

Alina Petruța BENEĂ

ANEMIA

De la criterii de diagnostic la tratament



Editura
Universității
Transilvania
din Brașov

2025

EDITURA UNIVERSITĂȚII TRANSILVANIA DIN BRAȘOV

Adresa: Str. Iuliu Maniu nr. 41A
500091 Brașov
Tel.: 0268 476 050
Fax: 0268 476 051
E-mail: editura@unitbv.ro

Editură recunoscută CNCSIS, cod 81

ISBN 978-606-19-1816-4 (e-book)

Copyright © Autorul, 2025

Lucrarea a fost avizată de Consiliul Departamentului de Specialități Medicale și Chirurgicale, Facultatea de Medicină a Universității Transilvania din Brașov.

Notă: imaginile hemoleucogramelor, ale frotiurilor de sânge periferic și de măduvă redată în această carte sunt de la pacienții diagnosticați și tratați în secția de hematologie clinică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, în perioada ianuarie 2014-ianuarie 2025.

CUPRINS

Abrevieri	5
Cap. I: ANEMIA. GENERALITĂȚI	9
Cap. II: CLASIFICAREA ANEMIILOR	13
Cap. III: ABORDAREA PACIENTULUI CU ANEMIE	17
A. DATE CLINICE	17
B. INVESTIGAȚII PARACLINICE ÎN ANEMII	20
C. METABOLISMUL FIERULUI ÎN ORGANISM	26
Cap. IV: ANEMIILE HIPOCROME MICROCITARE	29
1A. ANEMIA FERIPRIVĂ	29
1B. ANEMIILE SIDEROBLASTICE	35
1C. ANEMIA CRONICĂ SIMPLĂ	39
2A. SINDROAMELE TALASEMICE	43
Cap. V: ANEMIILE MACROCITARE	51
A. ANEMIILE MEGALOBLASTICE	51
B. ANEMIILE NON-MEGALOBLASTICE secundare	58
C. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE (SMD)	60
Cap. VI: ANEMIILE NORMOCROME NORMOCITARE	74
A. ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ (AHAI)	74
B. APLAZIA MEDULARĂ (ANEMIA APLASTICĂ DOBÂNDITĂ)	91
C. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)	96

Cap. VII:	ANEMIA ÎN CADRUL AFECȚIUNILOR SISTEMICE	101
1.	ANEMIA DIN CANCER	102
2.	ANEMIA SECUNDARĂ INFLAMAȚIILOR CRONICE (boli autoimune, boli infecțioase)	104
3.	ANEMIA DIN BOALA RENALĂ CRONICĂ	106
4.	ANEMIA DIN BOLILE HEPATICE	107
5.	ANEMIA DIN INSUFICIENȚA CARDIACĂ	109
6.	ANEMIA DIN AFECȚIUNILE ENDOCRINE	110
7.	ANEMIA DIN SARCINĂ	110
 Cap. VIII:	 TRANSFUZIA DE SÂNGE	 115
A.	INDICAȚIILE TRANSFUZIEI DE CER	116
B.	CLASIFICAREA REACȚIILOR TRANSFUZIONALE	117
C.	SEMNELE ȘI SIMPTOMELE CE IMPUN ÎNTRERUPEREA TRANSFUZIEI ȘI INIȚIEREA URGENTĂ A TERAPIEI SPECIFICE	119

ABREVIERI - în ordinea alfabetică, conform prescurtărilor standard internaționale:

AD – autosomal dominant

AF – anemie feriprivă

Ag – antigen

AHAI – anemie hemolitică autoimună

AHC – antecedente heredocolaterale

APF – antecedente personale fiziologice

APP – antecedente personale patologice

ARSI – anemie refractară cu sideroblaști inelari

ALIPI – ocalizare anormală a precursorilor imaturi

Allo-HSCT – allotransplant cu celule stem hematopoietice

Auto – HSCT – autotransplant cu celule stem hematopoietice

AM – anemie megaloblastică

APTT – timp de tromboplastină parțial activat

AR – autosomal recesiv

AREB – anemie refractară cu exces de blaști

AREB-t – anemie refractară cu exces de blaști în transformare

ARSI – anemie refractară cu sideroblaști inelari

CHEM – concentrație eritocitară medie de hemoglobin

CICr – clareance creatinine

CRP – proteina C reactivă

CS – coeficient de saturare a transferinei

CTLF – capacitate totală de legare a fierului

Epo – eritropoietină

FISH – hibridizare in situ

FL – formulă leucocitară

G-6-PDH – glucozo 6 fosfat dehidrogenază

G/E – raport granuloeritrocitar

HB – hemoglobină

Hct – hematocrit

HEM – hemoglobină eritrocitară medie

HLG – hemoleucogramă complete

Ex.HP – examen histopatologic

HPF – hemoglobinurie paroxistică a frigore

HPN – hemoglobinurie paroxistică nocturna

Hs – hemosiderină

IHC – imunohistochimie

IPR – indice de producție eritrocitar

IPSS – sistem de scor prognostic internațional

MO – măduvă osoasă

BMO – biopsie osteomedulară

PCR – polymerase chain reaction

PCT – polichimioterapie

PET CT – tomografie cu emisie de pozitroni

PLT – trombocite

PTI – purpură trombocitopenică imună primară

PTT – purpură trombotică trombocitopenică

RBC – eritrocite

RDW – lărgimea distribuției eritrocitare

Ret – reticulocite

Sbl – sideroblaști

SI – sideroblaști inelari

SE – serie eritroidă

SMD – sindrom mielodisplazic

VEM – volum eritocitar mediu

WBC – leucocite

WHO – Organizația Mondială a Sănătății

CAPITOLUL I – ANEMIA. GENERALITĂȚI

Anemia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni la nivel global, fiind considerată un simptom, nu o boală. Scăderea numărului de eritrocite, a masei eritrocitare totale, a hemoglobinei și a hematocritului este de cele mai multe ori semnalul de alarmă al unei afecțiuni subiacente.

Rolul esențial al eritrocitelor în organismul uman este în procesul de oxigenare ce are loc la nivel pulmonar, ulterior de transport al oxigenului în circulație și, în final, de furnizare a acestuia către țesuturi.

În absența unei oxigenări adecvate, pot apărea o serie de disfuncționalități/ insuficiențe de organ, care, în formele severe, sunt amenințătoare de viață.

Eritrocitele reprezintă rezultatul final, celula matură circulantă, al eritropoezei, proces care se desfășoară pe o perioadă de 2-3 săptămâni.

Eritropoeza are loc în măduva osoasă pornind de la nivel de celula stem hematopoietică pluripotentă. Eritrocitul se regăsește în sângele periferic după ce în măduva osoasă au loc, sub influența factorilor de micromediu medular, o serie de procese de diferențiere și maturare, trecându-se succesiv prin stadiile de proeritroblast, eritroblast bazofil, eritroblast policromatofil, eritroblast ortocromatofil și reticulocit.

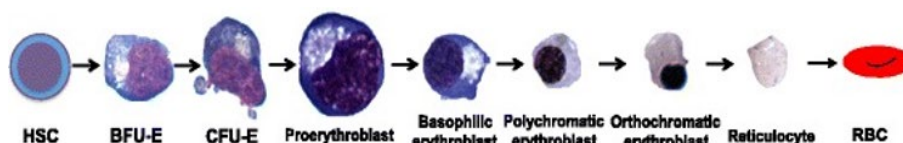


Fig. nr. 1 – Eritropoeza (stadiile formării eritrocitului matur)

Reticulocitele sunt prezente atât în măduva osoasă, cât și în sângele periferic, unde circulă 1-3 zile, perioadă în care se maturizează și se transformă în eritrocite mature. Procentul de reticulocite circulante, în condiții normale, 1-2% reflectă eficiența funcției proliferative a măduvei osoase hematoformatoare.

Eritrocitele sunt celule mature, cu diametrul de aproximativ 7,5 μm și aspect de disc biconcav, structură ce le oferă o suprafață mare raportată la un volum redus. Din punct de vedere fiziologic, această structură le conferă flexibilitate și deformabilitate crescute, permițându-le să circule în teritorii vasculare cu diametrul mai mic decât dimensiunea lor (de exemplu, la nivelul capilarelor sanguine) și să-și îndeplinească principala funcție de oxigenare.

Eritrocitele au o durată de viață de aproximativ 120 zile, în acest interval ele trecând prin circulație de aproximativ 300 000 ori.

Structural, eritrocitul are o membrană eritrocitară și un mediu intern reprezentat predominant de hemoglobină.

Membrana eritrocitară are rol de barieră selectivă, implicată în schimburile dintre celulă și mediul înconjurător. Membrana eritrocitară are un strat intern, o matrice mijlocie lipidică și un strat superficial. Stratul intern reprezintă scheletul membranei eritrocitare, constituit din două tipuri de macromolecule, unele fibrilare și altele globuloase, care asigură eritrocitului forma, deformabilitatea, rezistența și integritatea pe parcursul celor 120 zile de viață în circulație. La nivelul membranei mijlocii se află integrate colina și aminele, precum și o serie de proteine cu rol de canale de transport (glicoforina A, B, C, proteinele benzii 3). Stratul superficial al membranei eritrocitare conține o varietate de antigene ale grupelor și subgrupelor sanguine.

Hemoglobina este componentul predominant al eritrocitului matur, reprezentând aproximativ 33% din conținutul eritrocitar.

Structural, hemoglobina este alcătuită din hem și globină. Hemul este format din protoporfirina IX și fier în formă redusă (Fe^{2+}). Hemoglobina este un tetramer cu 2 perechi de lanțuri polipeptidice simetrice, 2 lanțuri alfa a 141 aminoacizi fiecare și 2 lanțuri non alfa (beta like) a 146 aminoacizi fiecare. Fiecare lanț de globină este o proteină helicală care leagă un singur hem. Sinteza lanțurilor de globină este controlată la nivel genetic, gena pentru lanțurile alfa fiind situată pe cromozomul 16, iar cea pentru lanțurile beta like pe cromozomul 11. Defectele genetice ce conduc la sinteze inadecvate de lanțuri de globină determină hemoglobinopatiile.

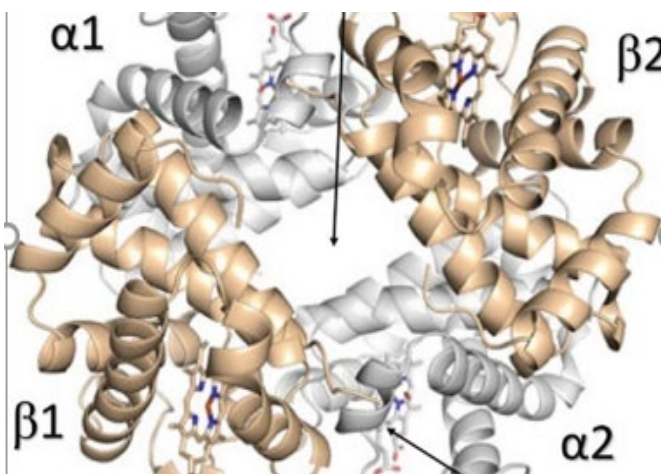


Fig. nr. 2 – *Structura hemoglobinei*

În jur de 2% din mediul intern al eritrocitului este reprezentat de enzimele eritrocitare. Acestea intervin în procese metabolice la nivel celular, de exemplu în suntul pentozo fosfat, în ciclul glicolitic sau de apărare contra activității oxidative. Deficitul acestor enzime contribuie la apariția unor forme rare de anemie de cauza intracorporală: de exemplu, deficitul de glucozo fosfat dehidrogenază.

După 120 zile de prezență în circulație, eritrocitele mature își pierd treptat din aria suprafeței membranare și aproximativ 20% din conținutul de hemoglobină. Aceste modificări caracterizează senescența eritocitară.

Distrucția eritrocitelor senescente are loc la nivel extravascular, în sistemul reticuloendotelial splenic, în principal, și hepatic secundar pentru cei splenectomizați.

Bibliografie

1. Benz Edward J. Jr., MD. 2018. *Anemias, Red cells and the Essential Elements of Red Cell Homeostasis*. Cambridge University Press, Cap.I: 1-13.
2. Colița Dan. 1997. *Medicină Internă, Hematologie*, partea I, sub redacția Radu Păun. Editura Medicală, București 1997, Cap.III – Seria Eritrocitară: 68-102.
3. Mostafa H. Ahmed, Mohini S. Ghatge, Martin K. Safo. 2020. "Hemoglobin: Structure, Function and Allostery". *Subcell Biochem*; 94:345-382
4. Zivot Andrea, Jeffrey M.Lipton, Anupama Narla and Lionel Blanc. 2018. "Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017", *Mol Med*; 24:11.

CAPITOLUL II - CLASIFICAREA ANEMIILOR

Anemia este definită prin scăderea masei eritrocitare totale din sângele periferic, a valorii hemoglobinei și a hematocritului. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), valorile hemoglobinei sub 12 g/dl la femei, respectiv sub 13 g/dl la bărbați definesc anemia. În activitatea clinică medicală și din perspectiva politicilor de sănătate publică, valoarea hemoglobinei reprezintă cel mai fidel indicator al gradului anemiei.

La femei, valorile normale sunt: hemoglobină (Hb)= 12-15 g/dl, hematocrit (Ht)=36-46%, masa eritocitară totală (RBC) = 3,7-4,9 x10⁶/mm³.

La bărbați, valorile normale sunt: hemoglobina (Hb)=13,5-17,5 g/dl, hematocrit (Ht)=40,5-52,5%, masa eritocitară totală (RBC)=4,3-5,5 x10⁶/mm³.

Valorile hemoglobinei variază în funcție de vîrstă, sex, comorbidități. Diferențele în funcție de sex încep din perioada pubertății, la femei menstrele avînd efect direct asupra reducerii rezervelor de fier, în timp ce la bărbați testosteronul are efect pozitiv de stimulare al eritropoiezei.

Anemia nu este o afecțiune (boală) în sine, este doar un sindrom ce atenționează asupra unei cauze subiacente. În prezența anemiei, trebuie căutată întotdeauna afecțiunea de bază.

Clasificarea anemiei se efectuează din punct de vedere clinic, morfologic și fiziopatologic.

A. CLASIFICAREA CLINICĂ a anemiilor conform OMS se realizează cu 4 grade de severitate, redate în tabelul de mai jos:

Grad	Hb	Severitate
1	10-12 g/dl	Ușoară
2	8-10 g/dl	Medie
3	6,5-8 g/dl	Severă
4	sub 6,5 g/dl	Amenințătoare de viață

B. Pentru **CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ** a anemiei se utilizează ca indici eritrocitari volumul eritocitar mediu (VEM), hemoglobina eritocitară medie (HEM) și concentrația de hemoglobină eritocitară medie (CHEM).

Pe baza acestor 3 parametri, anemiile se clasifică în:

- Anemii hipocrome microcitare, caracterizate prin: VEM<80 fl și HEM<27 pg;
- Anemii normocrome normocitare: VEM = 80-100 fl și HEM>27 pg;
- Anemii macrocitare: VEM>100 fl.

a. Cauzele anemiei hipocrome microcitare (feriprive) sunt:

- Pierderi crescute de fier (cea mai frecventă cauză): anemia prin deficit de fier secundară pierderii cronice de sânge (tub digestiv, sfera genitală, sfera ORL, etc), trombocitopatii, tulburări de coagulare (hemofilie, boala von Willebrand etc);
- Aport insuficient de fier: vegetarieni, malabsorbții (parazitoze intestinale, boală celiacă);
- Necesitar crescut de fier: sarcină, alăptare;
- Utilizare defectuoasă a fierului la nivelul măduvei: sindroamele talasemice (alfa și beta talasemiile), anemiile sideroblastice, anemia cronică simplă din infecții, inflamații cronice, neoplazii etc.

b. Cauzele anemiei normocrome normocitare sunt:

- Sângerare recentă (anemia posthemoragică recentă);

- Sindroame de insuficiență medulară (aplazia medulară) fibroză medulară, metastaze etc.;
- Anemie cronică simplă din: afecțiuni hepatice, renale, infecții cronice, neoplasme etc.;
- Hemoglobinopatii: sferocitoza ereditară, anemia hemolitică autoimună (AHA).

c. Cauzele anemiei macrocitare sunt:

- Deficitul de biocatalizatori: deficit de vitamina B12, deficit de foliați;
- Consum de etanol (etilism cronic);
- Afecțiuni hepatice cronice;
- Sindromul mielodisplazic;
- Anemii aplastice;
- Secundare postmedicamentos (ex: administrare de hydroxicarbamida).

C. CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ (ERITROKINETICĂ) a anemiilor se bazează pe indicele de producție eritrocitar (IPR), care se calculează ținând cont de procentul de reticulocite, hematocritul pacientului și timpul de maturare al reticulocitului, conform formulei:

$$IPR = \%reticulocite \times \frac{Ht\ real}{45} \times \frac{1}{\text{timp de maturare}}$$

Valoarea IPR are valoare în practica medicală prin faptul că indică mecanismul de producere a anemiei.

Din punct de vedere fiziopatologic, anemiile sunt:

1. Hiporegenerative (IPR<2) - cauza este centrală (boală la nivel de măduvă hematogenă):
 - Aplazia medulară;
 - Sindroamele mielodisplazice;

- Dislocare medulară: sindroame limfoproliferative recente sau cronice, sindroame mieloproliferative acute/cronice, mielofibroză, metastaze medulare;
 - Hipoproduție medulară prin deficit de fier și biocatalizatori.
2. Hiperregenerative (de cauză periferică) - cauza este o disfuncție eritrocitară crescută în periferie cu măduvă normală:
- Hemoragii acute;
 - Anemii hemolitice: intracorporale (ereditare: sindroame talasemice), extracorporale (autoimună, infecțioasă, CID, PTT).

Bibliografie

1. Colița Dan. 1997. *Medicină Internă, Hematologie*, partea I, sub redacția Radu Păun, Editura Medicală, București, capIII Seria Eritrocitară: 556-566.
2. Coriu Daniel. 2021. *Hematologie clinică în practica medicală*. Editura Medicală, București, 45-48.
3. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, Appelbaum FR, Dispenzieri A, Fehniger TA. 2019. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th edition, 588-612.
4. Loscalzo J., Kasper D., Longo D., Fauci A., Hauser S., Jameson J. 2022. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21th edition, vol.1. Mc Graw Hill, 431-432.
5. Piva E., Brugnare C., Spolaore F., Plebani M. 2015. "Clinical utility of reticulocyte parameters". *Clin Lab Med*;35(1):133-163.
6. Turner J., Parsi M., Badireddy M. 2023. *Anemia*. Stat Pearls Publishing NCBI. 2025-Jan.
7. WHO. 2011. Haemoglobin standards for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf.

CAPITOLUL III - ABORDAREA PACIENTULUI CU ANEMIE

Anemia este definită prin scăderea masei eritrocitare totale, a hemoglobinei și a hematocritului, valori care pot varia în funcție de vârstă și rasă.

Anemia este definită în funcție de 2 mari baze de date (Scripps Kaiser și NHANES-III – sunt dependente de vârstă și sex).

Vârsta	Bărbați	Femei
20-59 de ani	Hb<13,7 g/dl	<12,2 g/dl
>60 de ani	Hb<13,2 g/dl	<12,2 g/dl

Definiția standard a anemiei nu se aplică în următoarele situații:

- Populația de culoare: poliglobulie;
- Pacienților ce locuiesc la altitudini înalte (poliglobulie);
- Fumătorilor (poliglobulie);
- Pe parcursul sarcinii (scăderi fiziologice prin hemodiluție);
- La atleți.

Diagnosticul anemiei presupune integrarea datelor clinice obținute prin anamneză și examen clinic, cu datele investigațiilor paraclinice de laborator (morfologie, teste biochimie și serologie, imunofenotipare, examen citogenetic, biologie moleculară).

A. DATE CLINICE

ANAMNEZA

Istoricul bolii - debutul poate fi brusc sau insidios:

- Simptome: astenie, fatigabilitate, dispnee, palpitații;
- fenomene B: scădere ponderală peste 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni, febră >38°C în absența infecției, transpirații nocturne;

- simptomele determinate de splenomegalie: disconfort abdominal, senzație de sațietate precoce, durere în hipocondrul stâng (cu posibilă iradiere în umărul stâng – în caz de infarct splenic).

ANTECEDENTE HEREDOCOLATERALE (AHC)

- a. Istoricul familial de anemie: talasemie majoră, sferocitoză ereditară, siclemie, deficit de G6PDH, deficit de piruvat kinază;
- b. Istoricul familial de discazie sanguină: boala von Willebrand, hemofiliile A și B, teleangiectazie, trombocitopatii (trombastenia Glanzmann).

ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE (APP)

- a. Boli autoimune (anemie hemolitică autoimună);
- b. Istoricul de afecțiuni digestive (boala Crohn, deficit de vitamina B12), renale (posibil secreție inadecvată de eritropoietină), ginecologice, neoplazice, infecțioase (hepatite virale, HIV, TBC), diabet, hipotiroidism (scăderea producției de eritropoietină).

ANTECEDENTE PERSONALE FIZIOLOGICE (APF)

- Menarha, durata, frecvența și debutul CM, numărul de sarcini.

CONDIȚII DE VIAȚĂ ȘI DE MUNCĂ

- a. Expunere la mediu toxic: toluen, benzen, iod, consumul de alcool, tutun, metale (anemie sideroblastică) etc;
- b. Călătoriile în zone cu risc endemic (ex: malarie, AHAI), botulism;
- c. Medicația: peniciline, cefalosporine, alfa metildopa (AHAI), antiagreganți (scad eritropoieza), metforminul (scade absorbția folatilor), inhibitori de enzimă de conversie.

EXAMENUL CLINIC

Starea generală a pacientului cu anemie, a celui cu afecțiune hematologică în particular, este evaluată prin statusul de performanță ECOG (cu scor de 0 - pacient complet activ, fără restricții de performanță, până la scor 5 - deces).

Examenul general pe organe și sisteme poate oferi indicii ale posibilei etiologii a anemiei.

1. Tegumentele și mucoasele

Icterul scleral: hemoliză activă;

Keilita angulară: deficit de fier;

Limba depilată: deficit de vitamina B12;

Glosită: amiloidoză, hipotiroidism;

Paloare cu tentă „palid gălbuie” : deficit de vitamina B12;

Peteșii, echimoze: în context de trombocitopenie , afecțiuni hepatice, renale;

Bolta ogivală, proeminența oaselor frontale: semne de talasemie majoră;

Gingii modificate de culoare: intoxicații cu substanțe toxice;

Hipertrofii gingivale: leucemii acute (anemie prin mecanism central).

2. Fanerele

Păr uscat, coilonichie, unghii friabile: pot sugera deficitul de fier.

3. Sistemul ganglionar

De obicei adenopatii generalizate, mai rar unice, semn al unei afecțiuni neoplazice subiacente.

4. Sistemul cardiovascular

Palpitații, durere retrosternală, dispnee, disconfort, tahicardie;

Suflu sistolic pluriorifical.

5. Pulmonar

Dispnee, revărsat pleural, condensare pleurală.

6. Gastrointestinal

Disfagie, hematemeză, melenă;

Pirozis, regurgitație acidă (se pot asocia cu ulcer gastric/duodenal și anemie secundară prin deficit de fier);

Sațietate precoce, plenitudine gastrică (se poate asocia cu splenomegalie din anemiile hemolitice sau anemia din mieloproliferările cronice);

Hepatosplenomegalie din ciroza hepatică, mieloproliferări cronice.

7. Genitourinar

- Urini hipercrome, hematuria pot fi simptome ale hemoglobinuriei paroxistice nocturne;
- Hematuria francă poate sugera tumori de tract urinar (vezică urinară) ce determină anemie prin lipsă de fier, secundară pierderilor de sânge;
- Menometroragiile, chisturile ovariene, fibromatoza uterină sunt cauze ale anemiei feriprive cronice.

8. Sistemul nervos

Paresteziile, în special ale membrelor inferioare, se pot asocia cu deficitul de vitamina B12.

9. Psihiatric

Tulburările depresive, psihozele sau bradipsihia pot fi semn al deficitului de vitamina B12.

10. Sistemul osos

- Dureri osoase cvasipermanente pot fi semn al unei determinări secundare sau mielom multiplu;
- Durerile osoase cu caracter reumatoid pot sugera o afecțiune autoimună (ex. PR), ce poate asocia și anemie.

B. INVESTIGAȚII PARACLINICE ÎN ANEMII

1. Hemoleucograma automată

Este un test ce furnizează informații despre elementele figurate ale sângelui. Parametrii utilizați pentru evaluarea homeostaziei seriei roșii sunt:

- Hemoglobina (Hb);
- Hematocritul (Hct);
- Masa eritrocitară totală (RBC);
- Volumul eritocitar mediu (MCV);
- Concentrația medie a hemoglobinei (MCH)/(MCHC);
- Rata de distribuție eritocitară (RDW);
- Numărul de reticulocite.

Interpretarea hemogramei se efectuează în funcție de: vârstă, sex, rasă, condiții fiziologice (sarcină), hemodiluție, deshidratare-hemoconcentrație etc.

Investigație	Valoare obținută	UM	Interval biologic de referință
Hemoleucograma			
Metoda: CITOMETRIE IN FLUX - Tip probe: Sânge			
Numar leucocite	8.66	10 ³ /uL	4,00 - 10,00
Numar eritrocite	5.49	10 ⁶ /uL	4,00 - 5,50
Hemoglobina	16.90	g/dl	12,60 - 17,40
HCT	47.50	%	37,00 - 51,00
VEM	86.70	f	81,00 - 102,00
MCH	30.80	pg	27,00 - 35,00
MCHC	35.60	g/dl	32,00 - 36,00
RDW-SD*	40.70	f	37,00 - 54,00
RDW-CV*	13.20	%	11,00 - 16,00
Numar trombocite	186.00	10 ³ /ul	150,00 - 450,00
MPV	9.80	f	9,00 - 13,00
P-LCR*	22.00	%	13,00 - 43,00
PCT*	0.18	%	0,08 - 0,35
PDW*	11.60	f	9,00 - 17,00
Neutrofile %	62.40	%	45,00 - 80,00
Linfocite %	24.70	%	20,00 - 55,00
Monocite %	9.10	%	0,00 - 14,00
Eozinofile %	3.20	%	0,00 - 6,00
Bazofile %	0.80	%	0,00 - 1,00
Granulocite imature % *	1.00	%	0,00 - 3,00
Neutrofile #	5.40	10 ³ /uL	1,80 - 8,00
Linfocite #	2.14	10 ³ /uL	1,00 - 4,00
Monocite #	0.79	10 ³ /uL	0,01 - 0,70
Eozinofile #	0.28	10 ³ /uL	0,00 - 0,40
Bazofile #	0.05	10 ³ /uL	0,00 - 0,10
Granulocite imature # *	0.09	10 ³ /uL	0,00 - 0,90
Eritroblasti # *	0.00		0,00 - 0,00
Eritroblasti % *	0.00		0,00 - 0,00

Fig. nr. 3 – Hemograma automată normală

Pentru a putea furniza date legate de etiologia anemiei și încadrarea într-o entitate patologică (hemoliză, deficit de biocatalizatori, dislocare medulară etc.), o hemogramă automată trebuie însoțită de examinarea frotiului de sânge periferic.



Fig. nr. 4 – *Frotiu de sânge periferic normal*

2. Medulograma

Puncția aspirație medulară oferă informații legate de celularitatea medulară, reflectată în hematopoieza la momentul respectiv.

Examenul morfologic al măduvei (după colorarea frotiurilor MGG), în asociere cu colorații specifice (de exemplu, colorația albastru de Prusia sau citochimie primară - PAS, MPOX, ESTERAZE), oferă informații privind etiologia anemiei. Aspectul frotiului medular poate fi: hipocelular/hipercelular, normocelular sau hiperplazic/hipoplazic/aplazic.

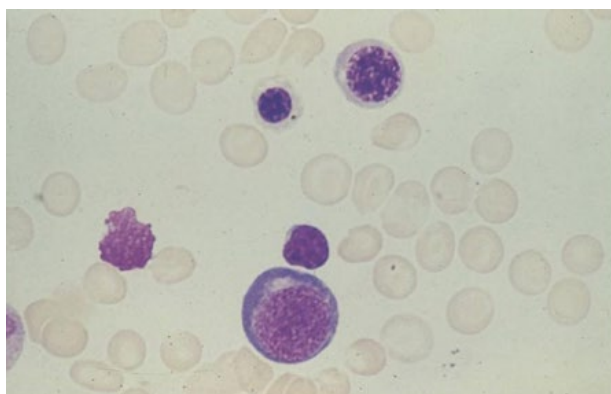


Fig. nr. 5 – *Medulograma normală*

Puncția biopsie medulară oferă, pe lângă informații privind celularitatea, și o imagine în ansamblu a micromediului medular (poziția focarelor hematopoietice, traveele osoase, vasele sanguine, gradul de fibroză etc.). Un alt avantaj al biopsiei medulare este că, în cazul identificării unor celule tumorale ce dislocă hematopoieza normală și determină anemie, se poate efectua imunohistochimia.

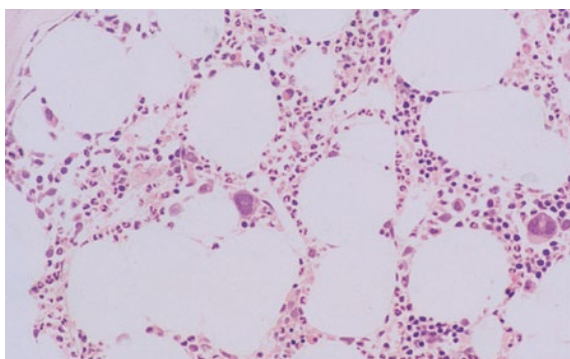


Fig. nr. 6 – *Biopsie osteomedulară normală*

1. Imunohistochimia

Imunohistochimia este o metodă de imunofenotipare indirectă ce se utilizează pentru biopsia medulară sau biopsii de țesut solid fixat în formol și înglobat în parafină.

Principiul metodei: anticorpii monoclonali reacționează cu antigenele specifice de pe țesut, apoi se leagă un anticorp secundar și în a treia etapă se vizualizează reacția antigen-anticorp.

Metoda este utilizată în cazurile la care anemia este rezultatul infiltrării medulare (limfoame, leucemii, tumori solide cu determinări secundare etc.).

2. Citometria în flux

Este o metodă de imunofenotipare directă, în care anticorpul este legat de un fluorocrom. Se utilizează în cazurile de anemie din

hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau în caz de anemii secundare infiltrărilor tumorale.

3. Examenul citogenetic

Această metodă este indicată în etapele diagnosticului sindromului anemic după ce a fost efectuat frotiul de sânge periferic și examenul medular.

Valoare diagnostică a examenului citogenetic se regăsește în contextul anemiilor din sindromul mielodisplazic.

Examenul citogenetic se poate efectua prin tehnica citogeneticii clasice a bandării cromozomiale sau prin metode moderne moleculare (ex: FISH - fluorescence in situ hybridization) sau prin PCR (RT-PCR-reverse transcription polimerase chain reaction, RQ-PCR-real time quantitative PCR).

Avantajele examenului citogenetic în cazul suspiciunii de sindrom mielodisplazic sunt: identificarea anomaliilor cromozomiale (deleții, translocății, inversiuni, hipo sau hiperdiploidii), care contribuie la calcularea scorului de risc prognostic și alegerea schemei terapeutice individualizată pentru fiecare pacient.

Anomaliile cromozomiale identificate prin examenul citogenetic sunt:

- ***Numerice:***

- a. Monosomie (pierderea unui cromozom), cele mai frecvente fiind: -5, -7, -x, -y;
- b. Trisomie (achiziționarea unui cromozom, perechea fiind formată din 3 cromozomi): +4, +6, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +19, +20, +21.

- ***Structurale:***

- a. Deleții: deleția 5q, deleția 6q, deleția 13q, deleția 7q, deleția 20q;
- b. Izocromozomii (cromozom anormal cu brațele poziționate ca imagini în oglindă unele cu altele);
- c. Inversiuni cromozomiale: inversiunea 3, inversiunea 16;
- d. Translocății.

Anomaliile citogenetice decelate la examenul citogenetic convențional sau FISH au importanță clinică deoarece, în funcție de subtipul acesteia, pentru că se produce material genetic, ce contribuie la pierderea controlului asupra funcțiilor de proliferare și apoptoză.

4. Investigații biochimice

- a. Electroforeza proteinelor serice este indicată în cazul pacienților la care sindroamele anemice ridică suspiciunea unei:
 - Gamapatii monoclonale subiacente (aspect caracteristic de peak monoclonal);
 - Insuficiență hepatică, ciroză hepatică (hipoalbuminemii, hipergamaglobulinemie cu aspect policlonal);
 - Sindrom nefrotic, boală renală cronică (hipoalbuminemii);
 - Insuficiență cardiacă;
 - Sindrom inflamator acut (alfa2 globulină crescută).
- b. În caz de suspiciune de gamapatie monoclonală, electroforeza proteinelor serice va fi completată cu imunofixarea proteinelor serice și/sau urinare și dozarea lanțurilor ușoare kappa și lambda serice și urinare. Imunofixarea proteinelor serice și/sau urinare oferă detalii privind subtipul proteinei monoclonale (IgG, IgA, IgM, lanț ușor kappa și lambda).
- c. Dozarea porfirinelor urinare: dozarea porfirinelor totale, a uroporfirinei și a coproporfirinei se indică atunci când se suspicionează o tulburare a metabolismului acidului delta-aminolevulinic. Porfirinele sunt compuși rezultați din acidul delta-aminolevulinic și au rol major în formarea hemoglobinei.

Acumularea în exces a porfirinelor este responsabilă de tabloul clinic dominat de dureri abdominale și simptome neuropsihice.

Valorile normale sunt: porfirine totale < 220 μg/24h, coproporfirine: 35-150 μg/24h, uroporfirine: 15-50 μg/24h.

5. Investigațiile semiologice ale metabolismului fierului

Testele serologice efectuate de rutină în suspiciunea de anemie prin deficit de fier sunt:

- Sideremie: 100 $\mu\text{g/dl}$;
- Feritina peste 10 $\mu\text{g/l}$;
- Transferina: 200-300 ng/dl ;
- CTLF (capacitatea totală de legare a fierului). În mod normal, doar 1/3 din această capacitate este folosită pentru legarea fierului; restul de 2/3 fiind nefolosită și este denumită capacitatea latentă de legare a fierului;
- Determinarea receptorilor liberi de pe eritroblaști pentru transferină (crescuți în anemia feriprivă; scăzută în anemia cronică simplă/ anemia din bolile renale).

C. METABOLISMUL FIERULUI ÎN ORGANISM

Pentru a se putea face diagnosticul diferențial între anemiile hipocrome și pentru o decizie terapeutică corespunzătoare este necesară studierea metabolismului fierului în organism.

Fierul este un element vital, fiind implicat în funcții esențiale ale organismului, precum transportul oxigenului la țesuturi, funcția de respirație și de sinteză a ADN-ului.

În organismul uman, fierul circulă legat de o proteină specifică pentru a-și putea îndeplini funcțiile vitale. Excesul de fier nu poate fi eliminat din organism, conducând la injurii tisulare și la urmă până la insuficiențe de organ, din cauza capacității sale de a cataliza reacțiile de producere a radicalilor liberi ai oxigenului.

Cantitatea de fier din organismul unui adult sănătos este de aproximativ **4 grame**, distribuit astfel:

- **2,5 g** în hemoglobină (fierul cuplat cu globină, cu rol esențial de transport al oxigenului către țesuturi);

- **1 g** în hepatocit, în macrofagele medulare și în celulele reticuloendoteliale (fierul de depozit); fierul este stocat sub formă de FERITINĂ (parțial degradată din macrofag) și HEMOSIDERINĂ;
- **0,5 g** fier tisular, regăsit în mioglobină, citocromi, enzimele cu fier;
- aproximativ **2-3 g** este cantitatea de fier circulant, legat de transferină.

În condițiile unui regim alimentar normal, majoritatea fierului este reținut în organism. Necesarul zilnic al unui adult sănătos este de **1-2 mg**. Pierderile zilnice sunt de **1-2 mg** la adulții de sex masculin, putând fi crescute la femei.

Absorbția fierului are loc la nivelul duodenului și jejunului proximal, având nevoie de un mediu acid. Fierul alimentar se află sub forma de **FIER FERIC (Fe^{3+})**, fiind redus la **FIER FEROS (Fe^{2+})** de către citocromul duodenal, în condițiile prezenței acidului clorhidric din sucul gastric.

Fierul feros este preluat din suprafața apicală a enterocitelor duodenale de către un transportor (DHT1-divalent metal transporter 1) universal de ioni și transportat spre celulă.

La nivelul regiunii bazocelulare a enterocitelor duodenale se află 2 structuri: FEROPORTINA și HEPHAESTINA.

Feroportina are rolul de a transfera fierul din celule spre circulație, aceasta regăsindu-se și pe macrofagele medulare și hepatice.

Hephaestina asigură oxidarea fierului feros în fier feric, pentru a putea fi legat de transferină. Transferina transportă fierul feric la eritroblaști, unde va fi înglobat în hemoglobină (producție) sau în macrofage medulare și hepatice (stocare).

Nivelul seric al fierului (sideremie) este controlat de HEPCIDINA produsă în ficat. Producția hepcidinei este crescută în caz de sideremie crescută și blochează absorbția fierului prin degradarea feroportinei de la nivelul celulei enterale duodenale respective, blocând ieșirea fierului din depozit prin degradarea feroportinei de la nivelul macrofagelor.

Bibliografie

1. Andrews J., Hughes J., Murphy M., Lawrence T. Goodnough. 2019. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th edition, 588-613.
2. Bain B., Clark D., Lampert I., Wilkins B. 2001. *Bone marrow pathology*, Third Edition.
3. Garcia-Casa MN, Dary O, Jefferders ME, et al. 2023. "Diagnosing anemia: Challenges selecting methods addressing underlying causes and implementing actions at the public health level". *Am NY Acad Sci*. 1524(1): 37-50.
4. Loscalzo J., Kasper D., Longo D., Fauci A., Hauser S., Jameson J. Harrison's. 2022. *Principles of Internal Medicine*, 21th edition, vol.1. Mc Graw Hill, 436-438.
5. Lupu A. R., Vlădăreanu A. M., Coriu D. 2017. *Hematologie clinică*. Editura Universitară Carol Davila București, 11-14.
6. Provan D., Singer C., Baglin T., Dokal I. 2011. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*, 3th edition, 31-41.
7. Quesenberry M., Huang A., Schiffman F. 2018. *Anemia- Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Cambridge University Press, 23-33.
8. Theme H., Diem H., Haferlach T. 2004. *Color atlas of hematology- practical microscopic and Clinical Diagnosis*, 2nd edition. Thieme.

CAPITOLUL IV - ANEMIILE HIPOCROME MICROCITARE

Anemiile hipocrome microcitare sunt identificate pe baza parametrilor furnizați de hemograma automată: valori scăzute ale hemoglobinei, hematocritului și ale indicilor eritrocitari ($VEM < 80$ fl și $HEM < 27$ pg).

Anemiile hipocrome microcitare sunt produse prin mecanisme diferite:

1. Tulburări în sinteza hemului
 - Datorate anomaliilor metabolismului fierului: anemia feriprivă, anemia din bolile cronice;
 - Datorate anomaliilor sintezei defectuoase a porfirinelor și hemului: anemia sideroblastică.
2. Tulburări de sinteză a lanțurilor de globină: sindroamele talasamice.

1. A. ANEMIA FERIPRIVĂ

Anemia feriprivă este o problemă de sănătate la nivel global, reprezentând aproximativ jumătate din cazurile de anemie. Incidența sa este crescută la vârsta preșcolară în Africa și Asia de Sud-Est, atingând 65% din cazurile raportate.

Anemia feriprivă este o formă de anemie hipocromă microcitară hiporegenerativă. Mecanismul de producere este la nivel central, în măduva osoasă, cu o hematopoieză deficitară, ca urmare a scăderii sau epuizării depozitelor de fier din organism.

CLINIC la prezentare: astenie, fatigabilitate, scăderea toleranței la efort, cefalee, senzație de frig, deficiențe cognitive cu tulburări de concentrare, sindromul picioarelor neliniștite, sindromul Pica.

La examenul clinic: paloare sclerotegumentară, palpitații, dispnee de efort, sindrom hipertensiv compensator, koilonichie, glosită atrofică, acufene, limbă depapilată, keilită angulară, disfagie înaltă (sdr. Plummer-Vinson).

Se va insista întotdeauna, în cadrul examenului clinic, asupra anamnezei și a identificării unor semne și/sau simptome sugestive ale unei boli subiacente.

Cauzele deficitului de fier sunt:

a. Pierderi cronice de sânge

- Tub digestiv (principala cauză la bărbați): gastrite cronice/acute, ulcer gastric/duodenal, hernie gastrică transhiatală, ciroză hepatică cu sângerare din varice esofagiene, diverticuloză colonică, polipi, carcinoame, hemoroizi, telangiectazia ereditară (boala Rendu Osler), gastrite cronice induse de AINS, parazitoze intestinale;
- Genital: cea mai frecventă cauză de anemie feriprivă la femei la vârsta activă sexual: menstruații abundente (menometroragii disfuncționale sau în contextul de fibromatoză uterină), avorturi, nașteri (multipare);
- ORL: epistaxis repetitiv (în boala Rendu Osler);
- Tract renal: hematurii în context de cancer renal/vezical;
- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

b. Aport insuficient de fier

- Vegetarieni;
- Sugarii alimentați > 6 luni exclusiv cu lapte matern.

c. Creșterea necesarului zilnic de fier

- Sarcină și alăptare;
- Copii și adolescenți.

d. Tulburări de absorbție a fierului

- Sindroamele de malabsorbție: boala celiacă, sprue celiac;
- Gastrectomia subtotală cu anastomoza gastro-jejunală.

e. Atransferinemia congenitală sau dobândită

Reprezintă absența proteinei de transport a fierului prin sânge.

PARACLINIC

1. Hemoleucograma:

Investigație	Valoare obținută	UM	Interval biologic de referință
Hemoleucograma			
Metode: COTOMETRIE RA FLUX, Tip probe: Sange			
Numar leucocite	4.35	10 ³ /uL	4,00 - 10,00
Numar eritrocite	4.07	10 ⁶ /uL	3,50 - 5,00
Hemoglobina	8.30	g/dl	11,70 - 15,50
HCT	28.40	%	35,00 - 45,00
VEM	69.80	f	81,00 - 100,00
MCH	20.40	pg	27,00 - 34,00
MCHC	29.20	g/dl	32,00 - 36,00
RDW-SD*	43.60	f	37,00 - 54,00
RDW-CV*	17.40	%	11,00 - 16,00
Numar trombocite	418.00	10 ³ /ul	150,00 - 450,00
MPV	9.90	f	9,00 - 13,00
P-LCR*	24.70	%	13,00 - 43,00
PCT*	0.41	%	0,08 - 0,35
PDW*	11.40	f	9,00 - 17,00
Neutrofile %	56.80	%	40,00 - 75,00
Linfocite %	22.00	%	20,00 - 55,00
Monocite %	8.30	%	0,00 - 14,00
Eozinofie %	1.10	%	0,00 - 6,00
Bazofie %	1.80	%	0,00 - 1,00
Granulocite imature % *	0.70	%	0,00 - 3,00
Neutrofile #	2.47	10 ³ /uL	1,80 - 8,00
Linfocite #	1.39	10 ³ /uL	1,50 - 6,50
Monocite #	0.36	10 ³ /uL	0,01 - 0,70
Eozinofie #	0.05	10 ³ /uL	0,00 - 0,40
Bazofie #	0.08	10 ³ /uL	0,00 - 0,10
Granulocite imature # *	0.03	10 ³ /uL	0,00 - 0,90
Eritroblasti # *	0.00		0,00 - 0,00
Eritroblasti % *	0.00		0,00 - 0,00
Numaratoare reticulocite (Central)			
Metode: PL-DX, Tip probe: Sange			
Reticulocite #	0.06	10 ⁶ /uL	0,02 - 0,07
Reticulocite %	1.47	%	0,43 - 1,40

Fig. nr. 7 – Hemoleucograma automată în anemia feriprivă

- Hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut, masă eritrocitară scăzută;
- Reticulocite < 1%, cu excepția situației în care a fost sângerare acută recentă;
- Indici eritrocitari scăzuți: VEM, CHEM, HEM.

În general, în anemia feriprivă necomplicată, nu se asociază modificări ale numărului de leucocite și trombocite. Poate exista o trombocitoză ușoară în caz de sângerări importante acute/recente.

2. Investigarea metabolismului fierului

- Sideremie scăzută;
- CTLF crescută;
- Coeficient de saturație a transferinei scăzută (<15%);
- Feritină scăzută;
- Protoporfirină liberă eritrocitară crescută (PEL).

3. Frotiul de sânge periferic

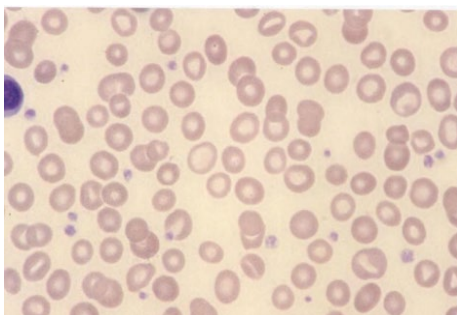


Fig. nr. 8 – *Frotiu de sînge periferic în anemia feriprivă*

Modificări de formă: poikilocitoză eritrocitară, anizocitoză, hematii hipocrome, uneori până la anulocite și celule în semn de tras la țintă (în formele severe).

4. Medulograma

În condițiile în care investigarea serologică a metabolismului fierului este facilă, examenul medular are indicație limitată în prezent în anemia feriprivă, nefiind un criteriu obligatoriu de diagnostic.

Aspectul morfologic este de MO normo- sau hiper celularitate cu hiperplazie eritrocitară, cu eritroblaști „feriprivi”, mici „bazofili”, cu citoplasmă „zdrențuită”.

La colorația Perls (albastru de Prusia) hemosiderina medulară și sideroblaștii sunt reduși sau absenți în formele severe.

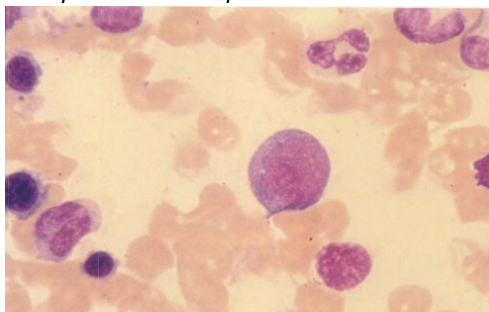


Fig. nr. 9 – *Morfologie aspirat medular în anemia feriprivă*

5. Investigații serice, urinare, imagistice necesare identificării cauzei anemiei

Obligatoriu: EDS/EDI, ecografie abdominală+/-CT, consult ginecologic.

TRATAMENTUL ANEMIEI FERIPRIVE

Obiectivele tratamentului în anemia feriprivă sunt: identificarea și tratarea cauzei deficitului de fier, precum și tratamentul de substituție cu preparate de fier.

Alegerea tipului de tratament (oral sau parenteral) și a tipului de preparat sunt influențate de mai mulți factori:

■ Stadiul deficitului de fier: prelatent (doar feritina scăzută), latent (sideremie + feritină scăzute, CTLF crescută, Hb normală) sau deficit manifest (Hb+Ht scăzute);

■ Mecanismul de producere al deficitului: de exemplu, în sindromul de malabsorbție se va opta pentru preparate parenterale;

■ Severitatea anemiei: în sindroamele anemice feriprive severe, cu sindrom hiperkinetic compensator, se preferă administrarea parenterală pentru corectare cât mai rapidă a simptomatologiei.

Obiectivul terapiei cu fier (per os sau parenteral) este de a corecta valorile hemoglobinei și de a reface depozitele de fier.

1. Terapia orală cu preparate de fier

Se va ține cont de cantitatea de fier elemental din fiecare comprimat:

- a. Maltofer 100 mg (hidroxid de fier polimatozat);
- b. Ferrogradumet 105 mg (sulfat feros);
- c. Tardyferon 80 mg Fe^{2+} ;
- d. Sideral forte (preparat nou ce conține fier Sucrosomial 30 mg).

Doza zilnică recomandată este de 100-200 mg p.o., de preferință a se administra cu 2 ore înainte de masă.

Absorbția fierului este potențată de acidul ascorbic, preparatele din carne și pește.

Absorbția fierului este scăzută de administrarea concomitentă de cafea, lapte, fibre, cereale, antiacide și suplimente de calciu, oxalați sau fosfați.

Tratamentul se efectuează aproximativ 2-3 luni.

Eficacitatea terapeutică este monitorizată prin controlul simptomatologiei (în 3-4 zile dispare difagia), prin criza reticulocitară (la aproximativ 5-10 zile), normalizarea hemoglobinei (după 2-3 luni) și a depozitelor de fier (după 6 luni).

Efectele secundare ale terapiei cu fier per os sunt: scaune negre (important pentru diagnosticul diferențial cu melena), greață, vomă, flatulență, epigastralgie, diaree sau constipație.

Eșecul terapiei apare în caz de: sângerări persistente ce depășesc aportul, diagnosticul incomplet, intoleranță la preparatele de fier, pacientul nu respectă modul de administrare.

2. Terapia parenterală cu preparate de fier

Se administrează doar în perfuzie (PEV), în ritm lent, sub supravegherea în condiții de spitalizare pentru a identifica rapid eventualele reacții anafilactice.

Indicațiile tratamentului parenteral sunt:

- Sângerări cronice ce depășesc aportul (ex: teleangiectazia ereditară, fibromatoza uterină);
- Sindroamele inflamatorii ce interacționează cu absorbția fierului: malabsorbție, RCUH, stomac rezecat, sprue celiac;
- Intoleranța sau necompliancea pacientului la tratamentul oral.

Preparatele de fier parenteral, utilizate în prezent, sunt:

- Venofer - fier sucroză 1 fl (5ml)=100 mg;
- Ferinject - carboximaltoză ferică 10 ml=500 mg;
- Monofer - fier izomaltoză 100 mg/200 mg/500 mg.

Dozele se calculează individualizat pentru fiecare pacient:

- Doza de Venofer este de 100-200 mg de fier de 1-3 ori pe săptămână în PEV, doar în diluții de clorură de sodiu 0,9%;
- Pentru Ferinject și Monofer, dozele se calculează în funcție de greutatea pacientului și valorile hemoglobinei. Administrarea se face strict în PEV (perfuzie intravenoasă) diluat în soluție de clorură de sodiu 0,9% sub supraveghere.

FERINJECT	Hb	G<70 kg	G>70 kg
	<10 g/dl	1500 mg	2000 mg
	>10 g/dl	1000 mg	1500 mg
MONOFER	>10 g/dl	1000 mg	1500 mg
	<10 g/dl	1500 mg	2000 mg

Reacțiile adverse cele mai importante ale tratamentului parenteral pot fi: hipotensiune, cefalee, febră, urticarie, greață, reacție anafilactică.

Monitorizarea eficienței terapiei parenterale se efectuează cu hemogramă și feritină la 4-6 săptămâni de la administrare.

1. B. ANEMIILE SIDEROBLASTICE

Anemiile sideroblastice sunt un grup heterogen de afecțiuni caracterizate printr-o sinteză defectuoasă (defect mitocondrial în procesul de sinteză) a hemului la nivelul măduvei osoase, ceea ce, în timp, conduce la supraîncărcarea cu fier a organismului.

Anemiile sideroblastice se caracterizează prin:

- Grad variabil de anemie hipocromă microcitară, dar cu hipersideremie;
- Hematopoieză inefficientă cu prezența sideroblaștilor inelari pe colorația Perls la examenul medular; sideroblaștii inelari sunt eritroblaști ce sunt supraîncărcați cu granule de fier distribuite în jurul nucleului (peste 5 granule ce acoperă cel puțin 1/3 din circumferința nucleului).

Anemiile sideroblastice pot fi ereditare sau dobândite, mecanismul patogenetic fiind însă același - sinteza necorespunzătoare a hemului, consecință a sintezei inadecvate de protoporfirină IX.

a. Anemia sideroblastică ereditară

Este o formă autosomală X linkată, consecință a mutațiilor ce reglează nivelul activității enzimei 5 aminolevulinat sintetazei în mitocondrie, enzimă ce intervine în prima etapă a sintezei hemului. Ca urmare a sintezei scăzute a hemului și a faptului că transportul fierului se efectuează normal, se produce supraîncărcarea cu fier a mitocondriei.

Pacienții sunt mai frecvent tineri sub 20 de ani la momentul diagnosticului, majoritatea de sex masculin, cu forme severe de anemie hipocromă microcitară, uneori responsivă la doze mari de vitamina B6.

b. Anemiile sideroblastice dobândite

Anemiile sideroblastice dobândite pot fi:

Primare - boală clonală malignă, entitate a sindromului mielodisplazic; subtipurile sunt reprezentate de:

- Anemia refractară cu sideroblaști inelari;
- Anemia refractară cu sideroblaști inelari și trombocitoză;
- Citopenie refractară cu diplazie trilineară și sideroblaști inelari.

Secundare - alcoolism, intoxicație cu plumb, limfoame, cancere, intoxicație cu izoniazidă, cloramfenicol, linezolid, azatioprină, tuberculostatice.

CLINIC

Tabloul clinic este dominat de un sindrom neurastenic al cărui grad de severitate este proporțional cu cel al gradului anemiei.

În stadiile avansate ale bolii, cu supraîncărcare cu fier, pot apărea simptomele și semnele de insuficiență cardiacă, afectare hepatică. Tegumentele au un aspect palid teros "bronzat" caracteristic.

Formele secundare și primare de anemie sideroblastice dobândite apar de obicei la adulți.

PARACLINIC

- **Hemoleucograma automată:** anemie hipocromă microcitară normo- sau macrocitară, hiporegenerativă, cu RDW crescut;

Analizor: SYSMEX XN 1000-1			
Investigație	Valoare obtinuta	UM	Interval biologic de referinta
Hemoleucograma			
Metoda: COTOMETRIE IN FLUX ; Tip proba: Sange			
Numar leucocite	4.58	10 ³ /uL	4,00 - 10,00
Numar eritrocite	2.16	10 ⁶ /uL	3,50 - 5,00
Hemoglobina	7.30	g/dl	11,70 - 16,10
HCT	22.50	%	35,00 - 47,00
VEM	104.20	fl	81,00 - 103,00
MCH	33.80	pg	27,00 - 35,00
MCHC	32.40	g/dl	32,00 - 36,00
RDW-SD*	101.10	fl	37,00 - 54,00
RDW-CV*	27.20	%	11,00 - 16,00
Numar trombocite	274.00	10 ³ /ul	150,00 - 450,00
MPV	11.90	fl	9,00 - 13,00
P-LCR*	41.80	%	13,00 - 43,00
PCT*	0.32	%	0,08 - 0,35
PDW*	16.80	fl	9,00 - 17,00
Neutrofile %	75.80	%	45,00 - 80,00
Linfocite %	14.60	%	20,00 - 55,00
Monocite %	9.20	%	0,00 - 14,00
Eozinofile %	0.20	%	0,00 - 6,00
Bazofile %	0.20	%	0,00 - 1,00
Granulocite imature % *	1.50	%	0,00 - 3,00
Neutrofile #	3.47	10 ³ 3uL	1,80 - 8,00
Linfocite #	0.67	10 ³ 3uL	1,00 - 4,00
Monocite #	0.42	10 ³ 3uL	0,01 - 0,70
Eozinofile #	0.01	10 ³ 3uL	0,00 - 0,40
Bazofile #	0.01	10 ³ 3uL	0,00 - 0,10
Granulocite imature # *	0.07	10 ³ 3uL	0,00 - 0,90
Eritroblasti # *	0.05		0,00 - 0,00
Eritroblasti % *	1.10		0,00 - 0,00
Numaratoare reticulocite (Central)			
Metoda: FLOW, Tip proba: Sange			
Reticulocite #	0.08	10 ⁶ uL	0,02 - 0,07
Reticulocite %	3.80	%	0,43 - 1,40

Fig. nr. 10 - Hemoleucogramă automată în ASRI

- **Frotiu de sânge periferic:** anizocitoză (macrocite, microcite), poikilocitoză (dacriocite, eritrocite în „semn de tras la țintă”, schizocite, uneori eliptocite), eritrocite cu punctații bazofile; disgranulopoieza cu PMN pelgherizate;

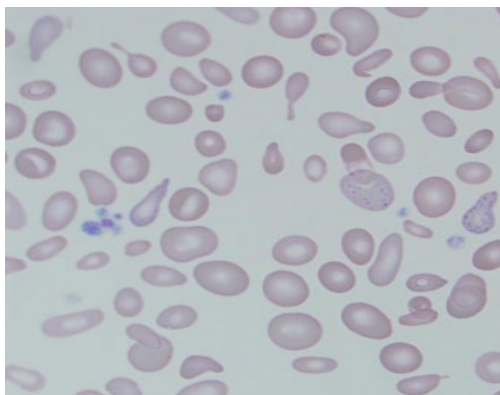


Fig. nr. 11 – *Aspect de frotiu sânge periferic în anemia sideroblastică*

- **Medulograma** este obligatoriu de efectuat în anemia sideroblastică. Aspectul este de hiperplazie și displazie eritroidă: eritroblaști binucleați, deviație megaloblastică. În unele cazuri displazia este trilineară. Colorația albastru de Prusia evidențiază hemosiderină crescută și sideroblaști inelari prezenți >30%.

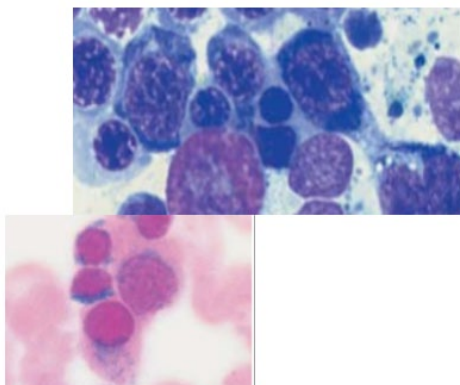


Fig. nr. 12 – *Aspect medulogramă în ARSI (stânga diseritropoieza; dreapta-sideroblaști inelari la colorația albastru de Prusia)*

- **Biochimic:** sideremia crescută, CTLF scăzută, coeficientul de saturație crescut (saturația transferinei), feritină crescută;

TRATAMENT

Tratamentul anemiei sideroblastice congenitale constă în doze de 100-200 mg/zi de vitamina B6 pentru minim 3 luni. 25-50% din pacienți răspund la această schemă de tratament. Corectarea permanentă cu vitamina B6 presupune titrarea și scăderea dozei la acea doză minimă care previne apariția neuropatiei periferice.

În anemia sideroblastică dobândită secundară, îndepărtarea factorului declanșator reprezintă principala atitudine terapeutică, de exemplu întreruperea consumului de alcool, a medicației toxice etc. Eritropoieza revine la funcția sa normală în câteva săptămâni. Asocierea tratamentului cu vitamina B6 în acest subtip de anemie sideroblastică are eficiență doar în acele forme la care tratamentul tuberculostatic cu izoniazide trebuie continuat.

În anemia refractară cu sideroblaști inelari (forma dobândită primară), tratamentul constă în funcție de scorul de risc (scăzut sau crescut) în:

- Tratament suportiv: CER (concentrat eritrocitar resuspendant). Tratamentul este individualizat deoarece fiecare unitate de CER aduce fier suplimentar ce contribuie la supraîncărcarea cu fier.
- Agenți stimulatori ai eritropoiezei (eritropoietine): eficiența este crescută doar la cei cu valori ale Epo < 250 UI înainte de inițierea tratamentului.
- Tratamentul chelator de fier pentru a menține valorile feritinei < 1000 ng/ml (de preferat aproape de valorile normale). Produsul utilizat în prezent în activitatea medicală zilnică este DEFERASIROX per os.

1.C. ANEMIA CRONICĂ SIMPLĂ

Anemia cronică simplă reprezintă o entitate de anemie hipocromă sau normocromă, microcitară, cu sideremie scăzută, dar depozite de fier normale sau crescute.

Incidența anemiei cronice simple în Statele Unite este de 15% la copii sub 6 ani. O treime din cazurile de anemie la femei între 18-44 de ani sunt determinate de inflamația cronică, iar la categoria de vârstă 60-74 de ani bolile inflamatorii reprezintă 2/3 din tabloul cazurilor de anemie.

În analiza studiului NHANES III din US, 19,7% din cazurile de anemie la pacienții peste 65 de ani au fost în context de boli inflamatorii cronice, cu excepția bolii renale cronice.

Etiologia acestei forme, de obicei ușoare sau moderate de anemie, este reprezentată de:

- Boli infecțioase bacteriene sau virale: tuberculoză, endocardită, osteomielită, pneumonie, infecție fungică invazivă;
- Boli autoimune: lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, artită cu celule gigante, boli inflamatorii intestinale (RCUH, boala Chron);
- Insuficiența renală cronică;
- Insuficiența cardiacă congestivă;
- Boli neoplazice: tumori solide, neoplazii hematologice (sindromul limfoproliferativ, mielom multiplu).

FIZIOPATOLOGIA anemiei cronice simple este multifactorială și depinde în primul rând de boala de bază.

Cele mai frecvente mecanisme patogenetice implicate în anemia cronică simplă sunt:

■ Blocarea fierului în macrofag și imposibilitatea utilizării în procesul fiziologic al eritropoiezei este consecința supraexpresiei IL6 în inflamațiile cronice persistente, care duce la secreție crescută de hepcidină care degradează feroportina celulei enterale;

■ Scăderea nivelului eritropoietinei (în bolile renale inflamatorii cronice);

■ Stimularea apoptozei eritroblaștilor de către citokinele secretate în inflamația cronică (în infecții cronice);

■ Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (anemia din sepsis).

TABLOUL CLINIC al pacientului cu anemie cronică simplă este dominat de simptomele și semnele bolii de bază.

PARACLINIC

1. **Hemoleucograma automată:** anemie normocromă normocitară în 60-70% din cazuri; în formele cronice avansate de boală anemia poate fi microcitară hipocromă; reticulocite scăzute ($<1\%$).

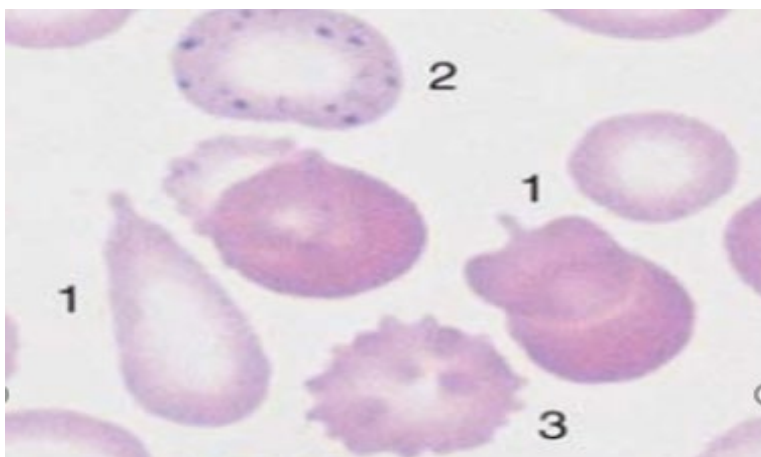


Fig. nr. 13 – *Frotiu de sânge periferic în anemia secundară infecției cronice (1 - anizocitoză, poikilocitoză; 2 - punctații bazofile; 3 – acantocite)*

2. **Medulograma** este indicată cu predilecție în caz de suspiciuni de boală neoplazică. Are utilitate pentru diagnosticul diferențial al anemiei cronice simple de anemia feriprivă și anemia sideroblastică. În anemia cronică simplă, la colorația Perls, se identifică o cantitate crescută de hemosiderină medulară în macrofage, dar cu sideroblaști normali și fără sideroblaști inelari.

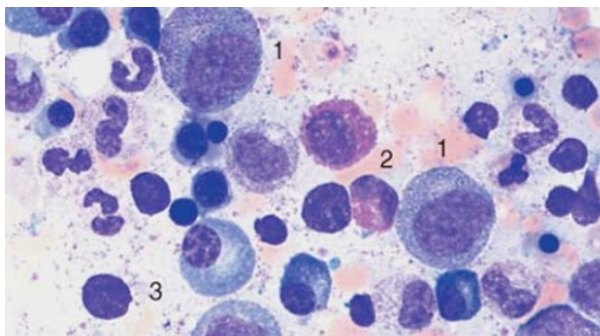


Fig. nr. 14 - *Medulograma în anemia cronică secundară întrăinfecțioasă*
(1 - promielocite; 2 - eozinofile; 3 - plasmocite reactive)

3. Metabolismul fierului

- Sideremie scăzută;
- Capacitate totală de legare a fierului (CTLF) normală sau scăzută;
- Coeficient de saturare al transferinei scăzut sub 20%;
- Feritina normală sau crescută.

4. Sindromul inflamator nespecific prezent în grade diferite de severitate (VSH, CRP, Fibrinogen).

TRATAMENTUL afecțiunii de bază reprezintă prima etapă a tratamentului anemiei cronice simple. Preparatele de fier orale, dar de preferat parenteral, au eficiență în cazurile de anemie cronică simplă intricate și cu alte cauze, precum deficiența absolută a fierului. Se utilizează aceleași produse ca în tratamentul anemiei feriprive, obiectivul fiind menținerea sideremiei peste 100 µg/l și un coeficient de saturație peste 20%.

Preparatele de eritropoietină, cu excepția pacienților cu BRC sau cu neoplazii în tratament citostatic, nu sunt indicate, fiind dovedit în studii clinice că nu au beneficii în termeni de îmbunătățire a valorilor Hb, a calității vieții și supraviețuirii.

Transfuzia de sânge are indicație doar în cazuri limitate, în formele severe cu comorbidități multiple, cu hipoxie severă amenințătoare de viață.

2A. SINDROAMELE TALASEMICE

Talasemia este o anemie hipocormă microcitară regenerativă, cu depozite de fier crescute. Este determinată de mutații la nivelul genelor ce sintetizează globina, ceea ce duce la o scădere marcată sau chiar absentă a producției de lanțuri de globină.

Sunt cunoscute aproximativ 500 de mutații la acest moment la nivelul lanțurilor alfa și beta globinice.

Rolul lanțurilor de globină este de a forma hemoglobina normală: 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri beta sunt necesare, ca împreună cu hemul să formeze hemoglobina.

Talasemia este o afecțiune ereditară a cărei incidență maximă este în Africa subsahariană, în zona mării Mediterane, a mării Negre, India, Asia, însă poate fi identificată în orice zonă din Sud-Estul lumii, ca urmare a fenomenului de emigrație.

CLASIFICARE

Alfa-talasemia:

- Deleție sau mutație 4 locusuri alfa (hidrops fetal) – hemoglobina Bart;
- Deleție sau mutație 3 locusuri – boala Hb H;
- Deleție sau mutație 2 locusuri – talasemie minoră.

Beta-talasemia:

- Majoră;
- Intermediară;
- Minoră (genotip heterozigot: $\beta\beta^0$, $\beta\beta^+$).
 1. **Beta-talasemia minoră (heterozigotă):** forme ușoare de anemie hipocromă microcitară, depistare de obicei în contextul unei alte afecțiuni asociate, majoritatea pacienților sunt asimptomatici.
 2. **Beta-talasemia intermedia:** un grup cu grad de severitate variabil. Diagnosticată de obicei după vârsta de 1 an, cu necesar

transfuzional inconstant/ocazional (de obicei precipitat de o altă cauză ce se asociază talasemiei). Necesită monitorizare regulată, deoarece, deși aparent asimptomatică, în timp poate conduce la supraîncărcare cu fier și complicații similare beta-talasemiei majore.

3. **Beta-talasemia majoră:** este o formă severă de talasemie, cu mutații genetice la nivelul ambelor lanțuri de beta globină. Această formă de talasemie este diagnosticată din primele luni de la naștere, tabloul clinic fiind cu aspect caracteristic cu paloare sclero-tegumentară, tulburări de alimentație, splenomegalie.

Complicațiile beta-talasemiei majore apar ca și consecință a hipooxigenării tisulare severe și cronice, fiind reprezentate de :

- Anemia și necesarul transfuzional: obiectivul este de a menține valorile Hb peste 9-10,5 g/dl și se atinge de obicei prin transfuzii la fiecare 3-4 săptămâni. Hipooxigenarea cronică și necorectată prin transfuzii, au ca efecte secundare: deficit de creștere, hematopoieză extramedulară, hepatosplenomegalie, osteopenie, facies „in turn” caracteristic talasemic. Splenomegalia asociată cu hipersplenism secundar și creșterea necesarului transfuzional, cu indicație de splenectomie. Aceasta este efectuată la majoritatea cazurilor în copilărie.
- Supraîncărcarea cu fier: eritropoiezei ineficiente din beta-talasemiei i se asociază și creșterea dobândită a absorbției intestinale de fier din transfuzii. Consecința este supraîncărcarea cu fier și apariția insuficiențelor de organ: insuficiența cardiacă, insuficiența hepatică, toxicitatea endocrină (hipofuncție cu întârzieri de dezvoltare cognitivă).
- Endocrinopatii: pubertate întârziată, deficit staturoponderal, hipogonadism, hipotiroidism, hipoparatiroidism, diabet zaharat.

- Osteoporoza: modificări osoase - craniu deformat prin supraexpresie, oase frontale, turtirea bazei nasului, oase zigomatice pneumatice, dezvoltare excesivă maxilară.
- Hematopoieza extramedulară: ficat, ganglioni, plămân, coloană vertebrală cu manifestări neurologice severe.
- Complicații infecțioase: posttransfuzionale (VHB, VHC, HIV – reduse datorită screeningului donatorilor de sânge) sau postsplenectomii.
- Complicații trombotice.

PATOGENEZA TALASEMIEI

În beta-talasemii deficitul patogenetic de producere a lanțului beta are ca și consecință acumularea în exces a lanțurilor alfa, care determină eritropoieză inefficientă și hemoliză. Anemia severă ce necesită transfuzii CER în combinație cu eritropoieza inefficientă are ca rezultat supraîncărcarea severă cu fier și insuficiențele de organ.

Alfa-talasemia este determinată de mutații la nivelul cromozomului 16p13.3. Delețiile sau mutații la nivelul unei singure gene (sunt 4 gene pentru sinteza alfa globinei) nu determină manifestări clinice. Afectarea a mai mult de 2 gene de alfa globină vor determina anemie simptomatică.

Sfatul genetic este obligatoriu în beta-talasemie. Dacă fiecare părinte are beta-talasemie minoră (purător de genă mutată) există risc de 25% ca descendentul să prezinte formă majoră de boală, formă ce reprezintă o problemă de sănătate publică.

În acest sens, în zonele endemice se desfășoară programe de screening, de informare și diagnosticare precoce. Aceste programe au fost eficiente în țările din zona mării Mediteraneene (Cipru, Grecia), cu o reducere semnificativă a cazurilor de talasemie majoră.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

1. Hemoleucograma automată: anemie hipocromă microcitară cu VEM scăzut sub 70 fl și HCH sub 22 pg, regenerativă (reticulocite > 2%).

Investigație	Valoare obținută	UM	Interval biologic de referință
Hemoleucograma			
Măsură directă în flux, Tip: probe Sange			
Numar leucocite	21.50	10 ³ /μL	4.00 - 10.00
Numar eritrocite	2.44	10 ⁶ /μL	4.00 - 5.90
Hemoglobina	6.80	g/dl	13.20 - 17.30
HCT	20.10	%	38.00 - 48.00
VEM	82.40	fl	80.00 - 99.00
MCH	27.90	pg	27.00 - 34.00
MCHC	33.80	g/dl	32.00 - 36.00
RDW-SD*	48.50	fl	37.00 - 54.00
RDW-CV*	18.60	%	11.00 - 16.00
Numar trombocite	682.00	10 ³ /μl	150.00 - 450.00
MPV	12.10	f	9.00 - 13.00
P-LCR*	38.20	%	13.00 - 43.00
PCT*	0.82	%	0.08 - 0.35
PDW*	12.30	f	9.00 - 17.00
Neutrofile %	45.70	%	40.00 - 75.00
Linfocite %	37.40	%	20.00 - 55.00
Monocite %	10.30	%	0.00 - 14.00
Eozinofile %	5.10	%	0.00 - 6.00
Bazofile %	1.50	%	0.00 - 3.00
Granulocite imature % *	1.20	%	0.00 - 3.00
Neutrofile #	9.82	10 ³ /μL	1.80 - 8.00
Linfocite #	8.04	10 ³ /μL	1.50 - 6.50
Monocite #	2.21	10 ³ /μL	0.01 - 0.70
Eozinofile #	1.10	10 ³ /μL	0.00 - 0.40
Bazofile #	0.33	10 ³ /μL	0.00 - 0.10
Granulocite imature # *	0.25	10 ³ /μL	0.00 - 0.90
Entroblasti # *	13.66		0.00 - 0.00
Entroblasti % *	63.50		0.00 - 0.00
Numaratoare reticulocite (Central)			
Măsură PLCC, Tip: probe Sange			
Reticulocite #	0.15	10 ⁶ /μL	0.02 - 0.07
Reticulocite %	6.16	%	0.43 - 1.40

Fig. nr. 15 – Hemograma automată într-un caz de talasemie majoră – splenectomizat

2. Frotiu sanguin: anizopoikilocitoză, schizocite, ovalocite, hematii în semn de tras la țintă. La splenectomizați apar corpii Howell Jolly.



Fig. nr. 16 – Frotiu de sânge periferic în talasemia majoră

3. Metabolismul fierului:

- Sideremie crescută;
- Feritină crescută;
- Capacitate totală de legare a fierului scăzută
- Saturația transferinei crescută.
-

4. Electroforeza hemoglobinei

Întotdeauna se va verifica depozitul de fier înainte de efectuarea investigațiilor. Există cazuri rare de asociere a beta-talasemiei cu deficitul de fier, situație în care rezultatele electroforezei hemoglobinei pot fi fals negative (în special în cazurile de talasemie minoră).

Valorile la electroforeza hemoglobinei în sindroamele talasemice:

	Talasemie majoră	Talasemie minoră / intermediară	NORHA
Hb A	<20%	<90%	97-98%
Hb A ₂	Normal sau ușor crescut	>3,5% - 8%	2-3%
Hb F	>20% - până la 90%	≈20%	<1%

TRATAMENT

În formele de talasemie, forma minoră (heterozigotă) se administrează acid folic 5 mg/zi × 10 zile lunar. Suplimentele de fier sunt recomandate excepțional doar în caz de asociere de deficit de fier confirmat. Supraîncărcarea de fier este una din problemele majore ale talasemiei, motiv pentru care se va evita administrarea acestor suplimente.

În formele de talasemie majoră, tratamentul constă în:

1. Substitutiv: transfuzia CER

Se vor administra CER compatibilizate izogrup-izoRh pentru a reduce riscul alloimunizării.

Obiectivul tratamentului substitutiv este de a menține hemoglobina la valori peste 9-10,5%.

Necesarul uzual de transfuzii este la aproximativ 3-4 săptămâni. Tratamentul substitutiv cu CER are câteva potențiale efecte secundare de care trebuie să se țină cont:

- Necesarul transfuzional la pacienții cu talasemie majoră este mai mare decât în populația generală, ceea ce presupune resurse umane și financiare crescute;
- Pacienții transfuzați periodic au un risc mai mare de contaminare cu virusuri sau bacterii, ceea ce impune criterii stricte de selectare a donatorilor;
- Incidența reacțiilor posttransfuzionale, în special determinate de alloimunizare, este crescută la acești pacienți, de aceea indicația standard este de a se transfuza produse sanguine delecucocitate;

2. Tratamentul chelator de fier

Indicațiile tratamentului chelator de fier:

- După aproximativ 10-20 UI CER transfuzate
- Valori ale Feritinei constant >1000 ng/kg/zi

Preparatele utilizate în prezent sunt deferoxamina, în doza de 14 ng/kg/zi.

Trebuie monitorizate potențialele efecte secundare: rash, tulburări gastrointestinale, grețuri, diaree, meteorism abdominal, ușoară citoliză hepatică, ușoară retenție azotată. Se va monitoriza periodic (6 luni) prin consult oftalmologic și ORL pentru posibila cataractă sau hipoacuzie.

3. Tratamentul osteoporozei constă în administrarea de suplimente de calciu și vitamina D.

4. Tratamentul hipotiroidismului, diabetului zaharat, tulburărilor endocrine, insuficienței cardiace/hepatice: conform recomandărilor specialistului.

5. Complicațiile trombotice: anticoagulante.

6. Vaccinarea antipneumococică și anti hepatită B este recomandată periodic. În prezent vaccinarea antipneumococică cu 23 tulpini asigură

imunitate permanentă. Pentru virusul hepatitic B se va efectua rapel la fiecare 5 ani.

7. Transplantul de celule stem

Este singura metodă curativă, însă nu se efectuează de rutină din cauza ratelor crescute de morbiditate și mortalitate. Este o soluție terapeutică în cazuri limitate. Rezultatele maxime pot fi atinse doar la copii fără hepatomegalie și cu donator HLA compatibil.

8. Alte terapii

Hidroxiurea și eritropoietina au fost testate pentru a mima eritropoieza normală, însă cu rezultate nesatisfăcătoare.

Terapia genică reprezintă singura terapie care să modifice în viitor cursul acestei boli.

Prognosticul în sindroamele talasemice s-a îmbunătățit în ultimele decade, pacienții transfuzați corespunzător și cu tratamentul actual cu chelator de fier putând ajunge până la supraviețuire în decada a 5-a de viață.

Fiind o afecțiune genetică care în forma majoră se asociază cu supraviețuire scăzută, calitatea vieții redusă și probleme de tratament, în zonele cu incidență crescută s-au implementat programe naționale de screening și prevenție a bolii.

Bibliografie

1. Angostiniotis M, Lobitz S. 2019. "Thalassemias: an overview". *Int J Neonatal Screen*. 5-16; doi: 103390/ijns 5010016.
2. Arshi Syal, Emmanuel C. Besa. Sideroblastic anemias. 2024. *Medscape*. Updated AUG 27. <https://emedicine.medscape.com/article/1389794>.
3. Botlomley S.S., Fleming M.D. 2014. "Sideroblastic anemia: diagnosis and management". *Hematol Oncol Clin North Am*. (4): 653-670.
4. Damilola Ashorobo, Anil Chhabra. 2023. *Sideroblastic anemia*. National Library of Medicine.

5. DeLoughery Thomas G., Christian S. Jackson, Cynthia W. Ko and Don C. Rockey. 2024. "AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review". *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 22:1575–1583.
6. Jeng Michael, Ellis Neufeld. 2019. „Thalassemia syndromes: quantitative disorders of globin chain synthesis". *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th Edition, cap. 35: 866-907.
7. Loscalzo J., Kasper D., Longo D., Fauci A., Hauser S., Jameson J. 2022. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21th edition, vol.1. Mc Graw Hill, 747-754.
8. Satish P. Shanbhag, Cindy N. Roy. 2018. *Anemia of chronic inflammation*. Cambridge University Press. 21:150-155 .
9. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. 2018. "Thalassaemia". *Lancet*. 391.
10. Verhovsek Madeleine, David Chui. 2018. *The thalassemia Syndromes*. Cambridge University Press. cap. 8 :48-57.
11. WHO. 2008. *World prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO global database on anaemia.
12. Yip R, Dallman PR. 1988. "The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anaemia". *Am J Clin Nutr*. 48(5):1295-1300.

CAPITOLUL V - ANEMIILE MACROCITARE

Macrocitoza eritocitară este definită prin VEM peste 100 fl. Incidența macrocitozei este în jur de 1,7-3,6% în populația generală.

Anemia macrocitară poate fi clasificată în 2 mari categorii:

- A. **Anemia megaloblastică:** determinată de sintezele inadecvate ale acizilor nucleici;
- B. **Anemia macrocitară non-megaloblastică:** determinată de o serie de alte afecțiuni: boli hepatice, alcoolism, mixedem, sindrom mielodisplazic, medicamente (citostatice, anticonvulsivante), boală pulmonară cronică obstructivă;
- C. **Sindroamele mielodisplazice.**

A. ANEMIILE MEGALOBLASTICE

Cele mai frecvente cauze ale anemiei megaloblastice sunt deficitul de vitamina B12 și folați, reprezentând între 6-28% din totalul cazurilor de anemie macrocitară, evaluate în populația generală.

1. Folații

Se regăsesc în cantități mari în ficatul de vită și în vegetale (spanac). Necesarul zilnic este de 100-200 μg/zi (dieta vestice includ 400μg/zi).

Absorbția folaților se efectuează în principal în jejun sub formă de poliglutamați; este ulterior hidrolizat la monoglutamat și absorbit la nivelul mucoasei intestinale printr-un mecanism receptor mediat și convertit în 5 metiltetrahidrofolat înainte de a fi eliberat din celula epitelială intestinală în circulație.

Depozitul hepatic de folați este de 8-20 mg. Folații au rol important în metabolismul acizilor nucleici și în sintezele proteinelor (adenină, guanină) și al pirimidinelor (tiamină).

2. Vitamina B12

Se regăsește în lapte, ouă, produse animale. Necesarul zilnic este de 2,5-3 $\mu\text{g}/\text{zi}$ (dietaele vestice includ 5 $\mu\text{g}/\text{zi}$). Depozitul hepatic de vitamina B12 este de 3-5 mg.

Vitamina B12 din alimente circulă în formă legată și este eliminată în stomac. La acest nivel, vitamina B12 se leagă de R-binder din salivă și secrețiile gastrice, împreună formând complexul B12-R binder, care trece prin jejun. La acest nivel, în prezența mediului alcalin creat de secreția tripsinei pancreatice, se eliberează vitamina B12. Vitamina B12 este legată de factorul intrinsec produs de celulele parietale gastrice și complexul astfel format se absoarbe la nivelul ileonului terminal printr-un proces receptor mediat. După eliberarea în circulație, 80-90% din vitamina B12 este transportată de TRANSCOBALAMINĂ și 10-20% de TRANSCOBALAMINĂ II. Doar transcobalamina II poate să elibereze vitamina B12 la celule.

Vitamina B12 are rol în sinteza acizilor nucleici și a proteinelor, precum și în metabolismul acizilor grași.

Deficitul de vitamina B12 este principala cauză de anemie megaloblastică. Această formă de anemie apare în special la persoanele vârstnice, dar poate să se dezvolte la orice vârstă.

CAUZELE DEFICITULUI DE FOLAȚI

- Deficitele de alimentație (rar întâlnite în prezent, după introducerea folaților în făină și alte produse de panificație în zonele dezvoltate);
- Alcoolismul cronic;
- Malabsorbție: boala celiacă, consum de medicamente ce interferează cu absorbția (ex: sulfasalazina);
- Necesar crescut: anemie hemolitică, sarcină;
- Pierderi crescute: hemodializă;

- Medicamente ce reduc sinteza pirimidinei: trimetoprim/sulfamethoxazol, imunomodulatori (leflunomida, metotrexat), chimioterapeutice (citarabina, gemcitabina).

CAUZELE DEFICITULUI DE VITAMINA B12

- Deficit alimentar: de obicei la regimurile alimentare strict vegane;
- Infecția cu parazitul *Diphyllobothrium latum* determină absorbția competitivă a vitaminei B12 din alimentație;
- Malabsorbție: secreție acid gastric și factor gastric intrinsec inadecvat, rezecții gastrice, gastric bypass, rezecții ileon terminal, boala Crohn, atrofie gastrică;
- Reducerea absorbției vitaminei B12 determinată de medicamente: acid aminosalicilic, colchicină, sărurile de clorură de potasiu, metformin, alcool;
- Malabsorbție autoimună: anemie penicioasă (absența acidului gastric și a factorului intrinsec, consecință a unei reacții celulare și umorale dirijată împotriva celulelor parietale gastrice);
- Sindromul Imerslund Grasbeck: afecțiune genetică rară ce asociază deficit de vitamina B12 și proteinurie;
- Deficitul de transcobalamină II (rar întâlnit);
- Reducerea sintezei purinelor – medicație imunosupresoare (azathioprina, micofenolat mofetil), analogi de purină (fludarabina, cladribina, thioguanina), allopurinol.

CONSECINȚELE DEFICITULUI DE VITAMINA B12 ȘI FOLAȚI

- Sintezele acizilor nucleici sunt deficitare, cu asincronism de maturare nucleocitoplasmatic; cel mai afectate sunt țesuturile cu rată de diviziune mare: țesutul hematopoietic și gastrointestinal;
- La nivel de țesut hematopoietic: hematopoieză inefficientă cu precursorii hematopoietici blocați în maturare, reducerea incorporației fierului în eritroblaști; reticulocite scăzute;

- Creșterea nivelului homocisteinei: risc de evenimente ischemice arteriale și venoase;
- Neurologic: demielinizare, deficite cognitive și tulburări senzoriale;
- La nivelul tubului digestiv: tulburări trofice.

TABLOUL CLINIC

Simptomatologia se instalează lent progresiv, în stadiile avansate fiind prezente:

- Manifestări generale: astenie, paloare sclero-tegumentară cu un aspect caracteristic subicteric;
- Manifestări cardiovasculare: dispnee de efort, tahicardie, palpitații, angină pectorală;
- Manifestări digestive: inapetență grețuri, vărsături, epigastralgii, diaree, glosită Hunter (stomatită caracteristică – limbă depapilată cu aspect lucios sensibilă la ingestia de alimente);
- Manifestări neuropsihice (în deficitul de vitamina B12): paretezii, pierderea sensibilității proprioceptive, ataxie, alterarea ROT, manifestări psihotice până la demență.

Trebuie acordată o atenție deosebită simptomelor și semnelor asociate unei anemii pernicioase: gastrită atrofică, hipertiroidism, vitiligo.

PARACLINIC

1. Hemoleucograma automată:

Anemie macrocitară cu VEM>110-130 fl în formele severe

VEM>100 fl în formele ușoare

HEM crescut (>33-38 pc)

CHEM normal

Leucopenie cu neutropenie (direct proporțională cu severitatea anemiei)

Trombocitopenie ușoară

Reticulocite scăzute

Hemoleucograma			
Metode: COTECHE IN-FLUX, Tip probe: Sange			
Numar leucocite	2.83	$10^3/\mu\text{L}$	4,00 - 10,00
Numar eritrocite	1.88	$10^6/\mu\text{L}$	3,50 - 5,00
Hemoglobina	7.30	g/dl	11,70 - 16,00
HCT	20.90	%	35,00 - 47,00
VEM	111.20	fl	81,00 - 101,00
MCH	38.80	pg	27,00 - 34,00
MCHC	34.90	g/dl	32,00 - 36,00
RDW-SD*	56.90	fl	37,00 - 54,00
RDW-CV*	18.40	%	11,00 - 16,00
Numar trombocite	279.00	$10^3/\mu\text{L}$	150,00 - 450,00
MPV	12.30	fl	9,00 - 13,00
P-LCR*	38.00	%	13,00 - 43,00
PCT*	0.34	%	0,08 - 0,35
PDW*	11.50	fl	9,00 - 17,00
Neutrofile %	57.60	%	45,00 - 80,00
Limfocite %	35.30	%	20,00 - 55,00
Monocite %	7.10	%	0,00 - 14,00
Eozinofile %	0.00	%	0,00 - 6,00
Bazofile %	0.00	%	0,00 - 1,00
Neutrofile #	1.63	$10^3/\mu\text{L}$	1,80 - 8,00
Limfocite #	1.00	$10^3/\mu\text{L}$	1,00 - 4,00
Monocite #	0.20	$10^3/\mu\text{L}$	0,01 - 0,70
Eozinofile #	0.00	$10^3/\mu\text{L}$	0,00 - 0,40
Bazofile #	0.00	$10^3/\mu\text{L}$	0,00 - 0,10

Fig. nr. 17 – Hemoleucograma automată în anemia prin deficit de vitamina B12

2. Frotiul de sânge periferic: macroovalocite, anizocitoză, poikilocitoză, descărcare de megaloblaști în formele severe. Neutrofile hipersegmentate >5% din neutrofile cu >5% lobi nucleari. Trombocite gigante cu granulomer sărac.

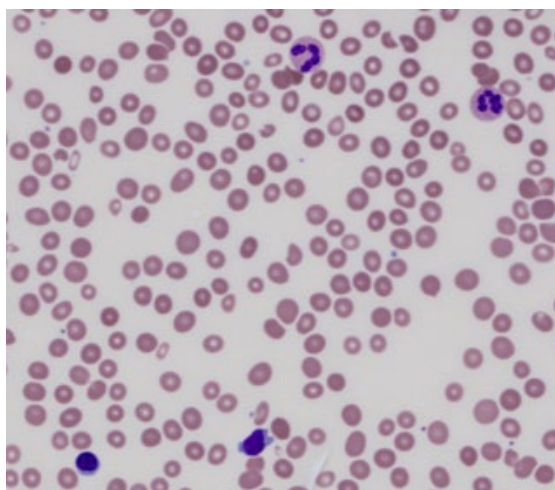


Fig. nr. 18 – Aspect de frotiu de sânge periferic în anemia megaloglastică

3. Medulograma

Măduva osoasă este hipercelulară cu hiperplazie eritroidă cu raport G/E inversat, cu hematopoieză megaloblastică cu asincronism de maturare nucleocitoplasmatic.

- Eritroblaștii: au aspect de megaloblaști cu nucleu de talie mare cu rețea de cromatină fină aspect „palid” și citoplasmă bogată;
- Precursorii granulocitari cu dimensiuni crescute (mai ales metamielocite);
- Megacariocite hiperlobulate cu aspect de „celule în explozie”.

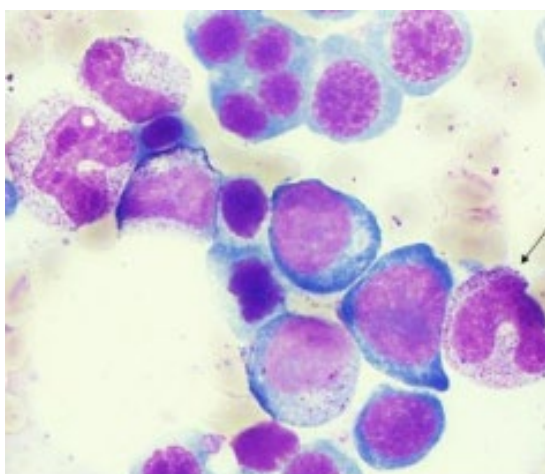


Fig. nr. 19 – *Aspectul morfologic al măduvei osoase în anemia prin deficit de vitamina B12*

Efectuarea medulogramei este indicată în principal pentru diagnosticul diferențial de sindromului mielodisplazic, mai ales la persoanele peste 60 ani.

4. Investigații serologice biochimice pentru identificarea deficitului de biocatalizatori

- Dozarea vitaminei B12 (n=200-900 pg/ml). În formele simptomatice, deficitul este <100 pg/ml;
- Dozare acid folic (n=5-20 ng/ml);

- Homocisteina totală plasmatică: crescută atât de deficitul de vitamina B12, cât și în cel de folați;
- Dozarea nivelului de acid metilmalonic: normal în deficitul de folați, crescut în deficitul de vitamina B12;
- LDH crescut;
- Hiperbilirubinemie ușoară cu nivel moderat crescut al bilirubinei indirecte;
- Anticorpi anti celule parietale gastrice prezente.

5. Alte investigații

Explorarea tubului digestiv prin EDS cu biopsie de mucoasă gastrică pentru identificarea atrofiei gastrice este important de identificat, deoarece are risc de transformare în cancer gastric și necesită monitorizarea periodică.

TRATAMENTUL ANEMIEI MEGALOBLASTICE

Deficitul de folați se corectează prin administrarea de folați per os. Produsul utilizat este ACIFOL/ACID FOLIC tb 1 mg sau 5 mg/zi. Doza zilnică necesară pentru corectarea anemiei și refacerea depozitelor este de 5 mg po/zi timp de 3 luni. Când deficitul de folați este cauzat de o afecțiune cronică (AHAI, SMD, mielofibroză), se recomandă întreținere toată viața 10-15 zile lunar cu aceeași doză de 5 mg/zi de acid folic.

Pentru a preveni apariția deficitului de folați, în anumite situații ca sarcina, alăptarea, AHAI, dializă cronică, se recomandă administrarea profilactică a acidului folic 5 mg/zi.

Deficitul de vitamina B12 se corectează pe cale parenterală sau orală. Indicația absolută de administrare de vitamina B12 parenteral este pentru cei cu tulburări de malabsorbție și în caz de manifestări neurologice.

Produsul pentru administrare este vitamina B12 (CIANCOBALAMINA), fiole de 50 µg și de 1000 µg. Doza în formele severe de anemie este de 1000 µg 5-7 zile, ulterior de 2 ori pe săptămână până la normalizarea hemoglobinei, ulterior întreținere cu 100 µg pe lună sau 1000 µg la 3 luni.

La pacienții gastrectomizați sau cu rezecție ileală, se recomandă administrarea profilactică a vitaminei B12 la fiecare 3 luni.

În formele ușoare de anemie prin deficit de vitamina B12, la care mecanismul nu este malabsorbția, se poate administra și vitamina B12 per os în doză de 1-2 mg/zi (tablete de 1000 mg).

Eficiența tratamentului cu vitamina B12 se monitorizează:

Clinic: ameliorarea simptomatologiei în 1-2 zile de la începerea tratamentului cu vitamina B12; ameliorarea manifestărilor neurologice în 4-12 luni, în funcție de severitatea acestora.

Paraclinic: criza reticulocitară în ziua 5-15; dispariția granulocitelor hipersegmentare de pe frotiul de sânge în 10-14 zile. Normalizarea hemoglobinei în 4-8 săptămâni.

Atenție la monitorizarea sideremiei și feritinei la 1 lună de la inițierea tratamentului cu vitamina B12. Dacă inițial acești parametri sunt normali, în prezența vitaminei B12 eritropoeza se normalizează, se consumă fierul din depozite și există riscul de anemie feriprivă.

De asemenea, se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene (tiroidită autoimună) și a tubului digestiv (nișă de carcinom gastrointestinal în context de anemie pernicioasă).

B. ANEMIILE NON-MEGALOBLASTICE secundare

Reprezintă un grup heterogen de anemii macrocitare, de etiologie variabilă:

- Boli hepatice;
- Alcoolism cronic;
- Boală pulmonară cronică obstructivă;
- Hipotiroidism;
- Sângerări recente cu reticulocitoză relativă;
- Postmedicamentoasă: sulfasalazină, acid valproic, valaciclovir, zidovudină.

Alcoolul are un efect direct de supresie medulară când este utilizat cronic. În bolile hepatice cronice are loc supraîncărcarea eritrocitelor cu colesterol, ceea ce contribuie la macrocitoză și acantocitoză. În hipotiroidism, deficitul de triiodotironină și tiroxină din precursorii eritroizi contribuie la macrocitoză.

TABLOUL CLINIC al anemiilor macrocitare non-megaloblastice este dominat de semnele și simptomele bolii de bază. Anamneza este cea care oferă detalii semnificative privind etiopatogenia macrocitozei eritrocitare.

PARACLINIC

1. Hemoleucograma automată și frotiul de sânge periferic

Macrocitoză eritocitară, reticulocitoză, anizopoikilocitoza

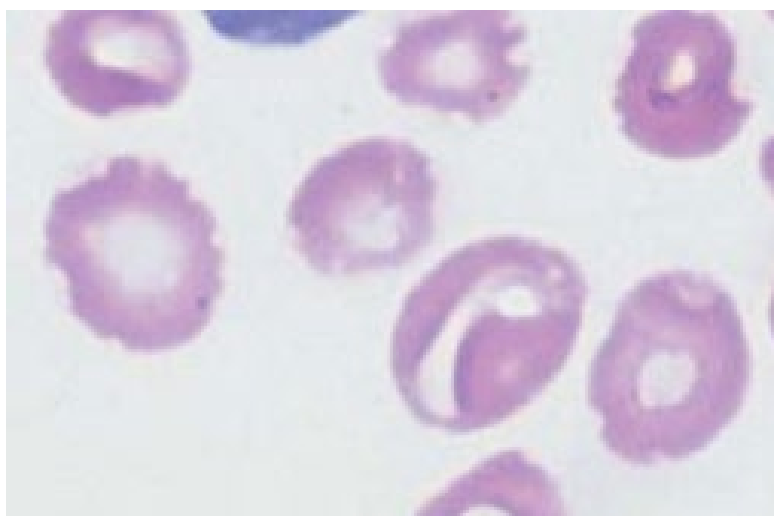


Fig. nr. 20 – *Aspectul frotiului de sânge periferic în alcoolism (anizocitoza: acantocite, macrocite, stomatocite)*

2. Teste biochimice/imunologice

- Citoliză/colestază hepatică;
- Teste tiroidiene (TSH, FT4, AAMI).

3. Medulograma

Se efectuează în cazuri selectate pentru diagnosticul diferențial al alcoolismului cronic de alte afecțiuni. La aspiratul medular, în alcoolismul cronic se pot identifica vacuole în special în proeritroblaști.

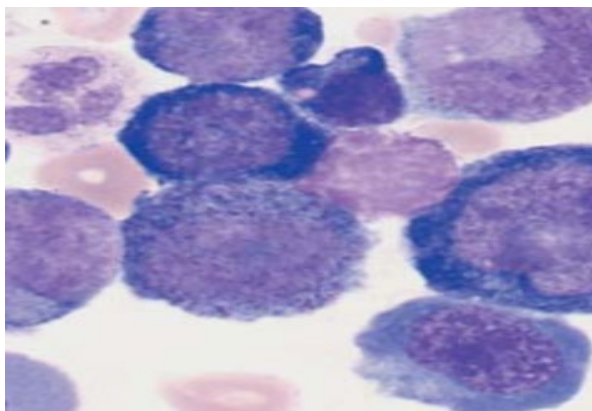


Fig. nr. 21 – *Aspirat medular într-un caz de anemie megaloblastică din alcoolismul cronic (pierderea structurii nucleare, precursori de talie crescută, metamielocite gigante)*

TRATAMENTUL

Tratamentul anemiilor macrocitare non megaloblastice se adresează cauzei și constă în:

- Întreruperea consumului de alcool;
- Tratamentul substitutiv în context de tiroidită autoimună;
- Tratamentul bolii hepatice de fond;
- Întreruperea tratamentului când un anumit medicament este implicat.

C. SINDROAMELE MIELODISPLAZICE (SMD)

Sunt un grup heterogen de boli clonale hematopoietice caracterizate prin anemie macrocitară de diferite grade și/sau alte citopenii (leucopenie, trombocitopenie) în sângele periferic, asociate unui tablou medular de hematopoieza inefficientă.

Diagnosticarea precoce a sindromului mielodisplazic este importantă, deoarece evoluția spre leucemie acută mieloidă este frecvent întâlnită, la aproximativ o treime din pacienți.

Sindroamele mielodisplazice reprezintă cea mai frecventă afecțiune clonală mieloidă a vârstnicilor, vârsta medie fiind de 72 de ani. Aproximativ 86% din cazurile de SMD sunt diagnosticate peste 60 de ani. Sub 10% din cazuri sunt diagnosticate sub 50 ani. Este mai frecvent întâlnit la bărbați decât la femei cu sex ratio 4:1. Incidenta bolii este în jur de 4 cazuri la 100000 locuitori. La vîrsta de peste 70 ani incidenta crește, putînd ajunge la 40-50 cazuri la 100000 locuitori.

Din punct de vedere etiologic sindroamele mielodisplazice sunt primare și secundare. În mai puțin de 15% din cazuri se poate identifica o cauză.

- **Primare** (de novo);
- **Secundare** expunerea la factori de mediu precum: tutun, insecticide, pesticide, radiații ionizante, solvenți organici, petrol, anemie aplastică, HPN, citostatice (agenți alkilanți). Copiii cu sindrom Down, neurofibromatoza și anemie Fanconi au incidență crescută a sindromului mielodisplazic la vîrsta adultă.

SMD secundare apar la vîrste mai tinere, au prognostic rezervat prin riscul crescut de progresie spre leucemie acută.

FIZIOPATOLOGIC în SMD hematopoieza este inefficientă. Anomaliile genetice achiziționate favorizează proliferarea clonei patologice de la nivelul celulei stem hematopoietice mieloide cu următoarele consecințe:

- Avantaj de proliferare a celulelor anormale;
- Blocarea diferențierii cu formare de progenitori clonali inefficienti în defavoarea progenitorilor normali;
- Creșterea apoptozei;
- Răspuns imun, stromal și al secreției de citokine anormal ceea ce conduce la alterarea micromediului medular și a funcțiilor normale ale celulei stem hematopoietice.

TABLOUL CLINIC

Este nespecific și depinde de numărul și severitatea citopeniilor. Anemia se manifestă prin astenie, leucopenia cu neutropenie și istoric de infecții repetitive, iar trombocitopenia prin sângerări.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

1. Hemoleucograma automată și frotiul de sânge periferic

Numărul și severitatea citopeniilor determinate de hemograma automată au importanță pentru stadializarea sindromului mielodisplazic. Acestea sunt: $Hb < 10$ g/dl, $N < 1800/L$, $Tr < 100000/L$

Hemoleucograma			
Metoda: CITOMETRIE DE FLUX - Tip probe: Sânge			
Numar leucocite	1.91	$10^3/uL$	4.00 - 10.00
Numar eritrocite	2.52	$10^6/uL$	3.50 - 5.00
Hemoglobina	6.30	g/dl	11.70 - 16.10
HCT	24.30	%	35.00 - 47.00
VEM	96.40	fl	81.00 - 103.00
MCH	32.90	pg	27.00 - 35.00
MCHC	34.20	g/dl	32.00 - 36.00
RDW-SD*	62.80	fl	37.00 - 54.00
RDW-CV*	18.10	%	11.00 - 16.00
Numar trombocite	56.00	$10^3/uL$	150.00 - 450.00
MPV	12.70	fl	9.00 - 13.00
P-LCR*	43.70	%	13.00 - 43.00
PCT*	0.07	%	0.08 - 0.35
PDW*	16.00	fl	9.00 - 17.00
Neutrofile %	50.10	%	45.00 - 80.00
Linfocite %	36.50	%	20.00 - 55.00
Monocite %	12.20	%	0.00 - 14.00
Eozinofie %	0.60	%	0.00 - 6.00
Bazofie %	0.60	%	0.00 - 1.00
Granulocite imature % *	0.60	%	0.00 - 3.00
Neutrofile #	0.91	$10^3/uL$	1.80 - 8.00
Linfocite #	0.66	$10^3/uL$	1.00 - 4.00
Monocite #	0.22	$10^3/uL$	0.01 - 0.70
Eozinofie #	0.01	$10^3/uL$	0.00 - 0.40
Bazofie #	0.01	$10^3/uL$	0.00 - 0.10
Granulocite imature # *	0.01	$10^3/uL$	0.00 - 0.90
Eritroblasti # *	0.00		0.00 - 0.00
Eritroblasti % *	0.00		0.00 - 0.00

Fig. nr. 22 - Hemoleucograma automată într-un caz de sindrom mielodisplazic

La examinarea frotiului de sânge periferic în sindromul mielodisplazic se pot identifica următoarele anomalii:

- Anemie macrocitară cu reticulocite scăzute cu granulocite hipogranulare, hipolobate, cu celule Pelger Huet;
- Trombocite hipogranulate;
- Reticulocite normale sau scăzute.

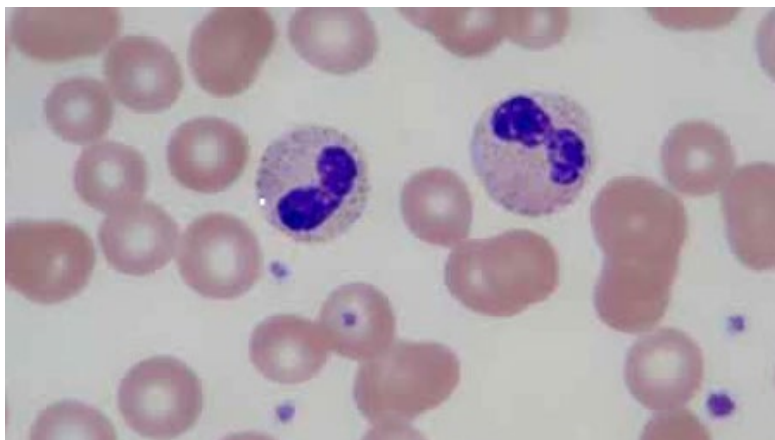


Fig. nr. 23 - *Frotiu de sânge periferic într-un caz de sindrom mielodisplazic (anomalie Pelger - Huet)*

Modificările de laborator sunt variate de la o simplă macrocitoză care, în ani, asociază anemie, până la citopenii severe cu evoluție rapidă în câteva luni.

2. Examenul medular este obligatoriu de efectuat în sindromul mielodisplazic

- Aspiratul medular evaluează modificările displazice, numărul seriilor celulare afectate și procentul de mieloblaști. Toate sunt necesare pentru încadrarea pacientului într-o clasă de risc prognostic ce indică o anumită atitudine terapeutică.
 - a. Modificări seriei eritroide: aspect megaloblastic, cu eritroblaști multinucleați, cu forme bizare, cu punți internucleare-binucleați, hiperlobulați;
 - b. Modificările seriei granulocitare: procent crescut de mieloblaști, precursori hipolobulați, hipergranulari, microgranulare, cu nuclei hipolobulați.

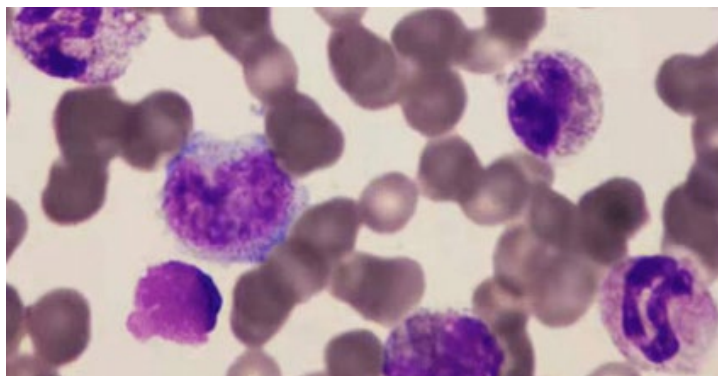


Fig. nr. 24 – *Medulograma într-un caz de sindrom mielodisplazic (modificări displazice predominente ale seriei granulocitare)*

- Biopsia osteomedulară evaluează suplimentar față de medulogramă, celularitatea medulară, localizarea anormală a precursorilor imaturi, prezență fibrozei medulare. În cazul puncției aspirat hipocelulară permite diagnosticul diferențial al sindromului mielodisplazic hipoplazic sau cu fibroză. Este indicată pentru diagnosticul diferențial al SMD de aplazia medulară, HPN, NMPC.
- 3. **Teste biochimice/imunologice/serologice** necesare pentru excluderea unei alte cauze a citopeniilor:
 - Dozare sideremie, feritină, folați, vitamina B12;
 - LDH, TCD, TCI;
 - Teste tiroidiene, hepatice, renale;
 - Teste virale: VHB, VHC, HIV, Parvovirus B19.
- 4. **Examen citogenetic clasic** din aspiratul medular pentru identificarea anomaliilor citogenetice dobândite. Incidența anomaliilor cromozomiale este între 30-80% din cazuri.

Cele mai frecvente anomalii citogenetice considerate ca fiind asociate cu SMD sunt: deleția (5q), - 7, deleția (7q) inv (x).

Alte anomalii citogenetice, precum deleția (20q) și trisomia +8 nu sunt specifice SMD, ele putând fi identificate și în alte afecțiuni.

Testul FISH este o metodă superioară examenului citogenetic clasic prin care, utilizând sonde ADN specifice, se evidențiază anomalii numerice sau structurale care pot fi omise la examenului citogenetic clasic la nivelul cromozomilor 5, 7, 8, 11, 12, 13, 20. FISH reprezintă o metodă de diagnostic complementară examenului citogenetic clasic.

5. **Examenul molecular** poate identifica o serie de mutații cu rol prognostic. Mutațiile cu prognostic nefavorabil sunt: ASXL1, SRSF2, V2AF1, RUNX1, NRAS, ETV6, acestea fiind asociate cu risc crescut de progresie spre leucemie acută.
6. **Imunofenotiparea** are valoare diagnostică în SMD atunci când modificările displazice morfologice sunt minore și are rol în cuantificarea procentului de mieloblaști.

CRITERIILE MINIMALE DE DIAGNOSTIC AL SMD

1. Citopenie persistentă (valoare sub normal, pentru cel puțin o linie medulară);
2. Excluderea altor cauze de citopenie (boli hematologice sau nonhematologice);
3. Displazie în cel puțin 10% din seria eritroidă, granulocitară sau megakariocitară.
SAU >15% sideroblaști inelari; SAU 5-19% mieloblaști; SAU modificări tipice moleculare.

CLASIFICAREA SMD

Cele două clasificări utilizate în prezent sunt:

1. **Clasificarea FAB (French-American-British)** din 1982 în care procentul de blaști din sângele periferic și din măduvă reprezintă criterii majore

SUBTIPUL FAB	% BLAȘTI ÎN SÂNGELE PERIFERIC	% BLAȘTI ÎN MĂDUVĂ
Anemia refractară (AR)	<1%	<5% Hiperplazie eritroidă Disgranulopoieză
Anemia refractară cu sideroblaști inelari (ARSI)	<1% Dimorfism eritrocitar	<5%, >15% și diseritropoieză
Anemia refractară cu exces de blaști (AREB)	<5%	5-20% Diseritropoieză, disgranulopoieză
Anemia refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-t)	<5%	21-30%
Leucemia mielomonocitară cronică (LMoMC)	<5% Monocyte >1000/mm ³	5-20% blaști și 5% monocite imature sau 20% monocite imature și 5% blaști

TIP	Modificările din sângele periferic	Modificările din măduva osoasă
SMD cu displazie unilinară - Anemia refractară - Neutropenia refractară - Trombocitopenia refractară	Citopenie Blaști sub 1% sau fără blaști 1% blaști = SMD neclasificabil	Displazie unilinară $\geq 10\%$ 10% din celulele unei linii mieloide <5% blaști <15% sideroblaști inelari
SMD cu sideroblaști inelari	Anemie Absența blaștilor	$\geq 15\%$ sideroblaști inelari <5% sideroblaști inelari sau >5% sideroblaști inelari și mutația SFB1 pozitivă
SMD cu displazie multilinară	Citopenie < 1000 monocite	Displazie $\geq 10\%$ din celule a cel puțin 2 linii mieloide Sideroblaști inelari 15% <5% mieloblaști
SMD cu exces de blaști -1 AREB - 1	Una sau mai multe citopenii $\leq 2-4\%$ blaști < 1000 monocite	Displazie uni sau multilinară 5-9% blaști, fără corpi Auer
SMD cu exces de blaști - 2 AREB-2	Una sau mai multe citopenii $\leq 5-19\%$ blaști < 1000 monocite	Displazie uni sau multilinară 10-19% blaști, fără corpi Auer
SMD neclasificabil	Citopenii asociat cu 1% blaști la determinări seriate	<5% blaști Displazie unilinară sau fără displazii sau

		Anomalii citogenetice concordante cu SMD
SMD cu deleția 5q	Anemie +/- trombocitoză	Displazie serie eritroidă Megakariocite hipolobulate, în număr normal sau crescut <5% blaști Del(5q)

În SMD este importantă încadrarea de la diagnostic într-o anumită clasă de scor prognostic, aceasta indicând riscul, prognosticul, ratele de supraviețuire și protocolul terapeutic.

Cel mai folosit este IPSS (International Prognostic Scoring Sistem) și ulterior, din 2012, R-IPSS (Revised International Prognostic Scoring Sistem). La calcularea acestor scoruri prognostice se utilizează:

- Numărul de citopenii și severitatea lor;
- Procentul blaștilor din măduva osoasă;
- Anomaliile citogenetice.

Clasificarea în funcție de IPSS a sindromului mielodisplazic este redată în tabelul de mai jos:

% blaști în măduvă	Cariotip	Citopenii	Scor
<5%	Favorabil	0-1	0
5-10%	Intermediar	2-3	0,5
	nefavorabil		1,0
11-20%			1,5
21-30%			2,0

Importanța acestui scor prognostic rezidă în estimarea supraviețuirii mediane și a riscului de progresie în leucemie acută.

Ratele de progresie în LAM pentru SMD risc intermediar 1, intermediar 2 și crescut sunt de 3,3 ani, 1,1 ani, respectiv 0,2 ani.

TRATAMENTUL ÎN SMD

Înainte de orice decizie terapeutică, pacienții cu SMD sunt încadrați într-o grupă de risc pe baza parametrilor hematologici și citogenetici. La acestea se asociază și o serie de factori de risc individuali, precum vârsta și comorbiditățile.

În funcție de aceste aspecte, încadrăm pacienții în clasa de risc scăzut sau crescut. Încă de la diagnostic și stratificarea în clasa de risc, se decide eligibilitatea pentru transplantul allogenetic de celule stem (singura metodă curativă) sau terapie suportivă (cu scop paliativ).

1. Pacienții cu risc scăzut

- Citopenii ușoare fără semnificație, asimptomatici: monitorizare periodică la 2-3 luni a parametrilor hematologici; nu necesită inițiere de tratament.
- Anemia simptomatică:
 - CER în formele severe (Hb sub 7-8 g/dl);
 - Administrarea de agenți eritropoietici, în funcție de valoarea EPO endogene (eficiența maximă la EPO<500mU/ml). Preparatele de eritropoietină utilizate sunt: EPOETIN ALFA (150microg/kgc/sc la 3 săptămâni SAU 40000 UI sc săptămânal); DARBEPOETIN ALFA (500 mcg sc la 3 săptămâni);
 - Se monitorizează lunar valorile hemoglobinei; la valori peste 12 g/dl se întrerupe terapia;
 - Obiectivul administrării de agenți stimulanți ai eritropoietinei este de a evita transfuziile de sânge;
 - Agentii imunomodulatori (lenalidomida) se utilizează în anemia cu deleția (5q).
- Pancitopenii
 - Dacă asociază hipocelularitate medulară sau clonă HPN, se poate administra agent imunosupresor (CICLOSPORINĂ 100-200 ng/zi);
 - Agenți hipometilanti (azacitidina) – obiectivul principal este de a diminua progresia spre leucemie acută.

2. Pacienți cu risc crescut

- Candidații eligibili cu donator compatibil vor efectua transplant allogeneic de celule stem hematopoietice;
- Pacienții non-eligibili pentru transplant de celule stem au indicație de tratament cu scop paliativ cu:
 - Agent hipometilant (AZACITIDINĂ, DECITABINĂ);
 - Chimioterapie (scheme similare LAM);
 - Trialuri clinice.

COMPLICAȚII

Anemia cu necesar transfuzional crescut necesită tratament chelator de fier (ideal de inițiat la valori ale feritinei >1000 ng/dl) pentru a limita supraîncărcarea cu fier).

Neutropenia afebrilă necesită profilaxie cu tratament antifungic (POSACONAZOL). În neutropenia febrilă este indicat tratament antibiotic sau antiviral cu spectru larg, fără a se aștepta rezultatele culturilor aflate în lucru.

Trombocitopenia severă, $<30000/\text{mm}^3$, cu sângerare, necesită transfuzie de concentrat trombocitar.

Bibliografie

1. Aslinia F., Mazza J.J., Yale S.H. 2006. "Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis". *Clin Med Res.*, 4 (3): 236-241.
2. Asok C. Antony. 2013. *Megaloblastic anemias in Hematology basic principles and practice*, 6th Edition. Elsevier. Cap. 37; 473-504.
3. Bacigalupo A. 2017. "How I treat acquired aplastic anemia." *Blood*, 129 (11): 1428-1436.
4. Carmel R. 2008. "How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency." *Blood*. 112(6): 2214-2221.
5. Devalia V., Hamilton M., Molloy A. 2014. "Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders." *British Journal of Haematology*, 166: 496-513.

6. Fenaux P., Haase D., Santini V., Sanz G.F., Platzbecker U. , Mey U. 2020. "Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol.*, Vol. 32:142-156.
7. Greer J.P., Rodgers G.M., Glader B., Arber D.A., Means R.T., List A.F., Appelbaum F.R., Dispenzieri A., Fehniger T.A. 2019. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th edition.
8. Haase D., Germing U., Schanz J., et al. 2007. "New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes evidence from a core dataset of 2124 patients". *Blood*, 110(13):4385-4395.
9. Hesdorffer C.S., Longo D.L. 2015. "Drug induced megaloblastic anemia". *N Engl J Med* 373:1649.
10. Kulasekararaj A., Cavenagh J., Dokal I., et al. 2024. "Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British Society for Haematology Guideline." *British Journal Hematol.*, 204: 784-804.
11. Ralph Green. 2017. "Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist." *Blood*, 129(19): 2603-2609.
12. Socha D., De Souza S., Flagg A. et al. 2020. "Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes." *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(3): 153-164.
13. Tatic A. 2021. *Sindroamele mielodisplazice in Hematologie Clinica in practica medicala*. Sub coordonarea Daniel Coriu. Editura Medicala. Bucuresti, 3:115-121.
14. Toth Bh. 2017. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res*, 65 (1):326-330.
15. Victor Hoffbrand. 2022. *Megaloblastic anemia in Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21th edition, vol. 1, 766-776. Mc Graw Hill.
16. Wong-Sefidan Ida, Bejar Rafael. 2018. *Myelodysplasia in anaemia-pathophysiology, diagnosis and management*. Cambridge University Press. 22:156-165.

CAPITOLUL VI - ANEMIILE NORMOCROME NORMOCITARE

A. Anemia hemolitică imună

- autoimună;
- alloimună (posttransfuzională);
- anemie hemolitică ereditară.

B. Insuficiența medulară: anemia aplastică, determinări secundare, fibroză medulară

C. Anemia cronică simplă – detaliată la capitolul anemia hipocromă microcitară

D. Sângerare recurentă

A. ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ (AHAI)

Reprezintă un grup heterogen de afecțiuni ce se caracterizează prin îndepărtarea prematură a eritrocitelor din circulație, ca urmare a prezenței unor autoanticorpi îndreptați împotriva antigenelor eritrocitare proprii. Sistemul complement poate fi sau nu implicat în procesul de hemoliză.

AHAI afectează 0,8 persoane la 100000 locuitori anual. Este o incidență ușor mai crescută la femei, cu un sex ratio M:F de 1:1,3.

CLASIFICAREA AHAI

În funcție de temperatură la care autoanticorpii se leagă de antigenele eritrocitare și declanșează hemoliza, AHAI este:

1. Cu autoanticorpi la cald (la temperatura corpului): apar la 80% din cazuri, la orice vârstă, dar mai des peste 40 de ani; la adulți predomină formele cronice, autoanticorpii sunt de tip IgG, fără activare de complement;

2. Cu aglutinine la rece (la temperaturi sub 5°C de obicei): apar la aproximativ 20% din AHAI, hemolizinele la rece sunt de tip IgM și implică activarea complementului.

Din punct de vedere etiologic AHAI cu autoanticorpi atât la cald, cât și la rece pot fi **primare (idiopatice) sau secundare**:

- Medicamente: interferoni;
- Neoplazii limfoide: LLC, BH, LMNH;
- Discrazii plasmatice: mielom multiplu, gammapatii monoclonale;
- Neoplazii mieloid: LGC, SMD, MF, LDM;
- Tumori solide: carcinom, timom, tumori ovariene;
- Infecții: mycoplasma pneumonie, mononucleoză infecțioasă, hepatite virale, tuberculoză, sifilis;
- Boli reumatoide: LES, sindromul Sjörgen, PR, poliartrită nodoasă;
- Alte boli imunologice: colită ulcerativă, hepatită cronică, tireotoxicoză, mixedem, myastenia gravis, sindromul de imunodeficiență cronică variabilă, post-transplant de organe solide sau celule stem.

În funcție de locul de producere al distrucției eritrocitare, hemoliza este:

■ **Extravasculară** - în macrofagele (tisulare) din ficat și splină, în majoritatea cazurilor; clinico-paraclinic prezintă icter, urini hipercrome, bilirubina totală și fracțiunea indirectă crescute, urobilinogen urinar crescut;

■ **Intravasculară** - în circulație; clinico-paraclinic: urini rubinii, plasmă roz, scăderea heptoglobinei, hemosiderină urinară crescută.

1. ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ CU AUTOANTICORPI LA CALD

Această formă de anemie este determinată de autoanticorpi de tip IgG care se fixează la 37°C pe Ag eritrocitare ale sistemului Rh/E/e fără a activa complementul. Hemoliza are loc extravascular în macrofagele tisulare (în special în splină).

Formele idiopatice și cele secundare sunt relativ similare ca incidență. AHAI secundar poate apărea ca o complicație sau poate precede debutul unei afecțiuni. AHAI cu Ac la cald secundare sunt asociate cu boli

reumatologice, infecții virale, neoplazii limfoide, indusă de medicamente (cefalosporine, peniciline, fludarabina, oxaliplatin).

TABLOUL CLINIC este determinat de gravitatea anemiei.

- În formele insidioase, se instalează în luni cu fatigabilitate, paloare, dispnee de efort, ulterior icter, urini hiperchrome. În caz de debut brusc, anemia apare în zile;
- În AHA secundare tabloul clinic este dominat de afecțiunea de bază (de exemplu: carcinoame, limfoame etc.);
- Hemoliza poate fi declanșată în majoritatea cazurilor de un factor precipitant: stres, intervenții chirurgicale, sarcină, infecții.

PARACLINIC

▣ **Hemoleucograma automată:** anemie, reticulocitoză, VEM normal

Hemoleucograma			
Metoda: COTOMETRIE ÎN FLUX ; Tip probe: Sânge			
Numar leucocite	10.20	10 ⁹ /uL	4,00 - 10,00
Numar eritrocite	2.26	10 ⁶ /uL	3,50 - 5,00
Hemoglobina	7.50	g/dl	11,70 - 16,10
HCT	21.80	%	35,00 - 47,00
VEM	96.50	f	81,00 - 103,00
MCH	33.20	pg	27,00 - 35,00
MCHC	34.40	g/dl	32,00 - 36,00
RDW-SD*	52.90	f	37,00 - 54,00
RDW-CV*	15.60	%	11,00 - 16,00
Numar trombocite	331.00	10 ³ /uL	150,00 - 450,00
MPV	10.70	f	9,00 - 13,00
P-LCR*	29.20	%	13,00 - 43,00
PCT*	0.36	%	0,08 - 0,35
PDW*	11.40	f	9,00 - 17,00
Neutrofile %	84.00	%	45,00 - 80,00
Limfocite %	9.70	%	20,00 - 55,00
Monocite %	6.20	%	0,00 - 14,00
Eozinofie %	0.00	%	0,00 - 6,00
Bazofie %	0.10	%	0,00 - 1,00
Granulocite imature % *	0.70	%	0,00 - 3,00
Neutrofile #	8.57	10 ³ /uL	1,80 - 8,00
Limfocite #	0.99	10 ³ /uL	1,00 - 4,00
Monocite #	0.63	10 ³ /uL	0,01 - 0,70
Eozinofie #	0.00	10 ³ /uL	0,00 - 0,40
Bazofie #	0.01	10 ³ /uL	0,00 - 0,10
Granulocite imature # *	0.07	10 ³ /uL	0,00 - 0,90
Eritroblasti # *	0.00		0,00 - 0,00
Eritroblasti % *	0.00		0,00 - 0,00
Numaratoare reticulocite (Central)			
Metoda: FLOW; Tip probe: Sânge			
Reticulocite #	0.17	10 ⁶ /uL	0,02 - 0,07
Reticulocite %	7.41	%	0,43 - 1,40

Fig. nr. 25 - HLG automată într-un caz de AHA

■ **Frotiu de sânge periferic:** macrocitoză, eritrocite policromatofile (reticulocitoza), microsferocite, policromazie, eritrocite cu tendința de aglutinare.

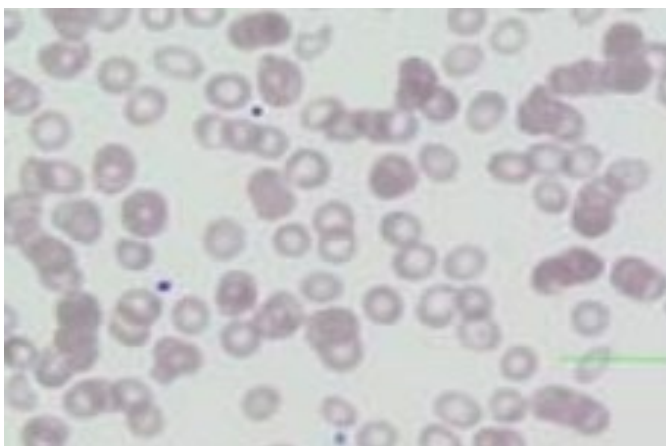


Fig. nr. 26 - Frotiu sânge periferic într-un caz de anemie hemolitică

■ **Markeri de hemoliză:** LDH crescut, bilirubină indirectă crescută, scăderea haptoglobinei serice, TCD (test Coombs Direct) cu sensibilitate de 97%; urobilinogenului urinar crescut.

■ **Puncția aspirație și biopsie medulară** este indicată în special pentru identificarea unei cauze subiacente a hemolizei, de exemplu în leucemie limfatică cronică sau limfoame, determinări secundare din tumori solide. Pentru cazurile de AHA primară se observă o măduvă hipercelulară, cu creșterea procentului de eritroblaști bazofili și ortocromatofili.

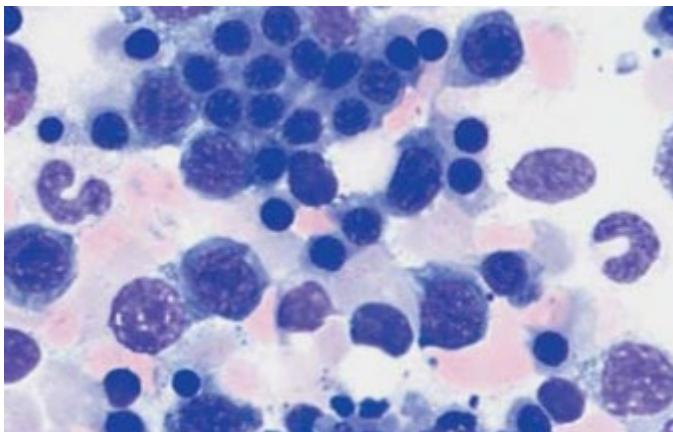


Fig. nr. 27 – Aspirat medular într-un caz de anemie hemolitică autoimună

Prezența anemiei normocrome sau macrocitare în combinație cu reticulocitoză, hiperbilirubinemie, creșterea LDH și frotiu sanguin cu sferocite și policromazie poate sugera o anemie hemolitică, însă nici unul din aceste teste nu este specific pentru hemoliză. Testul Coombs este specific și confirmă hemoliza autoimună.

TRATAMENT

Tratamentul de primă linie al anemiei hemolitice primare constă în corticoterapie. Tratamentul anemiei hemolitice secundare se adresează în principal bolii de bază. Sunt însă situații în care afecțiunea primară nu necesită tratament specific. În aceste condiții tratamentul hemolizei secundare induse imun este similar hemolizei primare.

Principii generale de tratament în anemia hemolitică primară aplicabile tuturor pacienților

- Testarea grupului sanguin cu fenotip extins în sistemul ABO CcDEeK și a anticorpilor iregulari. Este important de efectuat pretransfuzional, mai ales în cazurile de anemie severă la care transfuzia de sânge este esențială.

- Tratarea oricărei cauze subiacente. Cea mai frecventă cauză a hemolizei induse imun este infecția.
- Suplimentarea cu acid folic. Hemoliza cronică induce deficit de folați, care întreține și exacerbează hemoliza.
- Profilaxia trombozelor venoase profunde cu heparina cu greutate moleculară mică (HGMM), incidența acestei complicații fiind de 20-25% în cazurile cu hemoliză activă.

Transfuzia CER

În formele severe de anemie cu valori ale Hb < 7-8 g/dl și hipooxygenare severă, este nevoie de transfuzia CER. Este necesară colaborarea medic clinician-medec de laborator pentru compatibilizarea izogrup izoRh a unității CER de transfuzat. Monitorizarea atentă este necesară și pe parcursul transfuziei, deoarece în sângele pacienților cu AHAİ este un titru crescut de anticorpi ce pot recunoaște antigenele eritrocitare transfuzate și să se accentueze hemoliza pe parcursul transfuziei.

Corticoterapia

Reprezintă prima linie terapeutică în AHAİ cu autoanticorpi la cald. Doza recomandată de prednison este 1 mg/kgc/zi, cu monitorizarea până la Hb > 10 g/dl, când se poate începe scăderea treptată a dozei. Răspunsul la tratament se monitorizează astfel:

- Hemoliza este ameliorată în 1-3 săptămâni (negativare TCD, normalizare LDH);
- Normalizarea valorilor hemoglobinei de obicei în 4 săptămâni;
- 80% ating RC+RP;
- <20% necesită corticoterapie de întreținere, de obicei doze de aproximativ 15 mg/zi (acesta este considerat răspuns suboptimal).

Principiile generale de tratament la pacienții tratați timp îndelungat cu corticosteroizi sunt:

- Utilizarea inhibitorilor de pompa de protoni pentru a evita hemoragiile digestive
- Riscul de fractura crește la utilizarea corticosteroizilor peste 3 luni în doza de peste 7,5 mg/zi, de aceea se recomandă suplimentare cu vitamina D ,în doze de 600-800 UI/zi și calciu în doză de 1000-1200 mg/zi. Se recomandă întreruperea fumatului și reducerea consumului de alcool.

Splenectomia

Este indicată doar în acele cazuri în care pacienții devin corticorezistenți, necesitând doze de întreținere mai mari de 15 mg prednison/zi sau la cei cu toxicitate la cortizon. Înainte de splenectomie, cu 2-4 săptămâni, se recomandă vaccinarea antipneumococică și antimeningococică, iar postsplenectomie un control riguros al statusului coagulării (profilaxie TVP). Splenectomia ameliorează hemoliza la aproximativ 2/3 din pacienți, iar anemia este controlată în aproximativ 2 săptămâni.

RITUXIMAB

Este un anticorp monoclonal anti CD20 care inhibă producerea autoanticorpilor prin inhibarea producției limfocitelor B. Medicamentul este utilizat în doze de 375 mg/m²/săptămână x 4 săptămâni. Ratele de răspuns sunt 64-100%, cu peste 50% remisiuni complete. Intervalul de timp pentru atingerea remisiunii este de 6 săptămâni. În combinație cu corticoterapia, are rate de răspuns superioare.

Imunoglobulinele IV

Sunt utilizate în special în situațiile de urgență, înainte de splenectomie. Imunoglobulinele induc un răspuns tranzitor la aproximativ 40% din pacienți. Doza este de 1 g/kgc/zi x 5 zile, repetat la 3 săptămâni.

În condițiile opțiunilor terapeutice actuale, supraviețuirea în AHAI cu autoanticorpi la cald este de 73% la 10 ani.

1. ANEMIA HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ CU AUTOANTICORPI LA RECE

AHAİ cu autoanticorpi la rece este frecvent denumită BOALA AGLUTININELOR LA RECE, datorită capacității autoanticorpilor de a aglutina eritrocitele la temperaturi scăzute. În majoritatea cazurilor predomină formele secundare (tumori solide, sindroame limfoproliferative, infecții), în doar 10% din cazuri fiind formă primară.

Autoanticorpii sunt de tip IgM și se leagă cu specificitate înaltă pe antigenele eritrocitare I/i la temperaturi scăzute sub 37°C (de obicei în jur de 15°C) și determină activarea complementului până la subfractiunea C3.

Hemoliza în boala aglutininelor la rece are loc extravascular în macrofagele hepatice (celule Kupffer).

TABLOU CLINIC

Este dominat de astenie, fatigabilitate, paloare, icter, splenomegalie, hemoglobinurie. Pacienții pot prezenta acrocianoză (24% din cazuri), livedo reticularis sau fenomene Raynaud like, determinate de aglutinarea eritrocitelor din microcirculația extremităților (nas, degete, urechi).

O formă specială de AHAI cu aglutinine la rece este cea din pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, în care hemoliza este acută, însă autolimitată în 1-3 săptămâni, deși autoanticorpii pot persista 3-4 luni în circulație.

TABLOUL PARACLINIC

■ **Hemoleucograma automată:** anemie normocromă de grade variabile, reticulocitoză. Este important ca sângele să fie încălzit înainte de efectuarea hemogramei;

■ **Frotiul de sânge periferic:** sferocitoză, eritrocite aglutinate, reticulocitoză;

■ **Markeri biochimici de hemoliză:** LDH crescut, BT și BI crescute, urobilinogen urinar crescut;

■ **Test Coombs pozitiv pentru complement:** ser monospecific antiC3. Majoritatea autoanticorpilor din boala aglutininelor la rece sunt de tip IgM și TCD negativ pentru IgG.

TRATAMENT

- *Evitarea frigului* și administrarea de fluide la temperatura camerei este prima etapă.
- *In caz de intervenții chirurgicale* este important a se menține o temperatura constantă.
- Pentru cei cu boală aglutininelor la rece secundară esențial este *tratamentul bolii de bază*. Este esențială identificarea agentului bacterian pentru limitarea hemolizei.
Prognosticul BAR este favorabil, cu recuperare în săptămâni în formele postinfecțioase
- *Transfuziile* este de preferat a fi evitate. Sunt indicate doar în cazurile de anemie severă, amenințătoare de viață. Când se indică transfuzia CER, se vor administra produsele spălate pentru a minimaliza cantitatea de plasmă (indirect titrul de anticorpi), mai ales în formele cronice.
- *Tratamentul farmacologic* este indicat în funcție de severitatea anemiei, a simptomelor asociate și gradul de necesar transfuzional.
RITUXIMABUL (anticorp monoclonal antiCD20) induce 45-58% rate de răspuns cu timp mediu de răspuns de 1,5-3 luni cu durată a răspunsului de 6,5-11 luni, ceea ce necesită al doilea și/sau al treilea ciclu de tratament.

Rolul *CORTICOSTEROIZILOR* în boala aglutininelor la rece este limitat; pentru a se atinge un răspuns sunt necesare doze mari, greu de tolerat, răspunsurile la cortizon fiind suboptimale.

- *PLASMAFEREZA* este utilizată ca o terapie intermediară pînă la administrarea tratamentului specific al bolii de baza, în cazurile cu titru mare de anticorpi (de exemplu, gamapatii monoclonale).

-

2. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ A FRIGORE (HPF)

Este o formă dobîndită de sindrom hemolitic la rece, a cărei caracteristică este hemoglobinuria ce apare după expunerea la frig. Apare mai ales la copii și după infecții.

CLINIC, poate asocia febră, frisoane, fenomene Raynaud, dureri lombare, urticarie.

Autoanticorpii la rece de tip IgG (Donath-Landsteiner) se atașează de antigenul P de pe suprafața eritocitară la temperaturi scăzute, împreună cu complementul, pentru ca ulterior la creșterea temperaturii să se producă hemoliza eritocitară, consecință a activării complementului pînă la etapa finală.

PARACLINIC

- Hemoleucograma: Anemie normocromă cu reticulocitoză, cu eritroblaști pe frotiul de sânge periferic;
- Hemoliză intravasculară: LDH crescut, bilirubina indirectă crescută, haptoglobină scăzută;
- Test bifazic Donath-Landsteiner pozitiv (serul pacientului incubat la 4 °C cu eritrocitele test, apoi încălzit la 37 °C).

TRATAMENTUL HPF este în general suportiv, cu evitarea frigului. În caz de forme severe de anemie ce necesită transfuzie, se vor administra preparate de CER spălate de plasmă.

3. ANEMIA HEMOLITICĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Este un diagnostic rar, dar extrem de important. Hemoliza este consecința unui mecanism mediat imun, declanșat imediat după expunerea la medicament.

Incidența raportată este în jur de 1 caz la 1 milion de locuitori, însă se estimează că este mai ridicată în cazurile ușoare neinvestigate sau interpretate ca anemie hemolitică autoimună.

Cele mai frecvente medicamente ce induc hemoliza, sunt:

- ***Antibiotice:*** Aciclovir, Amfotericina B, Cefazolin, Cefotexan, Ceftazidima, Ceftriaxonă, Cefuroxim, Cephalexin, Ciprofloxacină, Penicilină, Piperacilină;
- ***Citostatice:*** Fludarabină, Cladribină, Oxaliplatină, Cisplatină, Carboplatin;
- ***Medicație antihipertensivă:*** Methildopa, Procainamidă.

DIAGNOSTICUL anemiei induse medicamentos necesită o anamneză minuțioasă, insistând pe medicația primită cu 2 săptămâni înainte de declanșarea hemolizei. Multe cazuri de hemoliză induse medicamentos au avut loc după administrarea dozei unice profilactice de cefalosporine preoperator.

PARACLINIC: anemie brusc instalată, reticulocite crescute, LDH crescut, BT crescută, BI crescută, haptoglobină serică scăzută. În caz de hemoliză intravasculară semnificativă, poate fi hemoglobinurie și retenție azotată (IRA).

TCD este pozitiv. TCI poate fi pozitiv sau negativ.

TRATAMENTUL

- Întreruperea administrării medicamentului este tratamentul de bază;
- Asocierea CORTICOTERAPIEI doar în formele severe în care mecanismul de acțiune este anticorp mediat;
- Transfuziile de sânge sau fluide I.V. sunt necesare în funcție de gradul anemiei;

- Imunoglobulinele iv sau imunosupresia sunt utilizate în cazuri selectate;
- Dializa se efectuează în cazurile cu IRA.

4. ANEMIILE HEMOLITICE EREDITARE sunt reprezentate de :

- Sferocitoză ereditară (SE);
- Siclemia;
- Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PDH);
- Sindroamele talasemice (vezi capitolul anemii hipocrome).

a. SFEROCITOZA EREDITARĂ (SE)

SE este caracterizată printr-un defect primar structural al unor proteine din structura membranei eritrocitare.

Este o afecțiune moștenită, transmisă autozomal dominant la 2/3 din pacienți, cauza fiind o mutație heterozigotă la nivelul ankirinei, beta-spectrinei și a 3 gene ce se află în structura membranei eritrocitare.

La o treime din pacienți, afecțiunea este transmisă autozomal recesiv (alfa spectrină sau la nivelul genei proteinei 4,2). Pot exista și mutații „de novo” în membrana eritrocitului. Sferocitoza ereditară apare la toate grupele etnice și fără diferențe rasiale. Reprezintă cea mai frecventă formă de anemie moștenită în țările nordice ale Europei. Incidența este de 1 caz la 2000-2500 de locuitori/an.

Consecința defectelor structurale de la nivelul membranei eritrocitare este apariția microsferocitelor, care au o fragilitate osmotică anormală și deformabilitate redusă. Aceste eritrocite sunt hemolizate (îndepărtat din circulație) mult mai repede decât eritrocitele normale, mecanismul de hemoliză avînd loc extravascular (în macrofagele din splină).

TABLOUL CLINIC este dominat de anemie, icter și splenomegalie. Formele de boală sunt:

- Ușoare: 20-23% din cazuri, care dau determinări clinice în viața adultă;
- Moderate: 60-70%;
- Severe: 5-10%, cu debut în copilărie.

Anemia din SE are pusee de accentuare intermitenta cauzată de obicei de infecții, intervenții chirurgicale, sarcină, traumatisme.

TABLOUL PARACLINIC

■ ***Hemoleucograma automată și frotiul de sânge periferic:*** anemie macrocitară, ușoară, reticulocitoză, microsferocite pe frotiul de sânge periferic

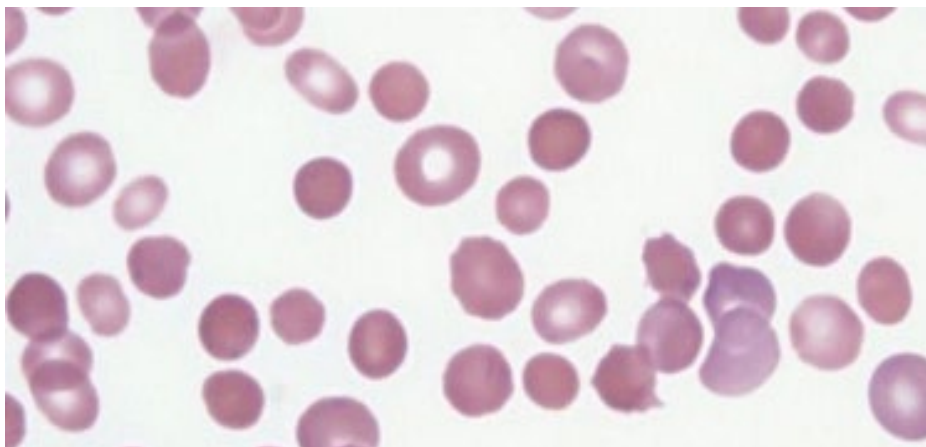


Fig. nr. 28 – *Frotiu de sânge periferic în sferocitoza ereditară*

■ ***Biochimic:*** LDH crescut, BT și BI crescute

■ ***Testul de fragilitate osmotică:*** sângele pacientului incubat progresiv în soluție hipotona la 37 °C pentru 24 de ore

■ ***Testul de autohemoliză***

Diagnosticul pozitiv este susținut de istoricul familial (colecistectomie și splenectomie sub 40 de ani) și tabloul clinic de anemie, icter intermitent, splenomegalie ușoară și teste paraclinice de hemoliză.

COMPLICAȚII

- Accentuarea hemolizei;
- Apariția crizei aplastice;
- Litiază biliară (40-80% din pacienți);
- Risc trombotic crescut;
- Ulcerații cronice ale membrelor inferioare (predominant al gambei).

TRATAMENTUL

- Formele severe la nou născut: fototerapie, exsangvinotransfuzie;
- Formele moderate: ACID FOLIC 1-5 mg/zi p.o.; splenectomie indicată în crizele hemolitice repetate și, în caz necesar, transfuzional crescut;
- Criza aplastică: transfuzie CER, ACIFOL 5 mg 1 tb/zi și îndepărtarea cauzei precipitante.

b. SICLEMIA

Reprezintă un grup heterogen de afecțiuni determinate de mutația genetică homozigotă moștenită a genei S-anemie cu celule în seceră (homozigoți HbS/S) sau de o dublă heterozigoție moștenită a genei de siclemie cu o altă genă a hemoglobinei - boală cu hematii în seceră.

Boala are incidență maximă în Africa Subsahariană. La nivel global peste 200000 de nou născuți anual au siclemie.

Din punct de vedere fiziopatologic, eritrocitul din siclemie are forma tipică de „seceră”, cu rigiditate crescută și oxigenare scăzută. Consecințele sunt reprezentate de: hipoxia cronică, ocluzie vasculară (circulație deficitară prin vasele mici) și activarea coagulării și a activității plachetare.

TABLOUL CLINIC

Este variabil, cu grade diferite de anemie, asplenism, crize dureroase osoase, durere la menstruație (din crizele de hemoliză). Practic, orice organ poate fi afectat.

COMPLICAȚII

Cronice:

- Litiază pigmentară biliară;
- Ulcere gambiere, osteopenie;
- Hipertensiune pulmonară: consecința infarctelor pulmonare repetitive cronice;
- Splenomegalie cu infarcte splenice repetitive (asplenie funcțională);
- Risc infecțios crescut (pneumococ, meningococ, Haemophilus influenzae);
- Manifestări genitourinare: hipostenurie, priapism;
- Manifestări neurologice: AVC ischemice silențioase, deficiențe neurocognitive.

Acute:

- Sindrom toracic acut: durere, febra, tahipnee, tuse; pe radiografia pulmonară se identifică infiltrate interstițiale; reprezintă o urgență medicală ce necesită spitalizare;
- Criza aplastică: autolimitată, determinată de infecția cu parvovirus B19;
- Criza de ciclizare: dureri osoase acute;
- Criza de sechestrare: de obicei, la copii <6 ani;
- Șoc hipovolemic în formele severe.

PARACLINIC

Hemoleucograma automată și frotiul de sânge periferic: anemie de grade variabile, reticulocitoză, aspect tipic de hematii în seceră

Teste biochimice/serologice: electroforeza hemoglobinei: Hb SS>90% din HbS

TRATAMENT

Profilactic:

- În Statele Unite se efectuează screening pentru siclemie al tuturor nou-născuților;
- Profilaxie cu PENICILINĂ la copii <6 ani;
- Tratare promptă a infecțiilor;

- Vaccinare anti pneumococ, meningococ, haemophilus;
- Hydroxiurea este singurul medicament aprobat de FDA, efectul fiind de a induce creșterea hemoglobinei F și de reducere a simptomelor siclemiei. Se administrează zilnic P.O. 1 cps de 500 mg.

Măsurile specifice:

- *Crize dureroase*: repaus, hidratare per os și parenteral, oxigenoterapie, analgezice (în crizele severe este necesară administrarea chiar și de derivate morfinice);
- *Sindromul toracic acut*: oxigenoterapie, hidratare, antibiotic cu spectru larg. În formele cu insuficiență respiratorie acută se efectuează exsangvinotransfuzie;
- *Colecistitele acute*: de preferință, se vor trata conservator în episodul acut; colecistectomiile se efectuează la distanță de episodul acut;
- În caz de *supraîncărcare cu fier* se vor administra tratamentul chelator de fier per os;
- Pentru *AVC ischemic acut* se efectuează exsangvinotransfuzie;
- *Ulcere gambiere*: repaus la pat și grefă.

Transplantul alogenic CSH este singurul tratament curativ, cu 92,2% rată de supraviețuire la 5 ani, însă are indicație doar în cazuri selectate.

c. DEFICITUL DE GLUCOZO 6 FOSFAT DEHIDROGENAZĂ (G6PDH)

Este o afecțiune ereditară transmisă autozomal recesiv, X-linkată, care se manifestă prin hemoliza acută la persoanele cu deficit cantitativ sau calitativ de G6PDH.

Boala este manifestată clinic la bărbații heterozigoți și femeii homozigote.

Fiziopatologic, în absența/deficitului de G6PDH din eritrocit, în anumite condiții favorizante (infecții, anumite medicamente, boabe Fava) se declanșează hemoliza. Eritrocitele rigide, nedeformabile sunt distruse prin hemoliză extravasculară în ficat și splină.

TABLOUL CLINIC

În puseele hemolitice foarte importantă este anamneza, care poate aduce date valoroase privind posibilul factor declanșator: utilizarea medicamentelor noi, alimente noi, infecție recentă. Ulterior, în 2-3 zile de la expunerea la factorul declanșator apar febra, dureri lombare, urările hiperchrome (roșiatice-maronii), icter sclerotegumentar, hepatomegalie, splenomegalie. În caz de hemoliză acută se poate instala șocul hipovolemic. Puseele hemolitice din deficitul de G6PDH au caracter recurent.

PARACLINIC

- *Hemoleucograma automată*: anemie normocromă normocitară, de obicei medie-severă, reticulocitoză, prezența corpurilor Heinz în eritrocite, număr variabil de trombocite, anizocitoză, poikilocitoză, policromazie;
- *Biochimic*: BT crescută, BI crescută, LDH crescut;
- *Examen sumar de urină*: hemoglobină urinară;
- *Teste calitative și cantitative* ale deficitului de G6PDH;
- *Teste de biologie moleculară*: evidențiază mutația la nivel de genă.

TRATAMENT

- În anemia ușoară cronică, cu hemoliză compensată, tratamentul constă în administrarea de ACID FOLIC 5 mg 1 tb/zi. În caz de anemie moderată cu Hb<8 g/dl, se administrează transfuzie CER.
- În anemia severă, cu hemoliză acută, tratamentul constă în transfuzii de CER.
- Indiferent de severitatea anemiei, se recomandă evitarea expunerii la factori declanșatori ai hemolizei. În formele cu necesar transfuzional crescut, se recomandă tratament cu chelatori de fier.
- Splenectomia în anemia din deficitul de G6PDH este indicată în formele de anemie severă cu necesar transfuzional crescut sau în caz de splenomegalie cu hipersplenism hematologic.

B. APLAZIA MEDULARĂ (ANEMIA APLASTICĂ DOBÂNDITĂ)

Anemia aplastică dobândită este o afecțiune rară, cu o incidență de 2 cazuri la milion în țările vestice, de 2-3 ori mai crescută în Asia, cu distribuție relativ egală în funcție de sex și cu 2 peakuri: sub 25 de ani și la vârstnici.

Este o afecțiune clonală a CSH, amenințătoare de viață datorită insuficienței măduvei de a produce celule progenitoare ale liniilor celulare.

Factori de risc asociați cu anemia aplastică:

- a. Idiopatică (de cele mai multe ori cauză neidentificabilă);
- b. Factori de mediu: benzen, pesticide, solvenți;
- c. Radiații;
- d. Medicamente: chimioterapice (agenți alchilanți), carbamazepine, antibiotice (cloramfenicol), antimalarice, antitirodieni, AINS, metale (aur);
- e. Infecții: virale (EBV, HIV, Parvovirus B19), hepatite seronegative;
- f. Boală de grefă contra gazdă;
- g. Sarcină.

Din punct de vedere fiziopatologic, încă de la descrierea bolii de Paul Elrich și până în prezent, s-au emis mai multe ipoteze. Este unanim acceptat faptul că în anemia aplazică dobândită este o predispoziție genetică la cei cu HLA DR2, HLA DR4 și DPW3, care se asociază unor mecanisme complexe prin care este afectată celula stem hematopoietică, micromediul medular și secreția factorilor reglatori ai hematopoiezei (scade nivelul de IL1, IL3, IL2, TNF α ; crește nivelul de IFN γ).

Aceste mecanisme complexe conduc la scăderea numărului de celule formatoare de colonii eritroide, granulocitare și megacariocitare. Țesutul hematopoietic este înlocuit de țesut adipos.

TABLOUL CLINIC

Prezentarea la medic este determinată în majoritatea cazurilor de manifestările clinice ale citopeniilor: sângerare, anemie, febră și infecții recurente. Anamneza poate identifica până la 10% din cazuri istoric de hepatită. În alte cazuri, poate fi identificată expunerea la un factor de risc.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

1. **Hemoleucograma automată:** pancitopenie severă, anemie normocromă normocitară aregenerativă, reticulocite scăzute <1%;

Hemoleucograma			
Marele Criteriu (Mare) - Timpul Sange			
Numar leucocite	2.40	10 ³ /uL	4.00 - 10.00
Numar eritrocite	0.59	10 ⁶ /uL	3.50 - 5.00
Hemoglobina	2.40	g/dl	11.70 - 15.50
HCT	8.80	%	35.00 - 45.00
VEH	115.30	fl	81.00 - 100.00
MCH	40.70	pg	27.00 - 34.00
MCHC	35.30	g/dl	32.00 - 36.00
RDW-SD*	65.00	fl	37.00 - 54.00
RDW-CV*	15.80	%	11.00 - 16.00
Numar trombocite	5.00	10 ³ /uL	150.00 - 450.00
MPV	9.50	fl	9.00 - 13.00
P-LCR*	23.90	%	13.00 - 43.00
PCT*	0.00	%	0.08 - 0.35
PDW*	5.40	fl	9.00 - 17.00
Neutrofile %	25.80	%	40.00 - 75.00
Linfocite %	70.00	%	20.00 - 55.00
Monocite %	4.20	%	0.00 - 14.00
Eozinofie %	0.00	%	0.00 - 6.00
Bazofie %	0.00	%	0.00 - 1.00
Granulocite imature % *	0.80	%	0.00 - 3.00
Neutrofile #	0.62	10 ³ /uL	1.80 - 8.00
Linfocite #	1.68	10 ³ /uL	1.50 - 6.50
Monocite #	0.10	10 ³ /uL	0.01 - 0.70
Eozinofie #	0.00	10 ³ /uL	0.00 - 0.40
Bazofie #	0.00	10 ³ /uL	0.00 - 0.10
Granulocite imature # *	0.02	10 ³ /uL	0.00 - 0.90
Eritroblasti # *	0.01		0.00 - 0.00
Eritroblasti % *	0.40		0.00 - 0.00

Fig. nr. 29 – *Hemoleucograma automată într-un caz de anemie aplastică severă*

2. **Frotiul de sânge periferic:** pancitopenie, anemie normocromă normocitară, granulocite și trombocite scăzute dar fără modificări morfologice;
3. **Examen medular:** puncție aspirație poate fi albă, hemosideremia medulară crescută;
4. **BMO:** hipoplazie/aplazier medulară cu țesut adipos în cantitate mare cu insule de hematopoieză restante;

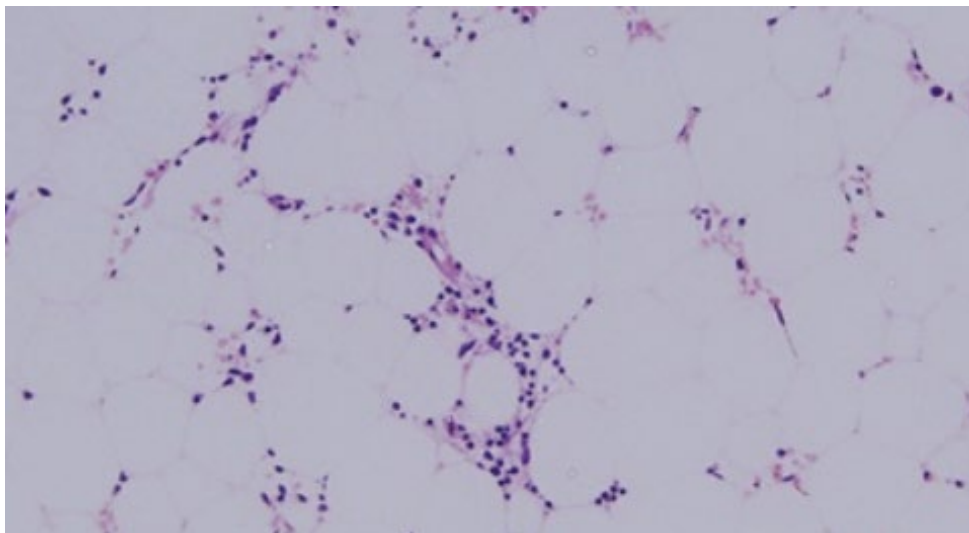


Fig. nr. 30 – *Aspectul biopsiei osteomedulară într-un caz de aplazie medulară*

5. **Teste biochimice/serologice/imunologice:** eritropoietina serică crescută, sideremia crescută, test Ham/sucroză negativ, haptoglobina normală;
6. **Cariotipul este NORMAL.**

CRITERII DE DIAGNOSTIC

	HLG (sânge periferic)	Examen măduvă osoasă
FORMA MEDIE	Hb≈8 g/dl Neutrofile: 500-1500/ μ l Trombocite>20000/ μ l	MO hipocelulară <50% dar >30% celule mieloide
FORMA SEVERĂ	Hb<5 g/dl Reticulocite<1% Neutrofile<500/ μ l Trombocite<20000/ μ l	MO hipocelulară <25% sau <50% cu <30% celule mieloide

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

- SMD hipoplazic;
- Carențele de foliați/vitamina B12;
- Sindroamele limfoproliferative (LMNH, HCL);
- Fibroză medulară;
- Leucemie acută;
- Carcinomatoză;
- Granuloamele (TBC, fungi).

FACTORII DE PROGNOSTIC NEGATIV

▣ *Tipul de debut* (formele severe au debut brutal cu rate mai mari de deces prin hemoragie SNC, șoc toxico-septic);

▣ *Celularitatea medulară scăzută <25%*;

▣ *Severitatea citopeniilor*.

Supraviețuirea fără tratament este de 3-6 luni, cu tratament imunosupresiv supraviețuirea este la 3 ani doar 67%, iar cu allotransplant CSH supraviețuirea este de 78-80% la 1 an.

TRATAMENTUL

1. **Allotransplantul de CSH** (tratament cu scop curativ) este recomandat pentru:

- Pacienți tineri sub 40-50 de ani;
- Formă severă de boală;
- Fără istoric transfuzional îndelungat;
- Fără comorbidități asociate;
- Cu donator compatibil (de preferat 10/10).

2. **Tratament paleativ**

Este rezervat persoanelor neeligibile de allo transplant CSH și constă în:

▣ Corecția citopeniilor

Transfuzia de concentrat eritrocitar este indicată la valori ale hemoglobinei între 7-8 g/dl, decizia fiind individualizată în funcție de vîrstă,

gravitatea simptomatologiei, comorbiditățile pacientului și planul individual de tratament al fiecărui pacient.

Transfuzia de concentrat trombocitar are indicație absolută la un număr de trombocite sub 10000/mm³. Pentru pacienții cu trombocitopenie cronică peste 20000/mm³ și fără sîngerare tratamentul substitutiv cu concentrat trombocitar nu este indicat. Nu există o corelație clară între numărul de trombocite în anemia aplastică și riscul de sîngerare.

■ Tratamentul infecțiilor

Neutropenia persistentă prelungită se asociază cu un risc infecțios crescut. Infecțiile reprezintă principala cauză de deces în anemia aplastică. Tratamentul profilactic al pacienților cu neutropenie severă constă în asocierea de quinolonă cu un azol și antiviral (de ex. ciprofloxacina+posaconazol+aciclovir).

3. Tratament imunosupresor

Reprezintă prima linie de tratament în anemia aplastică severă în absența sindromului mielodisplazic și în anemia aplastică moderată la pacienții dependenți de transfuzii, cu sîngerări și risc infecțios.

Preparatele standard utilizate sunt:

- CICLOSPORINA (CsA): 3-7 mg/kg/zi 3-6 luni cu rate de răspuns de 30-78%;
- GLOBULINĂ ANTILIMFOCITARĂ (ATG): 15-40 mg/kg/zi 4-10 zile cu rată de răspuns 40-60%;
- CORTICOTERAPIE: 1 g/zi 3 zile SAU permanent doze mici
- ELTROMBOPAG, agonist de receptor de trombopoietină, este indicat doar în formele severe de anemie aplastică, cu rate de răspuns modeste 20-30%, mai ales la vîrstici.

C. HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)

Este o afecțiune clonală a celulei stem hematopoietice dobândită, cu incidență rară determinată de o mutație dobândită la nivelul genei PIG-A (fosfatidil-inozitol glicol clasa A), situată pe cromozomul X.

Vârsta medie de apariție este în jur de 40 de ani, însă au fost raportate cazuri și sub 18 ani. Clinico-paraclinic, HPN este o asociere de anemie hemolitică cu fenomene de insuficiență medulară și trombofilie.

Din punct de vedere fiziopatologic, produsul genei PIG-A este reprezentat de peste 20 de gene ce sunt implicate în sinteza glicozil-fosfatidilinozitolului (GPI). GPI are rol esențial în ancorarea intramembranară a proteinelor cu diferite funcții, dintre care cele mai importante sunt: acetilcolinesterază eritrocitară (ACE), fosfataza alcalină leucocitară (FAL), decay accelerating factor (DAF), ce blochează asamblarea subfactorului C3 la convertază și MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis), ce blochează dezvoltarea complexului major de atac al membranei.

CD59 (MIRL) și CD55 (DAF) sunt proteine foarte importante în structura membranei eritrocitare. Scăderea lor în HPN permite distrugerea eritrocitelor prin hemoliză intravasculară mediată de complementul activat pe calea alternativă.

Activarea trombocitelor și afectarea endoteliului vascular este un alt efect secundar al scăderii CD59 și CD55. Tromboza este principală cauză de mortalitate prin HPN și contribuie la o creștere de peste 60 de ori a riscului de trombembolism.

HPN este identificată la 50-60% din pacienții cu anemie aplastică dobândită. Recomandarea actuală ale ghidurilor este de a efectua screeningul prin imunofenotipare din sânge periferic a tuturor pacienților cu anemie aplastică. Identificarea unei clone minore presupune monitorizarea evoluției acesteia prin imunofenotipare la fiecare 3 luni în primul an, ulterior anual dacă nivelul clonei este stabil. Identificarea unei clone majore (peste 10%) are importanță terapeutică, fiind indicată inițierea tratamentului cu anticorpi monoclonali anti complement.

CLASIFICAREA HPN

1. Forma clasică (de novo);
2. Forma hipoplastică (precedată/evoluție clonală din aplazia medulară). Forma hipoplastică se referă la „HPN subclinic” sau „HPN cu insuficiență medulară”.

TABLOUL CLINIC

Este dominat de manifestările determinate de hemoliză. Gradul hemolizei este influențat de mai mulți factori, în special gradul și tipul clonei HPN și gradul de activare al complementului (de exemplu, tipul III de eritrocite clonă HPN are sensibilitate mare la liza mediată de complement).

Manifestările clinice sunt determinate de:

- anemie: astenie, fatigabilitate, dispnee de efort, paloare, icter sclero-tegumentar;
- Hemoliza intravasculară: urină hipercroma (hemoglobinurie) după somn sau precipitată (de infecție);
- Tulburări gastro-intestinale: determinate de disfuncția musculaturii netede și manifestate prin disfagie, durere abdominală;
- Crizele hemolitice sunt determinate de: infecții virale sau bacteriene, intervenții chirurgicale, alcool, exerciții fizice intense, transfuzii de sânge.
- Complicațiile asociate trombozei în HPN sunt hipertensiunea pulmonară și insuficiența renală

PARACLINIC

1. **Hemoleucograma automată și frotiu de sânge periferic:** anemie normocromă normocitară sau macrocitară (când hemoliza cronică determină deficit de folați) sau microcitară (secundară pierderii cronice de fier prin urină), reticulocitoză, leucopenie, trombocitopenie ambele cu morfologie normală;

2. **Examen MO:** hiperplazie eritocitară, hipocelularitate în formele asociate aplaziei medulare;
3. **Teste biochimice:** BT crescută, BI crescută, LDH crescut, haptoglobină scăzută;
4. **Examen de urină:** hemosiderină urinară crescută;
5. **Teste Ham/sucroză:** pozitiv.

DIAGNOSTICUL POZITIV

- Hemoliza intravasculară;
- Tromboze în teritorii atipice;
- Feritină scăzută;
- Pancitopenie;
- Imunofenotipare sânge periferic: identificarea clonei HPN (majoră >10%).

TRATAMENT

1. **Cu scop curativ:** allotransplantul de celule stem;
2. **Cu scop paliativ:**
 - Imunosupresor: corticosteroizi, ciclosporine, anticoagulant;
 - Tratamentul episoadelor trombotice: anticoagulant. Tratamentul anticoagulant profilactic este necesar în caz de: imobilizare prelungită, intervenții chirurgicale, în plină criză hemolitică, postpartum;
 - Tratamentul infecțiilor: antibiotice (aproximativ 14% din cazuri au tromboze în zone atipice);
 - Substitutiv: în caz de criză hemolitică severă cu risc înalt, se administrează CER deleucocitat sau eritrocite spălate.

3. Tratamentul specific patogenetic:

- ECULIZUMAB: anticorp monoclonal anti C5 ce blochează formarea complexului de atac membranar prin controlul căii alternative de activare a complementului. Se administrează la fiecare 2 săptămâni. Supraviețuirea în HPN până la introducerea terapiei noi cu Eculizumab era de 15-20 de ani, principala cauză de deces fiind complicațiile trombotice;
- RAVULIZUMAB: anticorp monoclonal anti C5 cu administrare la 8 săptămâni.

Bibliografie

1. Achebe Maureen. 2018. *Sickle Cell Syndromes in Anemia patophysiology, diagnosis and management*. Cap. 10: 66-75. Cambridge University Press.
2. Borowitz M.J., Craig F.E., Digiuseppe J.A., et al. 2010. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.*, 78(4): 211-230.
3. Hill Anita and Quentin A. Hill. 2018. "Autoimmune hemolytic anemia". *Hematology*. 382-389.
4. Hill Q.A., Stamps R., Massey E., et al. 2017. "The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia". *Br J Hematol*. 176:395-411.
5. Jager Ulrich, Wilma Barcellini, Catherine M. Broome et al. 2020. "Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the first international consensus meeting". *Blood Reviews*. 41 100648.
6. Janwal M., Sharma P., Das R. 2020. "Laboratory approach to hemolytic anemia". *Indian J Pediatr.*, 87(1): 66-74.
7. Kulasekararai Austin, Jamie Cavenagh, Inderjeet Dokal et al. 2024. "Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic

anaemia: A British Society for Hematology Guideline". *Br J Hematol*, 784-804.

8. Oreofe O. Odejide. 2018. *Drug-induced Hemolytic Anemia in Anemia patophysiology, diagnosis and management*. Cap. 13:95-99. Cambridge University Press.
9. Price Elizabeth A. and Stanley L. Schrier. 2013. "Extrinsc nonimmune hemolytic". *Anemias in Hematololy basic principles and practice*. 6th Edition. Cap. 45:628-637.
10. Shanbhag S., Spivak J. 2015. "Paroxysmal cold hemoglobinuria". *Hematol Oncol Clin North Am.*, 29:473-478.
11. Usuki K. 2015. *Anemia: from basic knowleadge to up-to-date tretment. Topic IV. Hemolytic anemia: diagnosis and treatment*. 104(7): 1389-1396 (Pub Med: 26513958).

CAPITOLUL VII - ANEMIA ÎN CADRUL AFECȚIUNILOR SISTEMICE

Anemia ca modificare hematologică identificată la examenul clinic și confirmată prin hemograma automată este deseori asociată unei afecțiuni sistemice. Din punct de vedere etiologic, anemia este clasificată astfel:

■ *Anemia din afecțiuni maligne*

- hematologice (limfom Hodgkin și non Hodgkin, leucemii acute și cronice, gamapati monoclonale, aplazia medulară, sindrom mielodisplazic etc.)
- Oncologice -tumori solide cu diferite puncte de plecare (digestive, pulmonary, genito-urinar, tiroidian etc.)

■ *Boli autoimune*

- Lupus eritematos sistemic (LES), poliartrita reumatoidă (PR), boli mixte de țesut conjunctiv, vasculite
- Sarcoidoza
- Boli inflamatorii intestinale: rectocolita ulcerohemoragică (RCUH), boala Chron

■ *Boli infecțioase*

- Bacteriene: pneumonii, enterocolite, miocardite, pericardite, etc.
- Virale
- Fungice
- Parazitare

■ *Boala renală cronică*

■ *Insuficiența cardiacă congestivă*

■ *Boli cronice hepatice:* ciroza hepatică, etilismul cronic

■ *Boli endocrine*

- Hipotiroidism, hipertiroidism
- Insuficiența corticosuprarenaliană
- Deficit de androgeni

■ *Anemia din sarcină și lăuzie*

1. ANEMIA DIN CANCER

Anemia este o complicație frecventă la pacienții cu tumori solide și cancer hematologic.

Din punct de vedere fiziopatologic mecanismele implicate în apariția anemiei în cancer sunt multiple:

- a. Deficitul de fier este frecvent incriminat la pacienții cu tumori solide prin:
 - Sângerare (la nivel de tub digestiv, vezică urinară, tract traheobronșic, sfera ORL, genital etc)
 - Inapetență neselectivă
 - Lipsa de aport (sindrom hipoanabolic)
- b. Deficitul de vitamina B12 și foliați cauzat de:
 - Malnutriției (inapetență neselectivă)
 - Efect mielosupresiv direct al chimioterapiei sau radioterapiei
- c. Hemoliza
 - În afecțiuni hematologice: leucemie limfatică cronică, limfoame nonHodgkin, în special limfoplasmocitic
 - Secundară chimioterapiei: de exemplu fludarabina, gemcitabina
- d. Inflamație cronică: proces fiziopatologic intens activat în cancer ce conduce la deficit de eritropoietină, principalul factor endogen ce stimulează eritropoieza în condiții normale
- e. Insuficiența medulară prin metastaze medulare, fibroza medulară, necroză

La pacientul cu cancer, apariția anemiei are un impact negativ datorită asocierii cu un răspuns suboptimal la chimioterapie și reducerea supraviețuirii globale.

Tabloul clinic este cel tipic cu astenie, fatigabilitate, la care se asociază semne și simptome caracteristice ale bolii de bază, de exemplu: poliadenopatii în limfoame, hemoptizie în cancerul pulmonar, constipația cu/fără melenă în cancerul de colon etc.

Obiectivul terapeutic în anemia din cancer este de a menține hemoglobina peste 12 g/dl, optim cât mai aproape de valorile normale.

Opțiunile terapeutice sunt:

■ Corectarea deficitului de fier este recomandată pacienților care efectuează chimioterapie și au valori ale hemoglobinei sub 11 g/dl sau o scădere a hemoglobinei cu peste 2 g/dl față de valorile de bază în asociere cu valori ale feritinei serice sub 100 ng/dl. Preparatele de fier de elecție sunt cele parenterale: venofer, ferinject, monofer. Dacă se consideră necesară și administrarea de eritropoietină, deficitul de fier se va corecta întotdeauna înainte de inițierea eritropoietinei.

Pentru pacienții aflați în chimioterapie și cu deficit funcțional de fier (saturația transferinei- TSAT sub 20%) tratamentul cu fier parenteral doza unică 1000 mg este indicația de elecție. Administrarea ulterioară de fier parenteral este recomandată în funcție de valorile hemoglobinei.

■■ Eritropoietina are indicație la pacienții în tratament chimioterapeutic și/sau radioterapeutic cu anemie simptomatică și valori ale hemoglobinei sub 10g/dl.

Pentru pacienții cu sindrom mielodisplazic este recomandată dozarea nivelului seric de eritropoietină înainte de inițiere de tratament, indiferent de valorile hemoglobinei. Pentru atingerea efectului terapeutic maxim, nivelul eritropoietinei serice preterapeutic trebuie să fie sub 500 u/l. Peste această valoare eficiența eritropoietinei este limitată.

■■■ Corectarea deficitului de foliați și/sau vitamină B12 se va efectua în concordanță cu necesarul absolut, mai ales în caz de deficit de vitamina B12, sub strictă monitorizare.

■■■■ Transfuziile de sânge sunt indicate la pacienții cu valori ale hemoglobinei sub 7-8 g/dl și simptome severe asociate care necesită corectare rapidă, de exemplu în sindromul hiperkinetic, hipotensiune arterială, tulburări de ritm cardiac.

2. ANEMIA SECUNDARĂ INFLAMAȚIILOR CRONICE (boli autoimune, boli infecțioase)

În această entitate sunt incluse anemia din bolile autoimune, anemia din bolile infecțioase și anemia din cancer (discutată la subcapitolul anterior). Anemia prin inflamație cronică este cea mai frecvent întâlnită în practica medicală după anemia prin deficit de fier. Tabloul clinic se instalează lent în primele luni de boală, după care nu s-au observat accentuări ale gradului anemiei. Din punct de vedere clinic, tabloul este extrem de variat, în formele ușoare acesta fiind dominat de semnele și simptomele afecțiunii subiacente.

Există o corelație directă între gradul/severitatea anemiei și severitatea bolii subiacente. Anemia din inflamația cronică este de obicei moderată, cu Hct în jur de 25%, Hb > 8 g/dl, normocromă, normocitară, uneori ușor microcitară, cu reticulocite normale sau ușor scăzute. Asocierea deficitului de fier poate determina microcitoză.

Principalul diagnostic diferențial se efectuează între anemia din inflamația cronică și anemia din deficitul de fier. Se investighează în acest sens metabolismul fierului.

Sunt situații însă, în care este asociere de două mecanisme patogenetice: inflamație cronică și deficit de fier.

În tabel sunt redată criteriile de diagnostic între cele 3 forme de anemie.

Test laborator	Anemie inflamatorie	Deficit de fier	Mecanism mixt
Hb	Moderată	Moderat/severă	Moderat/severă
VEM	N/↓	↓↓	↓
Sideremie	↓	↓	↓
Transferină	N/↓	↑	N
Saturația transferinei	↓ (20-25%)	↓↓ (<10%)	↓
Feritină	↑	↓	N
Hepcidină serică	↑	N	N/↑
Nivel citokine serice	↑	N	N/↑

Din punct de vedere patogenetic, în anemia din inflamația cronică, sunt incriminate trei mecanisme:

- Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor;
- Producției crescute de citokine (în special TNF, IL-1, IL-6 și interferonii), ceea ce duce la inhibarea eritropoezei medulare normale;
- Tulburări în metabolismul fierului (fier blocat intracelular).

Caracteristicile anemiei cronice din bolile inflamatorii este hiposideremia în condiții de depozite de fier crescute.

Hepcidina joacă rolul major în acest tip de anemie. Este sintetizată hepatic și a fost identificată inițial ca fiind un reactant de fază acută și un peptid antimicrobial. Ferroportina este expulzată de pe celulele sistemului reticuloendotelial pe hepatocite și pe celulele membranei bazolaterale duodenale.

Legarea hepcidinei de transferină blochează eliberarea fierului din celulă, ceea ce explică depozite crescute de fier cu imposibilitatea utilizării acestuia.

Tratamentul anemiei din inflamații cronice este reprezentat în principal de tratamentul bolii de bază. Mai puțin de 30% din pacienții cu acest tip de anemie necesită tratament cu transfuzie CER.

Rolul eritropoietinei în anemia din inflamații cronice este limitat la acest moment. Are indicație clară doar la pacienții care doresc să doneze sânge în scop de autotransfuzie, cazuri care sunt însă rare.

Până la dezvoltarea de noi terapii care să țintească principalul ax patogenetic în anemia din inflamații cronice, adică complexul hepcidină-ferroportină, tratamentul principal al anemiei în bolile inflamatorii cronice rămâne tratamentul bolii de bază.

3. ANEMIA DIN BOALA RENALĂ CRONICĂ

Anemia din boala cronică de rinichi definește acea formă de anemie care este rezultatul deficiențelor funcțiilor endocrine și filtrare a rinichiului.

Locul principal de sinteză al eritropoietinei endogene este rinichiul (>90% capacitate de a secreta acest hormon) fiind semnificativ redusă în insuficiența renală. Hipoxia este factorul ce stimulează secreția de eritropoietină. Eritropoietina este hormonul ce acționează în stadiile intermediare de dezvoltare a eritroblaștilor în măduva osoasă. În absența acesteia se dezvoltă anemia. Secreția de eritropoietină este redusă încă din stadiile incipiente de BRC, nivelul său seric scăzând direct proporțional cu accentuarea gradului de retenție azotată.

Mecanismul patogenic principal asociază alte mecanisme secundare în anemia din insuficiența renală cronică:

- Inflamație cronică cu descărcare de citokine, sângerări din tubul digestiv, sângerare în circuitele de hemodializă ce determină deficit de fier;
- Deficit de folați la pacienți cu hemodializă cronică;
- Toxinele uremice modifică structura membranei eritrocitare, determinând forme speciale de eritrocite în BRC reprezentate de echinocite, ceea ce conduce la distrugerea lor mai repede decât a unui eritrocit normal;
- Excesul de parathormon (PTH) determină fibroză medulară și inhibarea eritropoiezei normale.

Din punct de vedere clinic anemia este decelată cu ocazia diagnosticării și monitorizării bolii renale cronice. Pacientul poate prezenta astenie, fatigabilitate, dispnee de efort.

Paraclinic, anemia se decelează de obicei de valori ale creatininei peste 2 mg/dl, respectiv clearance de creatinină $<45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Anemia este normocromă, normocitară, regenerativă, cu procent normal de reticulocite. Pe frotiul de sânge periferic aspectul eritrocitelor este de

echinocite. Investigarea metabolismului fierului identifică sideremie normală sau scăzută, feritină normală sau crescută, datorită inflamației cronice.

Tratamentul anemiei din insuficiența renală cronică constă în:

- a. **Eritropoietina recombinată** reprezintă standardul de tratament în boala renală cronică. Este indicată de la valori ale creatininei peste 2,5 mg/ml și/sau clearance de creatinină sub 45 ml/min/1,73 m². Doza standard este de 100-150 UI/kg/săptămână. Obiectivul tratamentului este de a menține valorile hemoglobinei în jur de 11-12 g/dl.

Administrarea eritropoietinei în BRC determină îmbunătățirea calității vieții și a funcției cognitive.

- b. **Suplimentarea cu preparate de fier** este recomandată la pacienți cu deficit absolut de fier (feritină scăzută), înainte chiar de inițierea tratamentului cu eritropoietină.
- c. Deficiențele de foliați și vitamina B12 se corectează prin **administrarea de acid folic** 5 mg 1 tb/zi p.o. și **vitamina B12** 100 µg/i.m. lunar.
- d. Terapia specifică a bolii renale constă în **hemodializa sau dializă peritoneală și transplantul renal**. În stadiile finale de BRC, transplantul renal este opțiunea terapeutică în toate situațiile în care există donatori compatibili.

4. ANEMIA DIN BOLILE HEPATICE

Termenul de anemie în bolile hepatice cronice este utilizat pentru a defini o formă de anemie ușoară-moderată, în condițiile absenței unei alte cauze, precum sângerările, deficiențele nutriționale sau supresie medulară.

În jur de 70% din pacienții cu boli cronice hepatice dezvoltă pe parcursul evoluției un grad de anemie. Anemia moderat-ușoară s-a observat la pacienți cu ciroză hepatică, alcoolismul cronic, hemocromatoză, ciroza biliară primitivă, hepatitele virale, boala Wilson, sindromul Zieve (anemie, icter, hemoliză, hiperlipemie, consumul de alcool).

Etiopatogenia anemiei din bolile hepatice cronice este multifactorială:

- Hemodiluție prin supraîncărcare lichidiană prin retenție de apă (în ciroză hepatică în special);
- Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (hemoliză – eritrocitele au un aspect particular de acantocite);
- Efect imunosupresor direct al alcoolului asupra eritroblaștilor medulari;
- Deficitul de folați și vitamina B12 (datorită malnutriției și malabsorbției);
- În stadiile avansate de ciroză hepatică – sângerările din tubul digestiv manifestate prin hematemeză sau melenă;
- Inflamație cronică în hepatitele cronice B și C.

La pacienții cu afectare hepatică severă ca în ciroză hepatică se dezvoltă hipertensiune portală și secundar hipersplenism hematologic (aspect medular hiper celular cu morfologie normală, discordant cu pancitopenia din sângele periferic).

Din punct de vedere clinic, tabloul este dominat de afecțiunea de bază hepatică.

Paraclinic, anemia este moderată, macrocitară (cu VEM mediu în jur de 107 fl), regenerativă (reticulocite crescute). Pe frotiul de sânge periferic se identifică macrocitoză și ușoară trombocitopenie (în ciroza hepatică).

Puncția aspirație medulară se efectuează în suspiciune de hipersplenism hematologic. Se observă o măduvă normocelulară/ hiper celulară, în special cu hiperplazie eritroidă. Eritroblaștii cu vacuole și sideroblaștii inelari se pot identifica la pacienții cu alcoolism.

Tratamentul anemiei din bolile hepatice constă în:

- Regim alimentar: întrerupere a consumului de alcool;
- Corectarea deficiențelor nutriționale cu acid folic, vitamina B12;

- În caz de sângerări din tubul digestiv cu deficit de fier secundare, se vor administra preparate de fier parenteral (ferinject, monofer);
- Anemia cu valori ale Hb < 7 g/dl necesită transfuzii CER;
- Trombocitopenia sub 30000/mm³ necesită concentrat trombocitar +/- plasmă proaspătă congelată (mai ales dacă asociază sângerare activă);
- Tratamentul bolii de bază.

5. ANEMIA DIN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Anemia din insuficiența cardiacă reprezintă un factor de prognostic negativ datorită asocierii cu creșterea mortalității și reducerea calității vieții. A fost identificată la aproximativ un sfert din pacienții cu ICC.

Etiopatogenia anemiei din insuficiența cardiacă este multifactorială:

- Inflamația cronică în majoritatea cazurilor;
- Deficit de eritropoietină;
- Deficite nutriționale (deficit de vitamina B12, folați) în stadiile avansate cu cașexie;
- Efect direct de supresie medulară al anumitor clase de medicamente: inhibitori angiotensin, convertază și blocați ai receptorilor de angiotensină.

Tratamentul este în principal al bolii de bază, evitarea medicației cu efect supresor medular și suplimentarea în funcție de deficiențe cu fier, acid folic, vitamina B12 parenteral. În caz de hipoxie și valori ale Hb < 7-8 g/dl se recomandă substituție cu CER.

Conform ghidului din 2021 al Societății Europene de Cardiologie, nivelul depozitelor de fier din organism trebuie verificat periodic la toți pacienții cu insuficiența cardiacă cronică. Screeningul periodic se efectuează realizând hemoleucograma, nivelul seric al feritinei și nivelul de saturație al transferinei.

La valori ale feritinei sub 100 µg/L sau feritină între 100-300 µg/L şi saturaţie în transferină sub 20% este necesară corectarea deficitului de fier. Se preferă, datorită eficienţei crescute, administrarea de fier parenteral (Ferinject sau Monofer).

6. ANEMIA DIN AFECȚIUNILE ENDOCRINE

Anemia din bolile tiroidiene, în special în hipotiroidism, este prezentă la 21-60% dintre pacienți. Hormonii tiroidieni au efect de stimulare a eritropoezei prin acțiune directă asupra unităților formatoare de colonii a eritrocitelor.

În caz de hipotiroidism, are loc reducerea producției de eritrocite. Are loc și reducerea secreției de eritropoietină. Anemia este în majoritatea cazurilor normocitară. În funcție de asocierea deficitului de fier sau vitamina B12, poate fi hipocromă sau normocromă. Tratamentul anemiei din hipotiroidism constă în principal de substituție hormonală. Corectarea anemiei are loc lent, uneori necesitând șase luni.

Anemia din diabetul zaharat este moderat-ușoară. Se corelează mai mult cu gradul complicațiilor diabetului, cum ar fi insuficiența renală sau infecțiile cronice, decât cu boala în sine. A fost identificată la aproximativ 40% din pacienți spitalizați. Mecanismul patogenic este în principal reprezentat de inflamația cronică. Tratamentul constă în controlul diabetului și tratamentul complicațiilor diabetului. Deficitul de fier sau biocatalizatori se va corecta corespunzător.

7. ANEMIA DIN SARCINĂ

Anemia din sarcină reprezintă o problemă de sănătate publică. Incidența este în jur de 38% în țările dezvoltate, incidența fiind mult crescută în țările subdezvoltate. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, anemia este definită astfel:

- Hb sub 11 g/dl în trimestrul I de sarcină;
- Hb sub 10,5 g/dl în trimestrele II și III de sarcină;
- Hb sub 10 g/dl postpartum.

Incidența crescută a anemiei pe parcursul sarcinii este asociată anumitor factori de risc: vârsta sub 18 ani, status socio-economic precar, multiparitate, interval scurt între sarcini, deficiențe nutriționale, asocierea hemoglobinopatiilor, infecții parazitare, tulburări de coagulare (de exemplu boala von Willebrand), tratament cronic anticoagulant.

Cauzele anemiei în sarcină sunt:

- Deficitul de fier;
- Deficitul de foliați și vitamina B12;
- Hemoglobinopatiile (discutate în capitolul III);
- Infecțiile cronice.

Deficitul de fier reprezintă cauza a aproximativ 50% din cazurile de anemie pe parcursul sarcinii. Necesarul de fier în timpul sarcinii per global este de 3 ori mai mare. Necesarul de fier crește din al doilea trimestru și atinge un maxim în trimestrul al treilea, atunci când are loc formarea depozitelor de fier ale fătului.

Pe parcursul sarcinii, parametrul de laborator utilizat pentru evaluarea depozitelor de fier este feritina. Nivelul seric al feritinei utilizat pentru a defini deficitul de fier este sub 30 ng/ml. Deficitul de fier pe parcursul sarcinii este asociat cu greutate scăzută la naștere, deficit de dezvoltare a fătului, risc crescut de complicații la naștere, naștere prematură. Deficitul de fier la mamă este asociat riscului de tulburări depresive.

Tratamentul de primă linie al deficitului de fier pe parcursul sarcinii se efectuează cu preparate administrate per os. Conform ghidurilor internaționale, se preferă doze scăzute de fier (de exemplu 20 ng/zi față de dozele crescute de 80 ng/zi), datorită asocierii cu un risc scăzut al efectelor secundare. Pentru situațiile cu răspuns suboptimal, cu anemie feriprivă persistentă se recomandă administrarea de fier parenteral în trimestrul II și III de sarcină. Fierul i.v. este bine tolerat. După normalizarea valorilor

hemoglobinei, substituția de fier trebuie să continue pentru 3 luni și cel puțin 6 săptămâni postpartum.

■ *Deficitul de folați și vitamina B12*

- Deficitul de folați pe parcursul sarcinii reprezintă ca frecvență cea de-a doua cauză, după deficitul de fier;
- Suplimentarea cu acid folic este recomandată în primele 12 săptămâni de sarcină, iar vitamina B12 pe toată perioada sarcinii în doză de 2,6 μg/zi;
- Modul de administrare al vitaminei B12 (p.o. sau i.m.) depinde de: severitatea deficitului, problemele asociate de absorbție și preferințele pacientului;
- Vitamina B12 și folați sunt esențiali pentru sintezele ADN și pentru maturarea nucleară;
- Deficiențele sunt asociate cu incidență crescută a malformațiilor de tub neural la făt;
- De asemenea, pot fi asociate cu infertilitate, avortului spontan și naștere prematură.

■ ■ *Infecțiile parazitare*

- Incidența lor este scăzută pe parcursul sarcinii, însă odată prezentă o infecție parazitară, necesită obligatoriu tratament;
- Malaria trebuie luată în discuție ca potențială cauză a anemiei pe parcursul sarcinii, mai ales în zonele Africii;
- Anemia la pacientele HIV pozitive este produsă prin mecanism de inflamație cronică.

Bibliografie

1. Almozuino-Sarafian P., Shteinshnaider M., Tzur I., et al. 2010. "Anemia in diabetic patients at an internal medicine ward: clinical correlates and prognostic significance." *Eur Journal Internal Medicine*, 21(2): 91-96.
2. Astor B.C., Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. 2002. "Association of Kidney function with anemia: the third national health and nutrition examination survey (1988-1994)". *Arch Intern Med*. 162(12): 1401-1408.
3. Bianchi Giada and Ronald P. McCaffrey. 2018. *Anemia: pathophysiology, diagnosis and management*. 194-199. Cambridge University Press.
4. Breymann C. 2015. "Iron deficiency anemia in pregnancy." *Semin Hematol*; 52 (4): 339-347.
5. Dicato M., Plawuy L., Diederich M. 2010. "Anemia in cancer". *Official Journal of the European Society of Medical Oncology/ESMO*. 21 Suppl 7: VII, 167-172. PubMed PMID: 20943610.
6. Frayne J, Pinchon D. 2019. "Anaemia in pregnancy." *AJGP*. 48(3): 125-129.
7. Gonzalez Casas R., Jones E.A., Moreno-Otero R. 2009. "Spectrum of anemia associated with chronic liver disease". *World Journal Gastroenterol*. 15 (37): 4653-4658.
8. M'Robert-Bensalah K., Aubert C.E., Costlovsky M. et al. 2016. "Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study." *Clin Endocrinol(Oxf)*; 84(4): 627-631.
9. Means Robert T. Jr. 2019. "Anemias secondary to inflammation/chronic disease and systemic disorders." În: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th edition, cap.41: 998-1011.
10. O'Farrill-Santoscony F., O'Farrill-Cadena M, Fragoso-Morales L.E. 2013. "Evaluation of treatment of iron deficiency anemia in pregnancy." *Ginecol Osstret Mex*; 81 (7): 377-381.

11. Pavord S., Myers B., Robinson S., Allerd S., Strong J, Oppenheimer. 2011. "UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy." *Br J Haematol*, 156(9): 588: 600.
12. Von Veldhmsen D.J., Anker S.D., Pomikowski P., Macdougall I.C. 2011 "Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches". *Nature Reviews Cardiology*. 8(9): 485-493. Pub Med PMID: 21629210.

CAPITOLUL VIII - TRANSFUZIA DE SÂNGE

Transfuzia de concentrat eritocitar resuspendat (CER) sau sânge integral se efectuează în 2 situații:

1. **În cazuri acute** de sângerare activă cu risc de șoc hemoragic: obiectivul este de a restabili volumul intravascular și de a furniza oxigen în microcirculație și apoi către organe și țesuturi;
2. **În situațiile cronice**, la pacienții cu anemie normovolemică fără instabilitate hemodinamică, la care obiectivul transfuziei este de a îmbunătăți oxigenarea țesuturilor.

Rata transfuziilor, exprimată în unități CER/1000 de locuitori, variază în funcție de zonele geografice, fiind în Europa în medie de 30-45 U CER/1000 locuitori pe an.

Proporția de unități CER transfuzate per pacient într-o instituție de spital diferă în funcție de specificul acestuia. Cele mai frecvente cauze medicale de transfuzii CER (în situații cronice) sunt: pacienții cu neoplazii solide și hematopietice și pacienții cu transplant de celule stem hematopietice.

CER se obține după recoltare de la donatori sănătoși de sânge total și ulterior centrifugării separarea.

Prin centrifugare, masa eritocitară este separată de plasmă, deleucocitată și stocată la 1-6°C, după care este resuspendată în soluții cristaloide speciale (în Europa se utilizează SAG-M-soluție adenin-glucoză-manitol). CER are durată maximă de stocare de 42 de zile.

O unitate de CER are un volum total de 150-200 ml eritrocite din care a fost îndepărtată plasma, având o concentrație de hemoglobină de 20 grame/100 ml.

O unitate de CER deleucocitat este o suspensie de CER cu leucocite sub 5×10^6 . Avantajul produsului deleucocitat este reducerea reacțiilor posttransfuzionale infecțioase, în special a transmiterii CMV.

O unitate de sânge integral conține 450 ml sânge de la donator și se utilizează în situații de urgență majoră – hemoragii masive și șoc hemoragic.

A. INDICAȚIILE TRANSFUZIEI DE CER

În anumite cazuri, pacienții necesită transfuzie pe parcursul **unei singure internări**, de exemplu: HDS recentă, BRC acutizată, intervenție chirurgicală recentă cu sângerare minoră (cardiacă, ortopedică, vasculară).

Indicație:

- Hb < 7 g/dl dacă nu este afecțiune cardiacă;
- Hb < 8 g/dl dacă este afecțiune cardiacă asociată.

În alte cazuri, pacienții cu afecțiuni cronice **necesită administrări cronice repetate de CER:**

- Tumori solide;
- Cancere hematologice: limfoame, leucemii, hemolize, posttransplant.

În acest subtip de anemii cu necesar transfuzional mare și repetitiv sunt de luat în considerare câteva aspecte:

- Transfuzie izogrup izoRh* determinat în sistemul ABO și Rh (D), dar și cu fenotip extins (sistemul E/e; KEL/Duphy). Pacienții politransfuzati sunt la risc de alloimunizare. Un pacient ce a fost transfuzat cu peste 20 U CER este considerat politransfuzat.
- Exsangvinotransfuzia*: metodă terapeutică utilizată în puseele acute severe de hemoliză în siclemie. Se utilizează un număr mare de unități CER. Riscurile metodei sunt alloimunizarea și supraîncărcarea cu fier.
- Leucodepleția unităților CER*: indicată pentru a reduce rata de reacții febrile nonhemolitice, rata alloimunizărilor și a transmiterii de infecții virale (CMV).
- Iradierea produselor de sânge* este indicată la pacienții:

- ce urmează transplant CSH (post-allotransplant pe perioadă indefinită; post autotransplant 3-6 luni);
 - cu diagnostic de BH;
 - cu anemie aplastică ce primesc globulina antilimfocitare (ATG);
 - tratați cu analogi de purină (fludarabina, cladribina);
 - transfuziile intrauterine;
 - copii cu diagnostic de neoplazie.
- e. *Eritrocite spălate*: prin spălare, se îndepărtează soluțiile aditive în care sunt suspendate eritrocitele și se înlocuiesc cu soluții saline. Are indicație în hemolize severe și hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN).

În anemia secundară sângerării acute, numărul de unități de CER sau sânge total este determinat de volumul de sânge pierdut și de intervalul de timp necesar pentru reechilibrare hemodinamică.

B. CLASIFICAREA REACȚIILOR TRANSFUZIONALE

Indiferent de numărul unităților CER transfuzate în prealabil, orice transfuzie CER are risc de reacții transfuzionale. Reacțiile transfuzionale pot fi:

- hemolitice/nonhemolitice;
- acute/tradive;
- imun/nonimun mediate.

Clasificarea reacțiilor transfuzionale

1. HEMOLIZA SECUNDARĂ POSTTRANSFUZIONALĂ A. Mediata imun – reacție acută sau tardivă hemolitică (intra sau extravasculară) B. Non imun mediată – cauze mecanice sau de temperatură (mecanism: erori de stocare sau ale procedurii de administrare)
2. REACȚII ALERGICE - Minore: prurit, erupție cutanată - Majore: șoc anafilactic
3. COMPLICAȚII INFECȚIOASE (excepționale în prezent) Virale (virusuri hepatice B, C, HIV, HTLV) Bacteriene (gram pozitivi sau negativi) Fungice
4. PURPURA POSTTRANSFUZIONALĂ
5. HIPOTERMIA
6. SUPRAÎNCĂRCAREA VOLEMICĂ (edem pulmonar, dispnee, injurie pulmonară acută)
7. MODIFICĂRI METABOLICE - Supraîncărcarea cu fier - Diselectolitemie (hipocalcemie, hiperpotasemie)
8. REACȚIA DE GREFĂ CONTRA GAZDĂ

O transfuzie corectă CER necesită monitorizarea standard a semnelor vitale: înainte de transfuzie, 5-15 minute după inițierea transfuziei, periodic (15-30 de minute), la care se adaugă și protocolul adaptat fiecărei instituții.

În caz de suspiciune a unei reacții transfuzionale: se oprește transfuzia, se monitorizează semnele vitale, se notează pentru raportare ulterioară volumul de CER administrat pacientului.

IMPORTANT: nu se reia niciodată transfuzia dacă pacientul a prezentat febră sau frisoane.

C. SEMNELE ȘI SIMPTOMELE CE IMPUN ÎNTRERUPEREA TRANSFUZIEI ȘI ÎNIȚIEREA URGENTĂ A TERAPIEI SPECIFICE

1. Modificarea parametrilor vitali:

- febră;
- frison;
- hipotensiune sau puseu hipertensiv;
- tahicardie/bradicardie;
- desaturare bruscă;
- dispnee, polipnee, bradipnee.

2. Angioedem

3. Prurit

4. Urticarie

5. Durere la locul transfuziei

6. Oligurie, anurie, durere lombară, hematurie

7. Epistaxis

8. Greață, vărsături

Orice suspiciune de reacție posttransfuzională nu trebuie ignorată și trebuie aplicate principiile de monitorizare și tratament prompt.

Puncte cheie ale reacțiilor posttransfuzionale

- Toate reacțiile se raportează serviciului de transfuzie sanguină a unității medicale;
- Cele mai frecvente cauze ale reacțiilor transfuzionale hemolitice acute ce pot pune viața pacientului în pericol sunt determinate de erori sau ignorarea procedurilor transfuzionale;
- Infecțiile transmise prin transfuzii sunt de obicei cele mai grave complicații tardive (în prezent, datorită măsurilor obligatorii de screenare a donatorilor și de verificare a produselor de sânge, apar excepțional).

Bibliografie

1. *Ghidul Național de utilizare terapeutică rațională a sângelui și a componentelor sanguine umane*. 2007. INHT București.
2. Ryder Alex, Edward Snyder, David Unold. 2018. *Anaemia Pathophysiology, Diagnosis and Management, Transfusion reactions*. Cambridge University Press. 207-214.
3. Andrews Jennifer, Jonathan Hughes, Michael Murphy, Lawrence T. Goodnough. 2019. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th edition, 548-582.