății). Pe lângă încălcarea cu hemoglobină, sunt afectate numărul hematiilor și hematocritul. Anemia se însoțește de o serie de simptome comune, nespecifice cel mai frecvent, indiferent de cauza anemiei. Nu este o afecțiune de sine stătătoare, ci, mai degrabă, un sindrom, ce întotdeauna are cel puțin o cauză, care trebuie obligatoriu investigată și îndepărtată, atunci când este posibil. Întotdeauna, valoarea hemoglobinei și a parametrilor care caracterizează seria eritocitară, trebuie interpretate corelat cu restul parametrilor hemoleucogramei complete: indici eritocitari, număr de reticulocite, număr de leucocite, număr de trombocite, formula leucocitară și aspectul frotiului de sânge periferic. Toți acești parametri, pot oferi informații importante, în funcție de care se stabilește și indicația pentru examenul măduvei osoase hematogene, metodă invazivă de investigație, care nu este indicată de rutină în sindromul anemic.

Clasificare

Se realizează în funcție de mai multe criterii: morfologic, funcțional, valoarea hemoglobinei.

Clasificarea morfologică identifică trei categorii de anemii, în funcție de valoarea indicilor eritocitari, în principal volumul mediu eritocitar (VEM).

➤ anemii normocrome normocitare: VEM 80-95 fl sau μ^3 , CHEM 32-36%. Exemple:

anemia hemolitică, anemia posthemoragică, anemia aplastică, anemia din metastazele medulare ale unor neoplazii solide.

➤ anemii hipocrome microcitare: VEM <80 fl sau μ^3 , CHEM <30%. Exemple: anemia feriprivă, talasemia, anemia din inflamația cronică, anemia sideroblastică (entitate a sindromului mielodisplazic).

➤ anemii normocrome macrocitare: VEM >95 fl sau μ^3 , CHEM 32-36%. Exemple: anemia megaloblastică prin deficit de vitamina B₁₂ sau acid folic, anemia din afecțiuni hepatice, anemia indusă de tratamentul cu antifolice, anemia asociată consumului de alcool, anemia din sindromul mielodisplazic.

Clasificarea funcțională identifică două categorii de anemii, în funcție de valoarea reticulocitelor (Rt), care oferă informații asupra capacității de producție a măduvei osoase hematogene.

➤ anemii regenerative: reticulocite crescute. Exemple: anemia hemolitică imună sau nonimună, anemia posthemoragică.

➤ anemii hipo/aregenerative: reticulocite scăzute. Exemple: anemia aplastică, anemia din leucemia acută, metastazele medulare, anemiile carentiale.

În cazul unui sindrom anemic sever, numărul de reticulocite poate fi fals crescut, datorită expulzării precoce din măduva osoasă hematogenă a reticulocitelor, în încercarea organismului de a acoperi deficitul de hematii din sângele periferic.

De aceea, în anemiile severe, numărul de reticulocite trebuie corectat prin calcularea indicelui de producție reticulocitară, în funcție de valoarea Rt și a hematocritului (Ht), utilizând formula: $IPR = Rt\% \times (Ht \text{ pacient}/Ht \text{ normal}) / \text{timpul de maturare în sângele periferic}$. Timpul de maturare este timpul necesar unui reticulocit din sângele periferic pentru a deveni hematie adultă. În

condiții normale, un reticulocit necesită trei zile de maturare pentru a ajunge în stadiul de hematie adultă: două zile maturarea se desfășoară în măduvă și o zi în sângele periferic. Datorită expulzării precoce a reticulocitelor în periferie, în anemiile severe, timpul de maturare din sângele periferic se modifică astfel: la Ht 35% crește la 1,5 zile, la Ht 25% crește la 2 zile și la Ht 15% crește la 2,5 zile.

Clasificarea în funcție de valoarea hemoglobinei (severitate):

- anemii ușoare Hb 10-12 g/dl
- anemii moderate Hb 8-10 g/dl
- anemii severe Hb 5-8 g/dl
- anemii foarte severe Hb <5g/dl

Valoarea hemoglobinei trebuie interpretată, însă, în context clinic, foarte important fiind impactul pe care valoarea hemoglobinei îl are asupra organismului. Importanță deosebită, la un pacient cu anemie, au: vârsta pacientului, rapiditatea cu care s-a instalat anemia, starea funcțională a aparatului cardiovascular. Așadar, aceeași valoare a hemoglobinei poate fi bine tolerată de un pacient tânăr, fără comorbidități, la care anemia s-a instalat lent, comparativ cu un pacient vârstnic, cu tare cardiace, la care anemia s-a instalat rapid.

Contextul etiologic al anemiilor este extrem de variat:

- anemii carentiale: anemia feriprivă, megaloblastică
- anemia posthemoragică acută
- anemii prin distrucție eritrocitară crescută: imună sau nonimună
- anemia din infecția și inflamația cronică
- anemii prin intoxicații (saturnism)
- anemia din bolile neoplazice
- anemii din bolile endocrine: mixedem, insuficiența corticosuprarenală...
- anemia din sarcină
- anemia din parazitoze
- anemia din ciroză

În majoritatea cazurilor, etiologia unui sindrom anemic este multifactorială. De

exemplu, anemia din bolile neoplazice poate fi determinată de blocarea fierului în macrofage, de chimio sau radioterapie, de invadarea neoplazică a măduvei osoase hematogene (metastaze medulare), de hemoliza microangiopată care apare în coagularea intravasculară diseminată ce poate însoți neoplazia.

Tablou clinic

Simptomatologia este nespecifică, de intensitate variabilă, în funcție de rapiditatea cu care se instalează sindromul anemic, vârsta pacientului și comorbiditățile existente:

- manifestări generale determinate de deficitul de oxigenare la nivelul țesuturilor și în special la nivelul sistemului nervos: astenie fizică, amețeli, cefalee, astenie psihică, tulburări de atenție și concentrare
- manifestări cardiovasculare: determinate de creșterea debitului cardiac. Sunt reprezentate de precordialgii, palpitații, tahicardie
- manifestări senzoriale: acufene, fose, vertij, tulburări ale gustului
- manifestări respiratorii: dispnee la eforturi mici sau chiar dispnee de repaus

În anemia posthemoragică acută sau anemia hemolitică acută, intravasculară, tabloul clinic este dominat de alterarea rapidă a stării generale, transpirații abundente, dureri abdominale difuze în contextul prăbușirii tensiunii arteriale.

Examenul obiectiv poate decela:

- paloare tegumentară
- subicter/icter scleroconjunctival (anemiile megaloblastice, hemolitice)
- semne neurologice (deficit de B₁₂)
- splenomegalie (anemii hemolitice secundare)
- hemocromatoză cutanată (talasemii)
- ragade comisurale, unghii friabile în deficitul cronic de fier
- sufluri cardiace pluriorificiale

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă cu indici eritrocitari, formula leucocitară și frotiu de sânge periferic
- determinarea numărului de reticulocite
- investigarea metabolismului fierului în cazul anemiilor hipocrome microcitare: sideremie, feritina serică, capacitatea totală de legare a fierului (CTLF), coeficientul de saturație al transferinei (CS)
- electroforeza de hemoglobină, când se suspicionează hemoglobinopatii
- bilirubina totală, directă, indirectă, când suspiciunea diagnostică este anemia hemolitică
- testul Coombs, când suspiciunea diagnostică este anemia hemolitică autoimună
- dozarea vitaminei B₁₂ și/sau a acidului folic, când suspiciunea diagnostică este anemie megaloblastică
- determinarea activității glucozo 6 fosfat dehidrogenazei (G 6 PDH), piruvatkinazei (PK) nu se indică de rutină, doar când se suspicionează deficitul congenital al acestor enzime
- medulograma se indică la un pacient cu anemie atunci când:
 - anemia se însoțește de granulocitopenie și/sau trombocitopenie
 - există deviere la stânga a formulei leucocitare și eritroblaști în sângele periferic, aspect ce poate sugera invazia neoplazică a măduvei sau un sindrom mieloproliferativ cronic
 - există celule tinere, blaști și hiatus leucemic (lipsa formelor intermediare) în sângele periferic
 - anemia se asociază cu dispunerea în rulouri a hematiilor pe frotiul de sânge periferic, aspect care sugerează gamapatia monoclonală
 - dacă, după investigații, nu se decelează o posibilă cauză a anemiei care nu se însoțește de alte modificări ale hemoleucogramei și se suspicionează sindrom mielodisplazic cu risc scăzut (anemie refractară), examenul morfologic trebuie completat cu examenul histo-

patologic al fragmentului de os obținut prin biopsie osteomedulară (BOM).

5. Anemii hipocrome microcitare

Anemia feriprivă

Generalități

Anemia feriprivă se datorează deficitului cantitativ de fier.

Între 30-70% din populație prezintă deficit de fier, fiind cea mai comună cauză de anemie atât în Statele Unite cât și la nivel mondial. În Statele Unite ale Americii, suplimentarea cu fier a anumitor alimente, a redus mult incidența globală și severitatea deficitului de fier, care rămâne încă o problemă pentru anumite grupe populaționale: persoane cu dietă carentată în fier, cu infecții parazitare, cu sângerări gastrointestinale cronice. Majoritatea gravidelor care nu primesc fier suplimentar în cursul sarcinii, dezvoltă deficit de fier, datorită necesităților crescute.

Etiopatogeneză. Metabolismul fierului.

Fierul se găsește într-o varietate de alimente, carnea fiind cea mai bogată sursă.

Fierul este absorbit sub forma de fier hemic și fier feros (Fe²⁺), absorbția fiind redusă în aclorhidie. Absorbția fierului are loc la nivelul duodenului, prin intermediul receptorului divalent metal transporter 1 (DMT1). Este eliberat din enterocit prin feroportină și apoi este preluat de către transferină, molecula principală de transport a fierului.

Transferina transportă fierul la nivelul măduvei pentru eritropoeză, sau, la ficat, sediul principal al depozitelor de fier. Transferina fixează aproximativ 100 μg Fe/dl, valoare care reprezintă concentrația serică a fierului. Capacitatea totală de legare este de 300 μg /dl, deci, în mod normal, transferina este saturată în proporție de

30%. Restul reprezintă capacitatea latentă de legare a fierului.

Feritina și hemosiderina sunt formele de stocare a fierului. Cantitatea totală de Fe din organism este de 4-5 g, repartizată în patru compartimente:

- hemoglobină, aproximativ 3 g
- compartimentul de transport, aproximativ 3 mg reprezentat de transferină
- compartimentul de depozit, aproximativ 1,5 g, reprezentat de feritină și hemosiderină
- fierul tisular, aproximativ 300 mg, reprezentat de enzime care conțin fier cum sunt citocromii, catalazele, peroxidazele

Necesarul zilnic de fier este de 20-25 mg. Din alimentație se absoarbe 1 mg, iar restul rezultă din degradarea hemoglobinei. Eritrocitele au o durată de viață de 120 de zile, astfel încât 0,8% din globulele roșii sunt distruse și înlocuite în fiecare zi. Cea mai mare parte a fierului rezultat din distrucția hematiilor senescente, trece prin

plasmă, pentru reutilizare. Fierul care depășește aceste necesități, este depus în depozite.

Deoarece organismul nu dispune de un mecanism fiziologic de eliminare a excesului de fier, absorbția acestuia este foarte bine controlată, rolul principal revenind hepcidinei.

Hepcidina este un hormon peptidic sintetizat în principal în ficat, cu rol reglator negativ asupra fierului plasmatic, având ca efect scăderea eliberării de fier din enterocit și din celulele sistemului reticulo-endotelial.

Sinteza de hepcidină este stimulată de inflamație sau atunci când depozitele de fier ale organismului sunt saturate. Hipoxia și creșterea necesarului de fier pentru eritropoieză inhibă sinteza hepatică a hepcidinei.

Condițiile etiopatogenice care determină scăderea fierului din organism, sunt prezentate în tabelul 5.1.

Tabel 5.1 Etiologia anemiei feriprive

Pierderi crescute	▪ sângerări gastrointestinale datorită unor leziuni benigne sau maligne: ulcer gastroduodenal, gastrită hemoragică, hemoroizi, hernie hiatală, varice esofagiene, neoplazii digestive, colită ulceroasă ▪ neoplazii genitale ▪ sângerări date de medicamente: salicilați, corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene, anticoagulante, antiagregante plachetare ▪ hemoliza intravasculară ▪ sângerări genitourinare (meno/metroragii) ▪ boala Von Willebrand ▪ telangiectazia hemoragică ereditară ▪ donare repetată de sânge
Necesități crescute	▪ sarcină ▪ lactație ▪ perioada de creștere la copii
Aport insuficient	▪ gastrectomie ▪ bypass duodenal ▪ chirurgie bariatrică ▪ entropatie glutenică ▪ infecție cu <i>Helicobacter pylori</i> ▪ aclorhidrie ▪ malnutriție

Tablou clinic

Simptomatologie

Simptomele anemiei prin deficit de fier depind de severitatea anemiei, vârstă, comorbidități, și de rapiditatea instalării anemiei. Uneori, pacienții pot fi asimptomatici, când anemia se instalează lent și organismul se adaptează la scăderea hemoglobinei. Simptomele și semnele datorate hipoxiei celulare sunt reprezentate de astenie, dispnee, vertij, sincopă, cefalee, tahicardie și suflu sistolic.

La vârstnici, anemia feriprivă poate provoca tulburări cardiovasculare manifestate prin dispnee de efort, palpitații, extrasistole, insuficiență cardiacă sau angină pectorală.

Sindromul Plummer Vinson este rar și se caracterizează prin disfagie, deficit de fier și prezența inelelor esofagiene. Acesta este asociat cu un risc pentru a dezvolta carcinom scuamos faringian sau esofagian, care apare la 3-15% din cazuri. Deficitul de fier pare să fie dominant în patogenia sindromului Plummer-Vinson și, prin urmare, administrarea suplimentelor cu fier, reprezintă principalul tratament. Inelele esofagiene pot fi dilatate endoscopic, dacă disfagia persistă în ciuda terapiei cu fier.

Ulterior, se recomandă anual, efectuarea de endoscopii gastrointestinale superioare, pentru detectarea eventualelor leziuni neoplazice.

Anemia afectează capacitatea de toleranță la efort la adulți, determină tulburări de concentrare la copii, ca rezultat al transportului redus al oxigenului la țesuturi.

Examen clinic

Paloarea tegumentară este semnul clinic constant. Afectarea celulelor epiteliale cu un turnover crescut duce la apariția semnelor specifice: limbă roșie, depapilată, cheilită, glosită atrofică, sindrom Plummer Vinson, modificări unghiale. Glosita atrofică se observă la cazurile grave. La 50% din cazuri poate apărea sindromul

Pica, ce semnifică ingestia de pământ, hârtie, cretă etc.

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă. Hemoglobina, hematocritul, volumul mediu eritrocitar (VEM), concentrația de hemoglobină eritrocitară medie (CHEM) sunt scăzute. Numărul de reticulocite este scăzut, cu excepția sângerărilor acute. Prezența trombocitozei sugerează pierderea de sânge.

- investigarea metabolismului fierului: sideremie, feritina serică, capacitatea totală de legare a fierului (CTLF). Sideremia este scăzută sub valorile normale, care la femei sunt de 50-120 $\mu\text{g/dl}$ și la bărbat de 70-150 $\mu\text{g/dl}$. Feritina serică este, de asemenea scăzută, sub 10-159 ng/ml la femei și 12-300 ng/ml la bărbați. CTLF este crescută.

- nivelul receptorului solubil al transferinei măsoară indirect eritropoeza și este crescut la pacienții cu anemie feriprivă. Nu este o investigație de rutină în practica medicală. Acest test nu este modificat în anemia din inflamația cronică și poate diferenția anemia feriprivă de anemia din infecția și inflamația cronică, din bolile neoplazice, reumatismale ...

- examenul măduvei osoase nu se indică decât excepțional, de exemplu dacă anemia se însoțește și de alte citopenii inexplicabile. Altfel, examenul măduvei evidențiază prezența eritroblaștilor cu citoplasma „zdrențuită”, feriprivi și hemosiderină medulară scăzută la colorația cu ferocianură de potasiu. Hemosiderina fiind forma de depozit a fierului oferă informații despre rezervele de fier. Aceleași informații se obțin, însă, prin determinarea nivelului seric al feritinei.

- determinarea coeficientului de saturație al transferinei nu este necesară pentru diagnostic, având importanță atunci când valorile feritinei sunt neconcludente.

- investigații imagistice suplimentare pentru identificarea cauzei anemiei.

Diagnostic pozitiv

Este suspiciat clinic pe baza simptomelor și semnelor clinice și confirmat pe baza examenelor paraclinice care trebuie să asocieze:

- anemie hipocromă microcitară
- sideremie scăzută
- feritina serică scăzută
- CTLF crescută
- condiția etiopatogenică care a determinat deficitul de fier

Stabilirea cu certitudine a diagnosticului de anemie feriprivă trebuie obligatoriu urmat de investigații suplimentare pentru depistarea cauzei care a determinat deficitul de fier.

Întrucât, frecvent, anemia feriprivă este prima manifestare clinică a unei neoplazii digestive sau genitale, prin sângerări mici și repetate, oculte, investigațiile care urmăresc identificarea cauzei anemiei oferă șansa diagnosticării, în stadiu incipient, posibil curabil, al unei neoplazii.

Diagnostic diferențial

Anemia feriprivă trebuie diferențiată de celelalte anemii hipocrome microcitare (tabelul 5.2): talasemia minoră, anemia din inflamația cronică și anemia sideroblastică (entitate care poate fi congenitală sau poate aparține sindromului mielodisplazic).

Tabel 5.2 Diagnosticul diferențial în anemiile hipocrome microcitare

	Sideremie	Feritina	CTLF	PLE	FSP
Anemia feriprivă	↓	↓	↑	↑	hipocromie, microcitoză
Talasemia minoră	N/↑	N/↑	N	N	poikilocitoză, hematii „în semn de tras la țintă”
Anemia din inflamația cronică	↓	↑	↓	↑	hipocromie, normocromie
Anemia sideroblastică	↑	↑	↓	N/↑	punctații bazofile

CTLF – capacitatea totală de legare a fierului, PLE – protoporfirina liberă eritrocitară, FSP – frotiu de sânge periferic

Principii de tratament

După stabilirea diagnosticului de anemie feriprivă, se inițiază terapia cu preparate de fier, însă identificarea și îndepărtarea cauzei, atunci când este posibil, sunt etape obligatorii de parcurs.

Administrarea preparatelor de fier se poate face pe cale orală sau parenterală. Calea orală este preferabilă, administrarea injectabilă fiind recomandată în cazuri selectate.

Studii recente arată că dozele mici administrate oral sunt mai eficiente și mai bine tolerate comparativ cu dozele cuprinse între 100 și 200 mg pe zi, întrucât dozele mari pot determina o toxicitate mediată de specii reactive de oxigen (ROS) a fierului neabsorbit prin mucoasa intestinală. Fierul neabsorbit poate produce, de asemenea, modificări în compoziția microbiomului intestinal, cu reducerea *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, îmbunătățirea potențialilor patogeni (*Enterobacteriaceae*),

rezultând inflamație crescută și diaree. Alte reacții adverse frecvente, cum ar fi greață, vărsături, constipație sau diaree pot duce la necomplianță la terapie, în 30%-70% din cazuri. Astfel, există un mare interes pentru dezvoltarea compușilor bine tolerați, de exemplu, fier sucrosomial, polipeptidă cu fier hem și fier care conține nanoparticule. De reținut că, o creștere ușoară a fierului seric, activează hepcidina pentru a limita absorbția acestuia.

Unele studii au arătat o creștere a nivelului de hepcidină la 48 de ore după administrarea de sulfat feros, arătând că fierul în doză mică (60 mg/zi), utilizat alternativ (un comprimat la două zile), prezintă o absorbție mai crescută. De asemenea, dozele divizate în două sau trei aplicații pe zi sunt mai puțin eficiente față de administrarea unică, datorită creșterii hepcidinei.

Eficiența administrării preparatelor de fier poate fi certificată la 7-12 zile prin creșterea semnificativă a numărului de reticulocite, fenomen denumit criză reticulocitară. După aproximativ o lună de la administrarea fierului oral, hemoglobina crește cu aproximativ 50%, iar după două luni se normalizează. Este necesară continuarea terapiei pentru o perioadă între 4 și 6 luni pentru refacerea depozitelor. Pentru sângerările cronice, atunci când nu poate fi îndepărtată cauza, tratamentul cu fier poate fi continuat indefinit.

Terapia parenterală este folosită actual în siguranță, datorită faptului că preparatele noi au un risc mai scăzut de a dezvolta reacții de hipersensibilitate, dar se recomandă, totuși, ca administrarea acestora să se realizeze numai în spital.

Terapia intravenoasă are efect mai rapid, iar toxicitatea gastrointestinală este absentă.

Fierul intravenos este disponibil sub forme diferite. Gluconatul de fier și fierul sucrozat se administrează zilnic, în timp ce carboximaltoza ferică, ferumoxitol, fierul dextran cu greutate moleculară mică și

izomaltozida de fier se pot administra săptămânal, în doze de 1-1,5 g/săptămână.

Terapia intravenoasă reprezintă o alternativă pentru pacienții:

- care nu răspund la terapia orală
- cu sindroame de malabsorbție, gastrite, ulcer gastric, hemoragie digestivă recentă
- cu intoleranță la preparatele orale: greață, epigastralgie, constipație, vărsături
- necesități foarte mari de fier care depășesc, aportul pe cale orală
- pacienți necooperanți

Fierul intravenos în doză mare poate crește hemoglobina sau depozitele de fier, administrat profilactic, înainte de o intervenție chirurgicală. Astfel, se poate reduce necesarul postoperator de transfuzii de sânge. Schemele în doze mari reduc spitalizarea și necesitățile transfuzionale și sunt foarte utile atunci când se dorește o recuperare rapidă a valorilor hemoglobinei, cum ar fi în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, sau în anemia postpartum. Unele studii au identificat un risc crescut pentru infecții la pacienții dializați ce au primit perfuzii cu preparate de fier în vederea evitării transfuziilor cu masă eritocitară, risc neconfirmat de alte studii, care au comparat loturi diferite de pacienți, care au primit fier oral, fier intravenos sau placebo, fără a găsi diferențe semnificative în ceea ce privește riscul pentru infecții.

Tratamentul profilactic cu preparate de fier administrate oral se recomandă donatorilor onorifici de sânge.

Talasemia minoră (tara talasemică)

Generalități

Talasemia minoră poate fi diagnosticată la orice vârstă, fiind relativ frecvent întâlnită în practica medicală. Pacienții sunt cunoscuți cu un istoric de anemie microcitară. Impactul asupra valorilor hemoglobinei este variabil, la o parte dintre pacienți acesta este minor, prezentând chiar valori normale sau la limita inferioară a

normalului. Semnele constant prezente pe hemoleucogramă sunt VEM scăzut și poikilocitoză marcată pe frotiul de sânge periferic.

Pacienții cu talasemie minoră sunt, în general, asimptomatici. În perioadele simptomatice, cel mai comun simptom este astenia fizică.

Tablou clinic

La examenul clinic, pe lângă paloarea moderată, pacienții cu talasemie minoră pot prezenta o splenomegalie de grad mic. Pot avea o incidență mai mare a litiazei biliare pigmentare, cu calculi de bilirubinat de calciu. Atât splenomegalia cât și litiaza biliară pigmentară, se explică prin faptul că, hematiile care poartă hemoglobina anormală, sunt rigide și sunt hemolizate în splină.

Investigații paraclinice

- hemoleucograma cu anemie hipocromă microcitară cu VEM foarte scăzut $<60-65 \mu^3$. Reticulocitele sunt normale sau ușor crescute. Frotiul de sânge periferic evidențiază poikilocitoză marcată, cu hematii hipocrome, hematii „în semn de tras la țintă”.

- investigarea metabolismului fierului: sideremie și feritină serică normale sau crescute, CTLF normal

- electroforeza de hemoglobină identifică scăderea ușoară a hemoglobinei A1 și o creștere moderată a hemoglobinei A2, care reprezintă 2-5%. Uneori, pe electroforeză, se identifică și un procent mic de hemoglobină fetală.

Pacienții cu talasemie minoră au un prognostic bun, supraviețuiesc similar populației generale, pot desfășura activitate normală. Perioadele simptomatice se datorează epuizării rezervelor de acid folic ale organismului, secundar hemolizei cronice.

Talasemia minoră trebuie diferențiată de anemia feriprivă, fiind uneori confundate,

deoarece ambele entități, morfologic, sunt anemii hipocrome microcitare.

Principii de tratament

Identificarea pacienților cu talasemie minoră este importantă din punct de vedere terapeutic, deoarece, spre deosebire de anemia feriprivă, tratamentul cu preparate de fier nu se recomandă decât excepțional și pe perioadă scurtă de timp, strict în cazurile în care deficitul de fier este dovedit (de exemplu femeii tinere cu menstruații abundente, cu pierderi exagerate care nu pot fi recuperate, la care investigarea metabolismului fierului confirmă deficitul de fier).

În aceste situații, administrarea preparatelor de fier se indică pe perioade scurte, cu monitorizarea atentă a sideremiei și feritinei, în vederea prevenirii supraîncărcării cu fier.

Administrarea de antimalarice, antibiotice sulfonamide și vitamina C trebuie evitată la purtătorii de tară talasemică, deoarece favorizează absorbția fierului.

Pacienții cu talasemie minoră au indicație de tratament cu acid folic (vitamina B₉), periodic, deoarece procesul de hemoliză cronică consumă rezervele de acid folic ale organismului.

Administrarea acidului folic se indică în perioadele simptomatice și profilactic primăvara și toamna, când alimentația este săracă în aport de foliați. Doza recomandată este de 5 mg/zi, 15 zile/lună, 3 luni consecutiv.

Stabilirea unui diagnostic corect este esențială pentru screeningul prenatal și sfatul genetic acordat cuplurilor în care ambii parteneri prezintă defect heterozigot. În aceste cazuri, există un risc de 25% ca defectul să fie moștenit de la ambii părinți, rezultând un copil cu talasemie majoră (forma homozigotă).

Anemia din inflamația cronică

Generalități

Anemia din inflamația cronică (AIC) apare într-un context de inflamație cronică (tuberculoză, sifilis), neoplazie, sau boală autoimună (lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă). Același mecanism al anemiei poate fi implicat și în anemia asociată obezității, îmbătrânirii, în anemia din insuficiența renală, boli cardiovasculare, diabet zaharat și boli inflamatorii intestinale, dar, de cele mai multe ori, anemia în aceste afecțiuni este multifactorială.

AIC ocupă locul doi, ca frecvență, după anemia feriprivă. Incidența AIC crește cu vârsta, fiind prezentă la 77% dintre persoanele cu vârstă înaintată.

Din punct de vedere morfologic, aproximativ 80% din cazurile de AIC sunt anemii normocrome normocitare, restul de 20% fiind anemii hipocrome microcitare. Principalul mecanism de producere este reprezentat de sechestrarea fierului în macrofage, care devine astfel indisponibil pentru sinteza hemului.

Etiopatogeneză

Mecanismul de producere al AIC a fost înțeles odată cu descoperirea peptidei exportatoare de fier, ferroportina, și a reagentului de fază acută hepcidina.

Nivelul adecvat de hepcidină este menținut de factori reglatori precum proteine morfogene osoase (BMP), hemojuvelina coreceptorul BMP, proteaze precum furina și matriptaza-2 și citokinele inflamatorii.

În AIC, prin eliberarea citokinelor proinflamatorii, crește nivelul de hepcidină, care se leagă de ferroportină, urmată de internalizarea și degradarea acestui complex. Prin urmare, fierul rămâne blocat în enterocite și macrofage, cu scăderea

cantității de fier disponibil pentru eritropoieză.

“Furtuna de citokine” din inflamația cronică are rol esențial în creșterea nivelului hepcidinei, printr-un efect mediat de JAK și STAT3.

Dintre citokinele inflamatorii, cele mai importante sunt: factorul de necroză tumorală alfa ($\text{TNF}\alpha$), IL6, IL1, interferonul gama ($\text{IFN}\gamma$). Principalele citokine implicate în AIC, mecanismul de acțiune și efectele lor asupra eritropoiezei sunt prezentate în tabelul 5.3.

Alte mecanisme implicate în AIC, înafara sechestrării fierului în sistemul reticuloendotelial cu imposibilitatea utilizării acestuia în procesul de sinteză al hemului, sunt:

- reducerea eritropoiezei prin inhibiția celulelor precursoră de către IL6
- scăderea concentrației eritropoietinei (citokinele, lipopolizaharidele bacteriene și $\text{IFN}\gamma$ induc formarea de oxid nitric și radicali liberi de oxigen, care inhibă direct expresia eritropoietinei în vitro, astfel, este posibil ca, aceste specii reactive de oxigen, să inhibe factorii de transcripție care induc sinteza eritropoietinei, sau să deterioreze celulele secretoare de eritropoietină)
- supraviețuirea redusă a hematiilor cauzată de factori extracorpusculari prin distrugerea precoce, după 80-90 de zile, de către macrofagele splenice

Tabloul clinic

În AIC tabloul clinic este dominat de semnele bolii de bază, context în care se decelează anemie, în general moderată. Simptomele asociate anemiei sunt nespecifice, dar au impact asupra statusului de performanță și asupra calității vieții pacientului. În general, pacienții resimt o stare permanentă de astenie fizică.

Tabel 5.3 Rolul citokinelor în metabolismul fierului și în eritropoieză

Citokine	Mecanism de acțiune	Efecte asupra metabolismului Fe și eritropoiezei
TNFα	scade sinteza eritropoietinei	- Stimulează creșterea feritinei - Stimulează fagocitoza eritrocitelor degradate
IFNγ	inhibă sinteza eritropoietinei	- Inhibă direct eritropoieza - Crește nivelul Fe intracelular, prin stimularea DMT-1 și inhibarea ferroportinei - Crește producția de oxid nitric, prin creșterea expresiei mRNA-ului
IL6	crește concentrația Fe, prin activarea DMT-1	Scade transferina (TfR) prin reducerea expresiei ARN a TfR
IL4 și IL10	cresc activitatea proteinelor implicate în reglarea metabolismului fierului	

TNF α – factor de necroză tumorală α , IFN γ – interferon γ , DMT-1 – divalent metalic transporter 1, mRNA – acid ribonucleic mesager, IL6 – interleukina 6, TfR – receptorul pentru transferină, IL4 – interleukina 4, IL10 – interleukina 10.

Explorări paraclinice

- hemoleucograma evidențiază anemie normocromă normocitară în majoritatea cazurilor (75-80%), normo sau hiporegenerativă, în general moderată, cu valori ale hemoglobinei între 8-10 g/dl. În restul cazurilor, anemia este hipocromă microcitară.

- markerii inflamatori sunt crescuți: proteina C reactivă, IL6, VSH

- investigarea metabolismului fierului. Sideremia este scăzută, în schimb feritina serică are valori crescute. Această situație se denumește deficit relativ de fier. Deficitul relativ de fier trebuie diferențiat de deficitul absolut de fier din anemia feriprivă, în care rezervele de fier sunt scăzute sau epuizate. De aceea, pentru aprecierea corectă a deficitului de fier, valorile sideremiei și feritinei serice trebuie interpretate împreună.

Diagnostic diferențial

➤ alte anemii normochrome normocitare

- anemia prin diluție din neoplasmele avansate, mielomul multiplu, boala Waldenstrom

- anemia hemolitică. Sideremia este normală sau crescută, reticulocite crescute, bilirubina totală crescută pe seama fracțiunii indirecte, semnele hemolizei prezente, test Coombs pozitiv în hemoliza autoimună.

➤ alte anemii hipochrome microcitare

- anemia feriprivă: sideremie și feritină serică scăzute, CTLF crescută. Deoarece la pacienții cu neoplazii, mecanismul poate fi mixt, blocarea fierului în macrofage și pierderi prin hemoragii mici și repetate, pentru diferențiere se poate recurge la dozarea nivelului seric sau urinar al hepcidinei: în anemia de etiologie mixtă hepcidina este scăzută, în timp ce în AIC nivelul hepcidinei este crescut.

- talasemia minoră: sideremie și feritină serică normale sau crescute. Electroforeza de hemoglobină evidențiază valori între 2-5% ale fracțiunii A2 a hemoglobinei.

Evoluție și prognostic

Evoluția este cea a bolii de bază, prin urmare, reducerea markerilor inflamatori prin tratamentul specific al bolii de bază se corelează cu ameliorarea sindromului anemic.

Prezența anemiei poate avea impact nu numai asupra calității vieții pacientului, dar și asupra accesului la tratamentul bolii de bază. De exemplu, în AIC din bolile neoplazice, valori scăzute ale hemoglobinei pot determina întârzieri în administrarea tratamentului citostatic.

Principii de tratament

Pacienții cu anemie severă sau cu anemie moderată, dar care nu este tolerată clinic, cu fenomene de decompensare cardiacă, au indicație pentru tratament substitutiv cu masă eritocitară.

Tratamentul cu preparate de fier, se indică, numai dacă, este dovedit un deficit absolut de fier, care coexistă AIC. Se preferă preparatele cu administrare intravenoasă.

Preparatele noi de fier, cum este fierul sucrozomial (Sideral Forte), și-au dovedit eficiența în anemia din inflamația cronică, prin reducerea nivelului hepcidinei, reușind să deblocheze o parte din fierul stocat în macrofage. Se administrează în doză de 30 mg/zi 1-2 luni, creșterea așteptată a valorii hemoglobinei fiind între 0,5-1,5 g/lună.

Se pare că administrarea de eritropoietină crește disponibilitatea fierului pentru eritropoieză prin inhibarea formării IL1 și IL6 prin calea dependentă de NF-kB. Tratamentul cu eritropoietină se indică pacienților cu boli neoplazice în curs de chimioterapie, cu anemie moderată, între 8-10 g/dl și pacienților cu insuficiență renală.

Odată cu progresul înregistrat în înțelegerea mecanismului patogenezei AIC, au apărut și agenți terapeutici noi aflați în studiu, cum sunt antagoniștii de hepcidină.

Deoarece administrarea acestora s-ar asocia cu eliberarea unor cantități mari de

fier din depozite, ceea ce ar induce o scădere a sintezei de eritropoietină endogenă, se recomandă asocierea antagoniștilor de hepcidină cu eritropoietină.

Aceste terapii urmează a fi validate în studii clinice.

6. Anemia megaloblastică

Generalități

Anemiile megaloblastice reprezintă un grup de afecțiuni ce apar prin afectarea sintezei acidului dezoxiribonucleic (ADN), caracterizate prin transformare megaloblastică și hematopoieză inefficientă.

Anemia macrocitară (VEM cuprins între 95-120 μ^3) are o incidență de 4% în populația generală, însă anemia megaloblastică (VEM >120 μ^3) este mult mai rar întâlnită.

Anemia megaloblastică prin deficit de acid folic are o incidență mai mare în țările defavorizate, datorită malnutriției, la vârstnici sau la femeile însărcinate.

Totuși, odată cu administrarea suplimentelor vitaminice la vârstnici și pe parcursul sarcinii, incidența la aceste categorii, a scăzut semnificativ.

Etiopatogeneza

Cauzele anemiei macrocitare sunt reprezentate în principal de deficitul de acid folic, vitamină B₁₂ sau deficite mixte.

Vitamina B₁₂ (cobalamina) este un micronutrient esențial, solubil în apă, necesar tuturor celulelor din organism cu un rol important în metabolismul celular, în special pentru sinteza timidinei, care intră în componența ADN-ului.

Aceasta nu se sintetizează în organism, necesarul zilnic de 1-2 μ g, fiind preluat din alimentație. Sursele alimentare principale de vitamina B₁₂ sunt carnea, peștele, ouăle și produsele lactate. Produsele vegetale și fructele sunt sărace în cobalamină. Întrucât depozitele de la nivelul ficatului sunt de aproximativ 2-3 mg, suficiente pentru 3-5

ani, persoanele vegetariene sau cu gastrectomie totală, dezvoltă tardiv anemie megaloblastică prin deficit de B₁₂.

Absorbția vitaminei B₁₂ este un proces complex, care începe cu producția proteinei R de către glandele salivare. Până la nivel gastric, vitamina B₁₂ este legată nespecific de proteinele alimentare. În stomac, sub acțiunea acidului gastric și pepsinei, vitamina B₁₂ se leagă de proteina R. Celulele parietale gastrice secretă factor intrinsec. Complexul B₁₂-proteină R ajunge la nivel duodenal, unde tripsina și alte enzime pancreatice eliberează vitamina B₁₂ de proteina R. La acest nivel, se leagă de factorul intrinsec, rezultând complexul B₁₂-factor intrinsec ce traversează jejunul și ajunge la nivelul ileonului terminal, unde se leagă de receptorul cubam de pe suprafața celulelor mucoasei ileale, absorbându-se.

Vitamina B₁₂ este transportată în circulație, cu ajutorul proteinei de transport, transcobalamina II (TCII). Complexul B₁₂-TCII se leagă de receptorii membranari ai transcobalaminei de pe celulele din țesuturi, care permit internalizarea complexului sub formă de particule lizozomale, cu eliberarea ulterioară a cobalaminei intracelular. Vitamina B₁₂ liberă este ulterior disponibilă pentru metabolismul celular.

Folații, la fel ca și vitamina B₁₂, reprezintă un grup de substanțe ce nu pot fi sintetizate în organism. Aceștia se găsesc preponderent în produsele de origine vegetală, în fructe și în legumele verzi, necesarul zilnic pentru organism fiind asigurat din dietă.

Aportul zilnic este de aproximativ 600-1 000 μg, dintre care necesarul zilnic este de 100-200 μg, ce se absoarbe din alimentație la nivelul duodenului și jejunului proximal sub formă de acid dihidrofolic. La nivel plasmatic este transportat legat de albumină. Depozitele totale de acid folic sunt de aproximativ 10-12 mg fiind suficiente pentru 3-5 luni. Valoarea serică normală a folaților este 5-20 ng/ml.

Întrucât anemia prin deficit de acid folic se datorează rar malabsorbției, cauza cea mai frecventă fiind dieta deficitară, formele orale de acid folic reprezintă cea mai bună variantă de tratament. Folații sunt disponibili fie sub formă sintetică numită acid folic, fie sub formă naturală numită acid folinic. Perioada de administrare depinde de recuperarea hematologică, continuându-se până la revenirea la normal a hemoglobinei sau continuu, în caz de anemii hemolitice cronice, sindroame mielodisplazice, mielofibroză și la pacienții dializați. Profilactic, acidul folic trebuie administrat la femeile însărcinate, în caz de nutriție parenterală, la pacienții dializați, în anemiile hemolitice congenitale sau dobândite.

Așa cum am amintit, atât vitamina B₁₂ cât și acidul folic intervin în sinteza timidinei, care intră în componența ADN.

Vitamina B₁₂ este formată dintr-un nucleu tetrapirolic centrat pe un atom de cobalt, la care se leagă un radical: hidroxihidroxicobalamină, metilmetilcobalamină, adenzilcobalamină și ciancobalamină. Metilterahidrofolatul transferă gruparea metil cobalaminei, rezultând metilcobalamină și tetrahidrofolatul. Metilcobalamină este coenzimă a metioninsintetazei, enzimă care catalizează reacția de transformare a homocisteinei în metionină. Gruparea metil este transferată homocisteinei, rezultând metionina. În deficitul de vitamina B₁₂ și acid folic este blocată conversia metil-tetrahidrofolatului în tetrahidrofolat, prin demetilare, cu scăderea sintezei metioninei din homocisteină, consecință a deficitului de cobalamină, respectiv metilcobalamină. Scade sinteza deoxitimidinmonofosfatului, secundar sinteza timidinei și se acumulează metiltetrahidrofolat. Acest mecanism este denumit capcana folaților.

Prin urmare, acidul folic intervine direct în sinteza acizilor nucleici, în timp ce vitamina B₁₂ intervine prin mecanism indirect, prin intermediul capcanei folaților.

Transformarea megaloblastică se datorează unui deficit de sinteză a ADN-ului, care determină o alungire a intervalului intermitotic, cu blocarea ultimelor diviziuni „de maturare”. Astfel nucleul rămâne tânăr, în timp ce citoplasma prezintă caractere de maturitate, aspect denumit asincronism nucleu-citoplasmatic. Prezența de mitoze atipice, granulocite și megacariocite cu nucleu hipersegmentat se explică prin tulburarea diviziunii celulare. O parte dintre aceste celule, care nu ajung în stadiul final de celule funcționale, sunt distruse intramedular, proces denumit hematopoieză inefficientă. Secundar, crește secreția de eritropoietină și apare hiperplazia seriei roșii în măduva osoasă hematogenă, cu inversarea raportului serie granulocitară/serie eritrocitară (G/E), în favoarea seriei eritrocitare. Hematopoieza inefficientă se manifestă și în seriile granulocitară și megacariocitară, astfel explicându-se scăderea moderată a numărului de granulocite și trombocite în sângele periferic.

În deficitul de B₁₂, pot apare manifestări neurologice la o treime dintre pacienți. Se pare că mecanismul de apariție al leziunilor neurologice este diferit de cel care induce transformarea megaloblastică. Aminoacizii ca valina, izoleucina, metionina, treonina, etc. trec prin procese metabolice pentru a fi convertiți în propionil-coenzima A, ulterior în metilmalonil-coenzima A, ce va ceda gruparea metil adenozilcobalaminei, rezultând succinil-coenzima A, cu rol în producția de energie pentru ciclul Krebs. În cazul deficitului de B₁₂, gruparea metil nu se mai transferă adenozilcobalaminei, acumulându-se acid metilmalonic. Este posibil ca nivelul seric crescut al acidului metilmalonic să fie responsabil de deficitul de mielinizare, interferând cu o producție anormală de acizi grași nesaturați.

Un alt posibil mecanism al apariției leziunilor neurologice ar putea fi acela că, deficitul de cobalamina, interferează cu cito-

kine și factori de creștere cu efect neurotoxic.

Condițiile etiopatogenice care conduc la deficitul de vitamina B₁₂ sau acid folic sunt prezentate în tabelul 6.1.

Anemia Biermer

Anemia Biermer sau anemia pernicioasă se produce printr-un mecanism autoimun direcționat, în mod specific, împotriva celulelor parietale gastrice și/sau a factorului intrinsec.

Deteriorarea celulelor mucoasei parietale gastrice, determină insuficiență secretorie de acid gastric și factor intrinsec, fiind însoțită de o creștere compensatorie a nivelului plasmatic de gastrină. Scăderea factorului intrinsec determină reducerea absorbției vitaminei B₁₂. Gastrita atrofică autoimună cronică din anemia Biermer, afectează corpul și fornixul stomacului și poate fi identificată prin endoscopie digestivă superioară cu biopsie.

Pacienții cu gastrită atrofică autoimună cronică prezintă un risc crescut pentru neoplazii gastrice, în special adenocarcinoame și neoplasme neuroendocrine.

Tablou clinic

Simptomatologie

Manifestările clinice din anemia Biermer, pot fi grupate în trei sindroame: anemic, digestiv și neurologic.

- sindromul anemic. Clinic, pacienții acuză amețeli, astenie fizică, dispnee de efort, palpitații.

- sindromul digestiv. Se manifestă prin tulburări de deglutiție, senzație de arsură la nivelul limbii, inapetență, epigastralgie, greață, vărsături, diaree.

- sindromul neurologic. Este prezent la 30% dintre pacienți. Uneori domină tabloul clinic sau poate reprezenta modalitatea de debut.

Tabelul 6.1 Clasificarea etiopatogenică a deficitului de vitamina B₁₂ și folați

<i>Deficitul de vitamină B₁₂</i>	
Deficit cantitativ absolut	- malnutriție severă prelungită - regimuri vegetariene stricte - prin proliferare bacteriană (diverticuli intestinali, anastomoze, fistule, stricturi, aclorhidrie...), prin paraziți intestinali (infestare cu botriocefal - lipsa FI - deficit de fixare a complexului FI-vit. B₁₂ pe receptorii ileali: prin defect genetic (sindromul Immerslund), insuficiență pancreatică (sindromul Zollinger-Ellison) - boli cu afectarea ileonului terminal: enteropatia glutenică, boala Crohn - rezecții ileale întinse - rezecții gastrice totale - inhibiție metabolică a sintezei în tratamentul cu: Metotrexat, 6-Mercaptopurina, Azatioprină, Hidroxiuree, Cytosar
Deficit cantitativ relativ	- sarcină - hipertiroidie - hematopoieză hiperactivă - boli proliferative
Deficit de utilizare	- deficit congenital al TC II - ciroza hepatică - defecte enzimatice congenitale: deficit de metilmalonil Co A mutază...
<i>Deficitul de folați</i>	
Deficit cantitativ absolut	- malnutriție - fierbere prelungită a alimentelor - sindroame de maldigestie: tranzit accelerat, rezecție gastrică - sindroame de malabsorbție: sprue tropicală, enteropatia glutenică - rezecții de jejun proximal - consum de alcool - anticonvulsivante - anticoncepționale orale - boli intestinale inflamatorii - malabsorbția congenitală de folați
Deficit cantitativ relativ	- sarcină - eritropoieză hiperactivă: anemii hemolitice, boli mieloproliferative, cancere, dermatite exfoliative - alcoolism - hepatite - tratament cu antifolice
Deficit de utilizare	- lactație prelungită - tratament cu antifolice - alcoolism - infecții - uremie - sarcină - ciroza hepatică - boli neoplazice și inflamatorii cronice

Se manifestă prin paretezii simetrice la nivelul membrelor, deficite motorii, tulburări de echilibru, mers talonat, „sindromul picioarelor neliniștite”. Pot apare, de asemenea, manifestări psihotice, iritabilitate, tulburări de memorie, atenție, concentrare, agitație, halucinații în stadiile mai avansate. Severitatea manifestărilor neurologice nu se corelează cu severitatea anemiei.

Examen clinic

- paloare tegumentară cu tentă ușor subicterică a sclerelor, datorată distrugerii intramedulare a precursorilor eritroizi

- limbă roșie, depapilată, în special la nivelul vârfului și marginilor (glosita Hunter)

- diminuarea sau abolirea reflexelor osteo-tendinoase, tulburări ale sensibilității profunde, manevra Romberg pozitivă

- sufluri cardiace pluriorificiale

Explorări paraclinice

- hemoleucograma. Evidențiază un număr de eritrocite scăzut, hemoglobină scăzută cu VEM crescut în general $>120 \mu^3$, frecvent cu leucopenie și trombocitopenie moderate. Numărul de reticulocite este scăzut.

Pe frotiul de sânge periferic se identifică macro-ovalocite, incluziuni intraeritrocitare (corpusculi Howell-Jolly, inele Cabot, punctații bazofile), neutrofile hipersegmentate ($\geq 1\%$ din neutrofile cu șase sau mai mulți lobi nucleari, $\geq 5\%$ cu cinci lobi) și deviere ușoară la stânga a formulei leucocitare, cu prezența de mielocite, metamielocite. Uneori, pe frotiul de sânge periferic, pot fi prezenți câțiva megaloblaști, semn inconstant.

- LDH seric crescut

- bilirubina totală ușor crescută cu fracțiunea indirectă crescută, datorită distrucției intramedulare

- haptoglobina scăzută

- vitamina B_{12} scăzută. Transformarea megaloblastică a măduvei osoase hematogene la valori $<100 \text{ pg/ml}$.

- medulograma. Examenul morfologic al măduvei osoase evidențiază o inversare a raportului G/E în favoarea seriei eritrocitare, transformare megaloblastică a morfologiei celulare normale, domină eritroblaștii de dimensiuni mari, transformați megaloblastic, cu asincronism nucleocitoplasmatic (nucleu tânăr, citoplasma matură). Modificările apar în grade diferite până la anomalii celulare extreme, cu aspectul de măduvă „albastră”, determinat de bazofilia citoplasmei megaloblaștilor. În seria granulocitară, se observă metamielocite gigante, iar în seria megacariocitară apare accentuarea tendinței la hipersegmentare a nucleului, megacariocite mici cu nucleu „explodat”.

- determinarea anticorpilor anticelulă parietală, antifactor intrinsec și dozarea gastrinei. Sensibilitatea anticorpilor anti factor intrinsec este redusă, până la 30-50%, însă prezența acestora confirmă diagnosticul. Gastrina poate crește și în alte afecțiuni cum ar fi sindromul Zollinger-Ellison, terapia cu inhibitori ai pompei de protoni sau antagoniști ai receptorului H_2 , infecția cu *Helicobacter pylori* sau în insuficiența renală.

- endoscopia digestivă superioară este obligatorie și evidențiază atrofie gastrică în 2/3 superioare ale stomacului.

Diagnostic diferențial

➤ Diferențierea deficitului de vitamina B_{12} de deficitul de acid folic este importantă, deoarece administrarea tratamentului cu acid folic la un pacient cu anemie prin deficit de vitamina B_{12} poate precipita sau accentua sindromul neuro-anemic. Prezența sindromului neuro-anemic, este argumentul clinic în favoarea deficitului de vitamina B_{12} . Dozarea vitaminei B_{12} și a folaiilor serici diferențiază cele două deficite în majoritatea cazurilor.

În situațiile în care, anemia este macrocitară, pacientul nu prezintă sindrom neuro-anemic, iar atât valoarea vitaminei B_{12} cât

și a acidului folic sunt la limita inferioară a normalului, se indică efectuarea testelor metabolice: determinarea acidului metilmalonic și al homocisteinei serice. În deficitul de vitamină B₁₂ ambele sunt crescute, în timp ce în deficitul de acid folic doar homocisteina crește, acidul metilmalonic având valori normale.

➤ Alte anemii macrocitare, fără megaloblastoză:

- anemii congenitale diseritropoietice
- anomalii congenitale de metabolism: aciduria orotică și metilmalonică
- mixedem
- sindroame mielodisplazice: anemii refractare
- hepatopatii cronice: ciroze, hepatite cronice
- inhibitori metabolici medicamentoși: ai sintezei purinelor (6-Mercaptopurina, Tioguanina, Azotioprina), pirimidinelor (Citozinarabinozida, Fluorouracil) sau deoxiribonucleotidelor (Hidroxiuree)

➤ Sindromul mielodisplazic cu exces de blaști (AREB - anemia refractară cu exces de blaști) și leucemia acută M₆ FAB (eritroleucemia din clasificarea franco-american-britanică), în cazul prezenței citopeniilor și a megaloblastozei medulare. Diferențierea se realizează pe baza examenului măduvei osoase hematogene, care în sindromul mielodisplazic evidențiază modificări displazice pe toate liniile celulare și infiltrat cu celule blastice între 5-19%, iar în leucemia acută infiltrat mieloblastic >20%.

Principii de tratament

În anemia megaloblastică prin deficit de vitamină B₁₂, tratamentul constă în substituție cu preparate de vitamină B₁₂, cu scopul deblocării hematopoiezei și remiterii manifestărilor neurologice, atunci când sunt prezente.

Preparatele sunt disponibile sub formă de ciancobalamină, hidroxicobalamină și metilcobalamină, în Europa cea mai folosită fiind hidroxicobalamina. Forma de prezentare a preparatelor de vitamină B₁₂ poate fi comprimate, spray intranasal/sublingual sau fiole pentru administrare intramusculară.

Administrarea intramusculară este recomandată pentru pacienții cu tulburări de absorbție, în caz de gastrectomie, rezecții ileale extinse, la pacienții cu boală Chron și în cazul afectării neurologice, datorită repleției mai rapide. În cazul prezenței sindromului neuro-anemic, tratamentul se inițiază cu doză mare, 1 000 μg/zi, injectabil, încercându-se astfel recuperarea leziunilor neurologice, în general reversibile complet, dacă nu sunt mai vechi de 6 luni. Tratamentul se va administra zilnic timp de 7-10 zile, apoi săptămânal pentru o lună, lunar până la normalizarea valorii hemoglobinei, sau toată viața, în caz de rezecții gastrice, ileale și anemie Biermer, cu o doză de 100 μg/lună. Administrarea orală se recomandă în deficiturile ușoare/moderate. Doza recomandată pentru administrarea orală este 1 000-2 000 μg/zi.

După tratament, simptomatologia se îmbunătățește rapid cu excepția simptomelor neurologice ce se remit lent și uneori incomplet. Paraclinic, urmărirea eficienței terapiei se realizează prin determinarea numărului de reticulocite, care va crește semnificativ după 5 zile de la administrarea injectabilă. Hemoglobina și aspectul hemoleucogramei se normalizează după aproximativ 4-6 săptămâni.

Pacienții cu anemie Biermer, necesită supravegherea endoscopică anuală a stomacului sau la interval de maxim 2 ani, datorită prezenței gastritei atrofice, care asociază risc de trei ori mai mare comparativ cu populația generală de a dezvolta cancer gastric.

7. Anemii hemolitice

Generalități

Hemoliza fiziologică este mecanismul prin care hematiile îmbătrânite, sunt îndepărtate din circulație. Fiziologic, după 120 de zile, hematiile exprimă markeri de senescență, sunt recunoscute de macrofage și distruse, în principal, la nivel splenic. Rata de distrucție zilnică a hematiilor nu afectează numărul acestora, eritropoeiza și hemoliza fiziologică fiind într-un echilibru dinamic.

Există însă, condiții etiopatogenice asociate cu scurtarea de duratei viață și distrucție exagerată a hematiilor. Deoarece măduva osoasă hematogenă are capacitatea de a crește producția eritrocitară de 5-7 ori, hemoliza poate fi compensată, când capacitatea de regenerare medulară reușește să suplinească distrucția exagerată. Hemoglobina se menține încă la limite normale, singurul semn prezent care trădează distrucția eritrocitară crescută este reticulocitoza. Când este depășită capacitatea măduvei, apare dezechilibru între producție și distrucție, în favoarea distrucției și valoarea hemoglobinei scade, iar hemoliza devine decompensată.

Etiopatogeneză

Sediul hemolizei patologice poate fi extravascular sau intravascular.

În hemoliza extravasculară splina este principalul organ implicat, prin intermediul sistemului reticulo-endotelial de la acest nivel. Macrofagele aderă la eritrocite și emit pseudopode care înglobează hematia la nivel citoplasmatic. Aici are loc distrugerea celulei, membrana este lizată de către enzimele din lizozomi și se eliberează hemoglobina. Din catabolismul componentelor membranare rezultă aminoacizi, lipide, fosfolipide. Compușii eliberați vor lua parte la circuitele metabolice ale organismului. În urma degradării hemo-

globinei, rezultă globina și hemul. Globina este hidrolizată în aminoacizi, ce vor fi utilizați în procesele metabolice. Din hem se eliberează fier, monoxid de carbon și biliverdină. Monoxidul de carbon este transportat la plămâni, unde are loc eliminarea acestuia sub formă de dioxid de carbon. 10% din fierul eliberat din componenta hemului este depus la nivelul macrofagelor sub formă de feritină, restul trece în sânge, este preluat de tranferină, ajunge la măduvă și este utilizat pentru sinteza precursorilor de linie eritroidă. Biliverdina este convertită cu ajutorul biliverdinreductazei în bilirubină liberă, care este preluată de către albumină și transportată la ficat, unde se conjugă cu acidul glucuronic, rezultând bilirubina conjugată. Bilirubina conjugată se elimină din colecist în intestin, prin bilă, fiind transformată în urobilinogeni. O parte din urobilinogeni este reabsorbită prin circulația portală, ajungând la nivel hepatic unde trece în circulație și se elimină la nivel renal. O altă parte se elimină prin scaun, dând culoarea brună a materiilor fecale.

În hemoliza intravasculară apar distrucții acute, masive ale hematiilor, amenințătoare de viață. Se eliberează în circulație hemoglobină liberă, care nu poate fi convertită rapid în bilirubină, ajunge în plasmă pe care o colorează în roz (hemoglobinemie).

O parte din hemoglobina liberă din plasmă, se elimină prin urină (hemoglobinurie), motiv pentru care se poate instala insuficiența renală acută, prin precipitarea hemoglobinei în mediul acid pe care îl întâlnește la nivel renal. Hemoglobinuria este un semn exclusiv de hemoliză intravasculară, rapid tranzitoriu. Atunci când hemoglobina liberă eliminată urinar nu este în cantitate foarte mare, este reabsorbită și catabolizată la nivelul tubilor renali. Fierul rezultat prin catabolizarea hemoglobinei și depus în tubii renali se elimină ca hemosiderină urinară (hemosiderinurie), prin descumarea celulelor.

Dacă hemoglobinuria este un semn de hemoliză intravasculară care poate fi surprins doar în episodul acut, hemosiderinuria poate fi surprinsă și la 2-3 zile după episodul hemolitic acut, fiind un indicator important al hemolizei intravasculare. În același timp cu hemoglobina, în hemoliza intravasculară se eliberează și cantități mari de lactated-hydrogenază (LDH). Valoarea crescută a LDH-ului seric reprezintă un marker important al hemolizei intravasculare.

Principalele condiții etiopatogenice asociate cu hemoliza extra sau intravasculară sunt prezentate în tabelul 7.1.

În funcție de cauza care determină hemoliza (tabelul 7.2), anemiile hemolitice se clasifică în două mari categorii: corpusculare, când cauza hemolizei este un defect al hematiei (majoritatea sunt congenitale) și extracorporale, când cauza hemolizei este una exterioară hematiei, imună sau nonimună.

Tablou clinic

Simptomatologie

În hemoliza cronică, debutul este progresiv, pacientul acuzând cefalee, oboseală, palpitații, dispnee de efort, dureri precordiale de tip anginos. În hemoliza acută, debutul este brutal, clinic pacientul prezintă paloare, icter, febră cianoză, dispnee, dureri abdominale, oligurie. Din anamneza pot fi identificați factorii declanșatori ai episodului acut, cum sunt infecția, inflamația, intervenția chirurgicală.

Examen clinic

Clinic există paloare tegumentară, icter sclero-tegumentar. Icterul este prezent în 20% din cazuri; 50% din pacienți prezintă splenomegalie și hepatomegalie. Acestea sunt întâlnite în general în formele secundare și aparțin tabloului clinic al bolii de bază. În hemoliza acută intravasculară, apare hemoglobinurie.

Tabel 7.1 Condiții etiopatogenice asociate cu hemoliza extra sau intravasculară

Sediul hemolizei	Cauze
Hemoliza extravasculară	▪ Anemii hemolitice autoimune la cald sau la rece ▪ Deficite enzimatice ▪ Hemoglobinopatii ▪ Defecte de membrană ▪ Afecțiuni hepatice ▪ Hipersplenism ▪ Infecții: malarie ▪ Agenți oxidanți: dapsona, nitriți, diverși coloranți ▪ Alți agenți: Pb, Cu, veninul de șarpe, păianjen ▪ Leucemia cu limfocite granulate mari (LGL) ▪ Administrarea de Ig iv
Hemoliza intravasculară	▪ Purpura trombocitopenică tromboembolică (PTT) ▪ Coagulare intravasculară diseminată (CID) ▪ Sindromul hemolitic uremic ▪ Stenoza strânsă de aortă ▪ Proteze valvulare metalice ▪ Incompatibilitatea în sistemul AB0 ▪ Infecții: malarie severă, sepsis dat de clostridium ▪ Hemoglobinuria paroxistică nocturnă ▪ Boala aglutininelor la rece ▪ Mușcături de șarpe ▪ Hemoglobinuria paroxistică la frig

Tablou clinic

Simptomatologie

În hemoliza cronică, debutul este progresiv, pacientul acuzând cefalee, oboseală, palpitații, dispnee de efort, dureri precordiale de tip anginos. În hemoliza acută, debutul este brutal, clinic pacientul prezintă paloare, icter, febră cianoză, dispnee, dureri abdominale, oligurie. Din anamneză pot fi identificați factorii declanșatori ai

episodului acut, cum sunt infecția, inflamația, intervenția chirurgicală.

Examen clinic

Clinic există paloare tegumentară, icter sclero-tegumentar. Icterul este prezent în 20% din cazuri; 50% din pacienți prezintă splenomegalie și hepatomegalie. Acestea sunt întâlnite în general în formele secundare și aparțin tabloului clinic al bolii de bază. În hemoliza acută intravasculară, apare hemoglobinurie.

Tabel 7.2 Clasificarea anemiilor hemolitice

Anemii hemolitice corpusculare	Congenitale	Dobândite
	➤ Defecte ale membranei ▪ sferocitoza ▪ ovalocitoza ▪ pyropoikilocitoza ➤ Enzimopatii ▪ deficit de glucozo 6 fosfat dehidrogenaza (G-6-PDH) ▪ deficit de piruvat kinază (PK) ➤ Deficit de sinteză al globinei ▪ calitative: hemoglobinopatii (siclemia...) ▪ cantitative: talasemiile	➤ Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Anemii hemolitice extra-corpusculare	Prin mecanism imun	Prin mecanism nonimun
	➤ Transfuzia incompatibilă ➤ Boala hemolitică a nou-născutului ➤ Hemolize postmedicamentoase ➤ Anemia hemolitică autoimună	➤ Prin distrucție mecanică ▪ stenoze valvulare strânse ▪ valve cardiace artificiale ▪ hemoglobinuria de marș ▪ anemii hemolitice microangiopate (CID, PTT) ➤ Cauze infecțioase ▪ mononucloza infecțioasă ▪ pneumonii virale ▪ infecții cu Clostridium ➤ Substanțe chimice/toxice ▪ pesticide ▪ insecticide ▪ ciuperci otrăvitoare ▪ toxine/venin de șarpe, păianjen, scorpion

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă. Evidențiază anemie normocromă normocitară. Alte modificări care pot apărea pe hemoleucogramă sunt atribuite bolii de bază în cadrul căreia apare hemoliza.

- reticulocite crescute
- bilirubina totală crescută cu creșterea fracțiunii indirecte a bilirubinei
- urobilinogen crescut
- haptoglobina serică scăzută
- hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie
- test Coombs pozitiv în cazul în care mecanismul hemolizei este imun
- electroforeza hemoglobinei în anemiile hemolitice congenitale

Diagnostic pozitiv

Necesită parcurgerea următoarelor etape:

1. stabilirea diagnosticului de anemie: hemoglobină și hematocrit scăzute
2. demonstrarea răspunsului medular, a caracterului regenerativ prin determinarea numărului de reticulocite care este întotdeauna crescut. Trebuie corectat în anemiile severe prin calcularea IPR.
3. identificarea semnelor distrucției eritrocitare: bilirubina totală crescută pe seama fracțiunii indirecte, urobilinogen crescut, haptoglobina serică scăzută, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie
4. stabilirea sediului hemolizei, intra sau extravasculară. Semne exclusive de hemoliză intravasculară sunt hemoglobinemia, hemoglobinuria și hemosiderinuria
5. stabilirea caracterului imun sau non-imun al hemolizei prin efectuarea testului Coombs
6. diagnosticul etiologic al hemolizei imune: idiopatică sau secundară. În cazul hemolizei secundare, identificarea entității în cadrul căreia apare.

Diagnostic diferențial

Anemiile hemolitice trebuie diferențiate de alte anemii regenerative:

- anemia posthemoragică: bolnavul are suficiente rezerve de fier, iar producția de hematii este crescută, pentru a restabili homeostazia sanguină.
- după tratamentul cu fier, vitamină B₁₂ (criza reticulocitară)
- administrarea de eritropoietină
- recuperarea măduvei hematogene după infecții, medicamente sau abuz de alcool

Sferocitoza ereditară

Generalități

Sferocitoza ereditară (SE) este caracterizată prin scurtarea duratei de viață a hematiilor datorată unor defecte membranare congenitale.

Boala are transmitere autosomal dominantă în 75% din cazuri, restul cazurilor au transmitere autosomal recesivă sau apar în urma unor mutații spontane. Sunt prezente anomalii cantitative și calitative ale spectrinei, ankirinei, deficite combinate ale celor două, deficit de proteina 3 deficit de proteină 4.2. Defectele oricăreia dintre aceste proteine determină instabilitatea stratului lipidic membranar, rezultând modificarea formei eritrocitelor care devin sferice (sferocite), sunt rigide și sunt hemolizate extravascular.

La nord-europeni, SE este cea mai frecventă dintre anemiile congenitale.

Tablou clinic

Forme clinice ale microsferocitozei ereditare:

- moderată: 60-75% din cazuri, se manifestă prin anemie ușoară/moderată, splenomegalie moderată, icter intermitent.
- ușoară: 20-30% din cazuri, sunt forme asimptomatice sau prezintă splenomegalie

minimă, fără anemie. Sunt formele diagnosticate tardiv.

➤ severă: 5% din cazuri, se manifestă prin anemie hemolitică severă, necesită transfuzionale și răspuns incomplet la splenectomie.

Simptomatologia depinde, așadar, de vârsta la care boala debutează și de severitate. Triada diagnostică clasică este reprezentată de anemie, icter și splenomegalie.

Anemia poate lipsi în formele ușoare și, în general, este ușoară sau moderată, rareori severă. Icterul este mai pronunțat la nou-născut, între 30-50% dintre adulții cu sferocitoză ereditară, având istoric de icter în prima săptămână de viață. La copii și adulți, icterul este intermitent, apare în episoade accentuate de hemoliză, declanșate de infecții virale, expunere la frig, stres, starea de graviditate.

Splenomegalia, semn clinic prezent la 75% dintre pacienți, nu se corelează cu severitatea bolii.

Explorări paraclinice

Hemoleucograma poate evidenția scăderea ușoară sau moderată a hemoglobinei, VEM normal sau ușor scăzut și creșterea CHEM.

Pe frotiul de sânge periferic sunt prezente sferocite.

Numărul de reticulocite crescut între 5-20%, bilirubina indirectă și LDH-ul seric sunt crescute.

Testul de fragilitate osmotică, realizat prin suspendarea hematiilor în soluții saline de concentrații diferite, confirmă fragilitatea acestora. Hemoliza e determinată prin măsurarea fracțiunii de hemoglobină totală eliberată din hematiile hemolizate în mediul extracelular la o concentrație salină progresiv diluată, în condiții de incubare 18-24 de ore, la temperatura de 37°C.

Studiul proteinelor membranare este o investigație costisitoare, nu se indică de rutină, dar are o specificitate >90%.

Complicații

- agravarea anemiei prin crize de hemoliză acută
- hipoplazie medulară declanșată de infecția cu parvovirusul B₁₉
- litiază biliară pigmentară, prezentă la 40-80% dintre pacienți
- ulcerații cronice la nivelul membrelor inferioare

Tratament

Pentru formele moderate sau severe se poate administra acid folic 1-5 mg/zi, pentru refacerea rezervelor consumate în procesul de hemoliză cronică.

Splenectomia, în trecut intervenție de primă linie pentru formele moderate sau severe, prezintă beneficii de scurtă durată, cum ar fi creșterea hemoglobinei, scăderea internărilor pentru transfuzii și scăderea complicațiilor legate de hemoliză. Totuși, splenectomia prezintă risc pentru sepsisul cu pneumococ sau Haemophilus Influenzae și risc de tromboză. În prezent, splenectomia este recomandată, în special pentru cazurile severe, după vârsta de 6 ani.

În caz de litiază biliară simptomatică este necesară colecistectomia.

Pentru pacienții cu crize hemolitice acute, însoțite de anemie severă, se indică suport transfuzional cu masă eritrocitară.

Siclemia

Generalități

Siclemia (Drepanocitoza/Anemia falci-formă) este o afecțiune cauzată de o mutație în lanțul β globinei al globinei, prin care acidul glutamic este înlocuit cu aminoacidul valină. Gena care codifică lanțul β al globinei se găsește pe cromozomul 11.

Apare mai frecvent în regiunile tropicale, unde malarie este frecventă.

Pacienții la care mutația este prezentă în una din cele două alele ale genei, deși nu devin imuni la malarie, sunt mult mai toleranți la infecție, au simptome mai puțin severe și au o mortalitate mult mai mică prin infecția malarică.

Transmiterea este autozomal recesivă.

Speranța de viață a pacienților cu siclemie este de 50 de ani.

Etiopatogeneză

Consecința mutației punctiforme la nivelul genei β globinei, este sinteza unei hemoglobinei anormale, hemoglobina S (HbS). În condiții de hipoxie se produce polimerizarea acesteia, transformând hematii în formă de semilună/seceră, mult mai puțin deformabile comparativ cu hematii normale, care au formă de disc biconcav. Eritrocitele rigide se blochează în sinusoidale arteriale și venoase ale țesutului scheletic, rezultatul fiind tromboza intravasculară, care conduce la infarct al osului. Episoadele sunt recurente și conduc la infarcte osoase ireversibile și osteonecroză. Secundar apar osteoliza, osteonecroza, mieloscleroza, reacție periostală, vertebre în H (vertebre de pește sau semnul Reynold). Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor conduce la hiperplazia secundară, compensatorie a măduvei osoase, care determină creșterea cavităților medulare, înlocuirea osului trabecular și subțierea corticalelor.

Tablou clinic

În general, siclemia este diagnosticată la copiii cu vârste cuprinse între 3 luni și 3 ani. Caracteristica clinică a bolii este reprezentată de accidente vaso-ocluzive recurente. Frecvența acestora scade după vârsta de 10 ani, dar după această vârstă, crește incidența complicațiilor.

Clinic pacienții cu siclemie prezintă:

- anemie cronică

- întârziere în creștere și dezvoltare
- crize dureroase intermitente
- susceptibilitate crescută la infecții
- microinfarcte în diferite organe

Calitatea vieții pacienților cu siclemie este afectată de dureri osoase, articulare, abdominale și disfuncție multiorganică. La pacienții cu forme severe, se poate ajunge la afectare de organ ireversibilă datorată leziunilor ischemice recurente și inflamației cronice. Principalele cauze de deces sunt sepsisul, accidentele vasculare cerebrale, embolia pulmonară, insuficiența renală.

Accidentul vascular cerebral (AVC) are o incidență de 47%-66% la pacienții care nu au primit tratament, cu o scădere semnificativă a incidenței la pacienții transfuzați cronic. Pacienții cu siclemie necesită monitorizare prin ecografia Doppler, tehnică noninvazivă, pentru evaluarea vaselor intracraniene. Ecografia Doppler trebuie să se efectueze începând cu vârsta de 2 ani la pacienții cu forme severe. Pentru a preveni complicațiile de tip AVC, la pacienții cu siclemie, se recomandă efectuarea de transfuzii cronice cu masă eritocitară pentru reducerea hemoglobinei patologice. Manifestările clinice în funcție de organ sau sistem la pacienții cu siclemie sunt descrise în tabelul 7.3.

Explorări paraclinice

- hemoleucograma. Evidențiază anemie moderată sau severă, normocitară. Numărul de reticulocite este crescut. Pe frotiul de sânge periferic se identifică hematii în formă de seceră, prezența de eritroblaști și corpi Jolly. Leucocitoza este constant prezentă în siclemie, dar creșterea leucocitelor $> 20\,000/\text{mm}^3$, cu deviere la stânga a formulei leucocitare, ridică suspiciunea de infecție.
- bilirubina indirectă, LDH-ul, transaminazele și acidul uric sunt frecvent crescute
- electroforeza de hemoglobină identifică hemoglobina S

Tabel 7.3 Principalele manifestări clinice din siclemie

Organul/Sistemul afectat	Manifestări
Neurologic	▪ Accidente vasculare ▪ Infarcte silențioase ▪ Deficit cognitiv
Ocular	▪ Retinopatie
Musculo-scheletal	▪ Durere acută și cronică ▪ Necroză avasculară
Cardiac	▪ Cardiomegalie ▪ Hipertensiune pulmonară
Pulmonar	▪ Sindrom toracic acut ▪ Pneumopatii cronice ▪ Hipoxie nocturnă
Renal	▪ Hipostenuria ▪ Necroză papilară ▪ Nefropatie
Splină	▪ Sechestre splenică ▪ Hipersplenism
Ficat/Colecist	▪ Icter ▪ Litiaza biliară
Coagulare	▪ Hipercoagulabilitate
Genito-urinar	▪ Enurezis nocturn ▪ Pubertate întârziată ▪ Priapism

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul este sugerat de coexistența hemolizei cu fenomene vaso-ocluzive și este confirmat prin evidențierea hemoglobinei S la electroforeza de hemoglobină. Testul de siclizare este pozitiv: in vitro, în condiții de hipoxie, hematii capătă formă de seceră.

Principii de tratament

Singura metodă curativă o reprezintă allotransplantul medular. Supraviețuirea la pacienții care primesc allotransplant de celule stem depășește 80%.

În crizele dureroase intense, se administrează, în general, opiozi. Crizele moderate pot fi controlate prin administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene sau acetaminofen și codeină. Hidratarea este obligatorie. Pentru formele severe de anemie se utilizează transfuzii cronice cu masă eritocitară, administrarea de acid folic 1 mg/zi,

sau medicamente ce cresc nivelul de hemoglobină fetală, cum ar fi eritropoietina umană recombinată, Hidroxiureea sau 5-Azacitidina.

Creșterea producției de hemoglobină fetală întârzie transformarea formei eritrocitelor în seceră și scade frecvența și severitatea crizelor vaso-ocluzive.

Profilaxia cu penicilină reduce semnificativ incidența infecției cu Streptococcus pneumoniae și scade mortalitatea, la pacienții cu indicație de splenectomie.

Talasemia

Generalități

Structural, hemoglobina este un tetramer, cu greutatea moleculară de 64 000 daltoni, în componența căreia intră patru subunități, fiecare formată dintr-un lanț polipeptidic și o grupare prostetică, neproteică, hemul, care leagă ionii de fier.

Principala hemoglobină la adult este hemoglobina A1, alcătuită din două lanțuri α și două lanțuri β . Talasemia reprezintă o afecțiune genetică care apare datorită tulburărilor de sinteză a unuia dintre cele două tipuri de lanțuri globinice ale hemoglobinei. În funcție de defectele care apar la nivelul lanțurilor polipeptidice globinice, există două tipuri majore de talasemie: alfa talasemia și beta talasemia.

Alfa talasemia

Alfa talasemia este o afecțiune congenitală care se caracterizează prin scăderea sau absența sintezei lanțului α al globinei. Transmiterea defectului se realizează autosomal recesiv. Genele care codifică lanțul α sunt în număr de patru, câte două pe fiecare cromozom 16. În funcție de numărul genelor afectate, se disting patru tipuri de α talasemie:

- hidropsul fetal Bart. când sunt afectate toate cele patru gene. Este o anomalie incompatibilă cu viața.
- hemoglobinoza H când sunt afectate trei din cele patru gene. Se manifestă prin icter, hemoliză cronică și hepato-splenomegalie.
- talasemia minoră când sunt afectate două din cele patru gene.
- purtător silențios (silent thalassemia) când este afectată una din cele patru gene. Este forma asimptomatică.

Beta talasemia

Beta talasemia reprezintă o afecțiune genetică cu transmitere autosomal recesivă care se datorează mutațiilor genei care codifică lanțul beta al globinei, consecința fiind apariția unor defecte în sinteza acestor lanțuri. Până în momentul actual, au fost identificate peste 200 de tipuri de mutații care pot să apară la nivelul acestei gene, confirmând, astfel, înalta variabilitate genotipică a bolii.

Beta talasemia minoră (tara talasemică) reprezintă forma heterozigotă a bolii, fără

implicații clinico-biologice semnificative, în timp ce beta talasemia majoră (anemia Cooley), forma homozigotă, se însoțește de tulburări de dezvoltare și asociază manifestări clinice severe.

Beta talasemia are o incidență globală de aproximativ 1/100 000 de locuitori, cu o frecvență mai mare în cadrul populațiilor din zona mediteraneană, în Asia de Sud-Est și în anumite zone ale Africii, estimându-se că 1,5% din populația lumii este purtătoare a tarei β talasemice. Incidența la nou născuții homozigoți este de 60 000 de cazuri pe an. În România, în ultimele date publicate, existau 240 de pacienți talasemie majoră, cu vârste cuprinse între 0 și 50 de ani.

Talasemia majoră (anemia Cooley)

În beta talasemia majoră, defectul homozigot al genelor care codifică lanțul β al globinei se traduce prin alterarea severă a sintezei lanțurilor β , rezultând un dezechilibru major între lanțurile α și β , în defavoarea clară a celor din urmă.

Etiopatogeneza

În beta talasemia majoră, sinteza lanțurilor α ale globinei este normală. Întrucât sinteza lanțurilor β este deficitară, în locul acestora se sintetizează lanțuri γ , care prin legare de lanțurile α formează hemoglobina fetală, prezentă la pacienții cu talasemie majoră în proporții variate, în general >60%. Sinteza de lanțuri γ însă nu este compensatorie, ceea ce înseamnă că rămân lanțuri α libere în exces, care precipită, formează agregate insolubile în interiorul precursorilor eritrocitari și a hematiilor, celule care astfel devin rigide. O parte dintre aceste celule sunt distruse intramedular, iar altele vor fi hemolizate precoce, în momentul traversării sinusoidelor splenice.

Pentru că excesul de lanțuri α este responsabil de hemoliză, intensitatea distrucției eritrocitare se corelează cu cantitatea de

lanțuri α în exces și nu cu procentul de hemoglobină fetală.

Consecințele defectului de sinteză a lanțurilor α și hematopoiezei ineficiente sunt:

- hiperplazia măduvei osoase hematogene, care își crește producția, în încercarea de a compensa deficitul de hematii din sângele periferic
- apariția focarelor de hematopoieză extramedulară, în principal în splină și ficat

Tablou clinic

Debutul în talasemia majoră este în primul an de viață, când se decelează anemie severă.

Expansiunea măduvei osoase hematogene, determină la copii deformări ale oaselor late: facies mongoloid, vicii de implantare dentară, boltă palatină ogivală. Apar întârzieri în dezvoltarea staturo-ponderală, în apariția caracterelor sexuale secundare.

La examenul clinic, sunt prezente semnele hemolizei cronice: icter sclerotegumentar, urini hipercrome.

Stetacustic se decelează sufluri pluriorificiale.

Splenomegalia este constant prezentă. Crește progresiv, este în general de grad mare, și poate da fenomene compresive. Creșterea în dimensiuni a splinei se datorează apariției de focare de hematopoieză extramedulară, dar și faptului că splina este sediul hemolizei.

Hepatomegalia este prezentă, dar mai puțin importantă comparativ cu splenomegalia. Ficatul poate crește foarte mult în dimensiuni la pacienții cu talasemie supuși splenectomiei, datorită, în principal, mutării focarelor de hematopoieză extramedulară din splină în ficat. Din această cauză, splenectomia este o indicație de excepție.

Pacienții cu talasemie pot prezenta litiază biliară pigmentară, secundară hemolizei cronice.

Pacienții politransfuzati prezintă hiperpigmentare cutanată (hemocromatoză).

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă. Hemoglobina este scăzută, indicii eritrocitari VEM, CHEM, HEM sunt, de asemenea, scăzuți. Numărul de reticulocite este crescut. Frotiul de sânge periferic evidențiază poikilocitoză și microcitoză, mult mai accentuată decât în cazul talasemiei minore, cu predominanța eritrocitelor în “semn de tras la țintă”. În sângele periferic există eritroblaști, care semnifică prezența focarelor de hematopoieză extramedulară.
- bilirubina totală și indirectă crescute
- urobilinogen crescut
- LDH seric crescut
- glicemia poate fi crescută, la pacienții cu diabet zaharat secundar hemocromatozei
- electroforeza de hemoglobină evidențiază scăderea marcată a hemoglobinei A1, care reprezintă 20-40% și un procent crescut de hemoglobină fetală, între 60-80%.

Diagnostic pozitiv

Se suspicionează în primul an de viață la un nou-născut cu anemie severă, semnele hemolizei prezente și splenomegalie.

Confirmarea diagnostică se obține prin efectuarea electroforezei de hemoglobină. Rezultatul electroforezei de hemoglobină efectuată până la vârsta de 1 an trebuie interpretat cu prudență, ținând cont de faptul că, până la această vârstă, în sânge, persistă un procent variabil de hemoglobină fetală.

Diagnosticul prenatal în sarcinile cu risc crescut presupune analiza ADN-ului extras din celule fetale obținute prin amniocenteză. Se recomandă ca testarea să se efectueze între săptămânile 15-18.

Diagnostic diferențial

- anemia sideroblastică congenitală. Morfologic ambele sunt anemii hipocrome microcitare, însă diferențierea este relativ ușoară, întrucât în măduva osoasă hematogenă se

identifică sideroblaști inelari și nivelul seric al protoporfirinei eritrocitare este crescut în anemia sideroblastică congenitală.

➤ anemii diseritropoietice congenitale. Se caracterizează prin modificări morfologice ale precursorilor eritrocitari. Valoarea hemoglobinei fetale este normală.

➤ leucemia cronică juvenilă

➤ anemia aplastică

Evoluție și prognostic

Speranța de viață a bolnavului cu anemie Cooley s-a îmbunătățit constant. Până nu demult o afecțiune cu evoluție fatală încă din copilărie, a devenit în prezent o boală cu evoluție cronică, cu speranță de viață care depășește 40 de ani.

Talasemia intermediară se deosebește de forma majoră prin clinică mai puțin exprimată, necesități transfuzionale mai mici și o speranță de viață mai mare.

Prognosticul este mai bun la pacienții care primesc substituție cu masă eritrocitară, astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 9-10,5 g/dl și tratament chelator de fier continuu, pentru prevenirea complicațiilor induse de hemocromatoza secundară.

Complicații

Complicațiile infecțioase sunt frecvente, în general bacteriene, pot fi cauzatoare de deces. Necesită intervenție terapeutică energetică și oprirea terapiei chelatoare de fier, întrucât chelatorii de fier cresc agresivitatea germenilor.

Hemocromatoza secundară. Pacienții cu talasemie sunt dependenți de transfuzii repetate de masă eritrocitară, fiecare unitate de masă aducând și o cantitate de fier, care, în absența tratamentului chelator se depune în țesuturi: tegumente, cord, plămân, pancreas...

- la nivel hepatic, hemocromatoza secundară determină fibroză cu evoluție către ciroză secundară hemocromatozică

- hemocromatoza cardiacă. Apare de obicei în al doilea deceniu de viață. Clinic se manifestă prin apariția tulburărilor de ritm (extrasistole) și a modificărilor EKG (alungirea intervalului PR). În timp, se instalează insuficiența cardiacă congestivă. Complicațiile cardiace constituie principala cauză de deces la pacienții care nu decedează dintr-o cauză infecțioasă.

- complicațiile endocrine datorate hemocromatozei secundare se traduc cel mai frecvent prin reducerea toleranței la glucoză, hipogonadism, hipotiroidism, hipoparatiroidism cu hipocalcemie și tetanie sunt cele mai frecvente. Depunerile de fier la nivelul pancreasului determină apariția diabetului zaharat secundar.

Principii de tratament

Transplantul medular allogenetic asigură curabilitatea și se indică cât mai rapid după stabilirea diagnosticului, înaintea instalării complicațiilor.

O altă metodă curativă este reprezentată de terapia genică ce vizează înlocuirea genelor patologice cu unele normale în propriile celule stem hematopoietice ale pacientului pentru a corecta eritropoeza inefficientă. Se indică pacienților care nu pot fi supuși transplantului allogen. Un exemplu de terapie genică o reprezintă Zynteglo, o populație autologă, îmbogățită, CD34+, modificată genetic, prin înlocuirea genelor defecte. Se practică într-un centru specializat și necesită parcurgerea mai multor etape: se mobilizează și se recoltează prin afereză celulele stem ale pacientului, ulterior sunt livrate către o unitate de fabricație autorizată, unde sunt modificate genetic. Produsul rezultat este crioprezervat și, ulterior, expediat către un centru de tratament calificat. Înainte de administrarea tratamentului, pacientul trece prin mai multe sesiuni de chimioterapie care utilizează în general Busulfan, cu scopul de a distruge măduva hematogenă a pacientului, urmând ca hematopoieza să se

refacă cu ajutorul celulelor CD34+ sănătoase, corectate genetic. Rezultatele terapiei ar trebui să dureze pentru tot restul vieții pacientului. Terapia genică nu este disponibilă în România, dar a fost recent aprobată în Europa.

Pentru pacienții cu talasemie majoră, transfuziile de sânge constituie un tratament pe termen lung. Obiectivul îl reprezintă menținerea hemoglobinei la valori de 9-10 g/dl, valoare care asigură, pe lângă combaterea simptomelor determinate de anemie și suprimarea eritropoiezei intense. Principalul dezavantaj al transfuziilor, efectuate la un interval de 2-6 săptămâni, îl reprezintă aportul suplimentar de fier. Fiecare unitate de sânge transfuzată aduce în organism aproximativ 200 mg de fier, care se depune în țesuturi și determină hemocromatoză secundară.

Profilactic, pentru prevenirea supraîncărcării cu fier, se administrează Desferasirox (Exjade). Doza inițială este de 20 mg/kgc, dozele ajustându-se ulterior, la fiecare 3 sau 6 luni, în funcție de necesități și de răspunsul la tratament. Exjade se administrează zilnic, de preferință la aceeași oră, cu cel puțin 30 de minute înaintea mesei. Forma de prezentare este de comprimate, care se dizolvă într-un pahar cu apă sau suc de fructe. Necesită funcție renală normală la inițierea terapiei și monitorizarea funcției renale pe tot parcursul terapiei. Splenectomia ar putea avea efect favorabil prin îndepărtarea principalului sediu al hemolizei și al hematopoiezei extramedulare. Ameliorarea este însă de scurtă durată, pentru ca ambele procese se mută în ficat, care poate ajunge la dimensiuni impresionante, uneori ocupând întreg abdomenul.

Colecistectomia poate fi necesară la pacienții cu talasemie majoră, care prezintă complicații induse de litiaza biliară.

Un medicament nou, promițător, este Luspatercept (Reblozyl), aprobat în noiembrie 2019 de către FDA (Food and Drug Administration), pentru tratamentul

anemiei în beta-talasemie și sindroame mielodisplastice. Este primul și singurul agent ce reglează maturarea eritrocitară în stadiul tardiv, reducând necesarul transfuzional. Acesta este disponibil și în Europa, din aprilie 2020. Principala restricție este cea legată de costul ridicat, prețul pentru o singură doză (1 mg/kg la 3 săptămâni s.c), în SUA, este de peste 7 000 dolari, pentru o persoană de aproximativ 50 Kg.

Deficitul de Glucozo 6 Fosfat Dehidrogenază (G-6-PDH)

Deficitul de G-6-PDH reprezintă forma cea mai frecventă de anemie congenitală prin deficit enzimatic. Transmiterea este X-linkată. Femeile purtătoare ale defectului sunt asimptomatice, dar transmit boala, care se manifestă la descendenții de sex masculin. La sexul feminin, boala este clinic manifestă la homozigoți.

Incidența deficitului de G-6-PDH este estimată la 3% din populația globului. Există variații mari ale incidenței pe glob, zonele mai afectate fiind Africa, America Centrală, Orientul Mijlociu și Asia de Sud-Est. În Japonia, incidența ajunge la 30%.

Se caracterizează prin pusee de hemoliză, de obicei, acută și mai rar cronică, declanșate de consumul anumitor medicamente, infecții, acidoză.

Clasificarea OMS a deficitului de G-6-PDH (tabelul 7.4) identifică, în funcție de activitatea enzimatică, cinci clase de deficit de al enzimei, cu incidență și grad de severitate diferit. Manifestările clinice se corelează cu severitatea deficitului.

Tablou clinic

Manifestările clinice variază în primul rând în funcție de severitatea deficitului enzimatic. La nou-născuți, hemoliza poate debuta în zilele 2-7 de viață, cu evoluție autolimitată în 1-2 săptămâni. Declanșarea crizei hemolitice la nou-născut este favorizată de hipoglicemie, vitamina K și de acti-

vitătea redusă în mod fiziologic a glutat-ionperoxidazei.

Majoritatea pacienților sunt asimpto-matici și cu tablou hematologic normal. Principalii factori declanșatori ai episodului hemolitic acut sunt: medicamente (tabelul 7.5), acidoza, infecțiile, consumul de fasole vicia fava, efortul fizic intens. Medi-camentele oxidante ingerate postnatal, în timpul alăptării, pot fi transmise în laptele matern și pot produce hemoliză acută la copiii cu deficit de G-6-PDH.

După o perioadă de 2-3 zile de la expu-nerea la factorul declanșator, apar febra, durerile abdominale, diareea, iar urina devine roșie până la maronie (hemoglo-binurie), ca urmare a hemolizei intravas-

culare. Bolnavul devine icteric, clinic se decelează tahicardie, hepatosplenomegalie, iar în formele grave, se poate instala șocul hipovolemic și chiar decesul.

Severitatea manifestărilor clinice se accentuează cu înaintarea în vârstă.

Explorări paraclinice

- hemoleucograma. În puseele de hemo-liză acută indică o anemie normocromă, normocitară, de la moderată până la severă, cu reticulocitoză marcată și prezența corpiilor Heinz în reticulocite. Numărul trombocitelor poate fi normal, crescut sau moderat scăzut.

Tabel 7.4 Clasificarea OMS a deficitului de G-6-PDH

Clasa	Categorie	Activitatea enzimatică	Prevalența
I	Sever	<1% anemie hemolitică cronică	Rară
II	Sever	1-10% hemoliză acută intermitentă	Mai comună la populația asiatică și mediteraneană
III	Moderat	10-60%	10% din populația mas-culină de culoare din SUA
IV	Absent	60-150%	Rară
V	Activitate crescută	>150%	

Tabel 7.5 Agenți terapeutici oxidanți

Medicamentul	Principală indicație terapeutică
Dapsonă	Tratamentul leprei
Flutamidă	Antiandrogen utilizat în neoplasmul de prostată
Mafenid unguent	Antibacterian cu acțiune tropică
Furazolidon	Antidiareic cu acțiune bactericidă
Albastru de metilen	Antidot pentru methemoglobinemia indusă medicamentos
Acid nalidixic	Antibiotic utilizat în tratamentul infecției urinare
Nitrofurantoină	Antibiotic utilizat în tratamentul infecției urinare
Ciprofloxacina	Antibiotic utilizat în tratamentul infecției urinare
Fenazopiridină	Analgezic utilizat în tratamentul disuriei
Sulfanilamidă	Antifungic utilizat în tratamentul vulvo-vaginitei cauzată de Candida Albicans
Sulfacetamidă	Antibiotic cu uz oftalmologic
Sulfametoxazol	Antibiotic utilizat sub formă de preparate combinate (Bactrim, Septral)

Rasburicase (Elitek)	Adjuvant în terapia antineoplazică
Primachine	Agent antimalaric

- bilirubina indirectă este crescută
- există hemoglobinurie, care trădează hemoliza intravasculară

- teste semicantitative care evidențiază scăderea formării de NADPH. G-6-PDH catalizează nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADP) în forma sa redusă, NADPH, care protejează celulele de stresul oxidativ. NADPH reduce glutation peroxidaza ce realizează eliminarea peroxizilor de hidrogen din celulă, a căror acumulare ar fi dăunătoare. La nivel eritrocitar, aceasta reprezintă singura modalitate de generare a NADPH, prin urmare hematia are o predispoziție crescută de distrucție prin stres oxidativ.

- teste cantitative, care confirmă deficitul de G-6-PDH și testele de biologie moleculară, care evidențiază mutația la nivel genetic nu sunt folosite în mod uzual

Principii de tratament

Nu există un tratament specific al deficitului de G-6-PDH. Pacienții sunt sfătuiți să evite factorii declanșatori ai hemolizei, efortul fizic intens și sportul de performanță. Rareori, anemia poate fi suficient de severă pentru a necesita substituție cu masă eritrocitară. Totuși, transfuzia de masă eritrocitară este indicată când hemoglobina scade sub 8g/dl sau în perioadele de exacerbare a hemolizei. Splenectomia este recomandată numai în cazuri excepționale: hipersplenism, splină de dimensiuni foarte mari care determină fenomene compresive, riscurile splenectomiei depășind beneficiul.

Anemii hemolitice autoimune

Generalități

Anemia hemolitică autoimună (AHAI) este o afecțiune în care distrucția eritro-

citară este determinată de autoanticorpi antieritrocitari de tip IgG, IgM, rar IgA.

Prin urmare, distrucția eritrocitară este mediată imun. Este o afecțiune relativ rară, cu o incidență de aproximativ 1-3 cazuri la 100 000 de locuitori pe an. Anemia hemolitică autoimună reprezintă >90% din anemiile hemolitice.

Etiopatogeneza

Autoanticorpii antieritrocitari care mediază hemoliza autoimună sunt denumiți la cald sau la rece, în funcție de temperatura la care se leagă de suprafața eritrocitelor și pot declanșa hemoliza. Pot fi idiopatice sau secundare, în general, bolilor autoimune sau limfoproliferărilor cronice (tabel 7.6).

Cele mai frecvente sunt anemiile hemolitice cu anticorpi la cald, reprezentând 65-70% din totalul AHAI. Sunt mediate de anticorpi de tip IgG, care se leagă de hematii la 37°C. Liza se produce extravascular, prin fagocitoza eritrocitară mediată de anticorpii care se leagă de receptorii Fc ai macrofagelor tisulare.

Hemoliza la rece este mediată de autoanticorpi de tip IgM, fixatori de complement, care pot aglutina eritrocitele la temperaturi scăzute. Reprezintă 20-25% din AHAI. În hemoliza la rece, importantă este ampliația termică a anticorpilor, însemnând temperatura până la care anticorpii rămân fixați pe suprafața hematiilor și pot activa complementul.

În hemoglobinuria paroxistică la rece, autoanticorpii antieritrocitari de tip IgG se leagă de hematii la frig și activează liza mediată de complement când celulele sunt încălzite la 37°C.

Acești autoanticorpi de tip IgG, numiți Donath-Landsteiner, au fost descriși la pacienții cu sifilis secundar. În prezent, incidența sifilisului secundar este scăzută și

hemoglobinuria paroxistică la rece este descrisă, cel mai frecvent, asociată infecțiilor virale. Este o formă rară, reprezentând 1-3% din AHAI.

Tabel 7.6 Cauzele anemiilor hemolitice autoimune secundare

AHAI cu anticorpi la cald	➤ Boli autoimune: ▪ lupus eritematos sistemic ▪ poliartrita reumatoidă ▪ tiroidita autoimună Hashimoto ➤ Sindroame limfoproliferative cronice ▪ leucemia limfocitară cronică ▪ macroglobulinemia Waldenstrom ▪ limfoame maligne nonHodgkiniene ➤ Sindroame mieloproliferative cronice ▪ metaplazia mieloidă cu mielofibroză ➤ Tumori solide ➤ Secundare consumului unor medicamente ➤ Boala aglutininelor la rece ▪ Infecții cu virusul Epstein Barr (VEB) ▪ Boli autoimune: lupus, poliartrită reumatoidă ▪ Limfoproliferări maligne ➤ Hemoglobinuria paroxistică la frig ▪ Sifilis ▪ Oreion ▪ Rujeolă
AHAI cu anticorpi la rece	

Tablou clinic

Simptomatologie

Debutul simptomatologiei poate fi lent, progresiv sau poate fi brusc.

În hemoliza cronică, debutul este progresiv, pacientul acuză simptome nespecifice cum sunt cefalee, oboseală, palpitații, dispnee de efort, dureri precordiale de tip anginos. Pe fondul hemolizei cronice, pot apare episoade de acutizare.

În hemoliza acută, debutul este brutal, clinic pacientul prezintă paloare, icter, febră, cianoză, dispnee, dureri abdominale, oligurie, hemoglobinurie. În hemoliza acută se instalează șocul hipovolemic. Din anamneză, pot fi identificați factorii declanșatori ai episodului acut, cum sunt infecția, inflamația, intervenția chirurgicală.

În AHAI există un risc crescut pentru complicații tromboembolice, de aceea în caz de suferință respiratorie și dureri toracice, acestea trebuie luate în considerare.

Examen clinic

Clinic există paloare tegumentară, icter sclero-tegumentar. Icterul este prezent în 20% din cazuri; 50% din pacienți prezintă splenomegalie și hepatomegalie. Prezența organomegaliilor importante este frecventă în formele secundare și aparțin tabloului clinic al bolii de bază.

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă. Valorile hemoglobinei și hematocritului sunt variabile, în funcție de gradul de hemolizei și capacitatea de compensare a măduvei hematogene. Volumul eritrocitar mediu poate fi normal sau crescut, datorită unui număr mare de reticulocite.

- indicele reticulocitar este crescut, în marea majoritate a cazurilor > 3%, însă la debut, la 15-40% dintre pacienți este sub 2%, fiind necesar un interval de timp până ce producția medulară crește. Pacienții pot

prezenta leucocitoză ușoară, rar fiind întâlnită neutropenia. AHAI se poate asocia cu trombocitopenie severă, în cadrul sindromului Evans. Frotiul de sânge periferic relevă de obicei poikilocitoză moderată, anizocitoză, policromatofilie și un număr variabil de sferocite, în AHAI cu anticorp la cald.

- semnele distrucției eritrocitare: nivel crescut al bilirubinei totale pe seama fracțiunii indirecte și al LDH-ului seric. Haptoglobina este scăzută la majoritatea pacienților cu AHAI.

- testul Coombs pozitiv confirmă caracterul autoimun al hemolizei. Testul Coombs direct identifică prezența anticorpilor antieritrocitari fixați pe suprafața eritrocitelor. Testul Coombs este pozitiv atunci când pe suprafața eritrocitului se află > 400-500 molecule de Ig. Se realizează prin incubarea hematiilor pacientului cu anticorpi anti IgG și anti C3a. Testul Coombs indirect identifică anticorpii liberi, din serul pacientului, prin incubarea serului pacientului cu eritrocite normale de grup 0 și adaos de anticorpi anti IgG și anti C3a. Dacă apare aglutinare in vitro, testul Coombs este pozitiv. Pozitivitatea testului Coombs nu se corelează cu intensitatea hemolizei, precizează numai caracterul imun al hemolizei.

- imposibilitatea determinării grupei de sânge ridică suspiciunea de anemie hemolitică.

- prezența doar a complementului C3b, poate sugera că hemoliza a rezultat prin prezența unei aglutinine la rece sau a unei IgG Donath-Landsteiner.

Diagnostic diferențial

- anemia posthemoragică acută
- anemiile hemolitice congenitale
- anemia hemolitică din sepsis, în special asociată infecției cu *Clostridium perfringens*
- prezența schizocitelor pe frotiul de sânge periferic sugerează hemoliza microangiopată

- la pacienții vârstnici, malnutriți, trebuie excluse anemia prin deficit vitamina B₁₂ sau deficiențele de vitamina C

- alte afecțiuni care evoluează cu icter

La pacienții transfuzați anterior, trebuie luată în considerare posibilitatea ca anticorpul antieritrocitar să fie un alloanticorp. În afecțiunile hepatice și în cazul infecției HIV, testul Coombs poate fi fals pozitiv, semnele de hemoliză fiind absente.

Prin urmare, diagnosticul de AHAI este stabilit prin corelarea anamnezei cu manifestările clinice, testele care confirmă distrucția eritocitară, testul Coombs care stabilește caracterul imun al hemolizei și numai rareori, la cazuri selectate, sunt necesare studii suplimentare de laborator.

Evoluție și prognostic

Evoluția poate fi cronică, cu acutizări periodice. Alteori, un episod acut este urmat de o perioadă de remisiune îndelungată sau de “vindecare” aparentă. Prognosticul AHAI secundare depinde de prognosticul bolii de bază.

Principii de tratament

În hemolizele acute și masive, însoțite de prăbușirea valorilor hemoglobinei, este necesară, de urgență, substituția cu masă eritocitară. Transfuziile se indică izogrup. Dacă nu se poate determina grupa de sânge, datorită aglutinării spontane a hematiilor, se administrează masa eritocitară de grup OI Rh negativ, numai cu eritrocite spălate (pentru a nu se aduce în circulație cantități suplimentare de albumine și complement). Formele severe, care evoluează cu insuficiență renală, pot necesita, uneori, hemodializă.

Tratamentul AHAI cu anticorpi la cald

Corticoterapia. Reprezintă terapia de linia întâi. Se administrează Prednison 1-1,5 mg/kgc. După normalizarea valorii hemoglobinei se reduce doza în paliere, cu

5 mg/săptămână. Se continuă cu o doză de întreținere de 10 mg/zi, timp până la negativarea testului Coombs. Majoritatea pacienților răspund după 2-3 săptămâni. Doza poate fi crescută până la 2 mg/kgc, dacă nu se obține un răspuns inițial.

De urgență, se poate opta pentru puls terapie cu Metilprednisolon, 15 mg/kgc/zi, 3 zile.

Pacienții care nu obțin răspuns după 3-6 luni de tratament corticoterapic, sau care recad, prezentând episoade de acutizare în cursul corticoterapiei, au indicație de tratament cu imunoglobuline administrate intravenos, 0,4 g/kgc/zi timp de 5 zile, sau splenectomie. Administrarea imunoglobulinelor are efect tranzitoriu, se utilizează în urgență, acționând prin paralizia sistemului monocito-macrofag.

Splenectomia. Se indică pacienților care nu tolerează corticoterapia, nu răspund la corticoterapie sau necesită o doză de întreținere a la long >10 mg/zi pentru controlul hemolizei. Reprezintă terapia de linia a doua.

Între 40-80% dintre pacienți răspund la splenectomie și aproximativ 20% mențin răspunsul pe termen lung. În timp, s-au redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea legate de splenectomie, odată cu folosirea metodei laparoscopice, utilizarea antibioterapiei profilactice și a profilaxiei antitrombotice. Totuși, rămâne un mic procent de pacienți, cu risc crescut pe termen lung pentru sepsis.

Terapia cu Rituximab reprezintă o altă opțiune din linia a doua, anticorpilor monoclonali anti CD20 scăzând producția limfocitelor B de anticorpi antieritrocitari. Efectele adverse posibile sunt neutropenia tardivă, leucencefalopatia multifocală progresivă sau reactivarea virusului herpetic, a virusului hepatitic B, cu insuficiență hepatică fulminantă.

Pacienții refractari la primele două linii de tratament pot beneficia de:

- tratament imunosupresor. Doza recomandată este de 2-3 mg/kgc/zi (100-250

mg), cu o tolerabilitate bună pe termen lung pentru majoritatea pacienților.

- Ciclofosamidă. Se poate administra oral în doză de 50-100 mg/zi sau intravenos în doză de 50 mg/kgc, timp de 4 zile. În general, obțin răspuns 40-60% dintre pacienți, însă numai 20-30% dintre aceștia mențin răspunsul. Efectele adverse ale Ciclofosfamidei includ greața, supresia medulară cu neutropenie, sterilitate, cistită hemoragică, fibroza vezicii urinare, rar mielodisplazie sau leucemie secundară, ca și complicații tardive. Asocierea Ciclofosfamidei cu Rituximab și corticosteroizi este eficientă pentru AHAI cu anticorpi la cald secundare neoplaziilor limfoproliferative cronice.

- alte opțiuni terapeutice: plasmafereza, Ciclosporina, Micofenolat mofetil 500-100 mg/zi sau Sirolimus.

Pentru pacienții cu AHAI secundare, important în controlul hemolizei secundare este tratamentul specific al bolii de bază.

Tratamentul AHAI cu anticorpi la rece

AHAH cu anticorpi la rece au, de obicei, o evoluție autolimitată, în special în cazurile secundare infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* și limfoproliferărilor cronice.

În AHAI cu anticorpi la rece se indică întreruperea expunerii la frig, măsură uneori suficientă pentru remiterea hemolizei. În formele severe, poate fi necesar tratament substitutiv cu masă eritrocitară și corticoterapie, cu prudență și pe perioadă scurtă la pacienții cu infecții, de exemplu Dexametazonă în doză mare 40 mg/zi timp de 4 zile.

În boala aglutininelor la rece, severă, Rituximabul în doză de 375 mg/m² reprezintă actual terapia de primă linie.

8. Anemia aplastică

Generalități

Anemia aplastică sau aplazia medulară este o afecțiune nonclonală, nonmalignă, dar cu potențial de evoluție clonală, carac-

terizată prin incapacitatea celulei stem de a susține hematopoieza eficientă, datorită reducerii cantitative a țesutului hematoformator din măduva osoasă hematogenă.

Deși nu este o boală clonală, la o treime dintre pacienții cu aplazie medulară există în măduva osoasă hematogenă o populație clonală foarte redusă, purtătoare a unor anomalii moleculare, într-un număr redus de gene (DNMT3A, ASXL1 cu prognostic nefavorabil și BCOR cu prognostic favorabil).

Se pare că prezența acestei populații clonale, este predictivă pentru evoluția către boli clonale clinic manifeste (sindrom mielodisplazic, leucemie acută), aceleași anomalii fiind prezente și în populația de celule clonale din aceste afecțiuni.

Anemia aplastică este o afecțiune rară, cu o incidență de 2 cazuri noi la 1 000 000 locuitori pe an în Europa și 7,4 cazuri noi la 1 000 000 locuitori în China și Thailanda. Nu există diferențe în ceea ce privește distribuția pe sex sau rasă.

Vârsta tânără este mai frecvent afectată, incidența maximă fiind între 15-25 ani. Incidența crește, de asemenea, după 60 de ani.

Etiopatogeneza

Anemia aplastică poate fi congenitală sau dobândită. Dintre formele congenitale, cea mai frecventă este anemia Fanconi, diagnosticată frecvent în copilărie.

Aplazia medulară dobândită, deși în 25% din cazuri este asociată expunerii la anumiți factori etiologici, rămâne idiopatică în 75% din cazuri (tabelul 8.1).

Factorii etiologici incriminați în etiopatogeneza aplaziei medulare pot acționa prin mecanism direct, și anume prin distrugerea celulelor stem sau progenitoare din măduva osoasă, sau prin mecanism indirect, care presupune declanșarea unor mecanisme imune responsabile de supresia imună a celulei stem.

Radiațiile ionizante

Expunerea la radiații ionizante afectează celulele aflate în ciclu replicativ, în special cele foarte tinere: celulele stem și celulele progenitoare. În funcție de doză, expunerea la radiații determină aplazie sau hipoplazie tranzitorii în 2-4 săptămâni, sau deces dacă doza este foarte mare. La o doză de <3 Gy apare limfopenie. Dacă doza este >3 Gy scad reticulocitele, granulocitele, trombocitele. Doza letală la om este 9 Gy. Important de menționat este faptul că hipo/aplazia medulară apare după expunerea la radiații în doză mare și timp scurt. Expunerea repetată la doze mici, datorită potențialului de inducere a instabilității cromozomiale și a anomaliilor genetice, determină mai frecvent sindrom mielodisplazic sau leucemii acute secundare.

Medicamente

- Citostatice. Chimioterapia determină o aplazie medulară în general tranzitorie, cu revenirea hematopoiezei după 3-5 săptămâni, în funcție de tipul de citostatic și doză.

- Cloramfenicolul. Utilizarea Cloramfenicolului poate determina aplazie medulară dependentă de doză, care este reversibilă la întreruperea administrării. Există și posibilitatea, 1/40 000 de administrări, a apariției aplaziei severe, ireversibilă, independentă de doză, prin mecanism idiosincrazic. Acesta a fost motivul pentru care, medicamentul a fost scos din uz în administrare pe cale parenterală.

- Alte medicamente: antiticonvulsivante, antivirale, antiinflamatoare nesteroidiene, sărururi de aur, antitiroidiene.

Virusurile

Virusurile care pot determina aplazie medulară sunt: virus hepatitic non-A, non-B, non-C, herpes-virusuri, retrovirusuri, inclusiv HIV, parvovirusul B₁₉. Aplazia indusă de virusurile hepatitice poate apărea în timpul afecțiunii hepatice sau la câteva luni de la aceasta, fără o corelație între leziunea hepatică și gravitatea afecțiunii hematologice, de obicei aplazia fiind severă.

Tabelul 8.1 Clasificarea etiopatogenică a aplaziei medulare

Congenitală	Dobândită	
	Secundară	25% Idiopatică 75%
Anemia Fanconi	Radiații	
- anomalii de pigmentare a pielii - anomalii staturo-ponderale și ale membrelor - malformații ale urechii - hipogonadism - malformații renale	Medicamente	
Diskeratoza congenitală	Virusuri	
Sindromul Shwachman-Diamond	Boli autoimune	
Anemia aplastică familială	Timom, carcinom timic	
Anemia aplastică din sindromul Down	Reacția grefă contra gazdă	
	Hemoglobinuria paroxistică nocturnă	
	Sarcina	
	Toxice	

Alte cauze rare:

- fasceita eozinofilică, asociată lupusului eritematos diseminat
- reacția de grefă contra gazdă, complicație imună a allotransplantul de celule stem periferice
- hemoglobinuria paroxistică nocturnă, boală clonală în care apare hemoliză intra-vasculară
- timomul și carcinomul timic. Excizia chirurgicală a acestora determină vindecarea aplaziei medulare.
- sarcina poate asocia, într-un număr redus de cazuri, anemie aplastică moderată
- expunerea la toxice: hidrocarburi aromatice (benzen, toluen), ierbicide, insecticide

În încercarea de a explica patogeneza aplaziei medulare, au fost studiate celulele stem, stroma medulară, micromediul medular, factorii de creștere hematopoietici, și s-a constatat că:

- măduva osoasă hematogenă și sângele periferic ale pacienților cu aplazie medulară, conțin un număr crescut de limfocite citotoxice, care produc cantități exagerate de citokine, în special IFN γ și TNF, care inhibă proliferarea precursorilor hematologici și stimulează apoptoza.

- celulele stem sunt reduse cantitativ în măduva pacienților cu aplazie și au o

capacitate redusă de a forma colonii în culturi celulare, chiar în prezența unor cantități crescute de factori de creștere.

- celulele stromale sunt normale din punct de vedere funcțional și produc cantități normale de factori de creștere. În plus, refacerea hematopoiezei normale după allotransplant medular este un alt argument că stroma medulară este normală.

- factorii de creștere hematopoietici sunt produși în cantități normale.

În concluzie, celulele stem hematopoietice sunt reduse cantitativ și răspund slab la stimularea factorilor de creștere hematopoietici, în timp ce stroma medulară rămâne intactă. Limfocitele citotoxice, prezente în număr crescut, joacă rol central, prin secreția de citokine, ce induc supresia celulelor stem hematopoietice și stimulează apoptoza.

Mecanismul implicat în patogeneza aplaziei medulare, în >80% din cazuri, este unul imun: supresia imună a celulei stem. Argumentele care sprijină această teorie sunt:

➤ limfocitele prezente în măduva bolnavilor cu anemie aplastică sunt capabile să inhibe hematopoieza de la un individ sănătos.

- răspunsul la terapia imunosupresoare cu ser antitimocitar și Ciclosporină.
- prezența unei populații de limfocite T CD8+ activate, care sintetizează IFN γ și TNF α în cantități mari, producând inhibarea proliferării celulelor hematopoietice.
- reacția grefă contra gazdă, în care sistemul imun al donatorului nu recunoaște ca self organismul primitorului, determinând apariția unei reacții imune care, dacă nu este controlată, evoluează către deces.
- asocierea cu unele afecțiuni imune.

Tablou clinic

Simptomatologie

Debutul poate să fie insidios, cel mai frecvent, sau brusc, printr-o infecție severă sau printr-un sindrom hemoragipar important, la nivel cerebral sau digestiv. Majoritatea pacienților au o stare generală bună, discrepantă cu valorile prăbușite ale constantelor hematologice. Manifestările clinice sunt nespecifice și se datorează citopeniilor:

- amețeli, cefalee, palpitații, dispnee de efort, manifestări clinice ale sindromului anemic
- sindrom hemoragipar clinic determinat de trombocitopenie
- sindrom febril, expresia clinică a neutropeniei

Examen clinic

- paloare tegumentară
- leziuni purpurice, echimoze, gingivoragii, metroragii, peteșii și ulceratii orofaringiene
- prezența organomegaliei impune investigații suplimentare, întrucât, în aplazia medulară, organomegalia lipsește.

Explorări paraclinice

- hemoleucograma completă: anemie, în general normocromă, normocitară, severă, uneori având caracter macrocitar, hiporegenerative, reticulocite scăzute, trombocitopenie mai mult sau mai puțin severă în

funcție de gradul de severitate al anemiei aplastice, neutropenie, limfocitoză relativă

- investigații biochimice uzuale: teste hepatice, glicemie, creatinină, uree, acid uric
- teste virale: virusurile hepatitice nonA, nonB, nonC, CMV, VEB, HIV
- dozare vitamina B₁₂, acid folic
- anticorpi antinucleari, factor reumatoid
- test de sarcină la femeile tinere, în perioada fertilă

- imunofenotipare din sângele periferic: utilă pentru identificarea clonei HPN+ (hemoglobinurie paroxistică nocturnă), prezentă la aproximativ 50% dintre pacienții cu aplazie medulară în momentul diagnosticului. Populația HPN+ se identifică prin prezența pe suprafața granulocitelor a glicozilfosfoinozitolului. Este important, pentru monitorizarea progresiei către HPN. Pacienții tratați a la long cu imunosupresoare au risc crescut de evoluție către HPN. Riscul de evoluție către HPN poate fi îndepărtat numai prin allotransplant medular. Clona HPN+ este rezultatul mutațiilor somatice la nivelul genei PIGA (fosfoinozitol glucosamin transferaza A).

- examenul măduvei osoase hematogene. Puncția medulară, frecvent, nu reușește să aspire măduvă osoasă hematogenă, astfel încât aprecierea corectă a celularității medulare necesită biopsie osteomedulară cu examen histopatologic. Examenul histopatologic descrie măduvă săracă, cu țesut hematopoietic care ocupă mai puțin de 30% din secțiune, cu țesut hematopoietic restant redus, dar cu aspect morfologic normal, fără caractere de megaloblastoză. În măduva osoasă, pe lângă insulele de hematopoieză restantă, celularitatea este formată în majoritate din adipocite, celule stromale și rare limfocite și plasmocite. Fibroza medulară este absentă și nu există infiltrare medulară cu alte celule patologice (blaști leucemici, celule metastatice ale unor neoplazii solide).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv este suspiciat clinic și confirmat de investigațiile paraclinice, care trebuie să identifice criteriile obligatorii de diagnostic, stabilite de International Aplastic Anemia Study Group (IAASG). Pentru diagnosticul pozitiv de certitudine sunt necesare criteriul central și minim două dintre criteriile periferice.

- Criteriul central: țesut hematoformator <30% la biopsia osteomedulară cu aspectul histopatologic descris mai sus

- Criterii periferice:

- hemoglobina <10 g/dl
- granulocite <1 500/mm³
- trombocite <50 000/mm³

IAASG definește următoarele criterii pentru aplazia medulară severă (criteriul central și minim două criterii periferice):

- Criteriul central: celularitate medulară <25% sau celularitate medulară între 25-50%, dar cu <30% țesut hematoformator

- Criterii periferice:

- reticulocite <20 000/mm³
- neutrofile <500/mm³ (<200/mm³ în formele foarte severe)
- trombocite <20 000/mm³

Identificarea formelor severe, conform criteriilor de mai sus, este importantă pentru abordarea terapeutică a pacienților cu aplazie medulară, așa cum se va detalia în continuare.

Diagnostic diferențial

Aplazia medulară trebuie diferențiată de alte afecțiuni care evoluează cu pancitopenie (tabelul 8.2).

Uneori, aplazia medulară este dificil de diferențiat de sindromul mielodisplazic hipoplazic, dar diagnosticul diferențial este foarte important, deoarece sindromul mielodisplazic necesită terapie citostatică.

Utilă pentru diferențiere este identificarea celulelor stem hematopoietice CD34+, care, în aplazia medulară sunt scăzute, iar în sindromul mielodisplazic sunt normale sau crescute, în general >3%.

Prezența sideroblaștilor inelari, mieloblaștilor și a megacariocitelor displazice lipsesc în aplazia medulară și sunt prezente în sindromul mielodisplazic.

Tabelul 8.2 Cauzele pancitopeniilor

Mecanism	Cauze
Scăderea producției	Aplazia medulară Infiltrarea măduvei osoase ▪ leucemii acute ▪ hairy cell leukemia ▪ mielom multiplu ▪ limfoame cu invadarea măduvei ▪ mielofibroza ▪ metastaze ale unor neoplazii solide
Hematopoieză inefficientă	Sindroame mielodisplazice hipoplazice Deficit de vitamina B ₁₂ Deficit de acid folic
Creșterea distrucției periferice	Hipersplenism hematologic Boli autoimune: lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Mielosupresia	Medicamente Iradieri

Evoluție și prognostic

Aplazia medulară severă are prognostic extrem de sever. 70% dintre pacienți decedează în primii 2 ani de la diagnostic, în absența allotransplantului de celule stem sau eșecului la terapia imunosupresoare. Pacienții la care nu se reușește corectarea constantelor hematologice în primele 3 luni, au prognostic rezervat. Principalele cauze de deces sunt reprezentate de complicațiile hemoragice sau infecțioase.

Aplazia medulară moderată are prognostic mai bun. Pacienții care primesc tratament imunosupresor a la long, prezintă risc crescut de progresie către hemoglobinurie paroxistică nocturnă, sindrom mielodisplazic sau leucemie acută.

Complicații

Complicațiile în aplazia medulară sunt determinate de citopeniile din sângele periferic. Cele mai frecvente sunt hemoragiile, care pot fi cutaneo-mucoase cel mai frecvent, dar și hemoragii digestive, hemoragii la nivelul sistemului nervos central, amenințatoare de viață.

Infecțiile, datorate granulocitopeniei severe, sunt mai frecvent bacteriene, pot evolua sever către septicemie și reprezintă o cauză importantă de mortalitate alături de complicațiile hemoragice.

Pacienții care beneficiază de allotransplant medular pot dezvolta reacție grefă contra gazdă acută sau cronică, complicații care vor fi detaliate la capitolul transplant medular.

Complicațiile tardive sunt reprezentate de evoluția către boli clonale.

Principii de tratament

Aplazia medulară este o afecțiune severă, în care singura metodă curativă este reprezentată de allotransplantul de celule stem, care reușește restaurarea hematopoiezei normale. Pentru pacienții care nu

beneficiază de allotransplant de celule stem, tratamentul este paleativ și constă în terapie imunosupresoare.

Tratamentul de fond

Principii generale ale tratamentului de fond:

➤ la diagnostic pacientul trebuie încadrat în una dintre formele severă/foarte severă sau moderată/ușoară.

➤ pacienții cu forme severe/foarte severe, tineri, sub 40-50 de ani, cu donator compatibil, preferabil înrudit, au indicație de allotransplant de celule stem. Deoarece mortalitatea legată de transplant crește cu vârsta, decizia pentru allotransplant trebuie luată de comun acord cu pacientul, după aprecierea cât mai corectă a raportului risc/beneficiu.

➤ pacienții cu forme severe/foarte severe care nu beneficiază de allotransplant de celule stem primesc terapie imunosupresoare, cu efect paleativ.

➤ răspunsuri superioare se obțin prin asocierea a două imunosupresoare: Globulina antitimocitară și Ciclosporină.

➤ evaluarea răspunsului la terapia imunosupresoare se realizează la 3-6 luni de la inițiere. Aproximativ 60-70% dintre pacienți obțin răspuns complet la 6 luni de la inițierea terapiei, care se traduce prin: independență de transfuzii, granulocite $>1500/\text{mm}^3$ și trombocite $>150\,000/\text{mm}^3$.

➤ asocierea agoniștilor receptorilor de trombopoietină (Eltrombopag), 150 mg/zi, la terapia imunosupresoare, crește rata răspunsurilor complete la 90%.

➤ recăderea după imunosupresoare apare la 30-60% dintre pacienți.

➤ pacienții recăzuți după terapia imunosupresoare răspund la reluarea terapiei cu imunosupresoare, a căror administrare se recomandă a se continua până la 2 ani.

➤ pacienții refractari la linia întâi sau a doua de imunosupresoare, sau cei care evoluează către sindrom mielodisplazic sau leucemie acută, pot beneficia de allotransplant de la donator neînrudit sau haploidentific.

➤ pacienții cu aplazie moderată/ușoară sunt monitorizați și tratați cu terapie suportivă. Cei care evoluează către forme severe, cu agravarea citopeniilor, urmează protocolul pacienților cu anemie aplastică severă.

Medicamentele imunosupresoare utilizate în aplazia medulară sunt:

- Globulina antitimocitară (ATG) de cal (Lymphoglobuline) 15-40 mg/kgc/zi, zilele 1-4 sau ATG de iepure (Thymoglobuline) 2,5-3,5 mg/kgc/zi, zilele 1-5. Administrarea se realizează lent, intravenos, cu durată de 12-16 ore și necesită premedicație pentru prevenirea reacțiilor adverse imediate (rush, hipotensiune arterială, șoc anafilactic, sindrom de detresă respiratorie acută) sau tardive (boala serului, care apare între zilele 7-14 de la inițierea administrării și se manifestă prin artralgii, mialgii, febră, rush). Premedicația constă în: Metilprednisolon: 5 mg/kgc prima doză, 2 mg/kgc a doua doză, 1 mg/kgc dozele 3,4,5, Paracetamol 1g, i.v, Dexclorfeniramina 5 mg i.v.

- Ciclosporina A (CSA), 12 mg/kgc/zi, 180 zile, apoi continuu maxim 2 ani. După obținerea răspunsului, doza se scade lent, până la o doză minimă care controlează valorile constantelor hematologice.

Alte opțiuni terapeutice:

- corticoterapia 1 mg/kgc/zi cu scăderea în paliere a dozei. Poate fi eficientă pe perioade scurte, însă administrarea a la long induce efecte adverse, iar recăderea la întrepruperea administrării este constantă.

- hormonii androgeni, cresc sensibilitatea celulelor hematopoietice la factorii de creștere și stimulează producția endogenă de eritropoietină. Rata de răspuns este limitată, 45%, rezultatele sunt tranzitorii, necesitând 6-10 luni de tratament, cu efecte adverse importante (ex. hirsutism).

Tratamentul de susținere

Se adresează corectării citopeniilor:

- administrarea de masă eritrocitară, atunci când există sindrom anemic sever
- masă trombocitară, când numărul de trombocite scade sub $10\,000/\text{mm}^3$ sau sub $20\,000/\text{mm}^3$, dacă pacientul prezintă sindrom hemoragipar clinic manifest generat de trombocitopenie
- prezența sindromului febril presupune urmarea protocolului pentru neutropenie sau neutropenie febrilă, dacă numărul de granulocite este $<500/\text{mm}^3$. Se indică, în principiu, inițierea antibioterapiei cu spectru larg, adaptată ulterior conform rezultatului antibiogrammei.

Administrarea factorilor de creștere hematopoietici este limitată, având în vedere sensibilitatea scăzută a progenitorilor hematopoietici la acțiunea acestora. Se indică la pacienții cu neutropenie severă, febrilă, amenințătoare de viață, cu efecte însă scăzute și tranzitorii.

Pacienții care primesc substituție cu masă eritrocitară a la long, au indicație de tratament chelator de fier, pentru scăderea valorilor feritinei serice, prevenirea hemo-cromatozei secundare și a complicațiilor induse de aceasta.

Bibliografie

1. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129:1428-36.
2. Barcellini W, Fattizzo B, Cortelezzi A. Autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia and aplastic anemia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2018; 58:77-83.
3. Brodsky RA. Acquired Aplastic Anemia. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, Paraskevas F, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 965-74.
4. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(7):647-65.
5. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019; 133(1): 30-39.
6. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-43.
7. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9606):64-74.
8. Chan KW, McDonald L, Lim D, Grimley MS, Grayson G, Wall DA. Unrelated cord blood transplantation in children with idiopathic severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42(9): 589-95.
9. De Loughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am*. 2017; 101(2):319-332.
10. Derivan M, Ferrante C. Aplastic anemia. *Clin J Oncol Nurs*. 2001; 5(5):227-9.
11. Eitan Fibach, Eliezer A. Rachmilewitz. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia – an update. *F1000Research* 201; 6:2156.
12. Fraenkel P.G. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:14-18.
13. Gargiulo L, Zaimoku Y, Scappini B, et al. Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN- γ -producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia. *Blood* 2017; 129:388-92.
14. Giammarco S, Peffault de Latour R, Sica S, et al. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? *Blood* 2018; 131:1989-92.
15. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexø E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 17040 (3):1-20.
16. Green R, Mitra AD. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):297-317.
17. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Jacobsen DW, Blom HJ. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016; 3:27.
18. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(6):1311-36.
19. Helmi N, Bashir M, Shireen A, Ahmed IM. Thalassemia review: features, dental considerations and management. *Electron Physician*. 2017; (3):4003-4008.
20. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; (1):382-389.
21. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; (1):690-697.
22. Kekre N, Zhang Y, Zhang M-J, et al. Effect of antithymocyte globulin source on outcomes of bone marrow transplantation for severe aplastic

- anemia. *Haematologica* 2017; 102:1291-8.
23. Lidonnici, MR; Ferrari, G. "Gene therapy and gene editing strategies for hemoglobinopathies". *Blood Cells, Molecules & Diseases*. 2018; 70: 87–101.
 24. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. 2017; 101(2):351-359.
 25. Liu CY, Fu R, Wang HQ, et al. Fas/FasL in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia. *Genet Mol Res* 2014;13: 4083-8.
 26. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387(10021):907-16.
 27. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med*. 2018; 378(1):60-71.
 28. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30(2):373-93.
 29. Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2018; 182(6):758-776.
 30. Madu A.J, Ughasoro M.D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract*. 2017; 26(1):1-9.
 31. Nawal Helmi, Mawahib Bashir, Ayesha Shireen, Iffat Mirza Ahmed. Thalassemia review: features, dental considerations and management. *Electronic Physician*. 2017, Vol. 9, Issue: 3: 4003-4008.
 32. Neal S. Young, M.D. Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2018; 379;17: 1643-1656.
 33. Noronha SA. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia. *Pediatr Rev*. 2016; 37(6):235-46.
 34. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012; 367:11-9.
 35. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 2016;128: 337-47.
 36. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018; 98(6):354-361.
 37. Poggi M, Sorrentino F, Pugliese P, Smacchia MP, Daniele C, Equitani F, et al. Longitudinal changes of endocrine and bone disease in adults with β -thalassemia major receiving different iron chelators over 5 years. *Ann Hematol*. 2016; (5):757-63.
 38. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):729-45.
 39. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(2):98-104.
 40. Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Diagnosis and treatment of cardiac iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2018; 11 (6):471-479.
 41. Socha DS, et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020.
 42. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007; 110:1756–61.
 43. Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, Walsh TJ. Infections in patients with aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2009; 46(3):269-76.
 44. Weatherall, D. J. "The Thalassemias: Disorders of Globin Synthesis". *Williams Hematology* (9e ed.).

-
- McGraw Hill Professional.2015, p. 725.
45. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015; 52(4):313-320.
46. Winterbourn CC, Cheah F-C. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med.* 2018; 378(11):1067-8.
47. Xu L-P, Jin S, Wang S-Q, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant. *J Hematol Oncol* 2017; 10:25.
48. Zaidi AU, Callaghan MU, Ravindranath. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med.* 2018. 15;378(11):1067.