

ANEMII

Conf.Dr. Smaranda Arghirescu

Universitatea de Medicina si Farmacie “Victor Babes” Timisoara, Romania

Definiție

- Stare patologică caracterizată prin scăderea cu mai mult de 10% sau >2 DS a concentrației de Hb pe unitatea de volum (sub valorile normale pentru vârsta și sexul respectiv) la care se asociază \pm scăderea Ht și a numărului de eritrocite (H)
- Practic:
 - Hb=unitatea funcțională a eritrocitului
 - Hb↓=anemie chiar dacă H=normal; Ht=normal

Cifrele de Hb definitorii pentru diagnosticul anemiilor la diferite etape de vârstă

	Hb (g/100ml)
Nou-născut la termen	
<48 ore	<16
2-7 zile	<14,5
2-3 luni	<11
Nou-născut prematur	
<48 ore	<14
2-7 zile	<13,5
2-3 luni	<9-10
Sugar și mica copilărie	<11
Preșcolar	<11,5
Școlar	<12
Pubertate	
-fete	<12
-băieți	<12,5
Adolescență	
-fete	<12
-băieți	<13

- **Există un echilibru între formarea hematiilor și distrucția lor**
- **Hipoxia de la nivelul țesuturilor stimulează producția de eritropoetină care stimulează producția de hematii**
- **Când scade producția de H sau crește distrucția de H apare anemia**

Clasificare etiopatogenica

I. Prin scaderea producției eritrocitare

II. Prin exces de distrucție sau pierderi eritrocitare

I. Anemii determinate de scăderea producției eritrocitare

- A. tulburare a proliferării și diferențierii celulelor stem

- a). multipotente

- anemie aplastică și hipoplastică

- b). unipotente

- boli renale cronice

- hipotiroidie

- infecții cronice

- malnutriție proteică

- **B. eritropoieză inefficientă**

a) anomalie a sintezei de ADN cu tulburarea maturării nucleare

- deficit de vitamina B 12, deficit de acid folic, deficit de tiamină

b) anomalie a maturării citoplasmatică

- deficit de sinteză a hemului prin:

- deficit de fier

 - *anemie feriprină, anemie sideroblastică

- deficit porfirinic

 - *porfirie, intoxicație cu Pb

- deficit de sinteză a globinei

 - *talasemie

c). mecanism complex:

- anemie diseritropoietică
- anemii mieloftizice (leucemie, cancer metastazat, etc)
- anemii nutriționale
- anemia din osteopetroză
- mielofibroză
- anemia din deficitul sever de vitamina D

II. Anemii determinate de excesul de distrucție sau pierderi eritrocitare

- **A. Anemii hemolitice, prin:**

- a). anomalii intrinseci

- defecțiuni de membrană , hemoglobinopatii ,
enzimopatii eritrocitare

- b). anomalii extrinseci

- imunologice , prin agresiune toxică, infecțioasă,
parazitară, prin agresiune mecanică, prin
agresiune fizică , prin hiperconsum

- **B. Anemii prin exces de pierderi (anemii posthemoragice)**

Pe baza criteriului morfologic anemiile se clasifică în:

- 1. Anemii macrocitare:
 - megaloblastice** :anemie prin deficit de vit. B12, prin deficit de acid folic
 - nemegaloblastice** :din afecțiunile hepatice, anemia din hipotiroidie
- 2. Anemii normocitare:
 - hemolitice, posthemoragică acută, cu insuficiență medulară.
- 3. Anemii microcitare:
 - anemia feriprivă, sindroamele talasemice, anemii care răspund la piridoxină.

În funcție de capacitatea de regenerare al eritroblaștilor, anemiile se clasifică în: în:

- **1. Anemii aregenerative:**

- prin stimulare medulară insuficientă

- ◆anemii din afecțiuni renale cronice

- ◆anemii din endocrinopatii

- ◆anemii din infecțiile cronice

- prin răspuns medular insuficient

- ◆anemii aplastice

- ◆anemii mielofizice

- 2. Anemii regenerative:

- cu eritropoieză eficientă

- ◆anemii hemolitice

- ◆anemia posthemoragică acută

- cu eritropoieză inefficientă

- ◆sindroame talasemice

- ◆anemii prin deficit de vit. B12 și acid folic

Simptomatologie

- Paloarea (palme, plante, pavilion ureche) + mucoase (conjunctive, pat unghial)
- Uneori există anemie fără paloare
- Există paloare fără anemie (mixedem, SN, GNA, colaps, lipotimie, sincopă etc.)

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale anemiei depind de: severitatea anemiei, rapiditatea instalării anemiei, etiologia anemiei

Manifestări generale

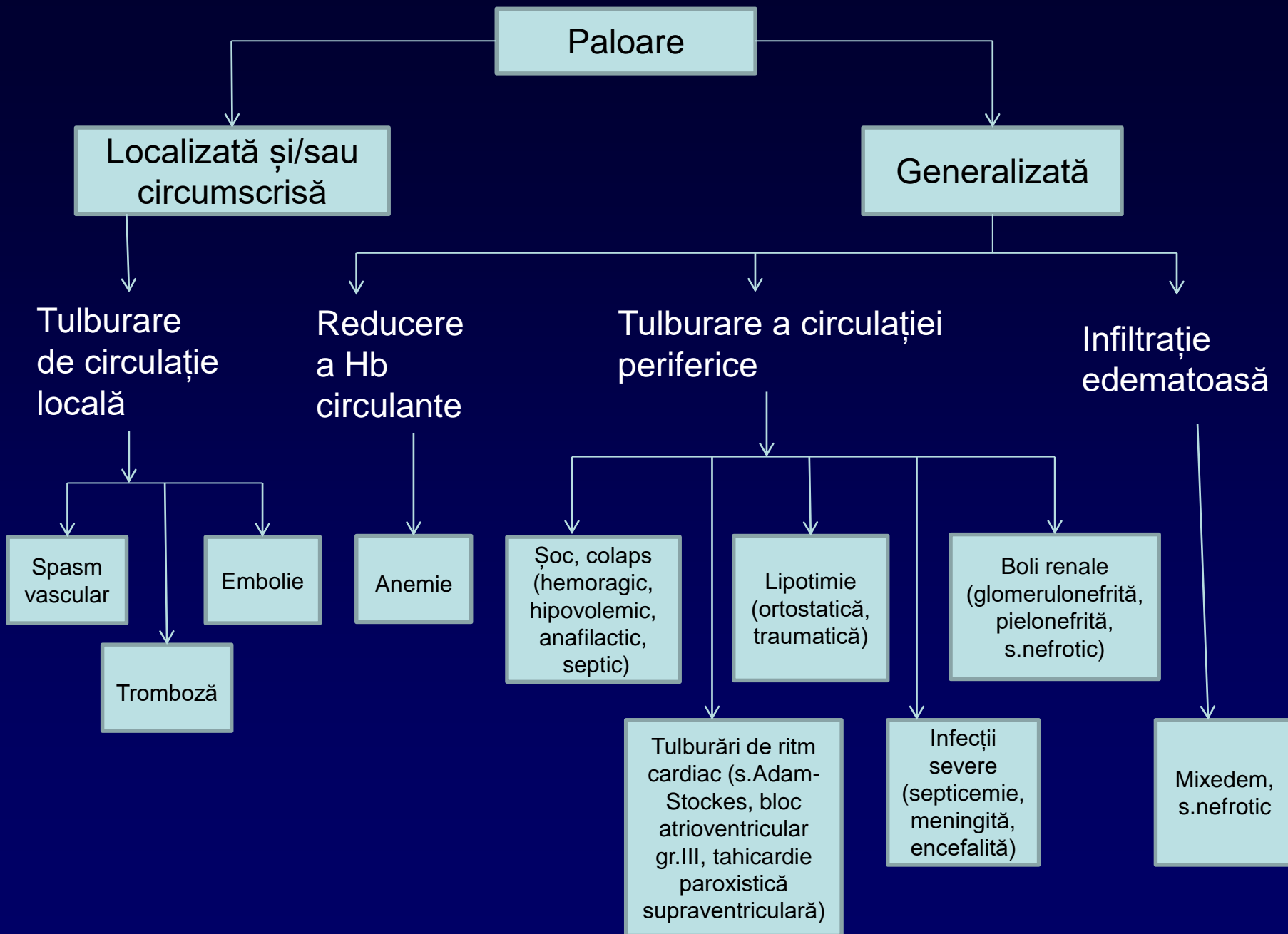
- paloare mucocutanată
- fatigabilitate
- cefalee, tahicardie, polipnee, crampe musculare de efort
- dificultate de concentrare
- amețeli
- insomnie

Manifestări specifice în funcție de etiologie

- dureri în hipocondrul stâng, splenomegalie, icter, urini maronii - hemoliză extravasculară
- icter, dureri lombare, urini roșii limpezi, semne de IRA – hemoliză intravasculară
- pică, koilonchie (“spoon nails”), ragade peribucale, diasfagie, sindrom de “nelinișie a picioarelor” – anemie prin deficit de fier

Manifestări clinice în anemia severă/rapid instalată

- tegumente reci, hipotensiune arterială (hemoragie acută)
- dispnee cu polipnee
- palpitații, dureri precordiale, tahicardie marcată, sufluri cardiace, șoc precordial puternic, puls puternic, insuficiență cardiacă
- alterarea acută a statusului mental



Symptoms of Anemia

Red = In severe anemia

Eyes

- Yellowing

Skin

- Paleness
- Coldness
- Yellowing

Respiratory

- Shortness of breath

Muscular

- Weakness

Intestinal

- Changed stool color

Central

- Fatigue
- Dizziness
- Fainting

Blood vessels

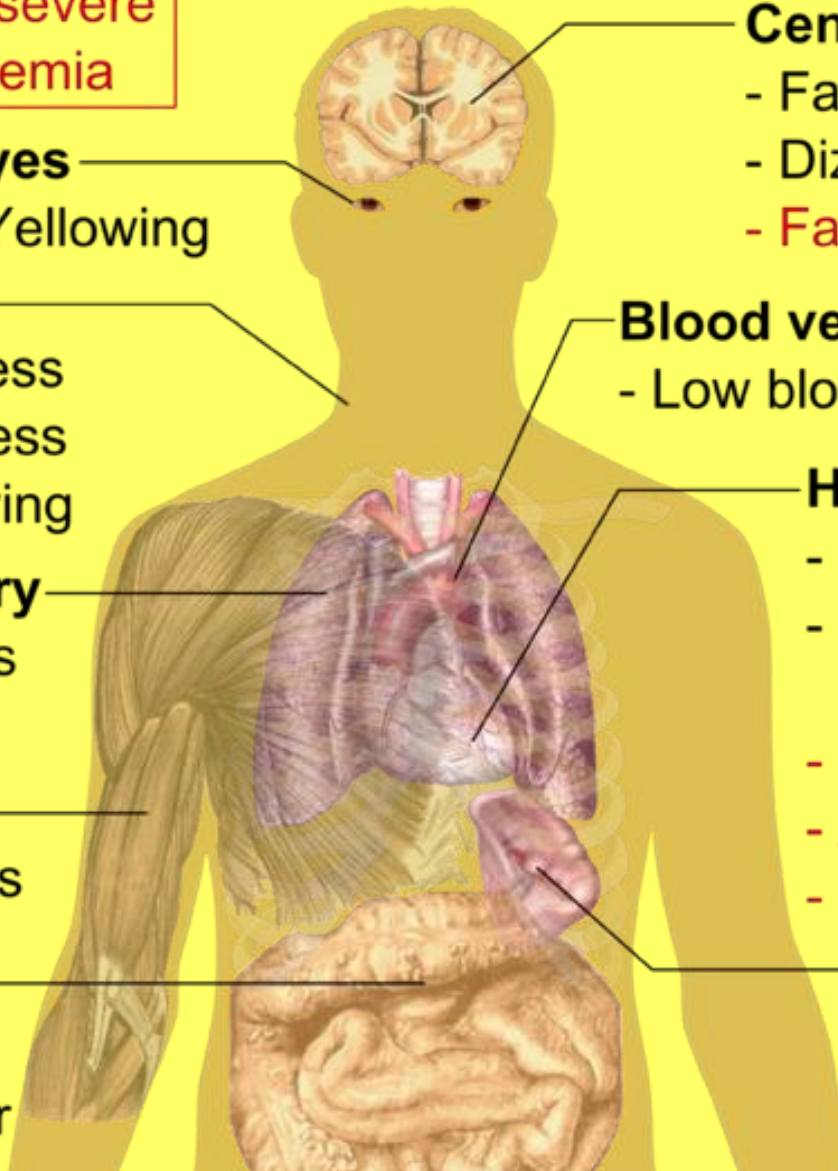
- Low blood pressure

Heart

- Palpitations
- Rapid heart rate
- Chest pain
- Angina
- Heart attack

Spleen

- Enlargement



Diagnosticul anemiilor

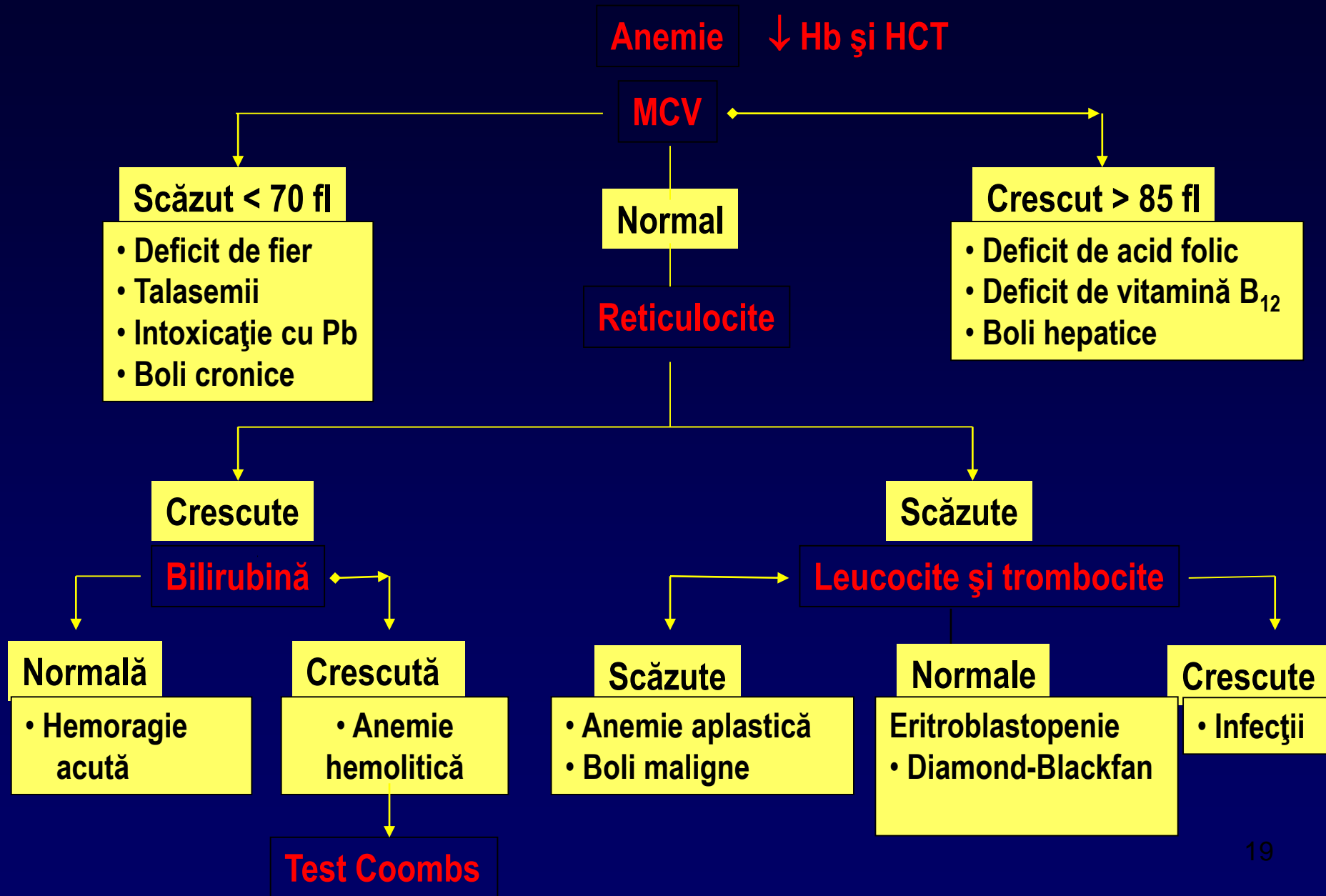
I.Etapa clinică

- anamneza (cazuri similare în familie, consum de carne, ou, episoade de icter, prematuritate, genelaritate, episoade diareice trenante)
- Paloare „ca hârtia” →anemie feriprivă sau posthemoragică
- Tenta icterică + febră + splenomegalie →anemie hemolitică
- Paloare + sd.purpuric și infecțios →anemie aplastică

II. Etapa de confirmare diagnostică

- Hb, H, Ht
- Indici eritrocitari (VEM, HEM, CHEM)
- Frotiu de sânge periferic
- Cauze: sideremie, CLF, CTF, Bi (directă și indirectă), Coombs și proba terapeutică

Algoritm de diagnostic al anemiilor pe baza MCV și numărului de reticulocite



- **Examinarea măduvei osoase hematogene:**

- indicații: anemii refractare, bi/pancitopenie (suspiciune de aplazie medulară) suspiciune de leucemie
- colorație Pearls pentru Fe: depozitele medulare de fier, numărul și aspectul sideroblaștilor
- seria eritroidă: normoblastică (deficit de fier); megaloblastică (deficit de vitamină B12), sideroblastică (sideroblaști inelari - anemia sideroblastică)

- **Investigații specifice**

- **suspiciune de deficit de fier:** MCV ↓, MCH ↓, RDW ↑: feritina serică, protoporfirina eritrocitară liberă (PEL), Fe medular, hemoragii oculte în scaun, etc.
- **suspiciune de hemoliză:**
 - **evidențierea distrucției eritrocitare:** frotiu SP, bilirubina indirectă, urobilinogen urinar, hemoglobinurie, haptoglobina serică
 - **evidențierea regenerării medulare eritroeritroide:** reticulocite, frotiu SP, radiografie craniu
 - anomalii corpusculare: membranare – frotiu SP, fragilitate osmotică, autohemoliză; hemoglobinopatii – test de sicklizare, ELFO Hb, HbF; deficite enzimatică – dozarea enzimelor eritrocitare
 - anemii hemolitice imunologice: grup sanguin și Rh la mamă și NN, test Coombs global și cu seruri specifice, Ac anti *M.pneumoniae*

Principii de tratament

- Dacă nu e urgență, nu se începe tratament până la găsirea diagnosticului
- În urgențe (anemia posthemoragică, anemia hemolitică) investigațiile se fac după ce starea de gravitate a trecut (1 săptămână)
- Tratamentul etiologic este indicat:
 - fier în anemia feriprivă
 - B12 + acid folic în anemia megaloblastică
- Tratament patogenetic se indică dacă nu avem tratament etiologic (corticoterapie/ imunosupresoare în anemiile hemolitice imunologice; androgenoterapie + transplant medular în anemiile aplastice)

Anemia feriprivă

- Face parte din anemiile carentiale sau nutriționale care au ca forme clinice:
 - anemia feriprivă
 - anemia megaloblastică (deficit de acid folic + B12)
 - anemia din carența proteică (marasm, Kvasiorkor)
 - anemia din deficit de vitamină C
 - anemia din deficit de vitamină E
 - anemia din deficit de vitamină B6
 - anemia din deficit de Cu, Co, Zn

Definiție

- **Anemia caracterizată de:**
 - hipocromie (CHEM $<30\%$, HEM $<25\mu\text{g}$)
 - hiposideremie (Fe seric $<60\mu\text{g}/100\text{ml}$)
 - sideropenie (Fe medular absent sau \downarrow)
- ◆ **reprezintă 80-90% din anemiile carentiale**
- ◆ **cea mai frecventă la sugar și copil**

Etio patogenie

- **Copilăria se caracterizează prin:**
 - necesar crescut de Fe
 - aport scăzut de Fe (alimente lactate)
 - laptele de vacă are jumătate din conținutul de Fe al laptelui de mamă
 - absorbția Fe din lapte ♀ = 49%
vacă = 10%
 - necesarul de Fe = 0,3-1mg/kg/zi

Cauzele carenței de Fier

1.Epuizare rapidă a unor rezerve cantitativ reduse:

- prematuritate
- gemelaritate
- carență de fier maternă
- transfuzie feto-maternă
- transfuzie feto-fetală
- melenă intrauterină

2.Aport redus (regim lactat sau lacto-făinos prelungit, diversificare incorectă, refuzul proteinelor animale în alimentație)

3. Pierdere crescută prin:

- hemoragie cronică (hernie hiatală, polipoză digestivă, parazitoză intestinală, menstre abundente, diverticul Meckel, ulcer gastro-duodenal, duplicații intestinale, epistaxis)
- hemosiderinurie
- pierdere intestinală selectivă de fier –sd. Hoard
- exudație proteică: gastroenteropatie exudativă, sd. nefrotic, diateză exudativă, arsuri
- recoltări excesive

4.Tulburare de absorbție și digestie

-globală

♦aclorhidrie, gastrită atrofică, celiakie, mucoviscidoză, parazitoze intestinale, intoleranță la dizaharide, alte cauze de boli diareice

-selectivă

♦boala Riley

5.Necesar crescut

-prematuritate

-dismaturitate

-gemelaritate

-pubertate

-malformație cardiacă cianogenă

Tablou clinic

- Semne de anemie (paloare, fatigabilitate, apetit capricios, palpitații, dispnee)
 - apar la câteva luni latență
 - 10-15% din cazuri splenomegalie ușoară
 - semne de deficit de Fe (tulburări de creștere, trofice, tulburări digestive, tulburări neuropsihice, pseudomiopatie)
 - anomalii imune (frecvența ↑ a infecțiilor)

Explorări

- HL cu ↓Hb; H= N; hipocromie
- Microcitoză, anulocite – în „semn de țintă”
- Medulograma:
 - Fe medular ↓ sau absent
 - hiperplazie eritroblastică
 - sideroblaști <10%
 - colorație pentru Fe= fidelă
- Biochimie
 - sideremie ↓, CLF, CTF ↑
 - saturația transferinei <16%
 - ferritina <10ng/ml (N= 30-140)

Forme clinice

Există 3 grade de severitate

Investigații	Carență prelatentă	Carență latentă	Carență manifestă
Rezerve de fier	Absente	Absente	Absente
Fier seric	Normal	Scăzut	Scăzut
Capacitate totală de fixare a Fe	Normală	Crescută	Crescută
Coeficient de saturare a transferinei	Normal	Scăzut	Scăzut
Raport concentrație hemoglobină/ nr.hematii	Normal	Normal	Scăzut
Protoporfirina eritocitară	Crescută	Crescută	Crescută
Feritina serică	Scăzută	Scăzută	Scăzută

Diagnostic pozitiv

- Microcitoza (VEM <70-80fl)
- Hipocromie (HEM <27fl; CHEM <30%)
- Fe seric < 50g/100ml
- Proba terapeutică (Fe per os: 3mg/kg) → la 7 zile criza reticulocitară, apoi crește Hb și Ht

Diagnostic diferențial

- Se face cu:
 - anemia intrainfecțioasă
 - sindrom talasemic
 - anemia sideroblastică congenitală dobândită (cancer, ARJ, intoxicație cu Pb, alcool)

Criterii de diagnostic diferențial al anemiilor hipocrome

Tip de anemie	Fier seric	Capacitate totală de fixare a Fe	Rezerve medulare de Fe	Sideroblaști medulari
Anemie feriprivă	Scăzut	Crescut	Absent	Absenți
Talasemie	Normal/ crescut	Normală	Normal/ crescut	Normali/ crescuți
Anemia bolilor inflamatorii cronice, boli maligne, colagenoze	Scăzut	Scăzută	Crescute	Scăzuți
Anemie sideroblastică congenitală	Crescut	Scăzută	Crescute	Crescuți (aspect inelar)
Stările sideroacrestice/ idiopatice și secundare -intoxicația cu Pb -secundară medicației anti TBC -boli de colagen -boli onco-hematologice	Crescut	Scăzută	Crescute	Crescute

Tratament

- **1.Profilactic**

- prenatal

- ◆alimentație, Fe la gravide anemice

- intranatal ◆nu cezariana

- ◆ligatură tardivă a cordonului ombilical (când încetează pulsațiile)

- postnatal

- ◆alimentație naturală, diversificare când?

- ◆medicamente la cei cu carență severă

2.Curativ

- a).etiologic (regimul alimentar, rezolvarea sângerărilor sau a bolilor digestive)
- tratament cu Fe oral 4-6mg/kg/zi (max. 180mg/zi) în 3 doze + vitamina C → 2-4 săptămâni → 6 săptămâni (între mese)
- calea i.m. este de excepție (2-3 injecții/ săptămână)
- ◆doza Fe total= $(Hbi-Hba)/100 \times \text{vol. s\ange} \times 3,5 \times 1,5/ \text{vol.s\ange}$ -80ml/kg
sau deficit Hb x G x 4
- venofer pev 3mg/kg/zi -1-3 administrari/sapt
- transfuzia la Hb <4g% cu MER în doză de 20ml/kg/zi

Anemii megaloblastice

Cauze

-deficit de B12 și mai frecvent acid folic

Necesarul de vit.B12 în copilărie
(1,5μ/1000 calorii)

Vârsta	Ug/zi
0-12 luni	0,3
1-3 ani	0,9
4-9 ani	1,5
10-14 ani	2

Necesarul de acid folic în copilărie

Vârsta	Ug/zi
0-6 luni	40-50
7-12 luni	120
1-12 ani	200
pubertate	400

Etiologie

- **Deficitul de vitamina B12, excepțional de rar în copilărie, este determinat de:**
 - aport deficitar –foarte rar**
 - defect de absorbție**
 - defect congenital (boala Imerslung, boala Colle)**
 - deficit de factor intrinsec**
 - competiție: botriocefaloză**
 - boli digestive (stricturi, diverticul, ansa oarbă)**
 - tulburare de transport (boala Horrigan)**

Deficitul de acid folic

- incidență crescută la prematuri, dismaturi și gemeni, la care necesarul în acest factor este mărit. El este condiționat de:
 - carența acid folic (lapte de capră) sau lipsa de activare a acidului folic prin hipovitaminoza C (anemia pernicioziformă a sugarului alimentat exclusiv cu preparate de lapte praf sterilizate)
 - defect de absorbție (sindroame diareice trenante)
 - inactivare a acidului folic (citostatice, antifolice, anticonvulsivante, antimalarice de sinteză)
 - necesar crescut (hemoliză, patologie malignă)
 - cauză dismetabolică: aciduria orotică, sd.Lesch-Nyhan)

Tablou clinic

- Paloare gălbuie
- Spasticitate + tulburări de reflectivitate
- Tulburări sfincteriene și mentale

Diagnostic

- În **deficitul de vitamina B12** sunt prezente ca manifestări specifice:
 - concentrație serică de vitamina B12 scăzută, sub 120pg/ml (normal: 160-1200pg/ml)
 - excreție crescută de acid metilmalonic urinar (normal 1-7mg/zi)
 - testul Schilling indică o excreție sub 7-8% a Co60 sau Co57 (normal: peste 10-30%)
 - răspuns reticulocitar după administrarea timp de 7-10 zile de doze fiziologice de vitamină B12 (0,1-0,3 ug/zi)

- **Deficitul de acid folic** se caracterizează prin:
 - scăderea acidului folic seric sub 3 ug/ml (normal: 3-11 ug/ml)
 - scăderea folatului sangvin total sub 50 ng/ml (normal: 50-150 ng/ml sânge)
 - creșterea excreției de acid formiminoglutamic (FIGLU) peste 17 mg/100ml
 - proba terapeutică cu doze fiziologice de acid folic de 0,05-0,1 mg/zi i.m. sau 0,125 mg/zi p.o. determină criză reticulocitară

Tratament

- **Tratamentul se efectuează:**
 - deficit de vitamină B12, B12 100 ug/zi până la obținerea crizei reticulocitare (aprox. 1 săptămână) apoi 100 ug de 2 ori pe săptămână până la normalizarea tabloului hematologic (aprox. 1 lună), apoi 100 ug lunar pe toată durata persistenței cauzei, uneori pe perioada întregii vieți
 - în anemiile prin deficit de acid folic cu: acid folic în doză inițială de 10-15 mg/zi p.o. până la corectarea anemiei, apoi în doză de 1-5 mg/zi p.o. până la refacerea rezervelor și înlăturarea cauzei

Anemiile aplastice și hipoplastice

- Stări patologice caracterizate prin insuficiență medulară cantitativă → citopenie aregenerativă

Etiologie

1.Factori chimici

- medicamente (cloramfenicol, fenilbutazona, carbamazepin, citostatice, săruri de aur)
- toxice (benzen, insecticide)

2.Factori fizici –radiații ionizante

3.Factori infecțioși (VHC, VHB, EBV, HIV, rubeolic, rujeolic, brucella, microbacterii atipice)

4.Factori imunologici (LES, deficite imune)

5.Leucemie, limfom

6.Sd. Congenitale/ ereditare (diskeratoza congenitală)

7.Factori necunoscuți

Clinic

Debut insidios, astenie, paloare

- **AA** → anemie; L ↓↓, Tr ↓↓ (paloare, infecții, purpură simplă ± hemoragii)
- **AH** → doar semnele de anemie

Diagnostic

- HL → pancitopenie
- Medulograma: celularitate redusă, predomină limfo-plasmo-monocite + Fe excesiv dar fără celule patologice

Criterii de severitate

- **HL**

- granulocite $<0,5 \times 10^9/l$

- Tr $<20 \times 10^9/l$

- Ret corectate $<1\%$

- **măduvă**: hipocelularitate severă sau moderată dar cu mai puțin de 30% celule hematopoietice

Diagnostic pozitiv

- 2 criterii din sânge periferic sau 1 criteriu medular

Forme clinice

- **Din grupa AH fac parte:**

- anemia Blackfan-Diamond
- anemia hipoplastică asociată cu timom
- eritroblastopenia tranzitorie acută Owen (din hemolizele cronice) și Gasser (postinfecțioasă).

- **Din grupa AA amintim:**

- AA –Fanconi
- AA Estren-Dameshek
- AA din diskertoza congenitală
- AA toxică
- hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- AA idiopatică, cu o pondere de 50-90% din totalul anemiilor aplastice

Tratament

Internare obligatorie

1.Substitutiv (MER; CUT)

2.Corticoterapie: Prednison 2mg/kg/zi (1-3 săptăm.) apoi doză de întreținere (luni –ani) sau Puls-terapie Metilprednisolon 30-100mg/kg/zi timp de 3 zile

3.Androgenoterapia (A.Fanconi)

-oximetolone 3-6 mg/kg/zi oral

-testosteron enantat 10-20mg/kg/săpt. i.m.

-metiltestosteron 1-2mg/kg/zi oral

**4.Splenectomy pentru formele cu
hipersplenism**

**5.Tratamentul imunosupresor (ALG sau
ATG) 10-20 ng/kg \pm Ciclosporină 10mg/kg
-imunoglobulină i.v. 2g/kg urmată de
0,5g/kg bilunar \rightarrow total 6 luni**

6.GM-CSF; IL3

7.Transplant allogen

Anemiile hemolitice

- **Definiție**

Anemii normocrome, normocitare generate de scurtarea duratei de viață a eritrocitelor sub 18-20 zile

- **Clinic**

- paloare / icter, hepatosplenomegalie
- scaune și urini hipercrome

Anemiile hemolitice

- **Paraclinic**

- Hb ↓, H ↓, Ret ↑↑

- Bi I ↑

- măduvă cu hiperplazie eritroblastică

- **Clasificare**

- 1.AH congenitale

- 2.AH dobândite

AH congenitale

(cauză intraeritocitară)

- **Microsferocitoza**

- boală familială congenitală
- anemie + spleno + icter
- retard staturoponderal /litiază biliară
- microsferocite (frotiu), fragilitate osmotică ↑
- autohemoliză ↑
- tratament: splenectomie

AH congenitale (cauză intraeritocitară)

- **Thalasemia majoră**

- boală autosomal recesivă; defect de sinteză lanț beta al Hb –deficit Hb A1
- subicter + hepatospleno + anemie precoce
- rezistență osmotică ↑
- Hb F ↑ (20-90%) / Hb A1 ↓

AH congenitale (cauză intraeritocitară)

- **Thalasemia majoră –tratament**

- transfuzie MER 2-3 U /4-6 săpt.astfel încât
Hb \geq 10g%
- Chelator de Fe (desferioxamină) –se
începe după 10-15 U sânge
- transplant medular allogeneic

AH congenitale (cauză intraeritocitară)

- **Deficit de G –6 PD**

- boală autosomal recesivă legată de cromozomul sexual
- pusee hemolitice declanșate de droguri oxidante (sulfamide, antipiretice), alimente, infecții
- test Brewer, Sass + dozare G-6PD
- evoluție favorabilă (evită factori declanșatori)

AH dobândite

(cauze extraeritrocitare)

- majoritatea au mecanism imunologic
- clinic: paloare ± icter, urini hipercrome
- hepatospleno-facultativ
- markerul imunologic: test Coombs și/ sau aglutinine și hemolizine eritrocitare la cald/rece
- Hb ↓, H ↓, Ret 60%, L ↑, Tr ↑, Bi I ↑
- fragilitate osmotică, autohemoliză –N
- măduvă cu hiperplazie eritroblastică

AH dobândite

(cauze extraeritrocitare)

- **Forme clinice copil**

1. Boala hemolitică a N-N

-anticorpi materni activi împotriva eritrocitelor N-N

-apare în sistemul AB0, Rh, și rar în Kell

2. AH acută Lederer Brill

3. Sd. Evans (AH + trombocitopenie autoimună)

4. Hb –uria paroxistică la rece

5. Boala aglutininelor reci

AH dobândite

(cauze extraeritrocitare)

- **Tratament**

- exsangvinotransfuzia (AH N-N) la Bi I >15-18mg%
- corticoterapia –prednison 2-4mg/kg/zi
- imunoglobulina i.v. 400-800mg/kg/doză
- danazol 6-10mg/kg/zi
- imunosupresie (ciclosporină, ciclofosamidă, vincristin)
- plasmafereza