

## Protocol de diagnostic, tratament si monitorizare pentru Anemii P-HTM-11

### Definitie.

= o reducere sub normal a concentratiei Hb sau eritrocitelor din sange; este un semnal pentru o boala sau un mecanism de boala.

- stabilirea prezentei anemiei → oricare din cele 3 masuri ale concentratiei: Hb, Ht, NEr; se prefera Hb; valoarea medie si limita inferioara depind de: varsta, sex, altitudinea de rezidenta.

### **Parametrii eritrocitari normali:**

Parametru	Valori normale	
	barbati	femei
Hemoglobina (g/dl)	13,0 – 17,0	11,0 – 14,6
Hematocrit (%)	40,5 – 52,5	36,0 – 46,0
Numar eritrocite (10 <sup>6</sup> /mmc)	4,3 – 5,5	3,7 – 4,9
VEM (fl)*	80 – 94	
HEM (pg/celula)**	25 – 33	
CHEM (g/dl)	32 – 36	
Reticulocite (%)	0,5 - 2	
RDW % ***	12,5 ± 1	

VEM = volumul eritrocitar mediu

\* fl = femtolitru = 10<sup>-15</sup> l

HEM = hemoglobina eritrocitara medie

\*\* pg = picogram = 10<sup>-12</sup> g

CHEM = concentratia medie a hemoglobinei din eritrocite

\*\*\* RDW = red cell distribution width (variatiia dimensiunilor eritrocitelor)

### Formule de calcul.

$$\text{VEM} = \frac{\text{Ht}(\%)}{\text{Nr. Er.}(X10^6/\text{mmc})} \times 10$$

$$\text{HEM} = \frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Nr. Er.}(X10^6/\text{mmc})} \times 10$$

$$\text{CHEM} = \frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Ht} (\%)} \times 100$$

$$\text{Procentul corectat de reticulocite} = \%Rt \times \frac{\text{Hematocritul pacientului}}{45\% (\text{hematocritul ideal})}$$

sau

$$\text{Procentul corectat de reticulocite} = \%Rt \times \frac{\text{Hemoglobina pacientului (g/l)}}{150 \text{ (hemoglobina ideala)}}$$

$$\text{Indicele de productie a reticulocitelor} = \frac{\text{cifra corectata a reticulocitelor}}{\text{timpul de maturatie in sange}}$$

\* se raporteaza la diferitele trepte ale hematocritului

Ht %	Maturatie (zile)
45	1,0
35	1,5
25	2,0
15	2,5

**RDW (indicele distributiei eritrocitare):** raportul procentual dintre deviatia standard (DS) si VEM:

$$\text{RDW} = \frac{\text{DS}}{\text{VEM}} \times 100 = 11,9 - 15,7\%$$

\* indice anormal → heterogenitatea volumelor eritrocitare (anizocitoza) / dubla populatie

- evaluarea cantitativa a eritrocitelor din circulatie permite o apreciere a gradului anemiei si serveste ulterior pentru urmarirea dinamica a evolutiei postterapeutice
- in functie de valorile hemoglobinei, anemia se poate clasifica orientativ:
  - o usoara: Hb = 10 - 12g/dl
  - o moderata: Hb = 7 - 10g/dl
  - o severa: Hb < 7g/dl
- gravitatea anemiei este dictata de:
  - o intensitatea exprimarii sale clinice,
  - o caracterele bolii de baza,
  - o rapiditatea instalarii,
  - o varsta pacientului si
  - o starea functionala a aparatului cardiovascular

### Clasificare.

- **Morfologic:** aprecierea marimii, formei si gradului de incarcare cu hemoglobina a eritrocitelor; necesita studiul frotiului de sange si calcularea indicilor eritrocitari; poate sugera unele mecanisme de boala

- Normocitara
  - Microcitara
  - Macrocitara
- } normocroma / hipocroma

<b>microcite</b>	<b>normocite</b>	<b>macrocite</b>
VEM <80 fl	VEM 80 – 94 fl	VEM > 94 fl

<b>hipocromie</b>	<b>normocromie</b>
CHEM <30 g/dl	CHEM 32 –36 g/dl

- **Functional:** aprecierea productiei eritrocitare de catre maduva osoasa;
- reticulocitoza
  - Regenerative (cu hiperreticulocitoza)
    - indice de productie a reticulocitelor >3
    - sugereaza mecanism periferic
  - Hiporegenerative (cu reticulocitopenie)
    - indice de productie a reticulocitelor <2
    - sugereaza mecanism central
- raportul granulo-eritroblastic medular = G / E = 3/1 – 4/1

\* aprecierea eficientei eritropoezei = corelarea reticulocitozei cu raportul G/E

<b>Reticulocitoza (sange periferic)</b>	<b>G / E (MO)</b>	<b>eritropoeza</b>
↑	↓	eficienta; efort de regenerare la stimul extern
↓	↓	ineficienta (liza intramedulara a precursorilor eritroizi)

**Anamneza.**

- vechimea anemiei (documente de laborator)
- profesie (factori de risc ocupational)
- obiceiuri alimentare
- abuz de alcool / droguri
- coexistenta unor boli cronice si tratamentul acestora
- tratamente antianemice (tip, durata)
- existenta unor pierderi de sange (genitale, digestive, urinare, etc.)
- tulburari digestive sugestive de malabsorbtie
- varsta
- apartenenta etnica
- deplasari in strainatate (mai ales in zone endemice unde predomina infestari endemice cu paraziti sau cu alti patogeni)

Manifestarile anemiei depind de 5 factori:

- reducerea capacitatii sanguine de transport a oxigenului
- gradul modificarii volumului sanguin total
- rata de dezvoltare a factorilor anteriori
- capacitatea sistemelor respirator si cardiovascular de compensare a anemiei
- manifestarile asociate ale bolilor subiacente ce au dus la dezvoltarea anemiei

## **ANEMIA FERIPRIVA**

Anemie hipocroma in care deficitul sintezei de hemoglobina are drept cauza scaderea cantitatii totale de fier din organism. Aceasta tulburare fundamentala este raspunzatoare de toate simptomele si semnale bolii.

### **Epidemiologie.**

- cea mai frecventa forma de anemie
- atinge ambele sexe si toate varstele
- predomina la femei si copii

### **Etiologie.**

#### **Pierderi crescute de fier**

Sangerari gastrointestinale.

- ulcer gastroduodenal
- gastrita hemoragica
- hemoroizi
- hernie gastrica transhiatala
- varice gastrice / esofagiene
- neoplasme
- colita ulceroasa
- alte cauze

Sangerari genitourinare.

- pierderi menstruale excesive
- hematurie
- hemoglobinurie (HPN)

Sangerari ale aparatului respirator

- hemoptizii recurente
- epistaxisuri repetate
- hemosideroza pulmonara si/sau sindromul Goodpasture

Alte pierderi.

- teleangiectazie ereditara Rendu – Osler

- angiodisplazie
- tulburari de hemostaza
- donare de sange
- verminoze intestinale

## **Aport insuficient de fier**

dieta inadecvata

- diete bogate in cereale, sarace in carne
- batrani si saraci
- alcolism

malabsorbție

- aclorhidrie
- stomac rezecat
- boala celiaca
- sindrom Pica

## **Necesitati crescute de fier**

- Sarcina
- multiparitate
- lactatie
- perioada de crestere

**Cauze necunoscute (idiopatice)**

## **Diagnostic.**

### **1. Anamneza.**

### **2. Simptomatologie si examen clinic.**

Anemia feripriva este un semn al unei boli ce a provocat deficitul de fier; uneori boala de baza se manifesta concomitent cu anemia, alteori ramane oculta.

Debutul este in cele mai multe cazuri insidios iar progresia simptomatologiei este gradata. Ca rezultat pacientii se adapteaza remarcabil de bine la grade de anemie severa si poate duce la intarzierea prezentarii la medic pe perioade lungi de timp.

- oboseala; fatigabilitate; scaderea tolerantei la efort;
- tulburari cardiovasculare:
  - dispnee la efort
  - palpitatii
  - edeme gambiere
- modificari ale epiteliilor
  - piele: palida, uscata, se fisureaza usor
  - fanere:
    - unghii: fragile, se rup usor, au striuri longitudinale; aplatizare → koilonichie
    - parul: se rupe usor, incarunteste mai repede, poate cadea in cantitate mare

- mucoasa linguala si bucala
  - atrofia papilelor linguale → aspect lacuit; arsuri
  - stomatita angulara (cheiloza)
- disfagia: sindromul Plummer –Vinson (atrofia mucoasei hipofaringelui)
- modificari ale mucoasei esofagiene: disfagie, spasme esofagiene/ ale cardiei
- modificarile mucoasei gastrice →gastrita hipotrofica
- ozena (atrofia mucoasei nazae)
- pica ( ingestie de gheata – pagofagie, pamant – geofagie, var, etc)
- splenomegalie ~10% moderata; se corecteaza cu tratamentul
- tulburari genitourinare: tulburari menstruale, metroragii care se amelioreaza sub tratament
- tulburari neuropsihice: scaderea atentiei, a performantelor intelectuale, lentoarea memoriei, deficit de concentrare;iritabilitate;intoleranta la frig
- tulburari neuromusculare:
  - nevralgii
  - tulburari vasomotorii
  - paretezii si furnicaturi in membre

### **3. Diagnosticul carentei de fier.**

#### **Laborator.**

- Hemoleucograma + reticulocite + indici eritrocitari + formula leucocitara + frotiu de sange periferic
  - Anemie
  - Reticulocite: N /redus
  - Indici eritrocitari scazuti
  - Pe frotiul de sange periferic: microcitoza, hipocromie (eritrocite „in semn de tras la tinta”, anulocite)
- Sideremie scazuta, CTLF crescuta marcat, Coeficientul de saturare (sideremie / CTLF) scazut
- Feritina serica mult scazuta, Receptori pentru transferina crescuti, Transferina scazuta
- MO: normo- sau hipercelulara cu hiperplazie eritroida (>30% din totalul celulelor medulare) si predominanta formelor imature; Ebl mici, bazofili cu citoplasma franjurata („zdrentuita”).
- MO (coloratie Perls): Hemosiderina in macrofage scazuta sau absenta; sideroblasti mult scazuti sau absenti

### **Stadiile evolutive ale deficitului de fier.**

Stadiul	Rezerve Fe in Mcfg	Fe plasmatic	hemoglobina	Hipocromie (CHEM)	Microcitoza (VEM)
Normal	N	N	N	absent	absent
Deficit prelatent	↓	N	N	absent	absent
Deficit latent	absent	↓	N (limita inferioara)	N	↓
Deficit manifest	AF incipienta	absent	↓	↓	↓
	AF severa	absent	↓↓	↓↓	↓↓

### **4. Diagnosticul etiologic.**

- investigatii de laborator:
  - o test Ham +suroza
  - o coagulograma
  - o ex.urina
  - o hemoragii oculte
  - o ex coproparazitologic
- examinarea tractului digestiv: EDS ± biopsie de jejun, colonoscopie, TR
- examinarea tractului respirator: ex sputa, rinoscopie, Rx C-P
- examen genital
- angiografie

### **5. Diagnostic diferential.**

- talasemia minora: poikilocitoza marcata; hipersideremie si hemosiderina medulara crescute; confirmare prin EF de Hb
- anemia din bolile cronice (anemia cronica simpla): hipocromie moderata; eritrocite normocitare, mai rar microcitare; sideremie scazuta; CTLF scazuta; blocarea fierului in macrofage:hemosiderina in macrofagele medulare crescuta, sideroblasti absenti sau foarte redusi ca numar; feritinemie crescuta; diagnosticul bolii de baza
- atransferinemia congenitala sau dobandita: CTLF foarte mica (cantitate foarte redusa de transferina); cresterea depozitelor de fier in ficat
- anemiile cu hemoliza intravasculara (HPN; hemoliza intravasculara din cazul protezelor valvulare): hipocromie; eritrocite mai fragmentate in cazul protezelor; LDH seric crescut; hemosiderina urinara; test Ham si sucroza; reticulocitoza
- anemii sideroblastice ereditare: fier seric si hemosiderina medulara crescute; sideroblasti inelari

### **6. Evolutie; complicatii; prognostic.**

- a. **boala netratata** se agraveaza prin accentuarea anemiei si a tulburarilor trofice generale
  - evolutia → strans corelata cu gradul deficitului de fier
  - complicatii:

- prin hipoxie tisulara:
    - cardiovasculare (angina, insuficienta cardiaca, etc)
    - neuropsihice
  - prin atrofia mucoasei tubului digestiv:
    - malabsorbție
    - diaree
    - constipație
    - infecții severe (micoze)
    - cancerul gastric
    - cancer faringo-esofagian
  - vaginita atrofica:
    - menoragii
- b. **tratamentul** cu fier ameliorează prompt simptomele clinice; după 5-10 zile → criza reticulocitară, urmată de creșterea treptată a hemoglobinei.

**Prognosticul** → dependent de cauza carentei de fier.

## **7. Tratament.**

### **A. Curativ.**

1. înlăturarea cauzei
2. terapia martială pentru corectarea anemiei și refacerea depozitelor de fier.
  - per os – de elecție:
    - preparatele feroase (forma de absorbție a fierului la nivelul intestinului subțire)
    - 150 – 200 mg fier elemental/zi în 3 – 4 doze, cu 1 oră înainte de mese; în caz de tulburări digestive se poate administra și la 1 oră după masă (absorbție redusă cu 40%)
    - după corectarea anemiei se continuă administrarea fierului până la refacerea depozitelor ( în general o perioadă echivalentă cu cea a refacerii cifrei de hemoglobină, în medie 2 – 4 luni)
  - Parenteral (IM /IV)
    - Se utilizează în caz de:
      - intoleranță digestivă pentru preparatele orale,
      - malabsorbție severă,
      - alte boli digestive:
        - gastrite severe
        - ulcer evolutiv
        - hemoragii digestive recente
        - colită ulceroasă
    - doza zilnică = 100 – 200 mg fier
    - doza totală se calculează în funcție de cifra inițială de hemoglobină:



pentru fiecare gram de hemoglobina sub cifra normala, corespunzatoare sexului si varstei pacientului, se injecteaza 0,225 g de fier

sau

fier injectat im / iv (mg) = (15 – Hb bolnavului in g/dl) X greutatea corpului X 3

Se adauga o cantitate de 1000 – 1200 mg pentru barbat si 800 – 1000 mg pentru femei pentru umplerea depozitelor.

3. transfuzii sanguine – indicatie limitata:

- hemoragii severe greu de stapanit
- fenomene grave de hipoxie anemica
- asocierea insuficientei cardiace
- necesitatea unei interventii chirurgicale urgente

### **B. Profilactic.**

- sugari – 1 mg/kcorp/zi
- gravide (mai ales multipare)- in a 2-a jumatate a sarcinii, 7 –30 mg/zi
- gastrectomizati
- donatori de sange: pentru fiecare 250 ml sange donat → 1000 mg fier elemental pentru barbati si 2000 mg pentru femei

### **Lipsa raspunsului la tratament:**

- diagnostic incorect
- afectiune suplimentara ce complica anemia
- lipsa de cooperare a pacientului
- administrare incorecta
- malabsorbtiia fierului
- persistenta cauzei

**ANEMIILE MEGALOBLASTICE** = stari patologice ce au la baza o tulburare a diviziunii celulare prin sinteza scazuta a acizilor nucleici; caracterul comun = eritropoeza ineficienta de tip megaloblastic.

### **1. Etiologie.**

Exista 2 grupe mari de anemii megaloblastice:

- prin deficit de vitamina B12 si/sau acid folic
- cele ce insotesc alte afectiuni

### **Principalele cauze ale anemiei megaloblastice:**

### **1. Deficit de vitamina B12**

- scaderea absorbtiei intestinale
  - i. de aport: alimentatie exclusiv vegetariana
  - ii. de cauza gastrica: absenta factorului intrinsec, resectii gastrice, cancer gastric
  - iii. de cauza intestinala: resectii de ileon, ileita regionala, malabsorbtia selectiva familiala de B12 (sindrom Immerslund), sindrom Zollinger – Ellison
- prin consum exagerat:
  - i. disbacterioze intestinale din: diverticuloze, anse oarbe, anastomoze sau fistule, stenoze, etc.
  - ii. botrioceluloza

### **2. Deficit de acid folic.**

- scaderea absorbtiei intestinale
  - i. de aport
  - ii. alcoolism
  - iii. de cauza intestinala: resectii jejunale, anastomoze jejunale, malabsorbtie congenitala selectiva de folati
- prin consum exagerat
  - i. sarcina, ciroza, dermatita exfoliativa, anemii hemolitice, leucemii acute sau alte neoplazii cu proliferare rapida, dupa unele tratamente: metotrexat, pirimetamina, izoniazida, anticonvulsivante, anticonceptionale orale

### **3. Deficit combinat (vitamina B12 + acid folic)**

- sprue, enteropatie glutenica si alte boli cu malabsorbtie

### **4. alte cauze**

- boli congenitale: aciduria orotica
- neoplazie: eritroleucemie

## **2. Manifestari clinice.**

Debut in general insidios.

Tabloul clinic imbrina in grade variate trei tipuri de semne:

- sindromul anemic:
  - i. astenie
  - ii. paloare cu subicter
  - iii. sufluri cardiace
  - iv. splenomegalie moderata – inconstanta
- sindromul digestiv
  - i. inapetenta
  - ii. pervertirea gustului
  - iii. greturi
  - iv. varsaturi
  - v. meteorism
  - vi. diaree
  - vii. arsuri linguale + depapilarea limbii – glosita Hunter

- indirect → sinteza inadecvata de mielina (blocarea catabolismului acidului propionic) → sindrom neurologic:
  - i. parestezii simetrice si persistente ale membrilor inferioare
  - ii. pierderea sensibilitatii profunde
  - iii. ataxie
  - iv. areflexie osteotendinoasa
  - v. psihoze (in cazurile grave)

## 2. Examene de laborator.

### Modificari sanguine.

- Sange periferic:
- Anemie de grad variabil
  - i. Hematocritul si hemoglobina sunt mai mari decat valoarea corespunzatoare numarului de eritrocite
  - ii. Macroovalocitoza oxifila sau inconstant, megalocitoza si/sau megaloblastoza + poikilocitoza (eritrocite mici cu forme neregulate, fragmentate)
  - iii. VEM >N (>100fl); CHEM = N
  - iv. Numar reticulocite scazut
- Leucopenie, in general moderata
  - i. Granulocite hipersegmentate
- Trombocitopenie
  - i. Anizocitoza trombocitara: macro-/megalotrombocite
- Maduva osoasa – aspect de „maduva albastra”
  - i. Hiperplazie eritroida
  - ii. Raport E:G crescut
  - iii. Megaloblastoza
  - iv. Prezenta de metamielocite gigante
  - v. Megakariocite hipersegmentate

LDH crescut

Dozarea vitaminei B12 / folatilor in ser.

In deficitul de vitamina B12:

Dozarea urinara/serica de acid metilmalonic

Dozarea serica a homocisteinei.

Test Schilling

Anticorpi anticelulele parietale gastrice si anti factor intrinsec

In deficitul de folati:

Dozarea urinara de acid formiminoglutamic.

Teste ce evidentiaza caracterul hemolitic al anemiei:

- hiperbilirubinemie indirecta
- urobilinogenemie
- cresterea hemosiderinei urinare

## 3. Evolutie. Complicatii. Prognostic.

Netratata duce la exitus.

Tratamentul corect dureaza toata viata deoarece vindeca numai manifestarile carentiale si nu influenteaza tulburarea de baza a bolii.

Normalizarea valorilor hematologice se realizeaza in aproximativ 6 saptamani.

Risc de aparitie a polipozei (~6%) si cancerului gastric (7 – 12%) dupa o evolutie de cativa ani ceea ce determina necesitatea monitorizarii pacientilor toata viata.

Evolutia si prognosticul depind de natura bolii de baza si de administrarea corecta a tratamentului.

#### **4.Tratament.**

##### **Scop:**

- restabilirea eritropoezei normale prin administrarea vitaminei deficitare
- mentinerea unui nivel normal de vitamina in ser
- umplerea depozitelor
- vindecarea afectiunii cauzale

Vitamina B12 – administrare parenterala; initial doza de atac apoi doza de intretinere toata viata; dozele de atac sunt mai mari atunci cand exista manifestari neurologice.Exista diverse scheme de tratament.

Acidul folic se administreaza oral 0,015 – 0,020 mg/zi; durata administrarii este in functie de severitatea manifestarilor initiale si de persistenta factorului cauzal.

Acidul folinic se administreaza in deficitul provocat de drogurile antifolice, parenteral.

Transfuziile sanguine – indicatii limitate si numai pentru depasirea fazei critice initiale; de obicei exista o toleranta buna chiar si la cifre mici de hemoglobina.