

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU

Ion CORCIMARU

# HEMATOLOGIE



Chișinău • 2007

616.15  
C41

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU

Ion CORCIMARU

# HEMATOLOGIE



667140

UNIVERSITATEA DE STAT  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU"  
BIBLIOTECA

se

Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2007

CZU: 616.155.194 (075.8)

C 71

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF *Nicolae Testemițanu*,  
proces-verbal nr. 4 din 20.04.06

**Referenți:**

*Grigore Bivol* – dr. în medicină, profesor universitar

*Maria Robu* – dr. în medicină, conferențiar universitar

**Redactor:** *Lidia Serghienco-Ciobanu*

**Machetare computerizată:** *Svetlana Cersac*

**Coperta:** *Veaceslav Popovschi*

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

**Corcimaru, Ion**

**Hematologie / Ion Corcimaru;** Ministerul Sănătății al Republicii Moldova,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. – Ch.:  
CEP *Medicina*, 2007. – 388 p.

Bibliogr. p. 383-388 (109 tit.)

ISBN 978-9975-907-99-6

Tiraj: 500 ex.

616.155.194 (075.8)

© CEP *Medicina*, 2007

© Ion Corcimaru, 2007

ISBN 978-9975-907-99-6

## CUPRINS

Referat.....	6
Hematopoieza .....	7
Examinarea pacientului cu afecțiune hematologică .....	11
<b>Capitolul I. Anemiile</b> .....	21
Clasificarea anemiilor.....	22
<b>Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor</b> .....	28
Anemiile fierodeficitare.....	28
Anemiile sideroacrestice .....	49
Anemia fierodeficitară la gravide .....	51
Anemia fierodeficitară la copii .....	60
Anemiile megaloblastice .....	73
Anemia B <sub>12</sub> -deficitară .....	73
Anemia prin deficit de acid folic .....	87
Anemiile megaloblastice la copii .....	90
Anemia aplastică .....	92
Anemia aplastică congenitală Fanconi .....	99
Anemia hipoplastică Blackfan-Diamond .....	100
Anemia metaplastică .....	100
Anemii din bolile cronice .....	101
Anemia renală.....	103
Diagnosticul diferențial al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor.....	105
<b>Anemiile hemolitice</b> .....	108
Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitare (membranopatiile) .....	115
Anemia hemolitică ereditară microsferocitară .....	115
Anemia hemolitică ereditară ovalocitară.....	118
Stomatocitoza ereditară .....	119

Acantocitoza ereditară.....	119
Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitelor (fermentopatiile, enzimopatiile).....	120
Anemia hemolitică ereditară ca rezultat al deficitului enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza în eritrocite.....	121
Hemoglobinopatiile.....	123
Talasemia.....	123
β- talasemia.....	124
α- talasemia.....	127
Drepanocitoza ereditară.....	128
Anemiile hemolitice dobândite.....	131
Anemiile hemolitice autoimune.....	131
Anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la rece.....	134
Hemoglobinuria paroxistică a frigore.....	135
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă (maladia Marchiafava-Micheli).....	136
Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice.....	139
Anemii prin mecanism multiplu.....	146
<b>Capitolul II. Hemoblastozele.....</b>	<b>149</b>
Leucemiile acute.....	155
• Leucemia granulocitară cronică.....	178
• Mielofibroza idiopatică.....	190
Trombocitemia esențială.....	194
Eritromieloza cronică.....	196
Leucemia monocitară cronică.....	197
• Eritremia.....	199
Leucemia limfocitară cronică.....	208
Leucemia cu tricholeucocite.....	218
Hemoblastozele paraproteinemice.....	223

Mielomul multiplu.....	223
Macroglobulinemia Waldenstrom .....	236
Limfoamele maligne.....	239
Limfomul Hodgkin.....	240
Limfoamele nehodgkiniene .....	252
<b>Capitolul III. Histiocitozele .....</b>	<b>279</b>
Histiocitozele X.....	281
Tumorile din histiocite lipsite de granulele Birbeck .....	283
Histiocitoza malignă.....	283
Sarcomul histiocitar.....	285
Histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă.....	286
Diagnosticul limfadenopatiilor.....	287
Diagnosticul splenomegaliilor.....	299
<b>Capitolul IV. Diatezele hemoragice .....</b>	<b>317</b>
Trombocitopenii .....	338
Trombocitopenia autoimună.....	339
Trombocitopenia izoimună.....	342
Trombocitopenia heteroimună.....	343
Trombocitopenia transimună.....	343
Telangiectazia hemoragică ereditară .....	343
Hemofilia.....	345
Boala von Willebrand.....	353
Sindromul de coagulare intravasculară diseminată a sângelui.....	358
<b>Bibliografie selectivă .....</b>	<b>383</b>

## REFERAT

Manualul "Hematologie" este alcătuit în conformitate cu programa de instruire universitară în hematologie a studenților la specialitatea "medicină generală". Toate patologiiile sistemului hematopoietic sunt expuse într-o modalitate unificată cu elucidarea etiologiei, patogeniei, tabloului clinic, investigațiilor de laborator, diagnosticului pozitiv și diferențial, profilaxiei și tratamentului.

Spre deosebire de cursul de prelegeri "Hematologie clinică", editat în anul 2001, conținutul acestei lucrări a fost completat cu unele forme nosologice comparativ frecvent întâlnite în practica medicală. În manual au fost, de asemenea, reflectate metodele noi de tratament și de diagnostic apărute în ultimii ani. În scopul informării studenților cu direcțiile moderne de dezvoltare a hematologiei, îndeosebi în domeniul leucemiilor și limfoamelor maligne, în capitolul respectiv au fost incluse modificările specifice cromozomiale și imunologice, conform cărora se stabilește nivelul de dezvoltare a celulei în care s-a produs mutația și fenotipul imunologic ce ajută la identificarea mai exactă a variantelor patologiiilor menționate și la elaborarea programelor diferențiate de tratament.

Manualul va fi util și pentru rezidenții de la diverse specializări din cadrul "Medicinii generale".

## HEMATOPOIEZA

Procesul de formare a celulelor sangvine (hematopoieza) are loc în măduva osoasă, unde se află celule stem pluripotente hemopoietice, care permanent se completează și se diferențiază până la celule sangvine mature. În măduva osoasă are loc proliferarea și maturarea elementelor mielopoiezei și dezvoltarea limfocitelor B în stadiile inițiale. Diferențierea lor până la celule mature decurge în splină, ganglionii limfatici, țesutul limfoid al tractului gastrointestinal, numite organe hemopoietice periferice. Limfocitele T se dezvoltă tot în măduva oaselor, dar se maturizează în timus.

Măduva osoasă, ca organ central al hematopoiezei, se formează începând cu săptămâna a 16-a embrionară. În primele 3-5 săptămâni ale embrionului apar elemente de hematopoieză în sacul vitelin, unde din celulele mezenchimale se formează vase sangvine și eritroblaști primitivi. Ulterior, în săptămâna a 6-a, insulițe de hematopoieză apar în ficat, iar în săptămâna a 12-a – și în splină. Țesutul hematopoietic în această perioadă este prezentat preponderent de elementele eritroide cu caracter megaloblastoid și de limfocitele T.

Hematopoieza în ficat se păstrează pe parcursul întregii perioade embrionare, iar în splină ea se termină în săptămâna a 24-a. Celulele hematopoietice în stadiile inițiale de diferențiere migrează din ficat și se acumulează în măduva osoasă, care începe a se forma din săptămâna a 16-a embrionară. În măduva oaselor în această perioadă predomină celulele granulocitare.

De menționat, că o parte din celulele hematopoietice progenitoare se diseminează și rămân în sistemul reticuloendotelial al diferitor organe, păstrându-și capacitatea de proliferare și formare a focarelor extramedulare de hemopoieză pe parcursul întregii vieți.

În măduva oaselor în perioada postnatală deosebim toate liniile de celule hematopoietice în diferite stadii de diferențiere și celule stromale, care formează micromediul hematopoiezei. Celulele stromale sunt prezentate de celule endoteliale, adventițiale, adipocite, fibroblaști, osteoblaști. Micromediul hematopoietic mai include produsele activității acestor celule cum ar fi fibronectina, hemolectina, colagenul, trombospondina și altele. Aceste substanțe constituie matricea extracelulară și contribuie la fixarea celulelor hematopoietice de elementele barierei osteomedulare pe un timp suficient pentru maturarea lor definitivă.

Micromediul hematopoietic îndeplinește un șir de funcții importante: inducetează proliferarea și diferențierea celulelor stem pluripotente, transmite informația despre necesitățile organismului la periferie, produce diferiți factori de creștere care stimulează hematopoieza.

Utilizând diferite metode moderne de investigare (citogenetice, imunologice, cultura țesutului hematopoietic *in vitro* etc.), a fost confirmată concepția



unitară a lui A.A.Максимов (1910) despre formarea celulelor sangvine dintr-o singură celulă, numită celula stem pluripotentă (CSP) care provine din celulele mezenchimale embrionare (*fig. 1*).

În sângele periferic al adultului se găsește un număr mic, dar constant, de CSP. Aceste celule morfologic corespund structurii celulelor limfoide. Dimensiunile celulelor stem variază de la celule cu diametrul unui limfocit mic până la celule cu diametrul celulelor blastice. Din analiza ciclului celular rezultă că cele mici sunt celule în repaus, iar cele mai mari sintetizează activ ADN, ARN și proteinele necesare diviziunii și diferențierii.

CSP nu pot fi recunoscute morfologic, deoarece numărul lor este foarte mic, având și o morfologie necaracteristică, însă ele pot fi identificate prin prezența pe suprafața lor a markerului CD34. Pe lângă markerul CD34, prezent atât pe CSP, cât și pe celulele progenitoare timpurii (CFC-GEMM), pentru identificarea celulelor din acest compartiment este util markerul CD38, pozitiv doar la celulele progenitoare și negativ la CSP. De asemenea, un marker ca RIB-19 devine pozitiv numai la celulele progenitoare tardive (CFC-G, CFC-EB etc.).

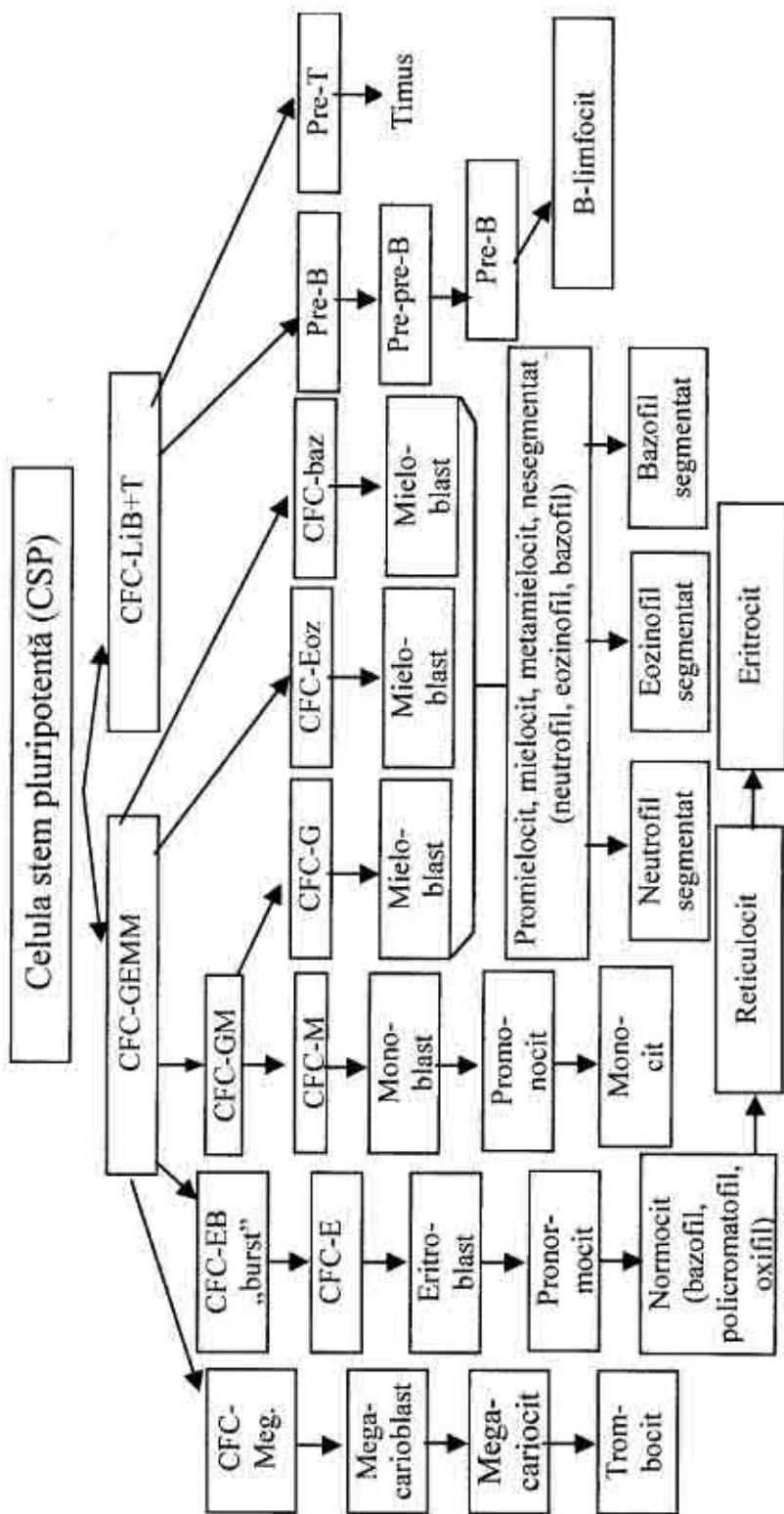
Proliferarea și diferențierea celulelor stem, după cum a fost menționat, este inductată de micromediul hematopoietic și de un șir de factori de creștere, produși de celulele stromale.

Sunt bine studiate consecutivitatea și etapele de diferențiere a celulei stem până la celulele mature aflate în circulația sangvină (vezi *schema hematopoiezei, fig. 1*). Pe figura 1 se vede că celula stem pluripotentă se diferențiază spre celule progenitoare de linie. Din ea se formează linia de celule progenitoare mieloide și linia de celule progenitoare limfoide.

Celulele mieloide proliferază și se diferențiază până la celule mature în măduva oaselor, de unde pleacă în sângele periferic.

Celula progenitoare pentru rândul mieloid se numește CFC-GEMM (celulă formatoare de colonii granulocitare, eritrocitare, monocitare, megacariocitare), deoarece ea formează colonii mixte ce constau din toate felurile de celule mieloide. Ele expresează antigenul CD 33. La următoarea etapă de diferențiere din aceste celule se formează celule bi- sau unipotente. La ele se referă celulele precursorare granulocitare (CFC-GM), celulele formatoare de colonii eritroide "burst" precursorare (CFC-EB) și megacariocitare (celulele formatoare de colonii megacariocitare – CFC-Meg). Pe CFC-GM apare antigenul celulelor mieloide mai mature CD 13. Ulterior se formează celule precursorare granulocitare (CFC-G) și monocitare (CFC-M). Pe membrana acestor celule apar macromolecule noi CD 15.

Din celulele formatoare de colonii granulocitare (CFC-G) ia naștere mieloblastul, iar din celulele formatoare de colonii monocitare (CFC-M) se dezvoltă monoblastul.



**Fig. 1.** CSP – celula stem pluripotentă; CFC-GEMM – celula formatoare de colonii mioeloide; CFC-LiB+T – celula formatoare de colonii limfoide; CFC-GM – celula formatoare de colonii granulocitare-monocitare; CFC-M – celula formatoare de colonii monocitare; CFC-G – celula formatoare de colonii granulocitare; CFC-EB – celula formatoare de colonii eritroide „burst”; CFC-E – celula formatoare de colonii eritroide; CFC-Meg – celula formatoare de colonii megacariocitare.

(Modificat după M.A. Френкель: Клиническая онкогематология, 2001, sub redacția M.A. Волкова).

Mieloblastul, trecând consecutiv prin stadiile de promielocit, mielocit și metamielocit, formează granulocite nesegmentate și segmentate. Din monoblast prin stadiul de promonocit se dezvoltă monocitele.

Din celula progenitoare multipotentă mieloidă apare și celula progenitoare unipotentă formatoare de colonii eritroide "burst" (CFC-EB). În urma diviziunilor acestor celule se produc celule pro-genitoare mai evoluat, numite celule formatoare de colonii eritroide (CFC-E). Această transformare a celulelor mie-loide este stimulată de IL-3 și de factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare (FSC-GM), iar diferențierea CFC-E este stimulată de eritropoietină. După această stimulare CFC-E devine eritroblast, care prin diferite stadii de maturare (pronormocit, normocit bazofil, normocit policromatofil, normocit oxifil, reticulocit) dă naștere eritrocitelor. Denumirea celulelor eritroide la diferite etape de maturare corespunde nomenclaturii unificate a eritrocariocitelor inclusă în schema hematopoiezei propusă de И.Л.Чертков și А.И.Воробьев (1973).

Celula formatoare de colonii megacariocitare (CFC-Meg) se transformă în megacarioblast, ultimul în promegacariocit și apoi în megacariocit, din care se formează trombocitele.

Celula limfoidă inițială se diferențiază în cele două serii limfoide – CFC-LiB și CFC-LiT. Celulele progenitoare ale liniei B au unele etape de dezvoltare în măduva oaselor, ulterior prin circulația sangvină nimeresc în ganglionii limfatici, splină și țesutul limfoid al tractului digestiv, unde se diferențiază până la limfocite mature. Celulele progenitoare ale limfocitelor T migrează în timus, unde are loc diferențierea antigendependentă, iar ulterior nimeresc în zonele timusdependente ale organelor periferice ale sistemului imun.

În populația de limfocite se distinge o celulă specială mare granulară (large granular lymphocyte), care ar avea funcția de celulă NK (natural killer), de ucigaș natural, importantă pentru apărarea imună anticanceroasă.

Din limfocitele B se dezvoltă celulele plasmocitare, trecând prin stadiile de plasmoblast, proplasmocit și plasmocit.

Inducerea diferențierii tuturor celulelor progenitoare se realizează prin acțiunea factorilor de creștere specifici pentru fiecare linie de celule. Acești factori au denumirea de factori stimulatori de colonii (FSC) și de interleukine (IL). Majoritatea dintre ei se formează de către celulele stromale și celulele hemopoietice (fibroblaști, celule endoteliale, T-limfocite, monocite-macrofage), cu excepția eritropoietinei și trombocitopoietinei, secretate de anumite celule renale. Factorii de creștere acționează asupra celulelor progenitoare prin receptori speciali ai membranei, producând activarea și proliferarea lor.

Există factori de creștere cu acțiune la celulele progenitoare și factori care acționează la nivelul celulelor mai diferențiate. Printre primii pot fi numiți IL-1, IL-3, IL-6 și TNF (factorul necrozant al tumorilor). Aceste citokine sunt foarte

active, interacționează cu celulele din diferite linii celulare la diverse etape de diferențiere și cooperează cu alți factori de creștere. De exemplu, IL-1 și TNF inducetează producerea factorilor de creștere a granulocitelor (CSF-G) și a granulocitelor-macrofagelor (FSC-GM), a eozinofilelor (IL-5), limfocitelor B (IL-6), limfocitelor T (IL-4, IL-2).

Pentru fiecare linie hemopoietică există un sistem compus de reglare și pentru celulele mai diferențiate.

Celulele sangvine mature au un anumit termen de viață după care urmează distrugerea lor fiziologică. Eritrocitele circulă în sângele periferic aproximativ 120 de zile, trombocitele – 7–9 zile, leucocitele neutrofile trăiesc 8–9 zile, din care în circulația sangvină se află aproximativ 10 ore, restul timpului activează în țesuturi. Limfocitele B trăiesc câteva săptămâni, iar limfocitele T pot trăi mai mulți ani. Măduva oaselor, îndeplinindu-și funcția de hematopoieză, completează elementele celulare distruse după expirarea termenului lor de viață. În medie la o persoană pe parcursul vieții de 70 de ani (având masa corpului de 70 kg) se formează 460 kg de eritrocite, 54 000 kg de granulocite, 40 kg de trombocite și 275 kg de limfocite.

Astfel, în sistemul hematopoietic permanent au loc două procese – formarea și distrugerea fiziologică a celulelor sangvine. Numărul de celule care se produc este egal cu numărul celor care se distrug în același interval de timp. S-a constatat, că în fiecare secundă se formează și se distrug 2 500 000 de eritrocite, 120 000 de leucocite și 5 000 000 de trombocite. Acest fapt contribuie la menținerea valorilor constante ale celulelor sangvine într-o unitate de volum al sângelui.

Dereglaarea de diversă origine a procesului de formare și de diferențiere a celulelor hematopoietice, tulburările în micromediul hematopoietic pot avea drept consecință dezvoltarea diferitor patologii ale sistemului sangvin.

### **Examinarea pacientului cu afecțiune hematologică**

Patologiile țesutului hematopoietic pot afecta primar sau secundar toate sistemele organismului, din care cauză manifestările clinice ale unei și aceleiași boli variază mult și depind de organul preponderent afectat. Cele spuse argumentează necesitatea examinării la un bolnav hematologic a tuturor sistemelor organismului așa cum se procedează la examinarea pacientului cu orice patologie a organelor interne. În același timp există un șir de simptome și semne paraclinice caracteristice pentru maladiile sistemului hematopoietic.

La interogare se pot obține informații importante pentru diagnosticul patologiilor sistemului hematopoietic. Acuzele unui bolnav la slăbiciune, oboseală, amețeli, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic în asociere cu paliditatea tegumentelor sugerează o anemie. Sindromul anemic însoțește multe boli hemato-

logice. Gusturile și mirosurile perverse, numite "pica chlorotica" (dorința de a mânca cretă, pământ, carne crudă, pastă de dinți, lemn ars etc., de a mirosi benzină, acetonă) sunt caracteristice pentru anemia fierodeficitară. O stare de deficit de fier ne sugerează și uscăciunea în cavitatea bucală cu dereglarea masticației și formării bolului alimentar. În unele cazuri deglutiția este dureroasă (disfagie sideropenică), bolul alimentar cu greu este înghițit și apare senzația de "nod în gât". Sindromul anemic asociat cu amorțeală în mâini și picioare, senzație de picioare "de vată" ne permit să suspectăm anemia  $B_{12}$ -deficitară. Uneori acești bolnavi acuză dureri în limbă, pe ale cărei părți laterale se observă focare purpurii de inflamație. Ulterior semnele de inflamație diminuează cu atrofia papilelor. Limba devine netedă și strălucitoare ("limbă acoperită cu lac"). Aceste schimbări din partea limbii sunt cunoscute sub denumirea de "glosita Hunter".

Hemoragiile nazale, gingivale, menstruațiile abundente denotă o patologie a hemostazei. Prurita cutanată ne obligă să excludem boala Hodgkin. Prurita după contactul cu apa asociată cu hiperemia feței, injectarea sclerelor este suspectă la eritremie. În aceste cazuri concomitent pot fi acuze la dureri în degete (eritromelalgie), cefalee permanentă, diminuarea memoriei.

Durerile în coloana vertebrală cu intensificare în dinamică ne impun să excludem mielomul multiplu sau un limfom malign cu afectarea vertebrelor.

Tusea uscată, dispneea și semnele sindromului v. cava superioară presupun o tumoare mediastinală, care poate fi prezentată de mărirea ganglionilor limfatici mediastinali afectați de limfom malign (boala Hodgkin, limfomul non-Hodgkin).

Disconfortul și durerile surde în hipocondrul stâng pot fi provocate de splenomegalie. Uneori durerile în această zonă sunt acute și intensive, fiind cauzate de infarctul splinei.

Febra nemotivată de procese infecțioase poate fi un semn al bolii Hodgkin, îndeosebi în cazurile de constatare și a pierderii ponderale. Cu febră evoluează, de asemenea, agranulocitoza, crizele hemolitice, unele variante ale leucemiei acute.

Icterul presupune o anemie hemolitică ereditară sau dobândită.

Date importante pot fi obținute și din analiza istoricului maladiei prezente.

Folosirea până la îmbolnăvire a medicamentelor toxice pentru hematopoeză (chimioteraputele antitumorale, levomicetina, remediile antiinflamatorii nesteroidiene) poate avea ca urmare dezvoltarea agranulocitozei și anemiei aplastice. Evoluția lentă a sindromului anemic are loc în anemia fierodeficitară,  $B_{12}$ -deficitară, prin deficit de acid folic. Dezvoltarea accelerată a sindromului anemic însoțit de ictericitate este caracteristic pentru anemia hemolitică. Eficacitatea tratamentului efectuat la etapele precedente cu preparate de fier, vitamina  $B_{12}$ , acid folic confirmă una din anemiile cauzate de deficitul acestora.

Debutul bolii cu limfadenopatie, majorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici în dinamică presupune un limfom malign. Apariția pe parcurs și a sindromului hemoragic (peteșii, echimoze, gingivoragii) este suspectă la o leucemie acută.

Hemartrozele repetate, hematoamele spontane sau după traume neînsemnate în țesuturile moi presupun prezența hemofiliei.

Hemoragiile nazale preponderent dintr-o narină fără alte semne hemoragice (peteșii, echimoze, hematoame) pot fi simptomul bolii Rendu-Osler (telangiectazie ereditară).

În aspectul anamneșticului vieții este important la orice vârstă a pacientului de a concretiza dacă el s-a născut în termen sau prematur. Nașterea prematură poate fi cauza anemiei fierodeficitare la nou-născut. În acest aspect este semnificativă prezența anemiei la mamă în sarcină, numărul de sarcini și intervalul dintre ele. Este necesar de a preciza caracterul alimentării în perioada de creștere a copilului și în cea de adolescență, când se creează condiții de reducere a conținutului fierului în organism. La adolescente și la femeile de vârstă reproductivă trebuie de luat în considerare pierderile menstruale.

Înregistrarea la rude a unei boli similare ne sugerează o maladie ereditară (anemii hemolitice, hemofilie, boala Willebrand etc.). Bolile cronice ale sistemului nefroureter sunt suspecte la dezvoltarea anemiei renale.

Alcoolismul de rând cu alte efecte nocive asupra organismului poate conduce la anemie prin deficit de acid folic.

Istoricul vieții sociale a pacientului poate indica expunerea profesională la unele substanțe toxice pentru hematopoieză (hidrocarburi aromatice – benzen, toluene etc., insecticidele).

Așadar, datele despre anamneșticul vieții ne permit să suspectăm o patologie a sistemului hematopoietic.

### Datele obiective

Starea generală a pacientului hematologic deseori este gravă din cauza sindromului anemic profund, care poate conduce la comă anemică. În unele cazuri poziția forțată a bolnavului – pe șezute – cu dispnee, cianoză sugerează dezvoltarea sindromului v. cava superioare ca manifestare a limfoamelor maligne cu formațiuni tumorale masive în mediastin. Poziția forțată a pacientului poate fi determinată și de pleurezia exsudativă de origine specifică mai frecvent întâlnită în limfoamele maligne.

Informație importantă despre patologiele sistemului hematopoietic poate fi obținută la examinarea pe sisteme.

Paloarea tegumentelor, depistată la inspecția generală, indică prezența anemiei. Asocierea anemiei cu uscăciunea pielii, unghiilor cu striuri, moi și fragi-

le, fisurile calcaneene, stomatita angulară presupun existența deficitului de fier. Culoarea ceroasă a pielii este suspectă la dezvoltarea anemiei megaloblastice ( $B_{12}$ -deficitară sau prin deficit de acid folic). Paloarea tegumentelor însoțită de icter poate fi observată la pacienții cu anemie hemolitică. Injectarea sclerelor și hiperemia fieței permit de a suspecta eritemia (policitemia vera). Depistarea peteșiiilor și echimozelor, semnelor de vasculită argumentează existența patologiei hemostazei primare, iar depistarea hematoamelor și hemartrozelor denotă dereglarea hemostazei secundare. Pe piele și mucoasa nazală pot fi prezente telangiectazii. Ele pot fi cauza hemoragiilor nazale. Tot pe piele pot fi observate formațiuni tumorale de diverse dimensiuni, care prezintă afectarea primară a pielii în limfoamele non-Hodgkin sau pot fi leucemide în leucemiile acute, ca regulă în cele monoblastice și mielomonoblastice.

Deseori la examinarea obiectivă se depistează ganglioni limfatici măriți (limfadenopatie), care pot semnala un limfom malign sau o leucemie acută și leucemie limfocitară cronică. Există și alte multiple maladii însoțite de limfadenopatie. Reieșind din importanța aprecierii corecte a originii limfadenopatiei, această problemă este elucidată separat. Durerile în oase și fracturile patologice ale oaselor ne impun să excludem mielomul multiplu.

Aparatul respirator, de asemenea, se încadrează în procesele patologice ale sistemului hematopoietic. Afectarea ganglionilor limfatici mediastinali, atingând dimensiuni mari, comprimă căile de respirație, provocând tuse uscată și dispnee. În unele cazuri masa tumorală comprimă și vena cavă superioară cu dezvoltarea sindromului respectiv. În proces pot fi incluse țesutul pulmonar și pleura cu apariția revărsatului pleural.

Sistemul cardiovascular de obicei suferă secundar, prin extinderea și creșterea tumorii (mai frecvent în limfoamele maligne) în pericard cu instalarea pericarditei exsudative.

Modificări se dezvoltă și în sistemul digestiv. La inspecția cavității bucale poate fi depistată stomatită ulcero-necrotică întâlnită în cazurile de agranulocitoză și leucemie acută. Hiperplazia gingivală este suspectă la o leucemie acută. Amigdalele palatine tumoral modificate, depistarea unei formațiuni tumorale la rădăcina limbii (amigdala linguală) sau în nazofaringe sugerează prezența unui limfom malign.

Acuzele la disconfort abdominal, durerile surde abdominale pot fi cauzate de afectarea ganglionilor limfatici abdominali și retroperitoneali în cazurile unui limfom malign ce ne obligă să investigăm bolnavul cu utilizarea examenului ultrasonografic, tomografiei computerizate pentru a confirma sau a exclude acest proces patologic. La o parte din acești pacienți în cavitatea abdominală pot fi determinate palpator formațiuni tumorale. Ficatul mărit de consistență dură la palpare în asociere cu limfadenopatia periferică sau internă ne orientează spre un

diagnostic hematologic. La pacienții cu patologii ale sistemului hematopoietic frecvent se depistează splenomegalia, care poate fi o manifestare a patologiei primare a splinei sau un simptom al altor maladii. De menționat, că în hipocondrul stâng pot simula o splenomegalie hidronefroza, polichistoza și tumorile renale, cancerul unghiului lienal al colonului, chistul sau cancerul cozii pancreasului, un conglomerat de ganglioni limfatici retroperitoneali, tumorile din țesuturile moi retroperitoneale (fibrom, fibrosarcom, miosarcom). Pentru a diferenția splenomegalia de aceste tumori, la examinarea fizică a pacientului se atrage atenția asupra caracterului suprafeței formațiunii, mobilității ei în timpul actului de respirație, prezenței incizurii lienale. Suprafața splinei afectate, de obicei, este netedă. Rareori la bolnavii cu limfoame maligne splina mărită are o suprafață noduroasă. În timpul inspirației splina se deplasează în jos. Determinarea incizurii lienale de asemenea denotă că formațiunea din hipocondrul stâng este splina. În cazurile de splenomegalie masivă sau perisplenită nu totdeauna se palpează incizura lienală și splina nu se deplasează în funcție de actul de respirație, ceea ce face dificilă confirmarea originii splenice a formațiunii palpate.

La analiza obligatorie a sângelui, în caz de suspiciune la splenomegalie, pot fi depistate schimbări caracteristice pentru o maladie a sistemului hemopoietic, care evoluează cu afectarea splinei. Deseori se observă pancitopenie ca rezultat al hipersplenismului. Prezența concomitentă a splenomegaliei și limfadenopatiei la fel confirmă indirect că formațiunea din hipocondrul stâng este splina mărită.

Formațiunile tumorale enumerate mai sus, care pot simula o splenomegalie, nu se deplasează în funcție de actul de respirație, de obicei sunt imobile, sunt lipsite de incizura lienală. Analiza generală a sângelui este în limite normale sau cu modificări nespecifice, ce nu se include în schimbările caracteristice pentru unele maladii cu afectarea splinei.

În majoritatea cazurilor aceste date clinico-hematologice sunt suficiente pentru a diferenția o splenomegalie de formațiuni tumorale cu localizarea în hipocondrul stâng. Dacă semnele clinice descrise și rezultatul analizei sângelui nu rezolvă cu precizie diagnosticul diferențial al splenomegaliei de altă formațiune tumorală, atunci se recurge la irigoscopie, ultrasonografie, urografie, scintigrafie cu tehnețiu ( $^{99m}\text{Tc}$ ), ( $^{51}\text{Cr}$ ).

Dacă prin metodele enumerate nu s-a obținut informație suficientă pentru a deosebi splenomegalia de tumorile din această zonă, atunci se recurge la laparoscopie sau și laparotomie, care permit de a stabili definitiv originea tumorii.

Sistemul nefrouinar în procesele patologice ale țesutului hematopoietic se afectează mai rar, însă unele modificări în analiza urinei sugerează o maladie sangvină. Proteinuria fără schimbări în precipitatul urinei este suspectă la prezența mielomului multiplu. Majorarea nivelului ureei și creatininei în aceste cazuri, de asemenea, necesită excluderea mielomului multiplu. Hemoglobinuria



(eliminarea urinei de culoare "neagră") și hemosiderinuria denotă o hemoliză intravasculară și sunt suspecte la prezența bolii Marchiafava-Micheli. În unele cazuri (hemofilia, purpura trombocitopenică) poate fi și hematurie.

Frecvent în maladiile hematologice suferă sistemul nervos. Anemiile provoacă cefalee, fatigabilitate, somnolență, amețeli. Anemia  $B_{12}$ -deficitară avansată poate conduce la dezvoltarea comei și psihozei megaloblastice în urma intoxicației cu produse intermediare ale metabolismului acizilor grași dereglat în condițiile de deficit al vitaminei  $B_{12}$ . La acești bolnavi apar și semne ale sindromului de mieloză funiculară.

Hiperviscositatea cauzată de hiperproteinemie la pacienții cu mielom multiplu și boala Waldenstrom se poate complica cu comă paraproteinemică, iar hiperviscositatea sangvină în cazurile de eritremie și eritrocitoze absolute dereglează microcirculația în sistemul nervos central cu posibilitatea dezvoltării trombozelor și consecințelor respective.

Afectarea coloanei vertebrale în mielomul multiplu și în limfoamele maligne poate fi urmată de fracturi compresionale cu dezvoltarea paraplegiei.

În leucemiile acute, preponderent limfoblastice, îndeosebi frecvent la copii, se dezvoltă neuroleucemia (afectarea membranelor și substanței cerebrale) cu simptomatologia corespunzătoare localizării focarelor de infiltrație leucemică.

Așadar, atât datele interogării pacientului, cât și cele obținute la examinarea fizică pe sisteme ne permit în majoritatea cazurilor să suspectăm o patologie a sistemului hematopoietic.

### Investigațiile de laborator și instrumentale

Examinarea de laborator are o importanță deosebită în diagnosticul proceselor patologice ale sistemului hematopoietic. În primul rând se efectuează analiza sângelui periferic, care în mod obligatoriu trebuie să conțină și datele despre numărul reticulocitelor și trombocitelor. Indicii cantitativi (*tabelul 1*) și calitativi (caracteristica morfologică a eritrocitelor, formula leucocitară, modificările morfologice ale leucocitelor, apariția celulelor patologice) prezintă date semnificative pentru stabilirea diagnosticului maladiilor hematologice.

Valorile joase ale conținutului de hemoglobină și ale numărului de eritrocite la femei se explică prin frecvența înaltă la ele a deficitului de fier și a anemiei fierodeficitare. Din cauza numărului mai mic al eritrocitelor la femei viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este aproximativ de 2 ori mai mare decât la bărbați.

În majoritatea cazurilor pentru confirmarea definitivă a diagnosticului la bolnavii hematologici este necesară investigația măduvei oaselor. Ultima se aspiră prin puncția sternală efectuată cu un ac special propus pentru prima dată de М.И.Аринкин în anul 1927, ulterior modificat de И.А.Кассирский. Acest ac

Tabelul 1

## Valorile normale ale indicilor sangvini

(B.V.Соколов, И.А.Грибова, 1972)

Indicii sangvini	Sex	Cifra medie	Limitele variațiilor normale
Eritrocite, $\times 10^{12}/l$	B	4,6	4,0-5,1
	F	4,2	3,7-4,7
Hemoglobina, g/l	B	148	132-164
	F	130	115-145
Indicele de culoare		0,93	0,82-1,05
Reticulocite, %		7,0	2,0-12,0
VSH, mm/oră	B	5,0	1,0-10,0
	F	9,0	2,0-15,0
Trombocite, $\times 10^9/l$		250	180-320
Leucocite, $\times 10^9/l$		6,4	4,0-8,8
Neutrofile nesegmentate, %		3,5	1-6
Neutrofile segmentate, %		58,0	45,0-70,0
Eozinofile, %		3,0	0-5
Bazofile, %		0,5	0-1
Limfocite, %		28,5	18,0-40,0
Monocite, %		6,0	2-9

se utilizează și în prezent în practica hematologică. Din aspiratul măduvei oaseilor se pregătesc frotiuri care se colorează după Romanovschi Ghimza. În aceste preparate se determină procentul diferitor celule hematopoietice (mielograma), ce permite de a stabili diagnosticul multor boli hematologice. Valorile normale ale indicilor mielogramei sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

## Mielograma în limite normale

Indicii mielogramei	Cifra medie, %	Limitele variațiilor normale, %
Celule reticulare	0,9	0,1-1,6
Celule blastice	0,6	0,1-1,1
Mieloblaști	1,0	0,2-1,7
Celule neutrofile:		
promielocite	2,5	1,0-4,1
mielocite	9,6	7,0-12,2
metamielocite	11,5	8,0-15,0
nesegmentate	18,2	12,8-23,7
segmentate	18,6	13,1-24,1

UNIVERSITATEA DE STAT  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"  
BIBLIOTECA

continuare

Toate elementele neutrofile	60,8	52,7-68,9
Eozinofile (toate generațiile)	3,2	0,5-5,8
Bazofile	0,2	0-0,5
Eritroblaști	0,6	0,2-1,1
Pronormocite	0,6	0,1-1,2
Normocite:		
bazofile	3,0	1,4-4,6
policromatofile	12,9	8,9-16,9
oxifile	3,2	0,8-5,6
Toate elementele eritroide	20,5	14,5-26,5
Limfocite	9,0	4,3-13,7
Monocite	1,9	0,7-3,1
Celule plasmocitare	0,9	0,1-1,8
Indexul leucoeritroblastic	3,3	2,1-4,5
Indicele de maturare a neutrofilelor	0,7	0,5-0,9
Numărul mielocariocitelor în 1 MI	118,400	41,600-195,000

Examinarea mielogramei este foarte importantă în diagnosticul anemiilor megaloblastice, diferitor forme de leucemii, a metastazelor cancerului în măduva oaselor, a afectării măduvei oaselor în limfoamele non-Hodgkin etc.

Succese esențiale în studierea patologiilor sistemului sangvin au fost înregistrate după implementarea în practică a trepanobiopsiei care permite de a obține cu ajutorul unui ac special un fragment de țesut hematopoietic din oasele iliacale pentru examinarea histologică a măduvei oaselor. Există trepanobiopsia anterioară și posterioară în funcție de unde este luat trepanobiopsatul.

Trepanobiopsia nu substituie examinarea citologică a punctatului măduvei oaselor. Aceste două metode se completează una pe alta. Examinarea punctatului sternal contribuie la aprecierea corectă a tuturor celulelor hemopoiezei, iar trepanobiopsia obiectiv reflectă celularitatea măduvei oaselor, caracterul distribuției celulelor, raportul dintre celulele hematopoietice și adipocite, prezența fibrozei în măduva oaselor, modificările structurii osului. Diagnosticul anemiei aplastice, mielofibrozei idiopatice, eritremiei se consideră confirmat numai prin trepanobiopsie. În unele cazuri (leucemie acută, metastaze ale cancerului în măduva oaselor, mielom multiplu, afectarea măduvei oaselor în limfogranulomatoză, limfoamele non-Hodgkin) modificările măduvei oaselor și diagnosticul se stabilește numai prin trepanobiopsie.

Multe maladii ale sistemului hematopoietic se manifestă prin limfadenopatie. Afectarea ganglionilor limfatici poate fi unicul simptom al bolii (maladia Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin) sau unul din simptomele asociate cu modi-

ficări ale altor organe. În aceste cazuri identificarea definitivă a genezei limfadenopatiei se poate efectua numai la nivel celular prin examinarea punctatului sau biopsiei ganglionului limfatic afectat.

O condiție importantă în diagnosticarea cu succes a patologiei ganglionilor limfatici constă în efectuarea tehnică corectă a puncției și biopsiei pentru a primi material prețios pentru examinare. Trebuie de considerat ca regulă, că pentru examinarea morfologică se alege ganglionul de durată cea mai mare, deoarece în ganglionii limfatici cu termen mic de afectare poate să nu fie formată structura tipică a maladiei. În cazurile când ganglionii limfatici periferici din toate zonele sau din câteva regiuni sunt măriți se recomandă puncția sau biopsia ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari și axilari, deoarece în ganglionii limfatici submandibulari și inghinali frecvent se dezvoltă și schimbări nespecifice determinate de acțiunea infecției secundare. Acești ganglioni limfatici pot fi supuși examinării morfologice numai în cazul afecției lor izolate.

La efectuarea biopsiei trebuie să se țină cont de faptul că țesutul limfatic este fragil și ușor se traumează. Multe dificultăți în stabilirea diagnosticului sunt rezultatul artefactelor ca urmare a traumării ganglionului limfatic cu instrumentele chirurgicale. Este foarte important ca ganglionul limfatic să fie înlăturat împreună cu capsula și cu țesutul adipos perinodal. Nu se permite de a lua un fragment de țesut din ganglionul limfatic, dat fiind faptul că nu este posibil în așa caz de a studia corelațiile structurale histologice ale ganglionului. Așadar, trebuie de înlăturat în întregime ganglionul limfatic de durată cea mai mare cu capsula intactă și împreună cu țesutul adipos care îl înconjoară. Pentru determinarea mai corectă a variantei morfologice a unor boli (limfoamele maligne) este rațional de a efectua biopsia câtorva ganglioni limfatici situați unul lângă altul.

Punctatul și biopatul măduvei oaselor, punctatul și biopatul ganglionilor limfatici sunt studiate nu numai morfologic (citologic și histologic) prin metode obișnuite de rutină, dar sunt supuse și unor examinări speciale – citochimice, imunologice, imunohistochimice, citogenetice, care permit identificarea variantelor și subvariantelor hemoblastozelor.

La examinarea bolnavilor hematologici se utilizează pe larg metodele de investigare cu radionuclizi, ele fiind simple și informative din punct de vedere diagnostic. Mai frecvent din radionuclizi în hematologie se folosesc  $^{99m}\text{Tc}$  și  $^{51}\text{Cr}$ .

Marcarea eritrocitelor cu crom radioactiv ( $^{51}\text{Cr}$ ) permite de a determina durata vieții eritrocitelor și organul în care ele preponderent se distrug, aceasta având importanță în selectarea metodei de tratament al anemiilor hemolitice. La fel se procedează în cazurile purperei trombocitopenice. În depistarea hemoragiilor oculte din tractul gastrointestinal rolul decisiv, de asemenea, îi aparține cromului radioactiv.

<sup>99m</sup>Tc are o importanță deosebită în investigarea ficatului, splinei și oaselor pentru depistarea focarelor de afectare specifică în limfoamele maligne, contribuind astfel la stadializarea procesului și la determinarea tacticii de tratament.

Pentru studierea gradului de răspândire a procesului patologic în organism la bolnavii de limfoame maligne se utilizează examenul ultrasonografic, radiologic, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară.

**Au fost expuse metodele de examinare care direct au atribuție la bolnavii hematologici, însă investigarea unui pacient hematologic include aproape toate metodele de examinare practicate în clinica de boli interne.**

## CAPITOLUL I

## ANEMIILE

Anemia prezintă un proces patologic, care se caracterizează prin micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite într-o unitate de volum al sângelui. Valorile normale ale acestor indici variază în funcție de vârstă și sex (tabelul 3).

Diferența conținutului hemoglobinei și a numărului de eritrocite la femei și bărbați nu este suficient argumentată. Se presupune, că predominarea la bărbați a androgenilor, care au funcție anabolică, stimulează eritropoieza și majorează acești indici. După părerea noastră, cifrele mai joase ale hemoglobinei și numărului de eritrocite la femei pot fi explicate prin includerea în cercetarea valorilor hematologice normale a femeilor cu anemie fierodeficitară în stadiile precoce clinic asimptomatice. Fiind considerate femei sănătoase, indicii hemoglobinei mai scăzuți decât la bărbați au fost interpretați ca variantă a normei. Pentru a obține valorile normale mai obiective ale hemoglobinei ar fi justificată examinarea concomitentă a analizei sângelui periferic și a indicilor ce caracterizează conținutul fierului în organism. În investigația de determinare a valorilor normale ale conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite e necesar să fie incluse numai femeile fără deficit de fier în organism.

Tabelul 3

**Valorile normale ale seriei eritrocitare**  
(după Miale B.I., 1977)

Vârsta	Hemoglobina (g/l)	Eritrocitele ( $\cdot 10^{12}/l$ )
Bărbați	151 (139–163)	5,1 (4,3–5,9)
Femei	135 (120–150)	4,5 (3,5–5,5)
<b>Băieți</b>		
La naștere	200 (185–215)	5,6 (5,0–6,3)
1 lună	170 (155–185)	5,2 (4,7–5,9)
3 luni	150 (135–165)	4,5 (3,8–5,2)
6 luni	140 (130–160)	4,6 (3,8–5,1)
9 luni	130 (120–140)	4,6 (3,7–5,2)
1 an	121 (100–140)	4,2 (3,5–4,9)
2 ani	123 (105–142)	4,2 (3,5–4,9)
4 ani	126 (112–143)	4,2 (3,7–5,0)
8 ani	134 (120–148)	4,6 (4,0–5,1)
14 ani	140 (125–150)	4,7 (3,9–5,3)

*continuare*

Fete		
La naștere	195 (180–210)	5,6 (5,0–6,3)
1 lună	170 (158–189)	5,2 (4,7–6,0)
3 luni	148 (133–164)	4,4 (3,8–5,2)
6 luni	138 (128–148)	4,2 (3,5–4,9)
9 luni	128 (117–139)	4,2 (3,5–4,9)
1 an	122 (100–140)	4,2 (3,4–5,0)
2 ani	122 (105–142)	4,2 (3,5–5,0)
4 ani	127 (113–142)	4,4 (3,8–5,2)
8 ani	130 (115–145)	4,5 (3,9–5,1)
14 ani	132 (115–148)	4,5 (3,8–5,2)

Anemia prezintă una dintre cele mai răspândite patologii umane. Bolnavii de anemie, în funcție de sindromul care proieminează, se adresează la medici de diferite specialități. Corectitudinea și eficacitatea tratamentului este determinată de concretizarea perfectă a formei nosologice de anemie. La identificarea formei de anemie contribuie cunoașterea mecanismelor principale de dezvoltare a anemiilor, folosite la elaborarea clasificării lor.

### Clasificarea anemiilor

Există diferite clasificări ale anemiilor, care fiind apreciate incorect dezorientează medicii în stabilirea diagnosticului. Una din clasificări este bazată pe caracteristica dimensiunilor eritrocitelor, conform căreia anemiile pot fi normocitare, microcitare și macrocitare. În funcție de gradul de hemoglobinizare a eritrocitelor sunt cunoscute anemii normocrome, hipocrome, hiperocrome. În conformitate cu starea funcțională a eritropoiezei sunt formulate denumirile de anemii regeneratoare, hiporegeneratoare, hiperregeneratoare.

De menționat, că nici una dintre aceste clasificări în calitate de clasificare de sine stătătoare nu se folosește în clinică, deoarece ele nu includ unități nosologice concrete. De exemplu, nu poate fi acceptat diagnosticul de anemie hipocromă. Hipocromia eritrocitelor se depistează în condițiile de deficit de fier, în cazurile de dereglări de sinteză a hemoglobinei (sideroacrezie), la pacienții cu talasemie, maladia Marchiafava-Micheli etc. De asemenea, pot fi aduse argumente că nu este rațional de a stabili diagnosticul de anemie macrocitară, microcitară sau normocitară. Așa forme nosologice de anemii nu pot fi recunoscute.

Caracteristica morfologică a eritrocitelor, cât și starea funcțională a eritropoiezei se folosesc ca semne de laborator pentru concretizarea și confirmarea

formelor nosologice de anemie reflectate în clasificarea patogenetică a anemiilor. Această clasificare este cea mai reușită și pe larg implementată în clinică. Ea are la bază caracterul dereglării proceselor fiziologice, ce au loc permanent în hemopoieză. Referitor la eritropoieză, în normă are loc formarea și distrugerea eritrocitelor. În condiții fiziologice numărul de eritrocite, care se formează în organism, este egal cu numărul de eritrocite, care se distrug în același interval de timp. S-a constatat, că în fiecare secundă se formează și se distrug 2 500 000 de eritrocite, fapt ce contribuie la menținerea valorilor constante ale eritrocitelor și a conținutului hemoglobinei într-o unitate de volum al sângelui, considerate ca indici normali.

Este clar, că anemiile se pot dezvolta în cazurile de formare insuficientă sau de distrugere sporită a eritrocitelor, care depășește procesul de formare a lor, ori în cazurile de pierdere a eritrocitelor prin hemoragii. Toate anemiile cunoscute se realizează prin unul din mecanismele enumerate.

Conform acestor mecanisme, deosebim 3 grupe de anemii:

1. Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor.
2. Anemii prin distrugerea accelerată a eritrocitelor (anemii hemolitice).
3. Anemii posthemoragice.

De menționat, că vorbind de a treia grupă de anemii avem în vedere anemiile cauzate de hemoragii acute. Anemiile, ca urmare a hemoragiilor cronice, se includ în prima grupă, deoarece hemoragiile cronice prezintă cea mai frecventă cauză a deficitului de fier. Fiecare grupă de anemii include multe unități nosologice.

Conștientizarea existenței acestor trei grupe de anemii are mare importanță practică.

La examinarea unui pacient cu sindrom anemic medicul, în primul rând, determină, în care grupă se include anemia în cazul dat.

La început se precizează prezența sau absența anemiilor posthemoragice. Hemoragiile acute sunt diagnosticate foarte ușor, deoarece ele sunt evidente. Hemoragiile cronice, îndeosebi cele oculte, se depistează prin interogarea minuțioasă și prin metode speciale de investigare, care vor fi relatate în cadrul anemiilor fierodeficitare cauzate în majoritatea cazurilor de astfel de hemoragii. Ulterior, se confirmă sau se exclud anemiile hemolitice. În cazurile de anemie hemolitică, de rând cu sindromul anemic, se observă sindromul de hemoliză, care se manifestă prin icter al tegumentelor și sclerelor, bilirubinemie din contul bilirubinei indirecte (neconjugate), urobilinurie. În tabloul sangvin se depistează anemie asociată cu reticulocitoză.

Dacă excludem și anemiile hemolitice, se trage concluzia despre o anemie din grupa anemiilor ca rezultat al formării insuficiente de eritrocite.

La următoarea etapă se efectuează diagnosticul diferențial al anemiilor din grupa depistată la etapa precedentă. Această problemă, în majoritatea cazurilor,



nu prezintă dificultăți, deoarece pentru fiecare anemie sunt caracteristice anumite particularități clinice și de laborator.

Trebuie de menționat, că cel mai frecvent se întâlnesc anemiile ca rezultat al formării insuficiente de eritrocite. Dereglarea producerii eritrocitelor și a hemoglobinei poate fi cauzată de deficitul unor factori hemopoietici, cum sunt ionii de fier, vitamina B<sub>12</sub>, acidul folic, enzimele, care participă la sinteza porfirinelor, prin urmare și la sinteza hemului. Micșorarea formării eritrocitelor este determinată de acțiunea diferitor substanțe toxice asupra hemopoiezei. Eritropoeiza este diminuată în cazurile de insuficiență renală în legătură cu dereglarea producerii în rinichi a eritropoietinei. Esențial suferă hemopoieza în condițiile de substituire a măduvei oaselor de celule maligne (leucemice sau canceroase). Procesele cronice infecțioase influențează negativ metabolismul fierului în organism cu dezvoltarea anemiilor specifice pentru aceste patologii. Factorii etiopatogenici enumerați stau la baza clasificării anemiilor din această grupă (vezi *clasificarea*).

Al doilea mecanism de anemizare constă în distrugerea sporită (hemoliza) a eritrocitelor. La asigurarea activității normale a vieții eritrocitelor contribuie calitatea membranei lor, un șir de enzime intraeritrocitare, structura globinei (componentul proteic al hemoglobinei).

În cazurile de dereglare a structurii proteinelor sau a lipidelor membranei eritrocitare, funcțiile ei de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă sunt diminuate. Astfel de eritrocite nu se pot acomoda la diametrul mic al capilarelor. Ca rezultat, ele se traumează mult mai ușor, fără restabilirea integrității. În eritrocite pătrund mai mulți ioni de Na<sup>+</sup> și odată cu ei apa, care provoacă umflarea eritrocitelor, pregătindu-le pentru distrugerea accelerată și înainte de timp cu dezvoltarea anemiilor hemolitice, constituind grupul membranopatiilor.

A fost menționat că energia necesară pentru funcționarea eritrocitelor se produce cu participarea enzimelor intraeritrocitare. S-a stabilit, că 90% din energia totală se formează prin glicoliză. Există cazuri de deficit ereditar al uneia din enzimele eritrocitare. La aceste persoane se dereglează metabolismul și formarea energiei în eritrocite, ceea ce determină distrugerea rapidă a acestora cu apariția anemiilor hemolitice, numite enzimopatii sau enzimopenii.

Importantă pentru activitatea și stabilitatea eritrocitelor este structura globinei. Ea constă din acizi aminici, situați în anumită ordine în lanțuri polipeptidice. Dereglarea sintezei de acizi aminici cu micșorarea numărului lor (schimbări cantitative) sau schimbarea locului acizilor aminici în lanțuri (schimbări calitative) are ca urmare hiperdistrucția eritrocitelor cu dezvoltarea anemiilor hemolitice, numite hemoglobinopatii.

Eritrocitele pot fi distruse mecanic la pacienții cu splenomegalii masive, hemangiomatoză, cu plastia valvelor cardiace, după un marș de lungă durată.

Hemoliza eritrocitelor este provocată de intoxicările cu substanțe chimice toxice, de plasmodiul malariei.

Datele expuse privind cauzele hemolizei sporite a eritrocitelor au stat la baza clasificării anemiilor hemolitice. Unele cauze au origine eritrocitară, altele sunt dobândite. De aceea deosebim două grupe mari de anemii hemolitice: ereditare și dobândite.

Mecanismele elucidate de dereglare a eritropoiezei și de distrugere accelerată a eritrocitelor au stat la baza elaborării clasificării patogenetice a anemiilor.

### Clasificarea anemiilor

#### *I. Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor*

1. Anemii fierodeficitare
2. Anemii B<sub>12</sub>-deficitare
3. Anemii prin deficit de acid folic
4. Anemii aplastice
5. Anemii metaplastice
6. Anemii renale
7. Anemii în bolile cronice

#### *II. Anemii hemolitice*

##### *Anemiile hemolitice ereditare*

I. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitelor (Membranopatiile)

1. Dereglarea structurii proteinelor membranei eritrocitare

- a) microsferocitoza ereditară
- b) eliptocitoza (ovalocitoza) ereditară
- c) stomatocitoza ereditară

2. Dereglarea structurii lipidelor membranei eritrocitare

- a) acantocitoza ereditară
- b) anemia hemolitică ereditară determinată de dereglarea de reînnoire a fosfatidilcolinei

II. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitelor (Enzimopatiile)

1. Deficit de enzime ale șuntului pentozelor: glucozo-6-fosfatdehidrogenaza

2. Deficit de enzime ale glicolizei anaerobe:

- a) deficit al piruvatkinazei
- b) deficit al glucozo-fosfatizomerazei
- c) deficit al hexokinazei
- d) deficit al fosfofructokinazei
- e) deficit al fosfoglicerokinazei etc.

3. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării metabolismului glutationului

- a) deficit al glutationreductazei
- b) deficit al glutationperoxidazei
- c) deficit al glutationsintetazei

4. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării activității enzimelor care participă la utilizarea ATP

- a) deficit de adenzintrifosfatază
- b) deficit al adenilatkinazei

5. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării metabolismului nucleotide-lor: deficit al ribofosfat-pirofosfatkinazei

III. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii sau sintezei lanțurilor de globină (Hemoglobinopatiile)

1. Anemiile ca rezultat al dereglării de sinteză a lanțurilor de globină: diverse forme de talasemie

2. Anemiile ca rezultat al dereglării structurale a globinei

- a) hemoglobinopatiile S, C, D, E ș.a.
- b) hemoglobinopatiile cu hemoglobine instabile

*Anemiile hemolitice dobândite*

I. Anemiile hemolitice ca rezultat al acțiunii anticorpilor antieritrocitari

1. Anemiile hemolitice izoimune

- a) boala hemolitică a nou-născutului
- b) anemii hemolitice posttransfuzionale

2. Anemiile hemolitice autoimune prin anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor din sângele periferic

A. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la cald

a) idiopatice

b) simptomatice (pe fundalul altor maladii (leucemie limfocitară cronică, limfoame maligne, mielofibroză idiopatică, lupus eritematos de sistem, artrită reumatoidă, hepatite etc.)

B. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la rece

a) idiopatice

b) simptomatice (mielofibroză idiopatică, leucemie limfocitară cronică)

C. Anemiile hemolitice autoimune cu aglutinine complete la rece

a) idiopatice (boala cu aglutinine la rece)

b) simptomatice (pe fundalul mononucleozei infecțioase, pneumoniei virale)

D. Anemiile hemolitice cauzate de hemolizine bifazice (hemoglobinuria paroxistică a frigore)

a) idiopatice

b) simptomatice (la bolnavii de sifilis)

3. Anemiile hemolitice cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocariocitelor măduvei oaselor

- a) idiopatice
- b) congenitale de tipul Blackfan-Diamond
- c) simptomatice (pe fundal de timom, leucemie limfocitară cronică, maladia Hodgkin, lupus eritematos de sistem)

II. Anemiile hemolitice ca rezultat al modificării structurale a membranei eritrocitare determinată de mutația somatică

Maladia Marchiafava-Micheli

III. Anemiile hemolitice ca rezultat al distrucției mecanice a eritrocitelor

- a) hemoglobinuria de marș
- b) plastia valvelor cardiace
- c) hemangiomatoză
- d) splenomegalii masive
- e) sindromul de coagulare intravasculară diseminată
- f) sindromul hemolitic uremic

g) purpura trombocitopenică trombohemolitică

IV. Anemiile hemolitice prin acțiunea agenților chimici

- a) prin acțiunea plumbului și a altor metale grele
- b) prin intoxicare cu acizi
- c) prin acțiunea substanțelor hemolitice organice
- d) prin abuz de alcool cu afectarea ficatului (sindromul Zieve)

V. Anemiile hemolitice prin acțiunea agenților infecțioși (malaria, toxoplasmoza)

În fiecare caz e necesar de a concretiza forma de anemie ce nu prezintă dificultăți deosebite, deoarece în fiecare anemie tabloul clinic și datele de laborator sunt semne caracteristice numai pentru ea.

Toate anemiile se manifestă, în primul rând, prin sindromul anemic, care de regulă îl face pe pacient să se adreseze la medic. Sindromul anemic, indiferent de forma nosologică de anemie, se caracterizează prin slăbiciune generală, oboseală, amețelă, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic moderat, cefalee, paliditatea tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex. Gradul de pronunțare al acestor simptome corelează în mare măsură cu gradul de anemizare. Majoritatea autorilor deosebesc trei grade de anemizare (tabelul 4).

Sunt, însă, publicații, în care este evidențiată și anemia de gradul IV, când conținutul hemoglobinei este mai mic de 50 g/l.

De menționat, că starea generală a pacientului nu depinde numai de gradul de anemizare. În anemiile apărute acut după o hemoragie abundentă sau după o criză hemolitică starea generală a pacienților poate fi gravă. În cazurile de dezvoltare insidioasă (lentă) a anemiei mult timp bolnavul este somatic compensat și nici nu-și dă seama că suferă de anemie, care deseori se depistează ocazional

la examinarea hemogramei. Este stabilit că în anemiile cu evoluție cronică are loc o adaptare a organismului pacientului la hipoxie. La aceste persoane se măjorează cantitatea de 2,3-difosfoglicerat în eritrocite, ce contribuie la micșorarea afinității hemoglobinei pentru oxigen, și ca urmare crește eliminarea oxigenului din eritrocite la nivelul țesuturilor. În afară de aceasta, la bolnavii de anemie hematocritul este mai mic și ușurează circulația eritrocitelor la nivelul capilarului, unde are loc schimbul de gaze.

Tabelul 4

### Gradul de anemizare

Gradul de anemizare	Conținutul hemoglobinei (g/l)
Gradul I	91-110
Gradul II	71-90
Gradul III	51-70

Accelerația circulației sangvine (tahicardia), de asemenea, compensează asigurarea țesuturilor cu oxigen. Prin aceste mecanisme de compensare organismul, având un număr mai mic de eritrocite, își îndeplinește cerințele în oxigen.

Manifestările clinice ale anemiei sunt influențate, de asemenea, de vârsta bolnavului și de starea funcțională a sistemului cardiovascular. La pacienții în vârstă se dezvoltă mai rapid simptome cardiace și de hipoxie cerebrală din cauza afectării aterosclerotice a sistemului vascular.

Analiza generală a sângelui reprezintă prima investigație obligatorie la suspectarea anemiei. După confirmarea diagnosticului se identifică forma nosologică a anemiei.

## Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor

### Anemiile fierodeficitare

Anemia fierodeficitară este cea mai frecventă anemie, fiind una dintre cele mai răspândite patologii umane. În structura generală a anemiilor ea constituie aproximativ 80-85%. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, publicate în anul 1993, pe Glob deficitul de fier a fost înregistrat la 1 miliard 500 milioane de persoane, din care 1 miliard 200 milioane erau deja anemizate. Deficitul de fier se depistează aproximativ la fiecare al patrulea locuitor al planetei.

Anemia fierodeficitară se dezvoltă în toate grupele de vârstă, dar cel mai des se întâlnește la copii în vârstă de la 6 luni până la 3 ani și la femeile de vârstă reproductivă. Anemia feriprivă se înregistrează la 8-15% din femeile de vârstă reproductivă, iar deficitul de fier în organism se constată la fiecare a treia femeie. În S.U.A., unde cantitatea de fier în dietă este suficientă, unde se efectu-

ează fortificarea cu fier a produselor alimentare și pe larg se folosesc suplimente de fier, anemia fierodeficientă, de asemenea, prezintă o problemă. De exemplu, peste 20% din femeile de vârstă reproductivă au deficit de fier în organism. În Federația Rusă, conform datelor publicate în anul 1998, deficitul de fier a fost diagnosticat la 30% din copiii în vârstă până la 2 ani, la 60% din gravide și la 30% din femeile de vârstă reproductivă.

Anemia fierodeficientă este frecventă în toate țările lumii cu o creștere semnificativă a morbidității în țările slab dezvoltate social-economic.

Așadar, de anemie fierodeficientă suferă o mare parte a populației. De aceea diagnosticul, profilaxia și tratamentul acestei anemii prezintă o problemă actuală a medicinei. Dintre toate maladiile sistemului hemopoietic, cel mai frecvent se întâlnesc anemiile fierodeficiente.

**Etiologie.** Cauzele dezvoltării deficitului de fier în organism sunt bine studiate. Cunoașterea lor are o mare importanță practică, deoarece acestea se află la baza planului de investigare a pacientului în scopul depistării cauzei în fiecare caz concret. Lichidarea factorului etiologic, de rând cu tratamentul specific, contribuie la vindecarea completă. Totodată prezența unui factor, care provoacă deficit de fier, servește și ca un argument de diagnostic al anemiei fierodeficiente.

Pentru a însuși mai ușor etiologia anemiilor fierodeficiente e necesar de a aminti datele cele mai principale despre metabolismul fierului în organism.

Organismul matur conține 4–5 g de fier. Cea mai mare parte a fierului (aproximativ 75%) se află în hemoglobina eritrocitelor, 15–16% – în formă de feritină și hemosiderină – creează depozitul de fier în organism, 3–4% se găsesc în mioglobină. Restul fierului este inclus în componența enzimelor, care participă în procesele oxidative și respiratorii ale celulei. Fiecare celulă în afară de fierul din enzime conține granule de fier sub formă de feritină în calitate de rezerve proprii de fier. După distrugerea fiziologică a eritrocitelor fierul care se eliberează din ele rămâne în organism și se reutilizează.

S-a stabilit că zilnic, prin descuamarea epitelului pielii și tractului digestiv, pe cale urinară și prin sudoare se pierde până la 1-1,5 mg de fier. Acestea sunt pierderile fiziologice ale fierului. În același timp, din produsele alimentare zilnic se absorb cel mult 2 mg de fier, deși produsele alimentare consumate într-o zi conțin până la 16–18 mg de fier, însă el este trivalent, dar se absoarbe fierul bivalent. Din cantitatea de fier menționată în stomac circa 7 mg devin bivalente și pot să se absoarbă. Dar nu toate cele 7 mg de fier contactează cu receptorii celulelor epiteliale ale intestinului subțire și de aceea chiar și în cazurile de deficit al acestui microelement se absorb cel mult 2 mg de fier.

Astfel, în situații normale există un echilibru între cantitatea de fier absorbită și cea pierdută, ce asigură un conținut constant de fier în organism.

Prin urmare, în condițiile de conținut normal al fierului în rația alimentară, de

absorbție adecvată a acestuia în intestin și în lipsa cerințelor sporite în fier, și a pierderii sporite de fier nu trebuie să se dezvolte acest deficit în organism. Dereglarea uneia din aceste condiții are ca urmare reducerea conținutului de fier în organism.

Așadar, deficitul de fier se poate dezvolta în următoarele situații:

- conținutul insuficient de fier în produsele alimentare consumate;
- cerințe crescute ale organismului în fier, care depășesc posibilitățile fiziologice de absorbție a fierului în tractul digestiv;
- pierderile sporite ale fierului;
- dereglarea absorbției fierului.

Deseori se asociază cerințele crescute în fier și conținutul lui redus în produsele alimentare, conținutul insuficient de fier în produsele alimentare și pierderea majorată a fierului, dereglarea absorbției și pierderea sporită a fierului.

La examinarea unui pacient cu anemie fierodeficitară trebuie să se țină cont de toate situațiile mai sus-enumerate pentru a concretiza care factori au contribuit la dezvoltarea deficitului de fier (*tabelul 5*).

Insuficiența alimentară a fierului predomină la copiii de vârstă până la un an și foarte rar se depistează la adulți. Persoanele în vârstă primesc puțin fier în cazurile când timp îndelungat consumă preponderent lactate sau respectă dieta vegetariană. Atât lactatele, cât și produsele vegetale sunt sărace în fier. Cel mai mult fier conține carnea, din care acest microelement se absoarbe mai bine. În situațiile de criză social-economică cu un nivel scăzut de viață al populației factorul alimentar în mare măsură contribuie la dezvoltarea deficitului de fier, iar numărul de pacienți anemizați crește considerabil.

Copilul nou-născut are rezerve de fier acumulate în perioada intrauterină în cantitate de 300–500 mg. În primul an de viață masa corpului copilului se mărește repede și rezervele de fier avute la momentul nașterii peste 4–6 luni se epuizează, fiind folosite pentru formarea nu numai a celulelor hemopoietice, dar și pentru celelalte țesuturi ale organismului. În același timp copilul este alimentat preponderent cu lapte, care conține puțin fier, și astfel el nu poate să-și compenseze cerințele în acest microelement. De menționat, că procentul de asimilare a fierului din laptele de vacă este redus. Fierul din laptele matern, legat de o lactoglobulină specifică omului, se absoarbe într-un procent mai mare. Fierul din laptele de vacă, conjugat de o lactoglobulină heterospecifică, se absoarbe parțial. Din această cauză copiii alimentați cu hrană artificială se anemizează mai frecvent.

Există și alți factori de risc în dezvoltarea deficitului de fier la nou-născuți. Printre ei pot fi numiți copiii născuți cu masa mare a corpului, la care ritmul de creștere cu mult depășește standardele cunoscute privind creșterea sporită a necesității în fier. Anemia se dezvoltă mai frecvent la copiii născuți de la mamele cu deficit de fier, la gemeni. Sunt cazuri de pierdere de sânge de la copil spre mamă (naștere prin operație cezariană, placenta previa și decolarea ei, unele

anomalii ale vaselor placentare). Volumul de sânge la un nou-născut constituie aproximativ 250 ml și orice pierdere cât de mică de sânge poate avea ca urmare micșorarea conținutului hemoglobinei.

O atenție deosebită în privința riscului de anemizare necesită copiii născuți prematuri, la care anemia fierodeficitară se dezvoltă în 100% din cazuri, deoarece rezervele de fier la momentul nașterii la ei constituie circa 200 mg. Cele 300 mg de fier la copiii născuți în termen se acumulează în ultimele 2-3 luni ale gravidității. Este clar de ce organismul copiilor născuți prematuri la momentul nașterii conține mai puțin fier. Anemia la acești copii se depistează deja la a doua lună de viață.

Tabelul 5

### Cauzele deficitului de fier

#### I. Conținutul insuficient de fier în produsele alimentare consumate

- alimentarea incorectă a copiilor de vârstă până la un an
- dieta vegetariană la adulți și dieta preponderentă cu lactate
- alimentarea necalitativă a populației în țările cu nivel scăzut de viață

#### II. Cerințe sporite în fier

- perioada de adolescență
- sarcina și lactația

#### III. Pierderi crescute de fier

##### 1. Sângerări gastrointestinale

- varice esofagiene
- hernie hiatală
- ulcer gastic și duodenal
- gastrită erozivă, medicamentoasă (aspirina, remediile antiinflamatoare nesteroidiene)
- tumori ale intestinului subțire (leiomiom, polipi adenomatoși)
- diverticuloza intestinului subțire și a intestinului gros
- diverticulul Meckel
- maladia Crohn
- colita ulceroasă
- tumori maligne (cancerul esofagului, stomacului, colonului)
- verminoza intestinală (tenia, ankilostoma duodenală)
- hemoroizi
- telangiectazia ereditară (maladia Rendu-Osler) și alte vasopatii
- endometrioza intestinală

2. Pierderi menstruale abundente și sângerările genitale (fibromiom uterin, cancer al uterului etc.)

##### 3. Donare de sânge

##### 4. Hemoglobinurie

##### 5. Tulburări de hemostază

#### IV. Dereglarea absorbției fierului

- rezecția stomacului
- rezecția vastă a intestinului subțire în partea proximală
- sindromul de malabsorbție
- enterita cronică
- hipo-atransferinemia



Așadar, anemia fierodeficitară la copiii de vârstă până la un an are origine alimentară (nutrițională), însă la dezvoltarea ei contribuie și majorarea rapidă a masei corpului, ce cauzează și cerințe sporite în fier (vezi *Anemia fierodeficitară la copii*).

Condiții de dezvoltare a anemiei fierodeficitare se creează și la adolescenți, ca urmare a creșterii accelerate în această perioadă a vieții, ce necesită și cantități mai mari de fier. Se anemizează îndeosebi fetele. La ele, la această vârstă, apar și pierderi de sânge în timpul menstruației. O parte din fete se alimentează incorect și insuficient din cauza dorinței de a-și păstra figura. Astfel, în perioada de adolescență, la dezvoltarea deficitului de fier se asociază creșterea rapidă a masei corpului, pierderile fiziologice de sânge (în unele cazuri abundente) și deseori factorul alimentar. Pe timpuri, când anemia fierodeficitară nu era bine studiată, anemia la adolescenți a fost numită "cloroză precoce", fiind considerată de origine neclară. În prezent așa diagnostic nu există, deoarece s-a stabilit că așa-numita "cloroză precoce" nu este altceva decât o anemie fierodeficitară de etiologie cunoscută, iar simptomocomplexul de cloroză se depistează în toate cazurile de deficit de fier.

Cerințe sporite în fier apar și în timpul gravidității și lactației. Anemia fierodeficitară se înregistrează la 45–50% din gravide, iar deficitul de fier la ~70% din gravide. În perioada gravidității femeia consumă 800–1 200 mg de fier. Sarcinile repetate, îndeosebi cele cu un interval mai mic de 3 ani între ele, istovesc rezervele de fier în organism. Femeile de vârstă reproductivă au puține rezerve de fier. Din cauza cerințelor sporite în fier în timpul gravidității majoritatea gravidelor fără fier suplimentar vor avea un deficit al acestui microelement (vezi *Anemiile fierodeficitare la gravide*).

Cea mai frecventă cauză a anemiilor fierodeficitare sunt hemoragiile cronice cu pierderea eritrocitelor bogate în fier. Hemoragiile cronice servesc ca pricină de dezvoltare a anemiilor fierodeficitare în circa 75–80% din cazuri. S-a stabilit că 2 ml de sânge conțin 1 mg de fier.

De menționat, că în majoritatea cazurilor hemoragiile cronice sunt neînsemnate, dar îndelungate și permanente. În aceste situații cantitatea de fier pierdută depășește cantitatea de fier care poate fi primită de organism din produsele alimentare. Amintim că chiar și în condiții de deficit de fier maximal din produsele alimentare se pot absorbi numai 2 mg de fier.

Factorul de pierdere a sângelui deosebit de frecvent se întâlnește la femei și este determinat de pierderea de sânge în timpul menstruației. S-a stabilit că 10–20% din femeile, care se consideră practic sănătoase, în timpul menstruației pierd mai mult de 40 ml de sânge. Femeile care acuză menstruații abundente pierd aproximativ 100–500 ml de sânge (50–250 mg de fier). În cazurile de menstruații abundente necesitatea în fier crește până la 2,5–3 mg/zi, însă așa cantitate

de fier nu poate fi absorbită nici din produsele alimentare bogate în fier. După cum a fost menționat, zilnic se absorb maximal 2 mg de fier, iar 0,5–1 mg nu poate fi compensat. Lunar se formează un deficit de 15–20 mg de fier. În timp de un an acest deficit crește până la 180–240 mg, iar în timp de 10 ani el atinge cifrele de 1,8–2,4 g. La femeile de vârstă reproductivă hemoragiile menstruale ocupă primul loc printre sursele de hemoragii ce cauzează anemia fierodeficitară. Din păcate, această cauză a deficitului de fier la femei nu este apreciată corect de medici, în primul rând de ginecologi. Ca regulă, ea este neglijată din considerente că menstruația este un proces fiziologic. Deseori, ginecologii controlează conținutul hemoglobinei până la și după menstruație și depistând aceleași cifre ale hemoglobinei ajung la concluzia că pierderile menstruale nu pot fi cauza deficitului de fier. Totodată ei nu țin cont că este vorba nu de o pierdere mare de sânge în timpul menstruației, ci de o pierdere a unei anumite cantități de fier, care depășește posibilitățile organismului în recuperarea ei în perioada intermenstruală. În așa mod, treptat se epuizează rezervele de fier în organism. Chiar dacă femeia nu și-a recuperat 10 mg de fier după o menstruație, cantitatea de fier nerestabilită timp de 1 an crește până la 120–130 mg și până la 2,4–2,6 g în 20 de ani. De aceea, mai frecvent anemia posthemoragică se dezvoltă la femeile în vârstă de 30–40 de ani, deoarece până la această vârstă din tinerețe crește mult deficitul de fier. Însă dacă contribuie și factorul alimentar, atunci multe femei sunt anemizate și până la vârsta de 30 de ani.

În caz de menstruații abundente e necesar un examen minuțios pentru a exclude o patologie ginecologică (fibromiom uterin, cancer uterin, endometrioza etc.). Trebuie de reținut și posibilitatea unei dereglări a hemostazei primare și secundare. Așadar, la femei cea mai frecventă cauză a anemiei fierodeficitare sunt menstruațiile abundente. Deficitul de fier în aceste situații crește treptat și numai pe parcursul anilor se dezvoltă anemia fierodeficitară.

Pe al doilea loc se deplasează hemoragiile gastrointestinale, care la bărbați și la femeile în menopauză se află pe primul loc. Ca surse de hemoragii cronice din sistemul digestiv pot fi numite cancerul esofagului, hernia hiatală, varicele gastrice și esofagiene, gastrita hemoragică, gastrita medicamentoasă (corticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene, aspirina), ulcerul gastric și duodenal, cancerul gastric, polipoza, leiomiomul tractului digestiv, maladia Crohn, diverticuloza, diverticulul Meckel, cancerul colonului, colita ulceroasă, hemoroizii, verminoza intestinală (tenia, anchilostoma duodenală, infestarea masivă cu tricocefali), telangiectazia ereditară hemoragică (boala Rendu-Osler), dereglările hemostazei primare și celei secundare.

De menționat, că sângerările gastrointestinale foarte rar se manifestă prin scaun de tip melenă, care apare când pierderile de sânge în zi constituie nu mai puțin de 100–120 ml. Hemoragiile gastrointestinale în majoritatea cazurilor sunt

oculte și nu se observă până la dezvoltarea anemiei. Însă sângerările minimale zilnice de 5–10 ml timp de o lună vor constitui 200–250 ml de sânge ce corespunde la 100–125 mg de fier. Astfel de pierdere de fier într-un an – un an și jumătate epuizează rezervele de fier și conduce la dezvoltarea anemiei fierodeficitare. La femei hemoragiile gastrointestinale pot provoca anemia fierodeficitară mult mai repede decât la bărbați, deoarece la ele la vârsta reproductivă sunt și pierderi menstruale care își lasă amprenta și în perioada de menopauză.

La pacienții cu gastrită erozivă au fost înregistrate sângerări până la 30 ml/zi. Aproximativ în 30% din cazuri se anemizează bolnavii de hernie hiatală care periodic este însoțită de pierderi a 40–50 ml de sânge în zi. La acești bolnavi sângerea are loc din eroziunile mucoasei stomacului de la gâtul sacului herniar, cauzate de traumatisme repetate în urma constricției diafragmului la acest nivel.

Ulcerul gastric și duodenal sângerează nu numai masiv, dar și ocult, istovind astfel rezervele de fier ale organismului.

Diverticulozele intestinului subțire, cât și cele ale colonului, de asemenea, provoacă sângerări oculte, îndeosebi în cazurile de diverticulită.

Merită atenție diverticulul Meckel – anomalie ereditară înregistrată la 2–3% din populație. Diverticulul Meckel se poate localiza în orice sector al intestinului subțire. Mai frecvent el este situat la o distanță de 10–50 cm de la cec, deși în unele cazuri această distanță poate atinge 100–200 cm. Mucoasa în diverticul poate fi obișnuită pentru sectorul respectiv al intestinului subțire. În unele cazuri mucoasa în diverticulul Meckel are structura caracteristică pentru mucoasa stomacului cu secreția pepsinei și a acidului clorhidric. Se presupune că în timpul alimentării odată cu secreția stomacală se începe o producere semnificativă a sucului gastric în diverticulul Meckel cu posibilitatea de formare a ulcerului peptic, care se poate complica cu hemoragie întâlnită în 31% din toate cazurile de acest diverticul. Mai frecvent așa hemoragiile se întâlnesc la copii în primul an de viață și în perioada de adolescență. Aceste hemoragii pot fi intensive, prezentând pericol pentru viață, dar pot fi și oculte, având drept consecință dezvoltarea anemiei fierodeficitare. De menționat, că sunt dificultăți în diagnosticarea diverticulului Meckel, la examenul radiologic el nu întotdeauna poate fi depistat.

Verminozele intestinale afectează 20% din populația Globului. Sunt publicații conform cărora un vierme consumă 0,05 ml sânge pe zi. Existența a 100 de viermi cu o pierdere de sânge de 5 ml pe zi conduce la dezvoltarea anemiei.

În colita ulceroasă majoritatea bolnavilor se anemizează, pierderile zilnice de sânge oscilând între 6 și 25 ml.

Hemoragiile masive cât și oculte se înregistrează la persoanele care suferă de boala Rendu-Osler.

Hemoroizii prezintă prin sângerări repetate o cauză frecventă de dezvoltare a deficitului de fier.

Tumorile benigne și maligne (*tabelul 3*) ale tractului digestiv sângerează ocult ca urmare a ulcerățiilor frecvente ale tumorii. Anemia fierodeficitară deseori este primul semn clinic al tumorii.

Medicii trebuie să conștientizeze, că la bărbați și femei în menopauză cea mai frecventă cauză a anemiei fierodeficitare sunt hemoragiile din tractul gastro-intestinal și că bolnavii cu tumori ale sistemului digestiv constituie o parte considerabilă a bolnavilor anemizați. În fiecare caz de anemie fierodeficitară este necesară o examinare minuțioasă radiologică și endoscopică a tuturor compartimentelor aparatului digestiv.

Sângerările tractului urinar se întâlnesc rar, drept cauză a deficitului de fier. Ele apar în litiaza renală, în neoplasme renale, în afecțiuni inflamatorii ale vezicii urinare. De asemenea, rar provoacă anemie fierodeficitară sângerările aparatului respirator. Hemoptizia recurentă, ca și anomaliile congenitale ale tractului respirator, mai ales cele vasculare, endobronșice, infecțiile bronșice, cancerul pulmonar, pot să inducă prin hemoptizii un deficit de fier. La aceste maladii se poate adăuga hemosideroza pulmonară esențială și sindromul Goodpasture. În cazul uneia din aceste maladii are loc o hemoragie intrapulmonară cu sechestrarea fierului de către macrofagii pulmonari. Deși fierul rămâne în organism, acest fier sechestrat este pierdut din utilizare și ca rezultat se poate dezvolta anemia fierodeficitară.

Hemoragiile nazale repetate tot pot avea ca urmare un deficit de fier.

Deficitul de fier se dezvoltă și la donatori. La o donare de sânge în volum de 500 ml donatorul pierde 250 mg de fier. De aceea donarea repetată de sânge poate conduce la deficit de fier în particular la femei. Conform datelor lui Ю.Г.Митерев cu coaut. (1980), la majoritatea donatorilor cu stagiul mai mare de un an se depistează deficit latent de fier, care se aprofundează pe măsura majorării stagiului de donator. Autorii consideră rațională determinarea periodică a conținutului de fier la donatori pentru a depista la timp deficitul de fier în scopul profilaxiei și tratamentului anemiei fierodeficitare.

În literatură se menționează, că deficitul de fier se înregistrează și la alergătorii de cursă lungă ca rezultat al apariției la aceste persoane a sângerărilor gastrointestinale.

Deficitul de fier se dezvoltă și în patologii însoțite de hemoliză intravasculară (hemoglobinuria paroxistică nocturnă, hemoliza mecanică la bolnavii cu plastia valvelor cardiace, cu splenomegalii masive, cu hemangiomatoză) din cauza eliberării ionilor de fier din eritrocitele distruse direct în circulația sangvină și eliminarea excesivă a fierului din organism cu urina (hemoglobinurie, hemosiderinurie).

Anemie fierodeficitară idiopatică în realitate nu există. În aceste cazuri, de obicei, un timp oarecare nu se depistează sursa de hemoragie din cauza examină-

rii incomplete a pacientului ori a posibilităților limitate ale metodelor de investigație paraclinică. Acești bolnavi trebuie supravegheați și examinați repetat.

Una din cauzele mai rare ale deficitului de fier constă în dereglarea absorbției fierului în tractul gastrointestinal. Pentru a înțelege caracterul dereglărilor de absorbție a fierului este necesar de amintit cum se absoarbe el în normă.

În stomac, sub acțiunea enzimelor proteolitice, are loc eliberarea ionilor de fier din produsele alimentare și transformarea fierului trivalent în bivalent efectuată de acidul ascorbic, dar nu de acidul clorhidric. S-a dovedit că ultimul nu participă în absorbția fierului.

Timp îndelungat o importanță deosebită în dezvoltarea anemiei fierodeficitare a fost acordată dereglării secreției gastrice. Se considera că gastrita atrofică cu achilie este cea mai frecventă cauză a anemiei fierodeficitare. În prezent este stabilit că dereglarea secreției gastrice nu conduce la anemie fierodeficitară. Acidul clorhidric neînsemnat intensifică absorbția fierului bivalent și practic nu influențează absorbția fierului din componența hemului. Conform datelor lui B.H.Перов și M.M.Щербă (1975), absorbția fierului la bolnavii cu gastrită atrofică și achilie constituie  $7,1 \pm 1,5\%$ , norma fiind  $8,3 \pm 1,1\%$ . De aceea în prezent diagnosticul de anemie aclorhidrică nu există. Absorbția fierului devenit bivalent are loc în duoden și în partea proximală a intestinului subțire. Celulele epiteliale în acest sector al intestinului au receptori de fixare a ionilor de fier și conțin o substanță analogică transferinei, care transportă fierul până la membrana bazală, unde este preluat de transferina (siderofilina) din capilare – o substanță ce face parte din globulinele  $\beta_1$ . După eliberare transferina din celulele intestinale acceptă o porțiune nouă de fier și o transportă spre membrana bazală. În caz că organismul nu are necesitate în fier, transferina din sânge nu acceptă din celulele epiteliale fierul și ultimul nu este acceptat nici de celula epitelială din intestin. Fierul care nu a fost transportat la polul vascular și predat transferinei este captat de apoferitina celulei intestinale și transformat în feritină, care se elimină în lumenul intestinal odată cu descuamarea fiziologică a mucoasei.

Așadar, la nivelul celulelor intestinale are loc o reglare foarte fină a absorbției fierului. Din această cauză nu poate fi o suprasaturare a organismului cu fier, ultimul fiind administrat în doze terapeutice.

Transferina conjugată cu fier se numește fier seric. În normă numai a treia parte din transferină se leagă cu fierul, celelalte două treimi constituie "capacitatea latentă a transferinei de fixare a fierului". Fierul seric împreună cu "capacitatea latentă a transferinei de fixare a fierului" formează "capacitatea totală a transferinei de fixare a fierului".

După absorbție fierul este transportat de transferină la celulele organismului, în primul rând la eritrocariocitele măduvei oaselor, care pe membrana lor conțin receptori de fixare a transferinei saturate cu fier. Prin mecanismul de pinocitoză

transferina pătrunde în eritrocariocite, unde fierul este cedat către mitocondrii, iar transferina părăsește eritrocariocitele și din nou se folosește pentru transportarea noilor porțiuni de fier. În mitocondriile eritrocariocitelor fierul se unește cu IX protoporfirina și formează hemul cu participarea enzimei hemsintetaza. Ulterior, hemul se conjugă cu globina și formează hemoglobina. S-a constatat, că până la 90% din fierul ce pătrunde în eritrocariocite este folosit pentru sinteza hemului. Restul fierului nefolosit este transferat citoplasmei, unde este preluat de către apoferitină și formează granule de feritină caracteristice sideroblastului (așa se numesc eritrocariocitele cu granule de feritină) normal. Fierul din feritină nu mai este însă disponibil pentru eritropoieză, iar celula poate arunca aceste granule de feritină în plasmă.

Astfel, sinteza hemului este un proces din mai multe etape, care are loc în mitocondriile eritrocariocitelor. Prin urmare, hemul nu se poate sintetiza în celulele fără mitocondrii, de exemplu în eritrocite. Eritrocitele mature (după stadiul de reticulocit) n-au nici receptori de fixare a ionilor de fier aduși de transferină.

Pentru hemopoieza normală zilnic sunt necesare 20–25 mg de fier. Aproape tot fierul pentru formarea eritrocitelor este folosit din fierul eliberat din eritrocitele care se distrug fiziologic (reciclare). Numai 5% din fierul necesar pentru eritropoieză (1 mg/zi) este absorbit din tractul digestiv pentru a balanța fierul pierdut fiziologic.

Fierul fixat de transferină se folosește nu numai pentru eritropoieză. O parte din el creează în organism "fierul de depozit" în formă de feritină și hemosiderină. Feritina se află în toate celulele și în lichidul interstițial al țesuturilor organismului. Feritina circulând în plasmă în cantități destul de mici corelează strict cu depozitul de fier în organism, fiind un indicator deosebit de important în diagnosticul anemiilor fierodeficitare. Fierul din feritină se poate ușor mobiliza, în timp ce eliberarea fierului din hemosiderină decurge mai încet.

Metabolismul fierului, începând cu absorbția și terminând cu sinteza hemoglobinei, poate fi dereglat la orice etapă cu dezvoltarea anemiei fierodeficitare.

Dereglaarea absorbției fierului are loc în cazurile de enterită cronică, sindrom de malabsorbție, rezecție vastă a intestinului subțire în partea proximală, rezecția stomacului după metoda Billroth II. În cazurile de rezecție și gastrectomie (mai rar) în dezvoltarea anemiei fierodeficitare au atribuție mai mulți factori. Absența rezervorului (stomacului) cu diminuarea transformării fierului trivalent în bivalent și reducerea timpului de absorbție a fierului din cauza tranzitului accelerat al maselor alimentare prin sectorul proximal al intestinului subțire contribuie la micșorarea absorbției fierului. Hemoragiile recidivante din anastomoză conduc la pierderea fierului și în așa mod aprofundează deficitul de fier. De reținut, că rezecția stomacului în unele cazuri este efectuată din cauza hemoragiilor repetate care micșorează rezervele de fier și până la intervenția chirurgicală. De

menționat că dereglează absorbția fierului nu numai rezecția parțială sau totală a stomacului, dar și gastroenterostomia (for bypass of the duodenum) cu excluderea pasajului prin duoden. Deși absorbția fierului din produsele alimentare în aceste condiții este redusă, fierul din preparatele terapeutice de obicei se absoarbe suficient, asigurând astfel posibilitatea tratamentului cu preparate de fier pe cale orală.

Rareori absorbția fierului se dereglează în urma deficitului de enzime din peretele intestinului, care asigură pătrunderea fierului în celulele epiteliale intestinale. Sunt cazuri de anemie fierodeficitară ca urmare a hipotransferinemiei (anemia fierodeficitară proteinoprivă).

Există situații de deficit ereditar sau dobândit al hemsintetazei ce are importanță în sinteza hemului. În aceste cazuri fierul nu se folosește și se dezvoltă anemia sideroacrestică, care va fi expusă ulterior.

Datele reflectate despre cauzele deficitului de fier sunt luate în considerare la examinarea bolnavilor, la aplicarea tratamentului și a măsurilor de profilaxie a anemiei fierodeficitare în fiecare caz concret.

**Patogenie.** Fierul participă la sinteza hemoglobinei. În condițiile de deficit de fier suferă formarea hemoglobinei cu dezvoltarea anemiei, care clinic se manifestă prin sindromul anemic – simptome cauzate de hipoxie și mecanisme de compensare (tahicardie etc.). De menționat, că nici o celulă în organism nu funcționează normal fără fier, prezent în enzimele celulelor – citocromul C, citocromoxidaza, catalazele etc. Deficitul de fier reduce activitatea acestor enzime, având drept urmare dereglarea metabolismului celulelor și dezvoltarea unui șir de schimbări trofice în țesuturi. În primul rând suferă celulele cu activitate mitotică înaltă, printre care figurează și celulele mucoasei tractului gastrointestinal cu dezvoltarea proceselor de distrofie și atrofie a mucoasei, începând cu mucoasa cavității bucale și terminând cu mucoasa colonului. Dacă nu va fi efectuat tratamentul la timp, atunci atrofia mucoasei devine ireversibilă, conducând la diminuarea digestiei și absorbției substanțelor alimentare în intestin – situație similară cu sindromul de malabsorbție.

Este stabilit că la gravidele cu anemie fierodeficitară mai frecvent se întâlnesc diverse complicații – insuficiența contractilă a uterului, hemoragie hipotonică, făt mort etc.

Copiii care suferă de anemie fierodeficitară de 2–3 ori mai frecvent se îmbolnăvesc de infecții respiratorii acute și au dereglări din partea tractului digestiv. Acești copii întârzie în dezvoltarea fizică și psihomotorie.

Dereglările enumerate mai sus la pacienții cu alte anemii nu se întâlnesc, deoarece ele sunt cauzate nu de hipoxie, ci de deficitul de fier în țesuturi.

Alte modificări trofice determinate de carența de fier în organism vor fi expuse în tabloul clinic al anemiei fierodeficitare. Toate acestea formează o simptomatologie specifică pentru deficitul de fier în țesuturi (sideropenie).

Din cele expuse ne convingem că este vorba nu numai de anemie, dar și de modificări în țesuturi mult mai profunde, cauzate de deficitul de fier. Mai corect ar fi să numim patologia în cauză "boală fierodeficitară".

Așadar, în tabloul clinic al anemiei fierodeficitare deosebim două sindroame principale – anemic și sideropenic. Sindromul sideropenic este caracteristic pentru anemia fierodeficitară și permite de a efectua clinic diagnosticul diferențial al acestei anemii de alte anemii.

Frecvența înaltă a anemiei fierodeficitare, invalidizarea copiilor și femeilor de vârstă reproductivă au servit ca temei pentru Organizația Mondială a Sănătății de a aborda problema lichidării deficitului de fier și a vindecării "hemoglobini-ce" a populației.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale anemiei fierodeficitare se includ în două sindroame – anemic și sideropenic. Deseori, de rând cu aceste sindroame, se depistează și simptome ale procesului patologic ce a cauzat deficitul de fier.

Sindromul anemic se caracterizează prin slăbiciune, oboseală, amețeli, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic, paliditatea tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex. Gradul de pronunțare a acestor simptome depinde de nivelul de anemizare.

E necesar de menționat, că sindromul anemic nu este caracteristic numai pentru anemia fierodeficitară. El se întâlnește la toate anemiile și are semne clinice similare cu cele descrise mai sus.

Specific numai pentru anemia fierodeficitară este sindromul de sideropenie, care include un șir de simptome determinate de modificările patologice în țesuturile organismului cauzate nu de hipoxie, dar de deficitul de fier (vezi *patogenia*).

Pielea devine uscată. Deseori apar fisuri calcaneene. Unghiile sunt fragile, se rup ușor și se stratifică, au striuri longitudinale. Caracteristică este aplatizarea, apoi scobirea lor denumită "koilonichie" (unghii în formă de linguriță cu concavitatea în sus) (*fig. 2 de pe planșă*). Părul se rupe ușor, cade în cantitate mai mare. Din cauza modificărilor distrofice ale mucoasei tractului digestiv apare uscăciune în cavitatea bucală cu dereglarea masticației și formării bolului alimentar. Aceste schimbări se explică prin reducerea funcției glandelor salivare, care în condiții normale elimină în 24 de ore salivă în cantitate de la 0,5 până la 2 litri. În caz de deficit de fier ele nu sunt în stare să producă această cantitate de salivă. Deseori se dezvoltă stomatită angulară. În unele cazuri deglutiția este dureroasă (disfagie sideropenică), bolul alimentar cu greu este înghițit și apare senzația de "nod în gât". Sindromul de disfagie sideropenică descris și ca sindromul Plummer-Vinson se instalează treptat datorită atrofiei mucoasei hipofaringelui la nivelul cartilajului cricoid, în zona joncțiunii dintre faringe și esofag. Leziunea apare ca o țesătură (o pânză) a mucoasei și poate micșora lumenul faringoesofagului sub forma unei manșete, care în cazurile de deficit pronunțat de fier poate



conduce la o adevărată strictură. Unii bolnavi simt deplasarea bolului alimentar prin esofag tot din cauza modificărilor trofice sideropenice, pe fundalul cărora pot avea loc și spasme esofagiene. Apare senzație de disconfort în abdomen cu garguimente ca rezultat al dereglării digestiei cauzate de procesele de distrofie și atrofie ale mucoasei tractului gastrointestinal.

Pentru anemia fierodeficientă sunt caracteristice gusturi și mirosuri perverse, numite "pica chlorotica". Bolnavii au dorință de a mânca cretă, pământ (geofagie), gheață (pagofagie), carne crudă, pastă de dinți, aluat, lemn ars, sare etc. Preferă miros de benzină, acetonă.

În 10–15% din cazuri se depistează o splenomegalie moderată, care dispare după tratamentul cu preparate de fier. Geneza splenomegaliei nu este clară. Se presupune, că splenomegalia poate apărea ca rezultat al dereglării capacității membranei eritrocitelor de a se acomoda la spațiile înguste ale splinei, ceea ce conduce la distrucția sporită a eritrocitelor în ea. În unele situații se raportează coexistența unui sindrom febril sau subfebril de etiologie neprecizată.

Este important de știut că pacienții cu anemie fierodeficientă de obicei acuză simptome anemice. Manifestările sindromului sideropenic trebuie depistate de medic prin interogarea minuțioasă și examinarea pacientului.

Prezența acestor simptome specifice numai pentru deficitul de fier în organism ne permite, după cum am menționat deja, să stabilim diagnosticul preventiv de anemie fierodeficientă.

În majoritatea cazurilor deficitul de fier se instalează lent, din care cauză nu la toate etapele se depistează simptomele descrise mai sus.

În dezvoltarea deficitului de fier deosebim trei stadii (tabelul 6).

*Tabelul 6*

#### Stadiile evolutive ale deficitului de fier

Stadiul deficitului de fier	Nivelul feritinei serice	Fierul seric	Conținutul hemoglobinei
Deficit prelatent	reduc	normal	normal
Deficit latent	reduc considerabil	reduc	normal
Anemie cu deficit de fier	foarte reduc	reduc	scăzut (anemie)

Stadiul I, sau deficitul prelatent de fier, se caracterizează prin deficit de fier în țesuturi cu reducerea nivelului de feritină și hemosiderină în măduva oaselor, ficat, splină, mușchii scheletului, ce se confirmă prin determinarea nivelului de feritină în plasmă. O mare importanță clinică, reflectată anterior, are faptul că, cantitatea feritinei în plasmă, determinată imunologic, este proporțională cu rezervele fierului în organism. Există o corelație strictă între concentrația feritinei în plasmă și depozitele fierului în organism.

Stadiul II, sau deficitul latent de fier, se caracterizează prin reducerea considerabilă a feritinei cu epuizarea depozitelor de fier. Se micșorează și concentrația fierului seric. Conținutul hemoglobinei se menține încă în limite normale.

Stadiul III, sau anemia cu deficit de fier, este etapa cea mai avansată a deficitului de fier, când fierul nu ajunge deja și pentru eritropoieză și apare anemia manifestă.

Stadiul anemic, de asemenea, are o evoluție insidioasă. Simptomele incluse în sindromul anemic timp îndelungat nu sunt exprimate din cauza mecanismelor compensatorii. Paloarea tegumentelor progresează foarte lent și de obicei tardiv este observată de însuși pacient și de persoanele care îl înconjoară. Din acest motiv la momentul adresării bolnavului la medic anemia este destul de pronunțată. Deseori conținutul hemoglobinei de 30–40 g/l surprinzător este bine tolerat de bolnav.

Este important de a depista deficitul de fier până la anemizarea pacientului. Testele moderne de diagnostic permit de a depista reducerea rezervelor de fier în țesuturi la etapele precoce pentru a întreprinde măsurile terapeutice necesare la timp și a preveni instalarea anemiei fierodeficitare.

**Investigații de laborator.** Diagnosticul definitiv de anemie fierodeficitară se confirmă prin metode de laborator.

În analiza generală a sângelui se observă micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite. Indicele de culoare poate fi subnormal. De menționat, că în determinarea conținutului hemoglobinei și a numărului de eritrocite uneori se comit erori și atunci indicele de culoare va fi normal, ceea ce nu contrazice diagnosticul de anemie fierodeficitară. Valorile indicelui de culoare nu prezintă un test veridic de diagnostic. O importanță deosebită are studierea morfologică a eritrocitelor pe frotiul sangvin. În perioada desfășurată a maladiei se depistează microcitoză și hipocromia eritrocitelor (*fig. 3 de pe planșă*). Unele din ele sunt foarte puțin hemoglobinizate și amintesc un inel, fiind numite anulocite. Hipocromia eritrocitelor poate lipsi în stadiul de deficit latent de fier și în cazurile de anemizare moderată.

La pacienții cu deficit sever de fier se depistează anizocitoză și poikilocitoză (membrana poate fi deformată). Din cauza dereglării capacității membranei eritrocitelor de a se acomoda la spațiile înguste ale splinei aceste eritrocite se distrug mai accelerat și se alipește componentul de hemoliză. Numărul de reticulocite este normal sau cu minore devieri în sensul scăderii sau creșterii lor. Numărul de leucocite și formula leucocitară sunt în limitele normale. Circa în 30% din cazuri numărul de trombocite se mărește și poate depăși 1 mln. Se presupune că trombocitoza este condiționată de sângerări mici, dar active. Numărul de trombocite după tratamentul cu preparate de fier se normalizează.

Măduva osoasă se caracterizează prin hiperplazie moderată, predominant eritroblastică, cu apariția eritrocariocitelor feriprive (mici, cu contur neregulat,

zdrențuit), cu aspecte de diseritropoieză (cariorexis, multinuclearitate, fragmentare nucleară).

Conținutul fierului seric este micșorat (valori normale 12,5–30,4  $\mu\text{mol/l}$ ). Se mărește capacitatea totală de fixare a fierului (valori normale 70,4 $\pm$ 4,1  $\mu\text{mol/l}$ ) și capacitatea latentă de fixare a acestuia (valori normale 50,2 $\pm$ 4  $\mu\text{mol/l}$ ).

Având în vedere frecvența înaltă a anemiei fierodeficitare, considerăm necesar de a include în nomenclatorul indicilor biochimici în mod obligatoriu determinarea conținutului fierului seric la toți pacienții, ceea ce ar permite de a diagnostica deficitul de fier în stadiul latent al deficitului acestui microelement. Conținutul micșorat al fierului seric ar atenționa medicul să efectueze investigații suplimentare pentru a depista cauza deficitului de fier și să întreprindă la timp măsuri terapeutice în scopul vindecării pacientului.

Este deosebit de importantă colectarea corectă a sângelui pentru determinarea fierului seric. În primul rând, trebuie folosite eprubete pregătite în mod special în laboratorul de biochimie. În caz contrar, eprubetele spălate cu apă distilată obișnuită conțin urme de fier ce majorează conținutul fierului seric. În al doilea rând, bolnavul, la care se va examina fierul seric, nu trebuie cel puțin 5 zile să primească preparate de fier. Dacă, totuși se va colecta sânge pe fond de administrare a preparatelor de fier, conținutul fierului seric va fi ridicat. Această eroare este una din cele mai frecvente. Deseori diagnosticul de anemie fierodeficitară este respins din cauza conținutului normal al fierului seric determinat pe fond de tratament cu medicamente ce conțin fier.

Analiza generală a sângelui și determinarea fierului seric confirmă diagnosticul de anemie fierodeficitară, dar nu caracterizează rezervele de fier în organism și nu permit de a diagnostica precoce deficitul prelatent de fier. În acest scop se studiază procentul sideroblaștilor (eritrocariocite cu granule de fier) în măduva oaselor, concentrația feritinei în ser, se efectuează proba cu Desferal. Limitele normale în măduva oaselor constituie 25–40%, siderocitele – până la 10%. În cazurile de depleție a depozitelor de fier în țesuturi acești indici se micșorează.

Proba cu Desferal constă în aceea că Desferalul selectiv elimină ionii de fier numai din "depozit în formă de feritină și hemosiderină". Urina omului sănătos conține 0,04–0,3 mg de fier. După administrarea a 500 mg de Desferal în 24 de ore cu urina în mod normal se elimină 0,6–1,3 mg de fier, iar în caz de deficit de fier în țesuturi se elimină cu mult mai puțin fier (până la 0,2 mg).

Despre importanța determinării nivelului de feritină în ser deja s-a menționat mai sus.

Planul investigațiilor de laborator ale pacientului cu anemie fierodeficitară include și testarea la hemoragie ocultă din tractul digestiv (proba Gregghersen). De menționat că această probă depistează hemoragiile oculute atunci când se pierd zilnic 15-20 ml de sânge. Cea mai exactă metodă de determinare a hemora-

giilor minime din tractul gastrointestinal este metoda cu crom radioactiv (se marchează eritrocitele cu crom radioactiv, apariția în masele fecale a radioactivității confirmă prezența hemoragiei).

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul de anemie fierodeficientă se stabilește pe baza manifestărilor clinice caracteristice sindromului de sideropenie, anemiei hipocrome microcitare, micșorării conținutului fierului seric și a feritinei. Examinarea conținutului feritinei este costisitoare și nu întotdeauna accesibilă. Diagnosticul poate fi stabilit și fără această investigație, însă ea ne permite să depistăm deficitul prelatent de fier.

Există cazuri când datele de laborator nu sunt convingătoare pentru anemia fierodeficientă, dar sunt prezente semne de sideropenie și cauze pentru dezvoltarea deficitului de fier. În aceste situații cel mai sensibil și concludent test pentru confirmarea deficitului de fier este răspunsul hemoglobinei la tratamentul de probă cu preparate de fier. Majorarea conținutului hemoglobinei cu 10–20 g/l în timp de 3–4 săptămâni poate fi acceptată ca criteriu de deficit evident de fier până la tratament, chiar dacă concentrația hemoglobinei la începutul tratamentului a fost în limite normale. Această metodă este deosebit de avantajoasă pentru copiii de la care nu este ușor de colectat sânge din venă și pentru situațiile când lipsesc posibilități de examinare a indicilor ce caracterizează conținutul fierului în organism.

După confirmarea diagnosticului de anemie fierodeficientă bolnavul trebuie examinat pentru determinarea cauzei deficitului de fier. În acest scop se acordă atenție caracterului alimentației, se iau în considerare situațiile de cerințe sporite în fier (perioada de adolescență cu creștere accelerată a organismului, numărul de gravidități). Tot la interogare se concretizează prezența hemoragiilor cronice – nazale, meno- și metroragii, gastrointestinale, hemoroidale. În caz de hemoragii nazale bolnavul trebuie să fie examinat de specialistul otorinolaringolog, care deseori poate observa semne ale maladiei Rendu-Osler, ce servește drept cauză frecventă a acestor hemoragii. Pacientele care suferă de meno- și metroragii necesită consultația ginecologului pentru depistarea patologiilor însoțite de hemoragii abundente (miom uterin, endometrioză etc.). În mod obligatoriu se efectuează investigarea radiologică și endoscopică a tractului gastrointestinal pentru depistarea diferitor procese patologice (hernie hiatală, cancer al esofagului, vene esofagiene dilatate, gastrită erozivă, boala ulceroasă, cancer al stomacului, rezecția stomacului după Billroth II, diverticuloză, boala Crohn, colită ulceroasă nespecifică, polipoză și cancer al colonului, hemoroizi), care pot fi surse de hemoragii cronice oculte. Tot în scopul depistării hemoragiilor oculte gastrointestinale se folosește proba Gregghersen. Rareori cauzele deficitului de fier pot fi hemosideroza pulmonară esențială și sindromul Goodpasture, fapt pentru care se efectuează examenul radiologic al plămânilor, analiza sputei.

**Diagnostic diferențial.** Anemia fierodeficitară cel mai frecvent trebuie diferențiată de alte anemii, care la fel se caracterizează prin hipocromia eritrocitelor – maladia Marchiafava-Micheli, talasemie, anemii sideroacrestice, anemii din bolile cronice.

La pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli se dezvoltă deficitul de fier cauzat de hemoglobinurie. Eritrocitele sunt hipocrome și fierul seric este scăzut, iar în perioada crizelor hemolitice crește temporar. Maladia Marchiafava-Micheli se deosebește de anemia fierodeficitară prin semne de hemoliză intravasculară (bilirubinemie indirectă, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, reticulocitoză), testul Ham și proba cu zaharoză pozitive.

În cazurile de talasemie eritrocitele sunt hipocrome și la majoritatea din ele pe fundalul hipocromiei în centru se observă un punct hemoglobinizat, din care cauză eritrocitele date au fost numite “eritrocite de tras în țintă”. Conținutul fierului seric, spre deosebire de anemia fierodeficitară, este majorat. Concomitent se depistează și sindromul de hemoliză. În diagnosticul diferențial este importantă și electroforeza hemoglobinei, care confirmă diagnosticul de talasemie și identifică varianta ei.

În anemiile sideroacrestice ereditare ori dobândite ionii de fier nu se utilizează (acresia). Ei se depun în țesuturi și organe (ficat, pancreas etc.) cu dezvoltarea hemosiderozei secundare. Eritrocitele la pacienții cu anemii sideroacrestice sunt hipocrome; deși conținutul fierului seric este majorat, în măduva oaselor crește procentul sideroblaștilor ce confirmă acumularea fierului în țesuturi.

Anemiile din bolile cronice determinate de redistribuirea fierului în organism se dezvoltă la pacienții cu procese infecțioase acute sau mai frecvent cronice (sepsis, tuberculoză, osteomielită, abces pulmonar, bronșiectazie, empiem pleural, peritonită, endocardită septică etc.), când are loc activizarea sistemului macrofagal, care prin diverse mecanisme contribuie la depunerea fierului în țesuturi sub formă de feritină și hemosiderină, lipsind astfel critropoieza de ioni de fier în cantitate suficientă. Prin urmare, la acești pacienți nu are loc micșorarea conținutului fierului în organism, ceea ce se confirmă prin majorarea nivelului de feritină în ser. Eritrocitele sunt hipocrome (rar normocrome). Conținutul fierului seric este normal sau scăzut moderat. Depistarea anemiei hipocrome pe fundalul normal al feritinei și fierului seric asociată cu un proces infecțios din cele enumerate mai sus permite de a considera anemia ca urmare a redistribuirii fierului în organism și de a o diferenția de anemia fierodeficitară.

**Tratament.** Tratamentul anemiei fierodeficitare prevede normalizarea conținutului hemoglobinei și restabilirea rezervelor de fier în organism.

E necesar de înțeles, că nu se poate vindeca un pacient de anemie fierodeficitară cu produse alimentare, deoarece în ele fierul este trivalent și numai o parte din el în stomac se transformă în bivalent care se absoarbe. Deja am menționat

că din produsele alimentare zilnic se absoarbe până la 2 mg de fier. Dar aceasta nu înseamnă că pacientul nu trebuie să folosească produse alimentare bogate în fier. Cel mai mult fier conțin produsele din carne. Nu se recomandă de a folosi carne crudă, dat fiind faptul că fierul este termostabil și nu se alterează în timpul prelucrării termice a produselor alimentare. Din această cauză este absurd de a recomanda ficat crud, care nefiind prelucrat termic poate servi ca sursă de moltiplicare de salmoneloză, helmintiază. Mai mult decât atât, este dovedit că fierul în ficat există preponderent în formă de hemosiderină, din care se absoarbe mult mai puțin decât din carne. Fructele și legumele conțin puțin fier. Sucurile sunt de asemenea sărace în fier, dar folosirea lor este rațională, deoarece conțin acid ascorbic, care sporește absorbția fierului.

Anemia fierodeficitară se dezvoltă lent cu adaptarea organismului la conținutul jos al hemoglobinei și nu necesită tratament de urgență cu includerea transfuziilor de masă eritrocitară, care prezintă pericol de transmitere a hepatitei virale, SIDA, luesului, citomegalovirusurilor. Considerăm că este lipsită de sens întrebarea: "La ce conținut de hemoglobină trebuie efectuată transfuzia de masă eritrocitară?". Răspunsul corect este: noi nu tratăm conținutul hemoglobinei, dar pacientul. Dacă bolnavul de anemie fierodeficitară nu este în stare de precomă sau comă anemică, atunci nici hemoglobina 30 g/l nu este indicație pentru hemotransfuzie, deoarece el se va vindeca cu preparate de fier pe cale orală. În cazul necesității unei intervenții chirurgicale de urgență conținutul jos al hemoglobinei desigur va fi o indicație pentru transfuzia de masă eritrocitară.

Unica metodă eficace de tratament al anemiei fierodeficitare constă în administrarea preparatelor ce conțin fier. Prioritate are fieroterapia pe cale orală cu folosirea preparatelor fierului bivalent, care se absoarbe bine în tractul gastrointestinal. Din ele se poate absorbi fier de 15–20 ori mai mult decât din produsele alimentare. Conțin fier bivalent sulfatul de fier, Tardiferonul, Ferrogradumetul, Sorbiferul, Hemoferul, gluconatul de fier, fumaratul de fier, Totema și altele. Ele se prescriu câte 1 pastilă de 2 ori pe zi cu 30–40 minute până la masă și trebuie luate cu o jumătate de pahar de apă. Nu se recomandă cu ceai, lapte sau cafea, deoarece acestea inhibă absorbția fierului. Nu se recomandă, de asemenea, de a administra preparatele de fier pe cale orală împreună cu unele medicamente, care dereglează absorbția fierului în intestin (tetraciclinele, preparatele de calciu, Levomicetina, antacidele). Dacă preparatele de fier folosite înainte de masă provoacă grețuri, vomă, dureri în epigastru, atunci ele pot fi administrate la o oră după masă sau în cel mai rău caz în timpul mesei. În aceste cazuri se absoarbe mai puțin fier, dar nu este nimic ieșit din comun, deoarece tratamentul anemiei fierodeficitare nu are caracter de urgență.

Dacă lipsesc medicamentele sus-numite se pot folosi Ferroplexul (3 pastile de 3 ori pe zi), Conferonul (2 pastile de 2 ori pe zi), Ferrocalul (2 pastile de 3 ori pe zi).

Nu este rațional de a administra concomitent vitaminele grupei "B", inclusiv și vitamina B<sub>12</sub>, care n-au punct de aplicare în tratamentul anemiei fierodeficitare.

De asemenea, nu este rațional de a produce și a folosi preparate antianemice ce conțin fier, magneziu, cupru, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>1</sub> etc., precum că ele asigură un tratament antianemic complex. Astfel de tratament este absurd, deoarece este în mod absolut dovedit că ajută numai elementul al cărui deficit a cauzat anemia respectivă. De exemplu, pentru anemia fierodeficitară este necesar numai fierul și acidul ascorbic, care intensifică absorbția fierului, deși preparatele pure de fier asigură eficacitate înaltă și fără acidul ascorbic. Restul ingredientelor enumerate mai sus sunt de prisos, totodată includerea lor în componența preparatului majorează costul. Mai mult decât atât, medicul care administrează astfel de preparate nu poate aprecia forma concretă de anemie și care ingredient a asigurat eficacitate, fiind lipsit de argumente pentru elaborarea tacticii definitive de tratament în scopul vindecării pacientului și profilaxiei recidivelor anemiei.

Nu recomandăm preparate de fier în capsule (Feniuls, Ranferon etc.), deoarece eficacitatea lor este redusă. S-a dovedit că, capsula acestor preparate se dizolvă tardiv și ionii de fier se eliberează în compartimentul intestinului subțire, unde absorbția fierului este considerabil diminuată.

Tratamentul se prelungeste până la normalizarea conținutului hemoglobinei și încă o lună – două după aceasta pentru saturarea țesuturilor organismului cu fier. Durata tratamentului de obicei constituie 2–3 luni și mai mult. Cel mai precis durata tratamentului poate fi determinată de normalizarea conținutului feritinei. Așadar, preparatele cu fier trebuie administrate până la normalizarea indicilor feritinei, folosiți ca criteriu de bază în restabilirea rezervelor de fier în organism. Această perioadă constituie în unele cazuri 4–6 luni după normalizarea hemoglobinei.

Eficacitatea clinico-hematologică se observă peste 3-4 săptămâni de la începutul tratamentului, fapt despre care trebuie să știe pacienții. Criteriile de eficacitate sunt următoarele:

- reticulocitoza la a 7-a – a 10-a zi, însă ea nu este așa de strictă și pronunțată ca în anemia B<sub>12</sub>-deficitară; reticulocitoza de obicei este mai înaltă la pacienții cu grad mare de anemizare;

- majorarea conținutului hemoglobinei începând cu a treia săptămână;
- dispariția simptomelor de sideropenie (de obicei peste 2-3 săptămâni);
- apariția eritrocitelor saturate cu hemoglobină și de dimensiuni obișnuite (eritrocite normochrome și normocitare), de rând cu circulația încă și a celor hipochrome microcitare formate până la administrarea tratamentului, deoarece în eritrocite hemul nu se sintetizează.

Răspunsul hematologic al tratamentului depinde de severitatea anemiei. Cu cât anemia este mai severă, cu atât mai pronunțată este reticulocitoza și cu atât

mai repede are loc majorarea conținutului hemoglobinei. Reticulocitoza crește în zilele a 3-a – a 5-a și atinge maximumul în zilele a 7-a – a 10-a. Numărul de reticulocite de la 80 până la 100% se constată la pacienții cu anemie severă. Reticulocitoza mică sau absența ei se observă la persoanele cu anemie moderată.

Răspunsul suboptimal este rezultatul folosirii unui preparat care slab se absoarbe. Prolungirea pierderii sângelui, de asemenea, este o cauză a eficacității nesatisfăcătoare. Ultima poate fi și ca urmare a malabsorbției fierului. Infecțiile intercurrente pot compromite răspunsul la tratament al țesutului eritroid.

După finisarea tratamentului, femeilor de vârstă reproductivă li se recomandă unul din preparatele de fier – câte 1 pastilă de 2 ori pe săptămână până la menopauză. În așa mod se compensează pierderile de fier menstruale. Și în alte situații, când sursa de hemoragie cronică nu este lichidată, preparatele de fier în doze individualizate se vor administra pe tot parcursul menținerii acestor hemoragii (boala Rendu-Osler, hernie hiatală, hemoroizi etc.) pentru a preveni recidiva anemiei.

Calea parenterală de fieroterapie nu este rațională, deoarece eficacitatea tratamentului nu este nici mai înaltă și nici mai rapidă. În afară de aceasta, aplicarea intramusculară ori intravenoasă a preparatelor de fier deseori provoacă reacții alergice pronunțate, în unele cazuri șoc. În locurile injecțiilor intramusculare timp îndelungat se păstrează infiltrate. Au fost publicate cazuri de dezvoltare a sarcomului în aceste locuri. De aceea pentru fieroterapia parenterală există indicații stricte: boala ulceroasă în faza de acutizare, rezecția stomacului după Billroth II, rezecția sectorului inițial al intestinului subțire, enterita cronică, sindromul de malabsorbție, nesuportarea preparatelor de fier pe cale orală.

Însă indicațiile pentru administrarea parenterală a preparatelor de fier mai sus-menționate nu pot fi considerate absolute. Experiența acumulată în clinica noastră cu efectuarea probei de absorbție a fierului ne-a convins că în majoritatea cazurilor de rezecție a stomacului, chiar și după Billroth II, fierul din preparatele moderne ce conțin acest microelement în formă bivalentă se absoarbe satisfăcător. La fel procedăm și cu pacienții, cărora le-a fost rezecat un segment al intestinului subțire, în caz de enterită cronică și de presupunere a sindromului de malabsorbție (se întâlnește foarte rar). Așadar, pentru a determina calea de administrare a preparatelor de fier în aceste situații trebuie de efectuat testul de absorbție a fierului. Temporar se poate abține de la tratamentul anemiei fierodeficitare în faza de acutizare a ulcerului gastric sau duodenal, deoarece, după cum a fost menționat, tratamentul acestei anemii nu necesită urgență. Dat fiind faptul că în prezent dispunem de un număr mare de preparate de fier, se poate selecta unul pe care pacientul îl suportă fie într-o doză și mai mică. Durata tratamentului va fi mai îndelungată, în schimb evităm consecințele negative ce pot apărea la administrarea parenterală a medicamentelor de fier.



De menționat, că majoritatea bolnavilor cel mai bine suportă Sorbiferul, din care, datorită unei tehnologii speciale, fierul se elimină treptat și prolongat, asigurând și o eficacitate mai înaltă comparativ cu alte preparate. Sorbiferul conține și acid ascorbic, acesta fiind cel mai important promotor al absorbției fierului. Experiența acumulată în clinica noastră ne convinge că Sorbiferul, în prezent, este unul dintre cele mai eficiente preparate pentru tratamentul și profilaxia anemiei fierodeficitare.

În caz de necesitate de tratament parenteral se poate folosi preparatul Ferum-Lek, câte 2 ml pentru administrare intramusculară și câte 5 ml pentru injecții intravenoase. În total se recomandă 15 injecții efectuate zilnic sau peste o zi. Pentru administrarea parenterală există și alte preparate (Jectofer, Imferon ș.a.).

Deja s-a menționat că fieroterapia pe cale orală nu provoacă complicații serioase, cu excepția arsurilor și durerilor epigastrice, vomei, crampelor abdominale, constipației ori diareii.

Preparatele de fier administrate în doză mare la o priză pot produce o intoxicație acută. În S.U.A. anual se înregistrează 2 000 de cazuri de otrăvire cu preparate de fier cu decesul aproximativ a 12 persoane. Cel mai frecvent se otrăvesc copiii până la 5 ani, preponderent cei de vârstă de la 1 până la 2 ani. Copiii, găsind medicamentele, le folosesc ca bomboane. La adulți otrăvirile au loc ca urmare a administrării unei doze mari de preparate cu intenție suicidală. Pentru otrăvire acută cu ioni de fier la un adult e necesară doza de 200–250 mg/kg, ceea ce constituie 14 g de fier (234 tablete de sulfat de fier). Pentru un copil de 2 ani otrăvirea acută apare după 3 g de fier (50 tablete de sulfat de fier). Fierul în doză mare afectează sever mucoasa tractului digestiv până la necrozarea celulelor epiteliale, din care cauză se pierde mecanismul de reglare a absorbției fierului la nivelul peretelui intestinal. În circulația sangvină pătrunde o cantitate mare de ioni de fier, care nefiind conjugați de transferină provoacă pneumonită, insuficiență hepatică acută, tulburări cardiovasculare, neurologice.

Prima manifestare a intoxicației este voma, urmată de hematemă, melenă, hipotensiune, tahipnee, cianoză. După câteva ore se instalează coma ce poate deveni ireversibilă.

Tratamentul constă în efectuarea spălăturilor stomacului, administrarea purgativelor pentru înlăturarea maximală a fierului din tubul digestiv, micșorând în așa fel absorbția fierului. Ulterior, prin sondă în stomac se introduce o soluție cu 3–5–10 g de Desferal în 50–100 ml apă distilată, agent chelant activ al fierului. Concomitent Desferalul se administrează intramuscular în doza inițială de 1 g, apoi se injectează câte 0,5 g la 4–8 ore și ulterior câte 0,5 g la 12 ore în funcție de starea clinică.

Desferalul poate fi administrat și intravenos în doze maxime de 15 mg/kg corp și pe oră, pentru a evita hipotensiunea pe care o poate induce medicamentul.

În această situație, administrarea se face în soluție de glucoză 5% (1000 ml), iar concentrația de Desferal va fi de 0,01%. Doza inițială va fi, de asemenea, de maximum 1 g, urmată de repetarea acestei doze sau de 0,5 g la 4–12 ore în funcție de starea clinică. Acest procedeu se aplică îndeosebi la copii.

Concomitent se vor efectua măsuri de combatere a șocului și a acidozei metabolice.

Mare importanță în vindecarea completă a bolnavului cu anemie fierodeficitară are lichidarea sursei de hemoragie cronică ca cea mai frecventă cauză a deficitului de fier. Dacă cauza deficitului de fier se păstrează este necesar tratamentul de menținere.

În profilaxia anemiei fierodeficitare trebuie de ținut cont de grupele de risc de dezvoltare a deficitului de fier. Ele includ copiii în vârstă de până la 3 ani, adolescenții, gravidele, femeile cu polimenoree și metroragii, persoanele cu boală ulceroasă, rezecția stomacului și sectorului proximal al intestinului subțire, cu enterită cronică, colită ulceroasă, polipoză, pacienții cu hernie hiatală, hemorizi. Aceste contingente de populație trebuie periodic examinate în scopul depistării precoce a deficitului de fier până la anemizare, care poate fi ușor restituit prin administrarea preparatelor fierului.

### **Anemiile sideroacrestice**

Anemiile sideroacrestice sunt descrise sub diferite denumiri: anemii sideroblastice, anemii hipocrome hipersideremice, anemii hipocrome prin deficit în sinteza protoporfirinei.

Deosebim anemii sideroacrestice ereditare și dobândite. Formele ereditare sunt rezultatul deficitului ereditar al enzimelor care participă în sinteza protoporfirinei. Anemiile sideroacrestice dobândite includ anemia sideroacrestică idiopatică și anemiile sideroacrestice secundare.

În linii generale aceste anemii se caracterizează prin nivelul înalt al fierului seric, saturație majorată a transferinei, hipocromia eritrocitelor, creșterea procentului de sideroblaști în măduva oaselor și prezența "sideroblaștilor inelari". Hipocromia pronunțată a eritrocitelor necesită diagnosticul diferențial al anemiilor sideroacrestice cu anemia fierodeficitară. Stabilirea incorectă a diagnosticului de anemie fierodeficitară numai pe baza acestui semn de laborator și administrarea fieroterapiei poate agrava starea pacienților, deoarece în cazurile de anemie sideroacrestică în pofida concentrației înalte a fierului în organism el continuă să se absoarbă (este dereglat mecanismul de absorbție a fierului în intestine).

Caracteristicile generale comune, numite mai sus, ale anemiilor sideroacrestice apar în urma neutilizării fierului, care se acumulează în sideroblaștii măduvei oaselor, celulele macrofagale, țesuturi cu dezvoltarea siderozei, apoi și a

hemocromatozei. Ultima afectează ficatul, pancreasul, miocardul, suprarenalele, a căror funcție se dereglează cu apariția diabetului zaharat, insuficienței hepatice, mai târziu și a insuficienței cardiace. Tegumentele sunt hiperpigmentate, se depistează hepatosplenomegalie.

S-a dovedit că în anemiile sideroacrestice ereditare este micșorat conținutul protoporfirinei din cauza deficitului enzimelor (deltaaminolevulin sintetaza, coproporfirinogenoxidaza), care participă în sinteza ei. Reducerea protoporfirinei se reflectă negativ asupra formării hemului, deoarece el se formează prin conjugarea protoporfirinei cu fierul. În aceste situații fierul nu este folosit și se acumulează în organism. Se presupune că în instalarea anemiilor sideroacrestice ereditare are importanță și deficitul hemsintetazei, care catalizează reacția de sinteză a hemului din protoporfirină și fier.

Anemia sideroacrestică idiopatică (anemia refractară sideroblastică idiopatică) în ultimii ani se consideră ca o formă a sindromului mielodisplazic, inclus în rubrica leucemiilor acute (clasificarea FAB, 1976). În 10% din cazuri se transformă în leucemie acută mieloidă.

Din categoria anemiilor sideroacrestice secundare mai cunoscută este anemia ce se dezvoltă în cazurile de saturnism (otrăvire cronică cu plumb). Plumbul blochează enzimele hemsintetazei și deltaaminolevulindehidraza (contribuie la sinteza protoporfirinei), din care cauză fierul nu este folosit.

Tabloul clinic se manifestă prin lizereu cenușiu gingival, colici abdominale, paloarea tegumentelor, semne de polinevrită, encefalopatie.

În analiza sângelui periferic se depistează anemie hipocromă cu eritrocite microcitare. În eritrocite se observă punctație bazofilă. Are loc o reticulocitoză moderată. În mielogramă este mărit procentul de eritrocariocite, preponderent din contul celor bazofile. Sunt prezenți sideroblaști inelari. Fierul seric este crescut. Este majorată concentrația plumbului în ser.

Tratamentul anemiilor sideroacrestice ereditare constă în administrarea de Piridoxină în doze mari de 100–250 mg/zi (necesitățile fiziologice sunt de 1,5–2 mg/zi).

Hemocromatoza se tratează cu chelanți de fier de tip Desferal. O altă cale de eliminare a surplusului de fier este sângerarea prin flebotomie.

Tratamentul optimal pentru anemia sideroacrestică idiopatică nu este elaborat. Se studiază aplicarea Piridoxinei în doze mari, androgenoterapici, dozelor mici de Citozar, acidului retinoic.

Terapia anemiei sideroacrestice secundare la pacienții cu saturnism prevede administrarea EDTA 0,5-1 g/zi în perfuzii lente, în cure de 3-5 zile, repetate după 5 zile de pauză.

Anemiile sideroacrestice au fost expuse laconic având scopul de a înțelege mai bine esența lor și diagnosticul diferențial cu anemia fierodeficitară.

## Anemia fierodeficitară la gravide

În literatură deseori găsim denumirea "anemia gravidelor", ce creează impresia că anemiile depistate în timpul sarcinii sunt cauzate numai de graviditate. Însă o astfel de interpretare nu este corectă, deoarece anemiile la gravide nu fac excepție din punctul de vedere al mecanismului de dezvoltare a anemiilor în genere. În timpul sarcinii se poate dezvolta și manifesta pentru prima dată oricare anemie din cele cunoscute în natură nefiind cauzată de graviditate. De asemenea, o femeie care suferă de una din anemii poate deveni gravidă. Așadar, putem vorbi nu de anemia gravidelor, dar de anemia la gravide, ce ne obligă în fiecare caz să stabilim forma concretă de anemie, conform căreia se va efectua profilaxia și tratamentul. Diagnosticul trebuie să includă termenul gravidității și denumirea anemiei depistate.

Cea mai frecventă anemie la gravide este anemia fierodeficitară. În structura anemiilor care se întâlnesc la gravide ea constituie 90-95%. Circa 50-60% din gravide sunt anemizate, iar la 70% din gravide se depistează deficit de fier. La sfârșitul sarcinii practic la toate femeile se constată deficit latent de fier (С.Н.Вахрамеева и соавт., 1996).

Anemia fierodeficitară negativ se reflectă asupra sarcinii. Graviditatea și nașterea deseori evoluează cu complicații. Conform investigațiilor speciale, la gravidele care suferă de anemie fierodeficitară crește frecvența gestozelor tardive (până la 50%), nașterii înainte de termen (până la 11-20%), nașterii fătului mort (până la 3,9%), hipotoniei și insuficienței contractile a uterului cu hemoragii hipotonice în timpul nașterii (până la 10%). Cu cât mai pronunțată este anemia, cu atât mai frecvent se dezvoltă complicațiile enumerate constatate și de alți autori.

Deficitul de fier în timpul sarcinii are drept consecință și formarea rezervelor mici de fier la viitorul copil. La copiii născuți de la mame cu anemie fierodeficitară se observă o frecvență mai înaltă a anemiei fierodeficitare, care se răsfrânge dăunător asupra sănătății lor. J.L.M.Казакoвa (1993) timp de 3 ani a supravegheat copiii născuți de la mamele care au primit tratament cu preparate de fier în perioada de graviditate. Toți copiii s-au născut sănătoși, la ei în primii 3 ani conținutul hemoglobinei a fost în limite normale, rar se îmbolnăveau. La 36% din copiii născuți de la mamele, care în timpul sarcinii nu au primit preparate de fier, în primul an de viață s-a dezvoltat anemie fierodeficitară, 26% din acești copii frecvent au suportat alte maladii.

Din cele expuse urmează, că diagnosticul precoce, tratamentul și profilaxia anemiei fierodeficitare la gravide are mare importanță practică și prezintă o problemă actuală a medicinei.

Pentru diagnosticarea la timp și efectuarea profilaxiei corecte a anemiei fie-

rodeficitare la gravide trebuie să conștientizăm că sarcina nu este unica cauză sau cauza principală de anemizare a gravidelor. Anemia fierodeficitară și deficitul de fier sunt foarte răspândite nu numai la gravide. În structura generală a anemiilor ea constituie 80–85%. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății publicate în anul 1993, pe Glob erau înregistrate 1 mlrd. 500 mln. de persoane cu deficit de fier, din care 1 mlrd. 250 mln. erau anemizate. Deficitul de fier se stabilește aproximativ la fiecare a 4-a persoană de pe Terra. Cel mai des de anemie fierodeficitară sunt afectați copiii și femeile de vârstă reproductivă. Deficitul de fier se depistează la fiecare a treia femeie, iar anemia fierodeficitară se înregistrează la 10–15% din femeile de vârstă fertilă. Trebuie să înțelegem că din acest contingent de femei fac parte și femeile care devin gravide.

Așadar, o femeie care a devenit gravidă deja poate suferi de anemie fierodeficitară sau poate fi cu deficit de fier, care se va manifesta în timpul sarcinii prin anemie fierodeficitară ca urmare a cerințelor sporite în fier la gravide.

Prin urmare, pentru a răspunde la întrebarea de ce atât de frecvent se întâlnește anemia fierodeficitară la gravide, trebuie să ținem cont de ce este așa de răspândită anemia fierodeficitară în natură. Cu alte cuvinte, trebuie să ținem cont de etiologia anemiei fierodeficitare, dat fiind faptul că oricare din cauzele deficitului de fier poate avea atribuție la dezvoltarea anemiei fierodeficitare la gravide. Cunoașterea lor ne va ajuta la formarea grupelor de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare la gravide.

Mai mult decât atât, depistarea unui factor etiologic care provoacă deficit de fier servește și ca un argument de diagnostic al anemiei fierodeficitare. Cauzele deficitului de fier au fost descrise anterior.

Amintim că deficitul de fier se poate dezvolta în următoarele situații:

- conținutul insuficient de fier în produsele alimentare consumate;
- cerințe crescute ale organismului în fier, care depășesc posibilitățile fiziologice de absorbție a fierului în tractul digestiv;
- pierderile sporite ale fierului;
- dereglarea absorbției fierului.

La examinarea unei gravide cu anemie fierodeficitară trebuie să se ia în considerare toate situațiile enumerate pentru a concretiza care factori au contribuit la dezvoltarea deficitului de fier.

Insuficiența alimentară a fierului la adulți se dezvoltă în cazurile de consumare timp îndelungat preponderent a lactatelor sau de respectare a dietei vegetariene. Atât lactatele, cât și produsele vegetale sunt sărace în fier. Cel mai mult fier conține carnea, din care acest microelement se absoarbe mai bine. În situațiile de criză social-economică cu un nivel scăzut de viață al populației factorul alimentar în mare măsură contribuie la dezvoltarea deficitului de fier, iar numărul de pacienți anemizați crește considerabil. La examinarea gravidelor trebuie să

se acorde o atenție deosebită caracterului alimentar nu numai în timpul sarcinii, dar și pe parcursul vieții, până la graviditate, ca factor de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare în timpul sarcinii.

Dezvoltarea anemiei fierodeficitare poate fi cauzată și de cerințele sporite ale organismului în fier. Astfel de condiții se creează în perioada de adolescență, ca urmare a creșterii accelerate în această perioadă a vieții, ce necesită și cantități mai mari de fier care depășesc posibilitățile de absorbție a lui în intestin. Se anemizează îndeosebi fetele. La ele, la această vârstă apar și pierderile de sânge în timpul menstruației cu care se pierde și fierul. O parte din fete se alimentează încorect și insuficient, dorind să-și păstreze figura. Astfel, în perioada de adolescență la dezvoltarea deficitului de fier se asociază creșterea rapidă a masei corpului, pierderile fiziologice de sânge (în unele cazuri abundente) și deseori factorul alimentar. Așadar, deficitul de fier la persoanele de sex feminin începe să se instaleze la vârsta de adolescent.

Dacă deficitul de fier la fete instalat la această vârstă nu este lichidat, el se păstrează și devine pronunțat deja în timpul primei gravidități, când necesitatea în fier de asemenea crește. S-a constatat că în perioada gravidității cerințele în fier se majorează în trimestrul doi până la 4 mg în zi, în trimestrul trei – până la 6 mg în zi, dar zilnic se absorb numai 2 mg de fier. În timpul fiecărei sarcini și lactații se consumă 800–1200 mg de fier. El se utilizează în creșterea uterului, dezvoltarea fătului, placentei, o parte de fier se pierde cu hemoragia fiziologică în timpul nașterii. Pentru restabilirea cantității de fier consumat în timpul sarcinii și perioadei de lactație sunt necesari 3–5 ani. Sarcinile repetate, mai ales cele cu interval scurt între ele (mai mic de 3 ani), epuizează la maximum rezervele de fier din organism. Acești factori trebuie luați în seamă la determinarea cauzei și gradului de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare la gravide.

Cea mai frecventă cauză a apariției deficitului de fier și anemiei fierodeficitare sunt hemoragiile cronice, în urma cărora are loc pierderea eritrocitelor bogate în fier. S-a stabilit ca 2 ml de sânge conțin 1 mg de fier. Hemoragiile cronice servesc drept cauză de dezvoltare a anemiei fierodeficitare în circa 75–80% din cazuri. Factorul de pierdere a sângelui se întâlnește deosebit de des la femei și se explică în fond prin pierderile de sânge în timpul ciclului menstrual. Circa 10–25% din femeile, care se consideră practic sănătoase, în timpul menstruației pierd peste 40 mg de fier. Femeile cu hemoragii menstruale abundente pierd circa 100–500 ml de sânge (50–250 mg fier). Pe fundalul hemoragiilor menstruale abundente necesitatea în fier crește până la 2,5–3 mg/zi. O asemenea cantitate de fier nu poate fi absorbită chiar dacă conținutul acestuia în hrană este suficient. În 24 de ore se absorb până la 2 mg de fier, adică organismul nu reușește să-și completeze rezervele de fier zilnic cu 0,5–1 mg. În felul acesta, timp de o lună se va constata o deficiență de fier de 15–20 mg. Într-un an carența în fier va crește

până la 180–240 mg, iar în 10 ani – până la 1,8–2,4 g. La femeile de vârstă reproductivă hemoragiile menstruale ocupă primul loc printre sursele de hemoragii ce cauzează anemia fierodeficitară.

Femeile cu pierderi menstruale abundente în majoritatea cazurilor suferă de anemie fierodeficitară până la dezvoltarea sarcinii sau se anemizează în timpul gravidității, prezentând grupa de risc cu aprofundarea deficitului de fier și instalarea pe parcursul sarcinii a anemiei fierodeficitare.

Pe al doilea loc se deplasează hemoragiile gastrointestinale. Ca surse de hemoragii cronice din sistemul digestiv pot fi numite hernia hiatală, varicele esofagiene, gastrita hemoragică, ulcerul stomacal și duodenal, polipoza, leiomiomul tractului digestiv, maladia Crohn, diverticuloza, diverticulul Meckel, colita ulceroasă, cancerul tubului digestiv, hemoroizii, verminoza intestinală, telangiectazia ereditară (boala Rendu-Osler), dereglările hemostazei primare și celei secundare.

De menționat, că sângerările gastrointestinale în majoritatea cazurilor sunt oculte, nefiind astfel observate până la dezvoltarea anemiei. Însă pierderea zilnică cu masele fecale a 2–3 lingurițe de sânge cu timpul istovesc rezervele de fier în organism, conducând la dezvoltarea anemiei fierodeficitare profunde.

O parte din gravide pot suferi până la graviditate de una din patologiile menționate, care contribuie la dezvoltarea anemiei fierodeficitare în timpul sarcinii, când se adaugă cerințele crescute ale organismului în fier.

Pot avea ca urmare un deficit de fier și hemoragiile nazale repetate. Deficitul de fier se dezvoltă și la donatori. La o donare de sânge în volum de 450 ml donatorul pierde 225 mg de fier. De aceea trebuie de concretizat dacă femeia gravidă la o anumită etapă a vieții n-a fost donator.

Una din cauzele mai rare ale deficitului de fier constă în dereglarea absorbției acestuia din tractul gastrointestinal. Procesul de resorbție a fierului se dereglează în caz de enterite cronice, de rezecții ample ale sectorului inițial al intestinului subțire (locul de resorbție a fierului) la rezecția stomacului după metoda Billroth II.

Rar se întâlnește anemia fierodeficitară condiționată de dereglarea absorbției fierului ca urmare a tulburărilor enzimactice în pereții tractului intestinal și a reducerii ereditare sau dobândite a conținutului de proteină transferinică în organism, proteină care transferă fierul din pereții tractului intestinal prin sânge în măduva oaselor și în alte organe și țesuturi.

Cunoașterea cauzelor deficitului de fier are mare importanță practică. La examinarea unei gravide cu anemie fierodeficitară trebuie să se ia în considerare și să se determine toate cauzele care conduc la dezvoltarea deficitului de fier.

Ținând cont de frecvența înaltă a anemiei fierodeficitare la gravide și de influența ei negativă asupra organismului și sarcinii, și asupra viitorului copil,

medicii de familie și obstetricienii trebuie, în mod obligatoriu, deja la momentul constatării gravidității, să concretizeze dacă femeia gravidă suferă sau nu de anemie fierodeficitară. Dacă gravida nu este anemizată, este necesar de a determina prezența sau absența factorilor de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare pe parcursul gravidității pentru profilaxia și depistarea ei precoce.

La interogare o atenție deosebită se acordă pierderilor de sânge în ciclul menstrual (durata, abundența); în timpul nașterilor precedente, prezenței altor hemoragii cronice (nazale, hemoroidale etc.) trebuie să se afle dacă gravida n-a fost în trecut donator de sânge, dacă nu suferă de patologii ale aparatului digestiv (boală ulceroasă, boala Crohn, colită erozivă sau ulceroasă, polipoză, rezecția stomacului după Billroth II etc.) însoțite de hemoragii cronice și de dereglări de absorbție a fierului. Are însemnătate și numărul de gravidități în timpul cărora, după cum s-a menționat, se consumă considerabil fierul, îndeosebi când intervalul dintre sarcini a fost mai mic de 3 ani. La femeile tinere cu prima graviditate este important de a preciza cum a parcurs perioada de adolescență: creșterea accelerată, caracterul alimentării, hemoragii disfuncționale. Este semnificativ de a preciza și faptul dacă gravida a fost anemizată în trecut și în timpul gravidităților precedente. Majoritatea gravidelor cunosc indicii sangvini din perioada de până la graviditatea prezentă. Dacă a fost aplicat tratamentul antianemic trebuie de concretizat caracterul și eficacitatea lui.

В.Г. Демихов cu coaut. (2002) au depistat la 63,6% din gravidele anemizate un nivel scăzut de eritropoietină. Aceste date permit de a considera formarea neadekvată a eritropoietinei ca un factor important în patogenia anemiei în jumătatea a doua a sarcinii și de a presupune o posibilă eficacitate a preparatului Eprex (eritropoietină recombinantă umană) în tratamentul anemiilor la gravide.

Prin urmare, la examinarea unei gravide cu anemie fierodeficitară trebuie să se ia în considerare și să se determine toate cauzele care au contribuit la dezvoltarea deficitului de fier. În caz de depistare a unei cauze, care are ca urmare dezvoltarea deficitului de fier, femeia trebuie considerată ca gravidă din grupa de risc a anemiei fierodeficitare, deoarece în timpul sarcinii în legătură cu cerințele sporite în fier deficitul lui va crește.

Stabilirea diagnosticului de anemie fierodeficitară nu prezintă dificultăți. Tabloul clinic al anemiei fierodeficitare și la gravide se manifestă prin două sindroame principale – anemic și de sideropenie (deficit de fier în țesuturi).

Sindromul anemic nu este caracteristic numai pentru anemia fierodeficitară. El se întâlnește la toate anemiile și include așa simptome ca slăbiciune generală, dispnee, palpitații, amețeli, apariția musculițelor zburătoare în fața ochilor, paliditatea tegumentelor. Gradul de pronunțare a acestor simptome depinde de gradul scăderii conținutului de hemoglobină.

Sindromul de sideropenie este specific numai pentru anemia fierodeficitară



și se manifestă printr-un șir de simptome determinate de modificările patologice în țesuturile organismului. Pielea este uscată. Deseori apare stomatită angulară (fisuri în colțurile gurii). Unghiile devin moi și fragile. Din cauza modificărilor distrofice ale mucoasei tubului digestiv apare uscăciune în cavitatea bucală (nu se elimină cantitatea necesară de salivă) cu dereglarea masticației și formării bolului alimentar. În unele cazuri deglutiția este dureroasă (disfagie sideropenică), bolul alimentar cu greu este înghițit și apare senzația de "nod în gât". Bolnavii acuză disconfort și garguimente în cavitatea abdominală ca rezultat al dereglării digestiei din cauza secreției diminuate a enzimelor de către aparatul glandular al stomacului și intestinului.

Tot ca urmare a deficitului de fier în țesuturi apar schimbări ale receptorilor analizatorilor gustativ și olfactiv, în legătură cu ce apare parorexie și dorința de a mirosi ceva neobișnuit. Apare pofta de a mânca cretă, pământ, pastă de dinți, lut, aluat crud, făină etc. Se observă atracția spre mirosurile de gaz, acetonă, benzină etc.

Organele respiratorii nu suferă modificări deosebite. Schimbările sistemului cardiovascular se reduc la atenuarea zgomotelor și la apariția suflului sistolic la apex. Dimensiunile ficatului și splinei sunt în limite normale. Rar (10–15%) moderat se mărește splina.

Așadar, tabloul clinic al anemiei fierodeficitare la gravide corespunde manifestărilor clinice ale anemiei fierodeficitare în genere. Toate simptomele de sideropenie se întâlnesc și la gravide.

De menționat, că manifestările sindromului sideropenic trebuie depistate de medic prin interogarea minuțioasă și examinarea pacientului. Prezența acestor simptome specifice numai pentru deficitul de fier în organism permite de a stabili diagnosticul preventiv de anemie fierodeficitară.

Confirmarea definitivă a diagnosticului de anemie fierodeficitară cu metode de laborator este simplă. Sunt suficiente două investigații principale – analiza generală a sângelui și determinarea conținutului de fier în ser (fierul seric).

La examinarea sângelui periferic se semnalează diminuarea indicilor seriei roșii. Conținutul de hemoglobină poate oscila între 40 și 110 g/l în funcție de durata și gradul de deficit al fierului în organism. Poate fi redus indicele de culoare. Trebuie să reținem, că la determinarea greșită a conținutului de hemoglobină sau a numărului de eritrocite, valoarea indicelui de culoare se poate apropia de 1,0. De aceea nu trebuie să absolutizăm importanța indicelui respectiv. În acest aspect caracteristica calitativă a eritrocitelor are o mare valoare diagnostică. Este vorba de hipocromia eritrocitelor. Numărul leucocitelor, trombocitelor, formula leucocitară, de regulă, nu suferă modificări.

De menționat că interpretarea rezultatelor hemoglobinei nu întotdeauna este corectă. În majoritatea manualelor valori normale ale conținutului hemoglobinei

la gravide sunt considerate 110 g/l, iar numărul de eritrocite –  $3,5 \cdot 10^{12}/l$ , deși nu se explică pentru care perioadă a gravidității acești indici reflectă starea normală. De reținut că cifrele indicate pot fi considerate valori normale în jumătatea a doua a sarcinii, când are loc hemodiluția fiziologică. Pentru prima jumătate a gravidității, conținutul hemoglobinei și numărul de eritrocite trebuie să corespundă indicilor stabiliți pentru toată populația. De aceea hemoglobina 110 g/l și numărul de eritrocite  $3,5 \cdot 10^{12}/l$  în primele luni ale gravidității denotă că gravida suferă de anemie, care a existat și până la graviditate.

Se micșorează considerabil conținutul fierului seric (valori normale – 10,0–30,4  $\mu\text{moli}/l$ ). Există metode de laborator, ce caracterizează rezervele de fier din organism (determinarea conținutului sideroblaștilor și siderocitelor în celulele măduvei oaselor, proba cu Desferal, feritină în ser prin metoda radioimunologică) și permit de a diagnostica la timp deficitul prelatent și latent de fier în țesuturi. Determinarea fierului seric trebuie numai decât inclusă în componența investigațiilor de laborator ale gravidelor.

După depistarea anemiei fierodeficitare se determină gradul ei de gravitate. Conținutul hemoglobinei la gradul I de anemizare este de la 91 până la 110 g/l, la gradul II – de la 71 până la 90 g/l, la gradul III – de la 70 până la 51 g/l, la gradul IV cifrele sunt mai mici de 50 g/l.

Dacă anemia la momentul luării în evidență lipsește, este foarte important de a prevedea posibilitatea dezvoltării ei pe parcursul gravidității. Rezolvarea acestei probleme este reală, deoarece anemia fierodeficitară în majoritatea cazurilor se dezvoltă la femeile cu deficit prelatent și latent de fier (deficit de fier în țesuturi fără anemie – perioadă preanemică) cauzat de anumiți factori considerați ca factori de risc (vezi *mai sus*).

Așadar, este posibil nu numai de a stabili la timp diagnosticul de anemie fierodeficitară la gravide, dar și de a prevedea dezvoltarea ei pe parcursul sarcinii. Diagnosticarea tardivă a anemiei fierodeficitare, îndeosebi în ultimele săptămâni ale gravidității, când pentru tratament de rând cu preparatele de fier sunt necesare hemotransfuziile, trebuie considerată ca un mare neajuns în acordarea asistenței medicale femeilor gravide.

Tratamentul anemiei fierodeficitare la gravide se bazează pe principiile generale de tratament al acestei anemii. În prezent este elaborată o terapie eficientă a anemiei fierodeficitare, care asigură vindecarea deplină a bolnavilor. Ea prevede normalizarea hemoglobinei și saturarea țesuturilor cu fier pentru completarea rezervelor acestuia în organism.

Trebuie să subliniem de la bun început, că folosind în alimentație produse bogate în fier (cel mai mult fier conține carnea), nu vom reuși să lichidăm anemia și să compensăm deficitul de fier în țesuturi. Aceasta se explică prin faptul că chiar și în caz de necesitate de fier în organism, din produsele alimentare,

după cum am menționat mai sus, se absorb zilnic nu mai mult de 2 mg de fier, ce nu acoperă cerințele crescute în fier la gravide (zilnic câte 4 mg în trimestrul doi și câte 6 mg în trimestrul trei). Din preparatele medicamentoase care conțin fier bivalent se poate absorbi de 15–20 de ori mai mult fier decât din produsele alimentare. Este nejustificată recomandarea de a consuma în alimentare ficat, întrucât fierul există în ficat cu precădere sub formă de hemosiderină, din care acest element se absoarbe în cantitate mult mai mică decât din carne. Prelucrarea culinară a ficatului și cărnii nu modifică fierul pe care îl conțin, fapt pentru care este absurd de a recomanda gravidelor ficat sau carne crudă, cu atât mai mult că acesta poate servi drept sursă de invazii helmintice și infecții salmonelozice.

Fierul se absoarbe, de asemenea, slab din produsele de origine vegetală, care conțin puțin fier. Fructele, diferite sucuri și alte produse vegetale se recomandă în scopul ameliorării absorbției fierului, deoarece ele conțin acid ascorbic care sporește asimilarea fierului.

Metoda de bază a tratamentului anemiei fierodeficitare este prescripția preparatelor de fier. Tratamentul trebuie efectuat cu preparate administrate pe cale orală. În acest scop la ora actuală se folosesc sărurile fierului bivalent, deoarece fierul din ele se absoarbe mai bine. La acestea se referă Fiersulfatul, Ferrogradumet, Hemoferul, Sorbiferul etc. Toate aceste medicamente se administrează pe cale orală cu 30 min – 1 oră înainte de masă pentru o mai bună absorbție a fierului. În timpul mesei sau după masă preparatele enumerate se administrează numai în caz de toleranță slabă până la masă. Ele trebuie primite cu apă simplă (100 ml) și nu cu ceai, lapte sau cafea care inhibă absorbția fierului. Nu se recomandă administrarea acestor preparate cu acid clorhidric, deoarece el nu contribuie la asimilarea fierului. Toate preparatele enumerate se administrează câte 1 pastilă de 2 ori/zi (dimineața și seara). Ele pot fi folosite în toate perioadele de gestație, deoarece fierul este un microelement necesar pentru organism.

Este nerațională administrarea paralelă a vitaminelor grupei "B", inclusiv și a vitaminei B<sub>12</sub>, care sunt lipsite de efect în caz de anemie fierodeficitară.

Este foarte important de reținut, că efectul clinico-hematologic începe să se manifeste peste 3–4 săptămâni de tratament. Prima analiză a sângelui de control trebuie efectuată peste o lună de la începutul tratamentului. Normalizarea conținutului hemoglobinei poate avea loc peste 2–3 luni. La gravide preparatele de fier trebuie administrate în doză curativă (câte 1 pastilă de 2 ori/zi) pe tot parcursul gravidității și timp de 6 luni după naștere.

Unul dintre cele mai eficiente și mai bine suportate preparate de fier conform experienței noastre este Sorbiferul, produs după o tehnologie unică care asigură eliberarea treptată (slow release) a ionilor de fier din pastila ce determină o acțiune prolongată. Acidul ascorbic conținut în Sorbifer ameliorează absorbția fierului.

Fieroterapia perorală nu este însoțită de complicații, cu excepția intoleranței, care provoacă la unii bolnavi greață, vomă. Fiind prescrise greșit (când deficitul de fier în organism nu se atestă), preparatele de fier sunt absorbite în măsură limitată și nu provoacă supradozarea chiar și la administrarea lor îndelungată, fapt inevitabil la administrarea lor intravenoasă sau intramusculară. Afară de aceasta, la folosirea parenterală a fierului au fost descrise cazuri de reacții alergice pronunțate cu trecere în șoc anafilactic. Mai mult decât atât, eficacitatea lor nu este nici mai înaltă, nici mai rapidă. De aceea la fieroterapia parenterală se recurge extrem de rar și numai în cazuri excepționale. Indicațiile preparatelor de fier parenteral trebuie să fie determinate de hematolog.

În tratamentul anemiei fierodeficitare, inclusiv și la gravide, nu este indicată transfuzia de masă eritocitară, deoarece aceasta asigură numai un efect provizoriu și instabil. Afară de aceasta, transfuzia de masă eritocitară poate crea pericolul molipsirii de hepatita B, C, SIDA și alte infecții transmisibile prin transfuzii. Anemia fierodeficitară se dezvoltă treptat și organismul se adaptează la ea. Din aceste considerente ea nu necesită tratament transfuzional de urgență. De menționat, că noi nu tratăm cifrele hemoglobinei, ci pacientul. Necesitatea în hemotransfuzii poate apărea numai la gravide în ultimele săptămâni ale sarcinii, când se depistează tardiv anemia fierodeficitară gravă. Aplicarea hemotransfuziei cu ocazia anemiei fierodeficitare în alte perioade ale gravidității se consideră o greșeală de conduită pentru care medicul trebuie să fie avertizat.

În scopul profilaxiei anemiei fierodeficitare la gravide este important de a depista deficitul de fier până la dezvoltarea anemiei. În acest context este necesar a cunoaște că la început se reduce conținutul fierului în țesuturi, fapt ce poate fi confirmat prin investigarea nivelului de feritină în serul sangvin care strict corelează cu depozitul fierului în organism. Dacă la această etapă nu se întreprind măsuri de prevenire a aprofundării deficitului de fier, ulterior se dezvoltă anemia fierodeficitară. O deosebită atenție trebuie acordată gravidelor din grupele de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare (pierderi menstruale abundente, prezența altor surse de hemoragii cronice, gravidități cu interval mai mic de 2,5–3 ani între ele, femeile multipare, alimentare insuficientă). Aceste gravide trebuie examinate periodic pentru depistarea la timp a deficitului latent de fier și pentru prescrierea în scop profilactic a fierului medicamentos. Deoarece deficitul de fier la gravide este foarte frecvent, Organizația Mondială a Sănătății recomandă, începând cu săptămâna a 12-a – a 14-a a gravidității, de a indica la toate gravidele preparate de fier în doză curativă (2 pastile/zi) pe tot parcursul sarcinii, care trebuie administrate încă 6 luni după naștere.

Profilaxia anemiei fierodeficitare la adolescente și vindecarea lor în caz de dezvoltare a acestei anemii este o măsură eficace de prevenire a anemiei fierodeficitare, care poate apărea în timpul primei gravidități.

În profilaxia anemiei fierodeficitare la gravide o importanță deosebită are profilaxia deficitului de fier la femeile de vârstă reproductivă până la graviditate și vindecarea celor anemizate. Doar din rândul acestor femei provin gravidele. Deoarece cauza principală de dezvoltare a deficitului de fier la femeile de vârstă reproductivă o prezintă pierderile menstruale, se recomandă ca toate femeile de această vârstă să primească până la menopauză 1–2 pastile de fier medicamentos (aceleași Sorbifer) pe săptămână – doză suficientă pentru a compensa fierul pierdut lunar.

La profilaxia anemiei fierodeficitare va contribui și planificarea familiei cu recomandări de a respecta intervalul dintre gravidități care trebuie să depășească 3 ani. Profilaxia deficitului de fier și a anemiei fierodeficitare poate fi realizată și prin fortificarea produselor alimentare (făină, pâine, zahăr, sare) cu săruri de fier bivalent.

Profilaxia și tratamentul anemiei fierodeficitare la femeile de vârstă reproductivă nu sunt costisitoare și trebuie să prezinte una din direcțiile prioritare ale ocrotirii sănătății.

### **Anemia fierodeficitară la copii**

Anemia fierodeficitară prezintă una din cele mai răspândite patologii în pediatrie cu consecințe serioase pentru sănătatea copilului. Incidența cea mai mare de deficit de fier aparține copilului mic și adolescenților. Deosebit de frecvent anemia fierodeficitară se dezvoltă de la vârsta de 6 luni până la 3 ani, având o frecvență de 50%. A doua perioadă pentru care este caracteristic deficitul de fier cu o incidență de 17,5% se referă la vârsta de la 11 ani până la 18 ani, când devine preponderentă afectarea sexului feminin. Ambele grupe se caracterizează prin cerințe sporite în fier cauzate de creșterea rapidă a masei corpului și majorarea masei de eritrocite.

La vârsta preșcolară și preadolescentă statusul de fier se ameliorează. Conținutul hemoglobinei treptat crește. Însă depozitul de fier estimat prin nivelul feritinei de regulă rămâne micșorat și în această perioadă a vieții.

**Etiologie.** Factorii etiologici ai deficitului de fier diferă în funcție de vârsta copilului. În diferite perioade ale vieții pot fi evidențiate cauze care într-o măsură mai mare au atribuție la dezvoltarea deficitului de fier. Din aceste considerente cauzele deficitului de fier trebuie sistematizate în conformitate cu perioadele vieții copilului.

Copilul nou-născut în termen are o rezervă de fier de circa 250–300 mg. Aproape toată această cantitate de fier (200–250 mg) este acumulată în perioada intrauterină, fierul fiind transportat activ transplacentar de la mamă la făt cu predominanță în ultimele 3 luni de sarcină. Restul fierului, aproximativ 50 mg,

provine din hemoliza neonatală. În primul an de viață masa corpului se mărește repede (ea se triplează) și rezerva de fier avută la momentul nașterii peste 4-6 luni se epuizează, fiind folosită pentru formarea nu numai a hemoglobinei, al cărei conținut în circulație în primul an de viață se dublează, dar și pentru celelalte țesuturi ale organismului. În același timp, copilul este alimentat preponderent cu lapte, care conține puțin fier, și el nu poate să-și compenseze cerințele în acest microelement impuse de creștere. Laptele, sursa primară de alimentare a copilului, este foarte sărac în fier și conține numai 0,28–0,73 mg/l. Este, însă, curios faptul că anemia fierodeficitară se întâlnește mai rar la copiii alimentați exclusiv cu sân, ceea ce se explică prin biovalabilitatea înaltă a fierului din laptele matern. Fierul din laptele de mamă, legat de o lactoglobulină specifică omului, se absoarbe într-un procent mai mare. Fierul din laptele de vacă, conjugat de o lactoglobulină heterospecifică, se absoarbe parțial. Din această cauză copiii cu alimentare artificială se anemizează mai frecvent.

Nereușind să acopere, mai cu seamă în condițiile alimentației artificiale, necesarul de fier al copilului în creștere, sugarul trebuie să apeleze la rezervele de fier constituite prenatal. În consecință, în perioada primelor luni de viață, nou-născutul își suplimentează aportul exogen cu fier din rezervele sale. Chiar și în condiții optime de constituire a rezervelor prenatale, după vârsta de 4–6 luni alimentarea cu lapte matern nu satisface cerințele crescute ale corpului în fier. S-a constatat că laptele de mamă în această perioadă de alăptare conține nu mai mult de 0,5 mg de fier într-un litru. Din această cantitate de lapte se absorb 0,25 mg de fier. În același timp necesitatea în fier într-o zi la copiii nou-născuți după luna a 6-a a primului an de viață constituie 1 mg/zi. Așadar, copilul mai în vârstă de 6 luni, alimentat numai cu sân, pentru a-și acoperi necesitățile sale în fier, trebuie să consume zilnic nu mai puțin de 4 l de lapte matern. Prin urmare, este ireal de a aproviziona copilul cu cantitatea necesară de fier din sursa menționată. În această perioadă de viață a copilului pentru evitarea carenței de fier se impune un aport de fier suplimentar.

O atenție deosebită în privința riscului de anemizare necesită copiii născuți prematur, la care anemia fierodeficitară se dezvoltă în 100% din cazuri. La un prematur cantitatea totală de fier la naștere este mai mică decât la cei născuți în termen, deoarece, după cum s-a menționat, rezerva de fier la un nou-născut (250–300 mg) se acumulează în ultimele 3 luni ale gravidității. Este clar de ce organismul copiilor născuți prematur la momentul nașterii conține mai puțin fier. Copiii născuți prematur au o creștere postnatală mai rapidă decât cei născuți în termen. De aceea la ei mai repede se istovesc rezervele de fier și anemia se depistează deja la a doua lună de viață.

Deosebit de frecvent se anemizează nou-născuții alimentați cu lapte de vacă, fapt ce se explică nu numai prin absorbția mai joasă a fierului din acest lapte, dar

și prin aceea că laptele de vacă induce la copil enteropatie exsudativă însoțită de hemoragia ocultă din tractul gastrointestinal. Enteropatia poate conduce și la pierderea proteinelor, inclusiv și a transferinei care influențează negativ absorbția fierului. Recomandările de a nu folosi lapte de vacă în alimentarea copilului până la vârsta de 9 luni sunt argumentate și trebuie respectate.

O importanță deosebită în anemizarea copiilor de vârstă până la un an are insuficiența rezervelor de fier constituite prenatal. În afară de prematuritate copilul se naște cu rezerve mici de fier în cazurile de gemelaritate, de carență de fier profundă și de lungă durată la mamă, de multiparitate cu intervalul dintre sarcini mai mic de 2 ani, de transfuzie fetomaternală, fetoplacentară și fetofetală la fătul donator, de melenă intrauterină. În acest aspect pot fi menționate unele maladii (gestozele, infecțiile extragenitale etc.) însoțite de dereglarea circulației sangvine la nivelul placentei, ce are drept consecință pătrunderea insuficientă a fierului prin placenta spre făt.

În timpul nașterii pot apărea situații de pierdere de sânge de la copil. Se au în vedere hemoragiile intranatale ca rezultat al anomaliilor de dezvoltare a placentei și vaselor cordonului, al decolării placentei și al placentei previa, nașterea prin operație cezariană. Pierderea a 50 ml de sânge este esențială, dacă ținem cont de volumul total de sânge de 250 ml la un nou-născut.

Ligatura precoce a cordonului ombilical (până la dispariția pulsației cordonului) lipsește copilul de circa 30–40 mg de fier, din cauză că din placenta în circulația sangvină a nou-născutului nu vor pătrunde 60–80 ml de sânge.

Copiii nou-născuți cu insuficiență de fier constituită prenatal sau la naștere formează grupele de risc de dezvoltare a deficitului de fier și vor necesita măsuri de profilaxie a anemiei fierodeficitare.

În perioada preșcolară și preadolescentă (3–11 ani), dacă alimentarea copilului este calitativă și nu sunt cauze de pierdere crescută a fierului, numărul copiilor cu deficit al acestui microelement va fi redus. În cazurile când la această vârstă copilul nu folosește carne (produsul cel mai bogat în fier), dar se alimentează preponderent cu lactate și vegetale, deficitul de fier format până la vârsta de 3 ani se menține. Acești copii cu rezervele de fier necompensate se anemizează ori vor fi considerați candidați la instalarea anemiei fierodeficitare în perioada de adolescență.

La adolescenți se creează condiții de dezvoltare a anemiei fierodeficitare ca urmare a creșterii accelerate a masei corpului în această perioadă a vieții, ce necesită și cantități mai mari de fier. Se anemizează îndeosebi fetele. La ele la această vârstă apar și pierderi de sânge în timpul menstruației. O parte din fete se alimentează incorect și insuficient din cauza dorinței lor de a-și păstra figura. Astfel, în perioada de adolescență la dezvoltarea deficitului de fier se asociază creșterea rapidă a masei corpului, pierderile fiziologice de sânge (în unele cazuri

abundente) și deseori factorul alimentar. Pe timpuri, când anemia fierodeficitară nu era bine studiată, anemia la adolescenți a fost numită "cloroză precoce" și se considera de origine neclară. În prezent acest diagnostic nu există, deoarece s-a stabilit că așa-numita "cloroză precoce" nu este altceva decât o anemie fierodeficitară de etiologie cunoscută, iar simptomocomplexul de cloroză se depistează în toate cazurile de deficit de fier.

Așadar, în această perioadă a vieții preponderent se anemizează adolescențele, din care cauză de la această vârstă anemia fierodeficitară predomină la sexul feminin.

Restul cauzelor de deficit de fier la copii nu sunt specifice numai pentru această vârstă. Majoritatea din ele sunt similare cauzelor de deficit de fier la adulți. În primul rând este vorba de pierderi crescute de fier prin sângerări și de dereglarea absorbției fierului (tabelul 7).

Din cele expuse devine clar, că la copii deficitul de fier rar este cauzat de un singur factor. Cei mai frecvenți factori care contribuie la dezvoltarea deficitului de fier la copii sunt creșterea accelerată, aportul exogen insuficient al fierului și pierderile de sânge. În multe cazuri acești trei factori contribuie în comun la deficitul de fier. Însă de primă importanță sunt creșterea rapidă a organismului și dieta săracă în fier. Apogeul vârstelor pentru manifestarea deficitului de fier corespunde perioadelor de creștere rapidă a copilului.

*Tabelul 7*

### **Cauzele deficitului de fier la copii**

#### **I. Insuficiența rezervelor de fier constituite prenatal**

- prematuritate
- gemelaritate
- carența de fier profundă și de lungă durată la mamă
- multiparitate cu intervalul dintre sarcini mai mic de 2 ani
- transfuzie fetomaternală și fetoplacentară
- transfuzie fetofetală de la fătul donator
- melenă intrauterină
- dereglarea circulației placentare, insuficiență placentară (gestoze, patologii somatice și infecțioase etc.)

#### **II. Perioada intranatală**

- hemoragii intranatale ca rezultat al anomaliilor de dezvoltare a placentei și vaselor cordonului, al decolării placentei și al placentei previa
- hemoragii intranatale ca rezultat al traumatismului la naștere
- naștere prin operație cezariană
- ligatura precoce a cordonului ombilical



**III. Perioada neonatală**

- cerințe fiziologice în fier cauzate de creșterea rapidă a volumului de sânge și a masei corpului la copiii de vârstă până la un an care depășesc posibilitățile de absorbție a fierului
- alimentație artificială, îndeosebi cu lapte de vacă care conține puțin fier și provoacă enteropatie exsudativă cu dereglarea absorbției și pierderi de sânge intestinale
- diversificare tardivă și/sau incorectă, predominant cu produse lactofăinoase

**IV. Vârsta preșcolară și preadolescentă**

- alimentare preponderent cu lactate și produse vegetale
- sângerări cronice (vezi *mai jos*)
- dereglarea absorbției fierului (vezi *mai jos*)

**V. Perioada de adolescență**

- necesarul sporit de fier cauzat de creșterea accelerată
- pierderile menstruale la fete
- aportul exogen insuficient de fier

**VI. Pierderi crescute de fier**

*(pot fi depistate începând cu perioada neonatală)*

**1. Sângerări gastrointestinale**

- varice esofagiene
- hernie hiatală
- ulcer gastric și duodenal
- gastrită erozivă, medicamentoasă (aspirina, remediile antiinflamatoare nesteroidiene)
- tumori ale intestinului subțire (limfom malign, leiomiom, polipi adenomatoși)
- diverticuloza intestinului subțire și a intestinului gros
- diverticulul Meckel
- boala Crohn
- colita ulceroasă
- verminoza intestinală
- telangiectazie ereditară (boala Rendu-Osler) și alte vasopatii
- endometrioza intestinală

**2. Sângerări nazale (epistaxis recurent)****3. Sângerări pulmonare (hemosideroza pulmonară, sindromul Goodpasture)****4. Sângerări renale (sindroame hematurice recurente)****5. Recoltări de sânge repetate și abundente****6. Hemoglobinurie****7. Tulburări de hemostază****8. Pierderi menstruale abundente la adolescente**

**VII. Dereglarea absorbției fierului**

- rezeecția stomacului
- rezeecția vastă a segmentului proximal al intestinului subțire
- enterita cronică
- sindromul de malabsorbție
- hipo-atransferinemia

Este important de a cunoaște că există inhibitori și promotori ai absorbției fierului (tabelul 8). Unul dintre cei mai puternici promotori de absorbție a fierului este acidul ascorbic, care intră în componența legumelor și fructelor proaspete. Accelerează absorbția fierului, de asemenea, așa produse fermentate ca chefirul și varza murată. Cei mai semnificativi inhibitori de absorbție a fierului sunt fitatele și polifenolul, care formează săruri insolubile ale fierului și în așa mod acesta nu poate fi absorbit. Astfel de compuși conțin toate soiurile de ceai, cafea, cacao. Ceaiul conține polifenolul tanina, care inhibă absorbția fierului. Este stabilit, că sub acțiunea ceaiului absorbția fierului din produsele alimentare se micșorează cu 62% față de apă. În legătură cu aceasta se fac încercări de a folosi ceaiul în tratamentul supraîncărcării organismului cu fier.

Tabelul 8

**Compușii din produsele alimentare  
care inhibă (-) sau accelerează (+) absorbția fierului**

Produsele	Gradul de influență	Substanța activă
<b><i>Inhibitorii</i></b>		
Produse boboase și porumbul	---	Fitate
Ceai	---	Polifenol
Lapte, brânză	---	Calciu + fosfate
Spanac	-	Polifenol, acid oxalinic
Ou	-	Fosfoproteină, albumină
<b><i>Promotorii</i></b>		
Ficatul, carnea, peștele	+++	"Factorul cărnii"
Merele, portocalele	+++	Vitamina C
Prunele, bananele, perele	++	Vitamina C
Conopida	++	Vitamina C
Roșiile, ardeiul, castraveții	+	Vitamina C
Morcovul, cartoful, sfecla, bostanul	++/+	Acidul citric, acidul malic
Chefirul, varza murată	++	Acizi

Din Recomandările metodice pentru partea europeană a O.M.S. cu accent deosebit pentru Republicile din ex-URSS.

Datele despre inhibitori și promotori trebuie luate în considerare atât în determinarea factorilor etiologici ai anemiei fierodeficitare, cât și în recomandările dietetice în profilaxia și tratamentul deficitului de fier.

**Patogenie.** Deficitul de fier atât la copii, cât și la adulți se instalează lent. El variază de la micșorarea conținutului de fier în depozit până la dezvoltarea anemiei. La început starea fierodeficitară clinic este ocultă (fără manifestări clinice). Deficitul de fier se depistează numai prin investigarea feritinei care va fi scăzută (deficitul de fier prelatent). În această perioadă conținutul fierului seric și al hemoglobinei este normal. Ulterior, pe măsura aprofundării deficitului de fier, se micșorează și conținutul fierului seric (deficitul de fier latent), dar conținutul hemoglobinei este la nivelul limitei de jos a normei. Reducerea de mai departe a conținutului fierului are ca urmare și dezvoltarea anemiei fierodeficitare. În așa mod se dezvoltă sindromul anemic.

Depleția de fier din rezervele tisulare are ca urmare micșorarea activității enzimelor ce conțin fier (catalaza, succinat dehidrogenaza, monoaminoxidaza etc.) cu dezvoltarea tulburărilor metabolice și funcționale celulare la nivelul diferitor organe și sisteme. De rând cu sindromul anemic, vor fi tulburări digestive, cutaneomucoase, cardiace, imunologice (vezi *patogenia anemiilor fierodeficitare*), ca rezultat al deficitului de fier în țesuturi și enzime. Simptomele determinate de aceste modificări formează sindromul de sideropenie specific pentru anemia fierodeficitară.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale anemiei fierodeficitare la copii sunt similare simptomelor care se depistează și la adulți. Ele includ sindromul anemic și cel sideropenic.

Sindromul anemic se manifestă prin paloare, oboseală, iritabilitate, instabilitate psihomotorie, dispnee la efort fizic, palpitații. În majoritatea cazurilor deficitul de fier se dezvoltă insidios. Progresarea lentă a palidității rămâne neobservată de pacient și de membrii familiei. Copilul bolnav timp îndelungat rămâne compensat, conținutul redus al hemoglobinei este bine tolerat.

Modificările tisulare (sindromul sideropenic) se manifestă prin apariția gustului pervers: copiii mănâncă pământ (geofagie), pastă de dinți, cretă, lut, aluat, carne crudă etc. Se observă modificări cutanate și mucoase, exprimate prin displazie unghială, glosită, stomatită angulară, disfagie sideropenică (sindromul Plummer-Vinson), disconfort abdominal după masă.

Copiii suferinzi de anemie fierodeficitară rămân în creștere, îndeosebi ponderală. Sunt reduse performanțele fizice. Diminuează atenția și memoria.

Modificările cardiovasculare se manifestă prin tahicardie, majorarea limitelor matității relative cardiace, prezența suflului sistolic.

În 10–15% din cazuri se depistează o splenomegalie moderată de consistență moale-elastică. Cauza splenomegaliei rămâne neexplicabilă, histologic

fără modificări. Normalizarea dimensiunilor splinei în procesul tratamentului cu preparate de fier confirmă fără îndoială originea sideropenică a splenomegaliei. Rareori se poate dezvolta și un sindrom febril sau subfebril cu mecanismul de apariție neprecizat. El la fel dispare după fieroterapie.

Se comunică și date despre un deficit imun, din care cauză copiii bolnavi de anemie fierodeficientă mai frecvent suportă infecții respiratorii.

**Investigații de laborator.** Pentru confirmarea diagnosticului de anemie fierodeficientă în primul rând se efectuează analiza sângelui periferic. La interpretarea rezultatelor acestei analize trebuie să se țină cont de perioada de dezvoltare a copilului, deoarece numărul de eritrocite și conținutul hemoglobinei variază considerabil în funcție de vârstă. Copilul se naște având conținutul hemoglobinei înalt (200–210 g/l) și numărul mare de eritrocite ( $6,0 \cdot 10^{12}/l$ ). La copiii născuți prematuri indicii sângelui roșu sunt mai mici cu 15–20% față de cei născuți în termen. Imediat după naștere crește saturarea arterială cu oxigen datorită accesului la oxigen prin plămâni, ceea ce are ca urmare micșorarea formării eritropoietinei și respectiv reducerea ratei eritropoiezei. Celulele eritroide în măduva oaselor scad de la 30% la naștere până la 10% în timp de o săptămână. În sângele periferic aceste modificări se reflectă prin dispariția celulelor sângelui roșu cu nucleu (eritrocariocite) și prin micșorarea numărului de reticulocite. Supresia eritropoiezei în asociație cu majorarea volumului sangvin conduce la micșorarea în continuare a hemoglobinei până la nivelul minim de 110 g/l la vârsta de 2–3 luni. Ulterior, conținutul hemoglobinei începe să crească, însă în legătură cu prelungirea majorării volumului de sânge a copilului valorile hemoglobinei și numărul de eritrocite rămân joase (Hb 110 g/l, eritrocite mai puțin de  $4,0 \cdot 10^{12}/l$ ). Numai după 2 ani de viață se începe o tendință permanentă de creștere a hemoglobinei care la vârsta de 6 ani atinge 120 g/l. Conform recomandărilor O.M.S. (1989), limita de jos a normei pentru hemoglobină constituie 110 g/l la copiii de vârstă până la 6 ani și 120 g/l la cei după vârsta de 6 ani. Însă aceste valori nu sunt recunoscute de toți autorii. De exemplu, Ю.Е.Малаховский (1981) consideră că nivelul hemoglobinei pentru copiii până la 6 ani este de 120 g/l, pentru cei mai în vârstă de 6 ani el depășește 130 g/l.

Modificările morfologice ale eritrocitelor nu au particularități față de cele care se depistează în cazurile de anemie fierodeficientă la adulți. Eritrocitele sunt comparativ mici (microcite), hipocrome. Se observă și anulocite (eritrocite cu aspect inelar). Numărul reticulocitelor este normal, rareori scăzut sau puțin majorat. Numărul de leucocite și formula leucocitară sunt fără devieri. Aproximativ în 30% din cazuri poate fi trombocitoză.

Măduva oaselor se caracterizează prin hiperplazie moderată din contul eritrocariocitelor cu apariția eritrocariocitelor feriprive (mici, cu contur neregulat, zdrențuit) și cu aspecte de diseritropoieză (cariorexis, fragmentare nucleară).

În stabilirea diagnosticului de anemie fierodeficientă sunt importante investigațiile ce caracterizează metabolismul fierului în organism. De menționat, că există metode de laborator care permit să apreciem gradul de deficit de fier nu numai în circulația sangvină, dar și la nivelul depozitului (rezervelor) de fier în țesuturi. Indicii care caracterizează metabolismul fierului sunt: fierul seric, capacitatea totală de fixare a fierului, capacitatea latentă de fixare a fierului, coeficientul de saturare a transferinei, nivelul feritinei.

Conținutul fierului seric în normă la nou-născuți variază în limitele 5,0–19,3  $\mu\text{mol/l}$ , la copiii mai în vârstă de o lună constituie 10,6–33,6  $\mu\text{mol/l}$ . În caz de anemie fierodeficientă conținutul fierului seric este redus, iar capacitatea totală de fixare a fierului (norma 40,6–62,5  $\mu\text{mol/l}$ ) și capacitatea latentă de fixare a fierului (norma nu mai puțin de 47  $\mu\text{mol/l}$ ) sunt majorate. Coeficientul de saturare a transferinei se micșorează (valori normale nu mai mici de 17%).

Informativă în caracteristica rezervelor de fier în țesuturi este determinarea feritinei. A fost deja menționat că o cantitate mică de feritină circulă în sânge și corelează strict cu rezervele de fier în țesuturi, unde acest microelement se află preponderent în formă de feritină. Conținutul feritinei în ser variază în funcție de vârstă, însă în toate grupele de vârstă rezervele de fier în organism se consideră epuizate, dacă nivelul feritinei este mai jos de 10–12  $\mu\text{g/l}$  (O.M.S., 1989).

Sideroblastii scăzuți sub 10% (norma 30–40%) la fel confirmă rezervele joase ale fierului în organism.

A fost studiat și la copii testul cu Desferal. Conform datelor publicate de Бабаши Г.В. cu coaut. (1980), testul cu Desferal la copii are următorii indici:

- la nou-născuți în termen – 0,164  $\pm$  0,019 mg/24 de ore;
- la nou-născuți prematur – 0,092  $\pm$  0,014 mg/24 de ore;
- la copiii în vârstă până la 4 ani – 0,41  $\pm$  0,03 mg/24 de ore;
- la copiii în vârstă de 5–6 ani – 0,57  $\pm$  0,09 mg/24 de ore;
- la copiii în vârstă de 7–11 ani – 0,71  $\pm$  0,05 mg/24 de ore;
- la copiii în vârstă de 12 ani și mai mult – 0,73  $\pm$  0,07 mg/24 de ore.

Determinarea feritinei permite de a diagnostica deficitul prelatent de fier.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul definitiv de anemie fierodeficientă se confirmă pe baza prezenței sindromului de sideropenie, anemiei microcitare hipocrome, reducerii conținutului fierului seric și al feritinei, majorării capacității latente și totale de fixare a fierului, micșorării coeficientului de saturare a transferinei. La stabilirea diagnosticului contribuie și depistarea factorului etiologic, care provoacă deficit de fier.

În cazurile când datele de laborator nu se includ clar, în diagnosticul de anemie fierodeficientă se folosește tratamentul de probă cu preparate de fier. Majorarea conținutului hemoglobinei cu 10–20 g/l în timp de 3–4 săptămâni poate fi acceptată ca deficit de fier evident până la tratament. Această metodă este con-

siderată "Standardul de aur" ("gold standard"), cu care pot fi apreciate alte teste de diagnostic. Metoda este deosebit de avantajoasă pentru copii.

**Diagnostic diferențial.** Anemia fierodeficitară la copii trebuie diferențiată de alte anemii care denotă hipocromia eritrocitelor – boala Marchiafava-Micheli, talasemia, anemiile sideroacrestice, anemiile inflamatorii (vezi *mai sus*).

**Tratament.** Tratamentul anemiei fierodeficitare la pacienții de toate vârstele are scopul de a normaliza conținutul hemoglobinei și de a crea rezerve de fier în țesuturile organismului.

La copii se folosesc aceleași principii generale de tratament al anemiei fierodeficitare ca și la adulți. În primul rând, e necesar de a conștientiza, că dieta în tratamentul anemiei fierodeficitare atât la copii cât și la persoanele în vârstă are o importanță redusă. Anemia fierodeficitară nu poate fi vindecată cu produse alimentare, deoarece este bine cunoscut că din ele în 24 de ore se absorb cel mult 2 mg de fier. Nu trebuie de recomandat carne crudă din care, de asemenea, se vor asimila doar 2 mg de fier în zi. Mai mult decât atât s-a dovedit că fierul este termostabil și niciodată nu este rațional de a folosi carne crudă care prezintă pericol de invazii helmintice și infecții salmonelozice. Copiii în vârstă până la un an se alimentează preponderent cu lactate care conțin puțin fier și nu pot acoperi necesitățile în fier în această perioadă de creștere accelerată a masei corpului.

Se supraapreciază utilizarea fructelor și sucurilor, însă ele sunt sărace în fier. Utilizarea lor poate fi argumentată prin conținutul sporit al acidului ascorbic, care intensifică absorbția fierului din produsele alimentare, dar cantitatea de fier absorbită și în acest caz nu va depăși 2 mg în 24 de ore.

Așadar, dieta calitativă pentru vârsta respectivă a copilului va lăsa numai factorul nutrițional care în asociere cu alte cauze contribuie la dezvoltarea deficitului de fier, dar nu va vindeca pacientul cu anemie fierodeficitară.

Anemia fierodeficitară, după cum am menționat, și la copii se dezvoltă lent, cu adaptarea organismului la conținutul jos al hemoglobinei, și nu necesită tratament de urgență cu includerea transfuziilor de masă eritocitară, care prezintă pericol de transmitere a hepatitei virale, SIDA, luesului, citomegalovirusurilor etc.

Este dovedit că în cazurile de anemii cu evoluție cronică în eritrocite crește cantitatea de 2,3-difosfoglicerat ce contribuie la micșorarea afinității hemoglobinei pentru oxigen și ca urmare sporește eliminarea oxigenului din eritrocite la nivelul țesuturilor. În afară de aceasta, în caz de anemie, hematocritul este mai mic și ușurează circulația eritrocitelor prin capilare, unde are loc schimbul de gaze. Accelerația circulației sangvine (tahicardia), de asemenea, compensează asigurarea țesuturilor cu oxigen. Prin aceste mecanisme de compensare, organismul, având un număr mai mic de eritrocite, își asigură cerințele sale în oxigen.

Dacă copilul cu anemie fierodeficitară nu este în stare de precomă sau de comă anemică, atunci nici conținutul hemoglobinei de 30 g/l nu este o indicație

pentru hemotransfuzie, deoarece el se va vindeca cu preparate de fier. Noi nu tratăm conținutul hemoglobinei, dar pacientul. Numai în cazurile de necesitate a unei intervenții chirurgicale de urgență conținutul jos al hemoglobinei va fi indicație pentru hemotransfuzie.

Metoda principală de tratament al anemiei fierodeficitare constă în administrarea preparatelor care conțin fier bivalent. Din ele se poate absorbi de 15–20 de ori mai mult fier decât din produsele alimentare. Tratamentul trebuie efectuat cu preparate administrate pe cale orală. Fierul cel mai bine se absoarbe fiind administrat pe stomacul gol. Doza zilnică se recomandă să fie împărțită în 2 prize. Intoleranța la copii a preparatelor de fier se întâlnește foarte rar. Dacă preparatele de fier sunt suportate rău, doza se reduce ori se administrează în timpul mesei, ameliorându-se astfel toleranța.

Fieroterapia per orală nu este însoțită de complicații, cu excepția intoleranței, care provoacă la unii bolnavi greață, vomă. Fiind prescrise greșit (când deficitul de fier în organism nu se atestă), preparatele de fier sunt absorbite în măsură limitată și nu provoacă supradozare chiar și la administrarea îndelungată, fapt inevitabil la folosirea intravenoasă sau intramusculară a acestora. Calea parenterală de fieroterapie nu este rațională, deoarece eficacitatea tratamentului nu este nici mai înaltă și nici mai rapidă. În afară de aceasta folosirea intramusculară ori intravenoasă a preparatelor de fier deseori provoacă reacții alergice, în unele cazuri șoc. În locurile injecțiilor intramusculare timp îndelungat se păstrează infiltrate. Au fost publicate cazuri de dezvoltare a sarcomului în aceste locuri. În prezent la fieroterapia parenterală se recurge extrem de rar. Poate fi argumentată o singură indicație pentru administrarea parenterală a preparatelor de fier. Este vorba de cazurile de malabsorbție care sunt excepționale. Considerăm ca indicațiile preparatelor de fier parenteral trebuie să fie determinate de hematolog.

Așadar, fieroterapia este unicul tratament eficace, calea de elecțiune folosită fiind cea orală.

În prezent există multe medicamente care conțin fier bivalent – Sorbifer, Hemofér, sulfat de fier, Tardiferon, Ferroplex, Ferrogradumet, Totema etc.

Doza curativă pentru copii este de 5 mg/kg/zi, însă ea poate varia de la 3 până la 6 mg/kg/zi. Pentru copiii nou-născuți și pentru cei până la vârsta de 3 ani se folosesc preparate de fier lichide (Hemofér, Totema, Ranferon), deoarece ele pot fi corect dozate și ușor tolerate de copii. În instrucțiunile acestor preparate este indicată cantitatea de fier bivalent într-un ml. Este cunoscut numărul de picături în 1 ml și conținutul fierului într-o picătură. De exemplu, 1 ml de Hemofér conține 44 mg fier bivalent. Numărul de picături în 1 ml este 30. Așadar, o picătură conține 1,5 mg fier bivalent. Cunoscând masa corpului copilului, determinăm doza în zi, apoi calculăm câte picături de preparat sunt necesare pentru a acoperi doza zilnică. La fel se dozează și celelalte preparate de fier lichid.

În tratamentul anemiei la nou-născuții prematuri a fost folosită cu eficacitate și eritropoietina recombinantă umană (Eprex de la firma Iansen Silag). Hemotransfuziile au fost necesare la 11,5% din copiii care au primit Eprex, pe când în grupa de control hemotransfuzii au necesitat 43,1% din copii.

De la preparatele de fier lichide se pot înregistra diareile. Acest efect advers poate fi minimizat prin administrarea soluției cu picătura care trebuie să nimerescă în partea posterioară (la rădăcina) a limbii.

Copiii în vârstă de la 3 ani până la 8 ani tolerează bine Ferroplexul – câte 1 pastilă de 2 ori/zi, doza fierului într-o pastilă fiind mai mică decât în celelalte preparate și corespunde copiilor de această vârstă.

După vârsta de 8 ani se administrează preparate indicate pentru adulți și în aceeași doză (câte 1 pastilă de 2 ori/zi). Experiența acumulată în clinica noastră ne permite să menționăm că din preparatele de fier folosite în practica medicală la etapa actuală cel mai bine este suportat și asigură o eficacitate înaltă și mai rapidă Sorbiferul. El trebuie administrat câte 1 pastilă dimineața și seara – cu 30–40 min până la masă, cu jumătate de pahar (100 ml) de apă (nu minerală) sau suc. Nu se recomandă de a folosi în loc de apă ceai, cafea, lapte din cauza inhibării de absorbție a fierului.

Durata tratamentului variază de la 2 până la 4–6 luni și depinde de severitatea anemiei la începutul tratamentului. De regulă, tratamentul se prelungește până la normalizarea conținutului hemoglobinei și încă o lună după aceasta în scopul creării depozitului de fier necesar în țesuturile organismului. După acest tratament la adolescente, având în vedere prezența factorului de pierdere menstruale, trebuie să se efectueze profilaxia recidivei anemiei fierodeficitare prin administrarea preparatelor de fier (aceiași Sorbifer) câte 1 pastilă de 2 ori în săptămână pe parcursul întregii perioade de adolescență.

Tratamentul de menținere cu preparate de fier se recomandă la toate vârstele copilului în cazurile când nu poate fi lichidată cauza dezvoltării deficitului de fier.

**Profilaxie.** Profilaxia deficitului de fier trebuie efectuată la toate etapele de dezvoltare a copilului în conformitate cu factorii de risc de apariție a deficitului de fier în fiecare perioadă a vieții. În perioada prenatală una din cele mai frecvente cauze de deficit de fier este deficitul de fier la mamă. Profilaxia anemiei fierodeficitare la gravide previne și dezvoltarea deficitului de fier la viitorul copil. Rezervele de fier la un nou-născut pot fi optimizate prin asigurarea suficienței a conținutului fierului la mamă în timpul sarcinii. În acest aspect importantă este folosirea pe tot parcursul sarcinii, începând cu săptămâna a 12-a, a preparatelor de fier în doză curativă. O influență pozitivă în prevenirea deficitului de fier la gravide, respectiv și la făt, are micșorarea numărului de gravidități și majorarea intervalului dintre gravidități până la 2,5–3 ani.



La insuficiența rezervelor de fier prenatală prematuritatea, gemelăritatea, transfuziile fetο-materne, fetο-placentare, fetο-fetale de la fătul donator, melena intrauterină. Nou-născuții în aceste cazuri vor prezenta o grupă de risc de anemizare și vor necesita profilaxia deficitului de fier.

În perioada intranatală pot avea loc hemoragii intranatale ca rezultat al anomaliiilor de dezvoltare a placentei, al decolării placentei, hemoragii intranatale cauzate de traumatism la naștere, ligatura precoce a cordonului ombilical, naștere prin operație cezariană. Ligatura cordonului ombilical după oprirea pulsației contribuie la creșterea "capitalului" de fier al nou-născutului cu 40–50 mg.

După cum a fost menționat, rezervele de fier acumulate prenatal sunt suficiente pentru primele 4–6 luni de viață ale copilului. Din această cauză de la vârsta de 4 luni se recomandă profilaxia deficitului de fier, folosind preparate de fier lichide în doză de 2 mg/kg/zi până la vârsta de 3 ani. Profilaxia deficitului de fier la nou-născuții prematuri trebuie începută de la vârsta de 2 luni în doză curativă (5 mg fier la kg/zi).

Fortificarea produselor făinoase cu fier bivalent contribuie nesemnificativ la prevenirea deficitului de fier, deoarece copiii consumă puține produse făinoase.

Pentru nou-născuți una din cele mai bune metode de profilaxie a deficitului de fier este alimentarea cu sân și evitarea alimentării cu lapte de vacă. Deja a fost menționat că fierul din laptele mamei se absoarbe mai bine. Astfel, din laptele mamei se absoarbe aproximativ 50% din fier, pe când din laptele de vacă doar 10% din fierul total. În afară de aceasta, laptele de vacă nemodificat provoacă enteropatie cu sângerare ocultă, contribuind astfel la apariția deficitului de fier. Dacă copilul nu este alimentat cu laptele mamei, atunci trebuie de fortificat alimentarea cu ioni de fier.

De menționat, că și alimentarea corectă a sugarului după vârsta de 6 luni nu asigură necesitățile crescute în fier ale organismului, fapt ce argumentează profilaxia medicamentoasă a deficitului de fier.

La vârsta de 3–8 ani profilaxia deficitului de fier se realizează prin alimentare calitativă cu folosirea produselor bogate în fier (carne).

În perioada de adolescență fetele, începând cu apariția pierderilor menstruale de sânge, în unele cazuri abundente, de rând cu alimentarea corectă, trebuie să primească în scopul profilaxiei deficitului de fier preparate de fier (Sorbifer) câte 1 pastilă de 2 ori pe săptămână.

Profilaxia deficitului de fier la copii va contribui la reducerea esențială a anemiei fierodeficitare și la adulți, care deseori ajung la această vârstă fiind anemizați din copilărie.

## Anemiile megaloblastice

Anemiile megaloblastice sunt rezultatul formării ineficiente a eritrocitelor prin dereglarea multiplicării (diviziunii) eritrocariocitelor în măduva oaselor din cauza sintezei scăzute a acizilor nucleici (predominant ADN). Aceste anemii sunt descrise și sub denumirea de "anemii prin dereglarea sintezei acizilor nucleici (ADN și ARN)". Sinteza redusă a acizilor nucleici este cauzată de deficitul vitaminei B<sub>12</sub> sau de deficitul acidului folic. În aceste condiții suferă maturația nucleului eritrocariocitelor, ce conduce la o disociere în dezvoltarea nucleului și citoplasmei – la asincronism nucleocitoplasmatic de maturație. Citoplasma se hemoglobinizează, iar nucleul prin structura cromatinei rămâne mai "tânăr". Ca urmare a întârzierii dezvoltării nucleului, eritrocariocitele se măresc în dimensiuni, de unde provine denumirea de megaloplast, termen care include și modificările structurale nominalizate ale celulei. Multe din aceste celule nu ating stadiul de eritrocit și se distrug în măduva oaselor, contribuind astfel la ineficiența hemopoiezei. Asincronismul nucleocitoplasmatic al eritrocariocitelor în măduva oaselor este un semn morfologic de bază utilizat în stabilirea diagnosticului de anemie megaloblastică.

Modificări morfologice survin, de asemenea, în seria granulocitară și megacariocitară. În punctatul măduvei oaselor se depistează metamielocite și neutrofile nesegmentate gigante. În sângele periferic este moderat micșorat numărul de leucocite și trombocite.

Deosebim două unități nosologice principale din grupa anemiilor megaloblastice – anemia B<sub>12</sub>-deficitară și anemia prin deficit de acid folic.

### Anemia B<sub>12</sub>-deficitară

Anemia B<sub>12</sub>-deficitară are o incidență mult mai joasă decât cea fierodeficitară. Ea se dezvoltă preponderent după vârsta de 40–50 de ani și foarte rar afectează persoanele până la 30 de ani. Nu se exclude că această anemie se întâlnește mai frecvent decât noi o înregistrăm. Probabil, ea nu este diagnosticată în toate cazurile de aceea că medicii, deseori fără a preciza diagnosticul, administrează "tratament antianemic" cu folosirea și a vitaminei B<sub>12</sub>, care după prima injecție transformă hemopoieza megaloblastică în normoblastică și în așa fel dispare criteriul de bază de stabilire a diagnosticului de anemie prin deficitul vitaminei B<sub>12</sub>.

Această maladie pentru prima dată a fost descrisă de Addison în anul 1855 și de Biermer în anul 1868. De aici și provine denumirea de anemia Addison-Biermer. În anul 1872 Biermer a propus ca anemia în cauză să fie numită "anemie pernicioasă", dat fiind faptul că ea era incurabilă.

La începutul anului 1920, G.H. Whipple a studiat influența diferitor organe asupra evoluției anemiei la câini, care au fost supuși exfuziilor de sânge. El a stabilit, că la animalele, care au fost alimentate cu ficat, restabilirea hemopoeziei avea loc mai repede decât la grupa de control. Bazându-se pe aceste date, G.R. Minot și W.P. Murphy au hotărât să folosească ficat crud în tratamentul diferitor forme de anemii și au constatat rezultate pozitive la pacienții cu anemie pernicioasă.

În anul 1929 a fost publicată lucrarea clasică a lui W.B. Castle, în care s-a demonstrat că, carnea prelucrată cu suc gastric uman acționează pozitiv în anemia pernicioasă, pe când carnea fără suc gastric și suc gastric fără carne nu au eficacitate. W.B. Castle a presupus că, carnea conține o anumită substanță, pe care a numit-o factorul extrinsec, iar în suc gastric este o altă substanță, pe care a numit-o factorul intrinsec. W.B. Castle considera, că ambele substanțe se unesc și ulterior se depun în ficat. De aceea folosirea ficatului în alimentare asigură eficacitate.

Ulterior au fost efectuate cercetări în scopul concretizării originii factorilor intrinsec și extrinsec. În anul 1948, Lester Smith în Anglia, și Rickes cu colaboratorii – în S.U.A. au dovedit că factorul extrinsec nu este altceva decât vitamina  $B_{12}$ , pe care ei au obținut-o din ficat crud. Mai târziu a fost descoperit și factorul intrinsec. În lucrările lui Glass și colaboratorii săi (1956), precum și în cele ale lui Grasbeck și colaboratorii săi (1966) a fost dovedit că factorul intrinsec este o glicoproteină (gastromucoproteină), produsă de celulele parietale ale mucoasei din partea fundală a stomacului. Dat fiind faptul că Castle primul a prezis existența factorului intrinsec, ultimul a fost numit factorul Castle.

**Etiologie.** Vitamina  $B_{12}$  se află în produsele animaliere – carne, ouă, lapte. Este termostabilă, la fierbere nu se distruge. Din această cauză decade necesitatea de folosire a ficatului neprelucrat termic. Organismul omului matur conține 3–5 mg de vitamina  $B_{12}$ . Zilnic se consumă 3–5  $\mu$ g. Pornind de la aceste date, s-a stabilit că pentru istovirea rezervelor vitaminei  $B_{12}$  în cazurile de întrerupere a pătrunderii ei în organism sunt necesari 3–6 ani, în unele cazuri chiar 12 ani. Așadar, nicidecum cerințele crescute în timpul gravidității (40 de săptămâni) nu pot provoca deficit al vitaminei  $B_{12}$ . S-a stabilit că un caz de anemie  $B_{12}$ -deficitară se înregistrează la 25 000 de gravide. Și în acest caz, probabil, anemia  $B_{12}$ -deficitară coincide cu graviditatea, dar nu este cauzată de sarcină. Nu duce la deficit al vitaminei  $B_{12}$  nici necesitatea sporită în perioada de creștere accelerată la adolescenți. Această anemie foarte rar se dezvoltă și la copiii în vârstă până la un an, deoarece rezervele de vitamina  $B_{12}$  acumulate în organismul copilului în timpul sarcinii sunt suficiente pe 2–3 ani de viață.

Observăm, că în privința acestor factori etiologici anemia prin deficitul vitaminei  $B_{12}$  diferă mult de anemia fierodeficitară.

Deficitul alimentar al vitaminei  $B_{12}$  se dezvoltă la persoanele care respectă o dietă strict vegetariană. În produsele vegetale vitamina  $B_{12}$  lipsește. La aceste persoane deficitul vitaminei  $B_{12}$  se dezvoltă peste un timp îndelungat, ceea ce se explică nu numai prin rezervele comparativ mari ale vitaminei  $B_{12}$  față de consumul ei redus, dar și prin aceea că vitamina  $B_{12}$  în limite normale se elimină în cantități mari cu bila și din nou aproape toată se reabsoarbe. În duoden ea se întâlnește și se conjugă cu factorul Castle și se reabsoarbe.

Nu există cauze de pierdere crescută a vitaminei  $B_{12}$ , spre deosebire de anemia fierodeficitară, care în 75–80% din cazuri este rezultatul pierderii fierului prin hemoragii cronice.

În majoritatea cazurilor deficitul vitaminei  $B_{12}$  este rezultatul dereglării absorbției acestei vitamine în tractul digestiv. Pentru a înțelege cauzele de dereglare a absorbției vitaminei  $B_{12}$  e necesar de a cunoaște cum se realizează în limite normale absorbția ei.

În produsele alimentare vitamina  $B_{12}$  este conjugată cu proteine. În stomac, sub acțiunea enzimelor proteolitice și a acidului clorhidric, vitamina  $B_{12}$  devine liberă. Digestia peptică și pH jos prezintă o condiție esențială de eliberare a vitaminei  $B_{12}$  din produsele alimentare animaliere, ceea ce are semnificație clinică pentru persoanele în vârstă de 70–80 de ani, la care frecvent (25–50%) se înregistrează aclorhidrie. La aceste persoane neadecvat se eliberează vitamina  $B_{12}$  din produsele alimentare proteice și ca rezultat va fi o cantitate mai mică de vitamina  $B_{12}$  pentru absorbție. Disociația slabă a vitaminei  $B_{12}$  poate fi o cauză de deficit al acestei vitamine. Sucul gastric conține două proteine – factorul intrinsec și proteina "R" (numită de asemenea și haptocorrin). Proteina R este prezentă și în salivă. Denumirea de proteina R provine de la cuvântul englez "rapid" și reflectă mobilitatea electroforetică mai rapidă în comparație cu factorul intrinsec. În prezent este dovedit că în stomac vitamina  $B_{12}$  nu se leagă cu factorul Castle cum se considera la început. Ea se conjugă cu proteina R, deoarece afinitatea acesteia față de vitamina  $B_{12}$  este de 50 de ori mai mare decât cea a factorului intrinsec. Nici proteina R, nici factorul intrinsec nu se supun digestiei de către pepsină și acidul clorhidric. Însă în duoden, sub acțiunea enzimelor proteolitice pancreatice, proteina R suferă schimbări ce duc la eliberarea vitaminei  $B_{12}$ , care se leagă cu factorul intrinsec rezistent față de aceste enzime. Complexul format din vitamina  $B_{12}$  și factorul intrinsec ajunge în partea distală a ileonului, unde celulele epiteliale au pe membrana lor receptori specifici de fixare a complexului factorul intrinsec + vitamina  $B_{12}$ . Astfel de receptori se află spre partea distală a intestinului subțire, care constituie 60% din lungimea lui, dar în partea distală a ileonului cantitatea lor este cea mai mare. Fără acești receptori vitamina  $B_{12}$  nu se absoarbe. S-a dovedit că factorul Castle nu se absoarbe, el rămâne în intestin. Importanța acestuia constă în protejarea vitami-

nei  $B_{12}$  de microorganismele din intestinul subțire. Flora microbiană nu poate consuma vitamina  $B_{12}$ , dacă ea este conjugată cu factorul intrinsec. La nivelul mucoasei intestinului vitamina  $B_{12}$  se eliberează de factorul intrinsec și se conjugă cu alt acceptor de origine proteică, care contribuie la pătrunderea vitaminei  $B_{12}$  în celulele epiteliale ale mucoasei. Prin urmare, factorul intrinsec e necesar nu pentru formarea unei substanțe hemopoietice, dar pentru absorbția vitaminei  $B_{12}$ . Cu contribuția factorului intrinsec se absoarbe aproape toată vitamina  $B_{12}$  ce există în produsele alimentare, pe când fără factorul intrinsec se absoarbe numai 1% al acestei vitamine, restul fiind consumată de flora microbiană din intestinul subțire. După absorbție vitamina  $B_{12}$  se conjugă cu proteina transcobalamina II (din fracția alfa-I a globulinelor), care transportă vitamina  $B_{12}$  la celulele organismului.

Cunoscând aceste date, va fi ușor de înțeles cauzele de dereglare a absorbției vitaminei  $B_{12}$ . Cea mai frecventă cauză constă în dereglarea secreției factorului Castle de către celulele parietale ale mucoasei din sectorul fundal al stomacului, ce are loc în cazurile de atrofie a mucoasei în acest sector. Atrofia mucoasei mai frecvent se dezvoltă la pacienții cu gastrita "A" (autoimună). Când se vorbește despre anemia Addison-Biermer se are în vedere anemia  $B_{12}$ -deficitară ca rezultat al atrofiei mucoasei stomacului.

În ultimii ani tot mai mult predomină concepția autoimună despre originea atrofiei mucoasei stomacului la acești pacienți. Se consideră că are loc formarea anticorpilor împotriva membranei celulelor parietale, care provoacă atrofia acestor celule cu aclorhidrie și cu pierderea funcției de secreție a factorului intrinsec. Se presupune că poate avea loc și formarea anticorpilor împotriva factorului intrinsec, din care cauză el nu se conjugă cu vitamina  $B_{12}$ . Așadar, anticorpul la forma autoimună se pot dezvolta la diferite niveluri.

Există și un deficit ereditar al factorului intrinsec. În aceste cazuri factorul intrinsec în sucul gastric nu se depistează, mucoasa stomacului funcțional și morfologic fiind normală. Foarte rar factorul intrinsec are o structură anormală, din care cauză pierde capacitatea de a se conjuga cu vitamina  $B_{12}$  și de a se fixa pe receptorii enterocitelor din ileon, dereglând astfel absorbția vitaminei  $B_{12}$ .

Factorul Castle nu se produce și în cazurile de arsuri cu substanțe chimice ale mucoasei stomacului. Consumarea băuturilor alcoolice tari, îndeosebi a spiritului nediluat, de asemenea, afectează mucoasa stomacului cu dezvoltarea schimbărilor caracteristice pentru arsuri. Tumorile, polipoza în partea fundală a stomacului dereglează secreția factorului intrinsec. Acest factor nu se va produce la pacienți după gastrectomie și rezecție subtotală a stomacului. Rezecția a  $\frac{2}{3}$  din stomac nu se reflectă negativ asupra producerii factorului intrinsec, deoarece partea fundală a stomacului rămâne. Însă la aceste persoane aciditatea și conținutul pepsinei nu vor fi suficiente pentru disocierea cantității normale a vitaminei

$B_{12}$  din produsele alimentare, contribuind împreună cu alți factori la dezvoltarea deficitului de vitamina  $B_{12}$ .

Deficitul vitaminei  $B_{12}$  se dezvoltă și în urma dereglării absorbției de vitamina  $B_{12}$  în intestinul subțire (în ileon), ce are loc în cazurile de enterită cronică, maladia Crohn, sindromul de malabsorbție, rezecția vastă a ileonului în partea distală.

Este descrisă și dereglarea selectivă ereditară de absorbție a vitaminei  $B_{12}$  cu absorbția normală a altor substanțe. Astfel de dereglare de absorbție a vitaminei  $B_{12}$  se observă în sindromul Imerslung-Gresbec, care în unele cazuri se manifestă și prin proteinurie fără schimbări în precipitatul urinei și fără insuficiență renală. Este vorba de anemia  $B_{12}$ -deficitară familială la copii cu păstrarea secreției factorului intrinsec și proteinuriei (maladia Olga Imerslund). Această formă de anemie a fost descrisă pentru prima dată de O. Imerslund în anul 1950, la 10 copii, sub denumirea de "Familial vitamin  $B_{12}$  malabsorption". Dezvoltarea anemiei de tip pernicios în maladia Imerslund se explică prin epiteliopatia difuză a intestinului cu decăderea funcției de absorbție a vitaminei  $B_{12}$  ca rezultat al absenței ereditare a proteinei specifice – acceptor al vitaminei  $B_{12}$  în celulele intestinului. Această formă de deficit al vitaminei  $B_{12}$  începe să se manifeste la copii nu mai devreme de 2–3 ani, deoarece până la vârsta dată copilul este asigurat cu vitamina  $B_{12}$  primită de la mamă.

În unele cazuri vitamina  $B_{12}$  nu se absoarbe din cauza lipsei de receptori pe membrana celulelor epiteliale ale intestinului subțire necesari pentru fixarea factorului intrinsec conjugat cu vitamina  $B_{12}$ .

Există și concurența de folosire a vitaminei  $B_{12}$ , ce se întâmplă în cazurile de infestare cu *Diphyllobotrium latum*, care consumă multă vitamină  $B_{12}$  fiind chiar și conjugată cu factorul Castle.

O situație de concurență în folosirea vitaminei  $B_{12}$  se creează și în sindromul "ansei oarbe" cu anastomoză latero-laterală sau laterală-terminală, când se formează un sector orb în care intensiv se înmulțesc microbii cu consumarea în cantități mari a vitaminei  $B_{12}$ . Astfel de condiții se creează și la persoanele cu multiple diverticule ale intestinului subțire. În aceste situații în legătură cu reținerea conținutului intestinului în diverticule sau în sectorul orb are loc dezvoltarea florei de putrefacție care distruge factorul intrinsec cu eliberarea vitaminei  $B_{12}$  și consumarea ei ulterioară de către microorganismele din intestin.

Flora intestinală în cantitate mare în segmentul proximal al intestinului subțire poate consuma vitamina  $B_{12}$  până la conjugarea ei cu factorul intrinsec. Staza, dereglarea peristalticii și enterita predispun la colonizarea cu bacterii a acestui sector intestinal.

La pacienții cu funcție secretorie insuficientă a pancreasului nu are loc scindarea proteinei R în duoden, din care cauză vitamina  $B_{12}$  nu se eliberează de această proteină și nu poate să se conjuge cu factorul intrinsec. Fiind legată cu

proteina R, vitamina B<sub>12</sub> va fi consumată de microflora intestinală cu dezvoltarea anemiei B<sub>12</sub>-deficitare. Proteina R nu se va fixa pe receptorii ileonului și vitamina B<sub>12</sub> nu se va absorbi.

Aproximativ la 30% din pacienții cu insuficiență secretorie pancreatică severă nu se degradează suficient proteina R, din care cauză factorul intrinsec nu poate să se conjuge cu vitamina B<sub>12</sub>. De menționat, că proteina R este foarte sensibilă la proteoliză când sunt chiar și cantități mici de proteaze pancreatice. Folosirea extractului pancreatic normalizează absorbția vitaminei B<sub>12</sub> și în cazurile de insuficiență pancreatică completă.

Proteazele pancreatice pot fi inactivate de hipersecreția gastrică masivă cauzată de gastrinom în sindromul Zollinger-Ellison. Hiperaciditatea în conținutul intestinal în aceste cazuri se păstrează până la ileon și dereglează interacțiunea complexului factorul intrinsec – vitamina B<sub>12</sub> cu receptorii enterocitelor de fixare a factorului intrinsec pentru ce e necesar pH mai mare de 5,4. Așadar, hipersecreția gastrică în sindromul Zollinger-Ellison influențează negativ absorbția vitaminei B<sub>12</sub> printr-un mecanism dublu.

Sunt descrise cazuri de deficit al transcobalaminei II, din care cauză suferă transportul vitaminei B<sub>12</sub> spre celulele hemopoietice din măduva oaselor și alte celule (forma proteinozivă).

Toate cauzele de dezvoltare a deficitului vitaminei B<sub>12</sub> sunt sistematizate în tabelul 9.

Tabelul 9

### Factorii etiologici ai anemiei B<sub>12</sub>-deficitare

#### I. Aport insuficient al vitaminei B<sub>12</sub>

- A. Regim strict vegetarian
- B. Malnutriție severă prelungită
- C. Nou-născuții de la mamele cu anemie B<sub>12</sub>-deficitară

#### II. Disociație inadecvată a vitaminei B<sub>12</sub> din proteinele alimentare

- A. Gastrită atrofică
- B. Gastrectomie parțială cu hipoclorhidrie

#### III. Deficit sau factorul intrinsec anormal care nu formează complexul cu vitamina B<sub>12</sub>

- A. Deficit al factorului intrinsec
  1. Deficit ereditar
  2. Atrofia sau pierderea sectorului mucoasei care produce factorul intrinsec
    - a) Gastrectomia parțială
    - b) Distrucția autoimună
      - (1) Anemia pernicioasă la adulți
      - (2) Anemia pernicioasă juvenilă
    - c) Distrucția de substanțe chimice (arsuri), etanol nediluat
    - d) Gastrectomia totală

**B. Factorul intrinsec anormal**

1. Factorul intrinsec suprasensibil la acid, pepsină, tripsină
2. Factorul intrinsec cu afinitate joasă la receptorii de absorbție din ileon

**IV. Situații patologice în intestinul subțire**

- A. Proteaze pancreatice inadecvate (complexul proteina R- vitamina B<sub>12</sub> nu degradează, prin urmare vitamina B<sub>12</sub> nu se va conjuga cu factorul intrinsec)
1. Ineficiența de proteaze pancreatice – insuficiență pancreatică
  2. Inactivarea proteazelor pancreatice de hipersecreția gastrică (sindromul Zollinger-Ellison)
- B. Consumul vitaminei B<sub>12</sub> în intestin (conjugarea inadecvată a vitaminei B<sub>12</sub> cu factorul intrinsec)
1. De bacterii
    - a) sindrom de stază (diverticuloză, stricturi, fistule, anastomoze)
    - b) dereglarea peristalticii intestinului subțire (sclerodermie, pseudoobstrucție)
  2. Infestare cu botriocefal

**V. Dereglări ale mucoasei ileonului / receptorilor de fixare a factorului intrinsec**

- A. Diminuarea sau absența receptorilor factorului intrinsec – intervenții chirurgicale (resecția vastă a ileonului, by-pass la ileon – anastomoze jejunocolice sau gastrocolice)
- B. Patologii morfofuncționale ale mucoasei (spru, boala Crohn, ileită tuberculoasă, afectare în limfoame)
- C. Defect al receptorilor factorului intrinsec și al receptorilor post-factorului intrinsec
1. Sindromul Immerslund-Gräsbeck
  2. Deficit de transcobalamină II

**VI. Dereglări de transport plasmatic**

- A. Deficit genetic al transcobalaminii II
- B. Transcobalamină anormală

**VII. Dereglări metabolice**

- A. Prin defecte enzimatice congenitale (deficit de metilmalonil-CoA mutază, deficit de CH<sub>3</sub>-FH<sub>4</sub> homocistein transferază etc.)
- B. Prin analogi structurali ai vitaminei B<sub>12</sub> (experimental: cobaloxime, derivați cu substituiri amedice și anilidice)

---

Tabel adoptat din «Hematology. Basic Principles and Practice». R.Hoffman cu coautorii, 1991.



Examinarea pacientului cu anemie  $B_{12}$ -deficitară trebuie să includă metode de obținere a informației despre toate cauzele, care contribuie la dezvoltarea deficitului vitaminei  $B_{12}$ .

**Patogenie.** Vitamina  $B_{12}$  este necesară pentru sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN). În linii generale acest proces se realizează în felul următor. Vitamina  $B_{12}$  acționează asupra acidului folic, transformându-l în acid folinic (acidul tetrahidrofolic), care participă la formarea timidinei, iar ultima contribuie la sinteza ADN. Deficitul vitaminei  $B_{12}$  are ca urmare dereglarea sintezei ADN, din care cauză suferă multiplicarea celulelor. În primul rând vor fi afectate celulele cu activitate mitotică crescută, cum sunt celulele hemopoietice și cele ale mucoasei tractului gastrointestinal. Se vor forma mai puține eritrocite cu dezvoltarea sindromului anemic. Dereglarea activității mitotice a celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal se reflectă negativ asupra procesului de digestie și de regenerare a mucoasei, ce se află la baza simptomelor clinice incluse în sindromul gastroenterologic. Modificările celulelor mucoasei tractului gastrointestinal pot conduce la atrofie și defect funcțional al mucoasei cu secreție insuficientă a factorului intrinsec și la malabsorbția vitaminei  $B_{12}$ , creând astfel un cerc vicios care aprofundează megaloblastoza.

Schimbările în sistemul hemopoietic sunt foarte caracteristice. În limite normale în celule, inclusiv în cele hemopoietice, are loc maturația sincronă a nucleului și a citoplasmei. Referitor la eritrocariocitele din măduva oaselor, se observă că pe măsura hemoglobinizării citoplasmei are loc și maturația nucleului ce se manifestă prin condensarea cromatinei. În situațiile de deficit al vitaminei  $B_{12}$  maturația nucleului rămâne în dezvoltare față de citoplasmă. Citoplasma eritrocariocitelor se hemoglobinizează (se micșorează intensitatea bazofiliei), iar nucleul rămâne comparativ mai tânăr cu cromatina fină. Prin urmare, citoplasma și nucleul eritrocariocitelor se dezvoltă asincron. Acest asincronism nucleocitoplasmatic de maturație a eritrocariocitelor prezintă un simptom morfologic, depistat la studierea măduvei oaselor, tipic pentru anemia  $B_{12}$ -deficitară. În continuare, în legătură cu reținerea maturației, nucleul nu este aruncat la timp din celulă. Citoplasma prelungește să crească în dimensiuni. Aceste celule mari eritrocariocitare sunt numite celule megaloblastice. Eritrocitele formate din megaloblaști au dimensiuni tot mari, atingând în diametru 12–15 $\mu$ , și se numesc megalocite. Din cele expuse este clar de ce anemia prin deficit de vitamina  $B_{12}$  este inclusă în grupa anemiilor megaloblastice sau megalocitare.

Din cauza dereglării diviziunii nucleelor eritrocariocitelor apar fenomene de cariorexis și nucleul în unele celule se aruncă din citoplasmă nu integral, ci pe particule și în eritrocariocite rămân resturi nucleare numite corpusculi Jolly. În alte eritrocariocite se reține membrana nucleară (inelele Kebot). Celulele eritrocariocitare au o activitate mitotică mai joasă, ce duce la acumularea lor

în măduva oaselor și la reducerea ratei granulocite / eritrocariocite de la 3:1 până 1:1. Multe celule eritroide megaloblastice se distrug în măduva oaselor și ca urmare nu toate ating stadiul de eritrocit (hematopoieză inefficientă). Hemoliza intramedulară semnificativă are ca urmare reticulocitopenia și creșterea conținutului bilirubinei în sânge.

În măduva oaselor suferă nu numai țesutul eritrocariocitar. Este micșorată și activitatea mitotică a rândului granulocitar și megacariocitar, din care cauză în analiza sângelui se depistează nu numai anemie, dar și leucopenie și trombocitopenie.

Dereglarea dezvoltării tuturor țesuturilor hemopoiezei se manifestă și asupra eritrocitelor și leucocitelor. Ele au un șir de particularități morfologice care vor fi oglindite când vom expune datele de laborator.

În legătură cu importanța mare a vitaminei  $B_{12}$  pentru sinteza ADN și ARN, anemia  $B_{12}$ -deficitară este descrisă și sub denumirea de anemie ca rezultat al dereglării sintezei ADN și ARN. În această grupă de anemii este inclusă și anemia prin deficit de acid folic. Mult timp se considera că există anemia  $B_{12}$  folievo-deficitară, din care cauză bolnavilor li se administra pentru tratament și vitamina  $B_{12}$ , și acid folic. În realitate deficitul asociat al acestor două substanțe se întâlnește foarte rar.

Vitamina  $B_{12}$  mai participă și la sinteza membranei mielinice a fibrelor nervoase din acizi grași, și la scindarea acizilor grași. În caz de deficit al vitaminei  $B_{12}$  suferă sinteza mielinei cu demielinizarea fibrelor nervoase, ce are ca urmare dereglarea transmiterii impulsului nervos (membrana mielinică accelerează transmiterea impulsului nervos), care nu ajunge în cantitate suficientă la organul efector – la mușchi, cu dezvoltarea slăbiciunii musculare (picioare “de vată”) și a altor schimbări din partea sistemului nervos care se includ în noțiunea de mieloză funiculară.

Dereglarea scindării acizilor grași conduce la acumularea în organism a produselor intermediare de metabolism toxice pentru celule, în primul rând pentru celulele nervoase. Unul dintre aceste produse este acidul metilmalonic. În urma intoxicației cu aceste substanțe intermediare în unele cazuri se dezvoltă psihoza megaloblastică. Aceste modificări patologice împreună cu mieloza funiculară formează sindromul neurologic specific numai pentru anemia  $B_{12}$ -deficitară. Prezența acestui sindrom permite de a stabili diagnosticul prezumptiv de anemie  $B_{12}$ -deficitară.

La procesele de sinteză a mielinei și de scindare a acizilor grași participă numai vitamina  $B_{12}$  fără acidul folic. Dacă medicul va administra pacientului cu deficit al vitaminei  $B_{12}$  acid folic, atunci acidul folic va mobiliza toată vitamina  $B_{12}$  pentru eritropoieză cu o eficacitate de scurtă durată. În schimb, se va aprofunda sindromul neurologic, deoarece va rămânea și mai puțină vitamină  $B_{12}$  pentru

formarea membranei mielinice și pentru scindarea acizilor grași. Administrarea acidului folic pacienților cu deficit al vitaminei  $B_{12}$  poate provoca mieloză funiculară care până atunci lipsea. În afară de aceasta, sub influența acidului folic va fi o eficacitate hematologică temporară cu dispariția megaloblaștilor din măduva oaselor și apariția reticulocitozei, ce creează dificultăți în stabilirea diagnosticului. De menționat, că acidul folic intră în componența polivitaminelor (Decamevit, Undevit etc.). Prin urmare, bolnavilor cu anemie incertă nu trebuie să li se administreze preparate polivitaminice.

**Tabloul clinic.** Anemia  $B_{12}$ -deficitară se dezvoltă lent, cu apariția manifestărilor clinice care se includ în trei sindroame: anemic, gastroenterologic și neurologic.

Acuzele pacienților sunt prezentate de acuze caracteristice pentru sindromul anemic (slăbiciune, vertijuri, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic), pentru sindromul gastroenterologic (anorexie, senzații de greutate și dureri în regiunea epigastrală, dureri în limbă, constipații, diaree) și pentru sindromul neurologic (senzații de amorțeală, de răceală în mâini și picioare, senzație de picioare "de vată", la o parte din bolnavi diminuează simțul mirosului, auzul, vederea).

Gradul de pronunțare a acestor simptome depinde de gradul de avansare a maladiei. În primul rând suferă hemopoieza cu dezvoltarea anemiei, din cauza căreia pacientul se adresează la medic. Bolnavul se poate adresa la etapa prezenței numai a sindromului anemic, când semnele de afectare a tractului gastrointestinal și a sistemului nervos lipsesc sau sunt slab evidențiate.

În unele cazuri se constată pierderea ponderală ca rezultat al malabsorbției moderate din cauza schimbărilor patologice în mucoasa stomacului. Poate fi prezentă și febra, care atinge cifrele de  $37-38^{\circ}\text{C}$ , rareori ridicându-se până la  $39-40^{\circ}\text{C}$  și dispărând, ca regulă, în primele 24-48 de ore de la prima administrare a vitaminei  $B_{12}$ . Se presupune că febra este cauzată de distrucția accelerată a eritrocariocitelor în măduva oaselor.

La examinarea generală atrage atenția paloarea tegumentelor cu nuanță icterică (culoare ceroasă) cauzată de bilirubinemia moderată ca urmare a distrucției eritrocariocitelor bine hemoglobinizate în măduva oaselor și a eritrocitelor în sângele periferic. Sclerele sunt subicterice. Semnele hemoragice lipsesc.

Mucoasa cavității bucale poate avea focare de inflamație, îndeosebi pe limbă. Uneori pe limbă se observă focare purpurii de inflamație pe părțile laterale, fisuri, ulterior semnele de inflamație diminuează cu atrofia papilelor. Limba devine netedă și strălucitoare ("limbă acoperită cu lac"). În literatură schimbările din partea limbii sunt cunoscute sub denumirea de glosita Hunter. De menționat, că aceste semne de glosită se dezvoltă numai în 25% din cazuri. Glosita nu este un simptom obligatoriu și specific numai pentru deficitul vitaminei  $B_{12}$ , ea se întâlnește și la pacienții cu anemie fierodeficitară.

Sistemul respirator și cardiovascular nu suferă modificări specifice. Însă dacă pacientul suferă de o patologie cardiovasculară pe fundal de anemie ea se poate decompensa cu apariția semnelor de insuficiență cardiacă. În unele cazuri puțin sunt mărite ficatul și splina.

Secreția gastrică la majoritatea pacienților cu anemie  $B_{12}$ -deficitară este scăzută foarte mult. Se constată achilie histaminrezistentă. La radiografia stomacului se depistează atrofia mucoasei. Aceste schimbări se confirmă și prin fibrogastroscopie. Se micșorează activitatea fermentativă a glandelor intestinale și a pancreasului. Trebuie de ținut cont, că anemia  $B_{12}$ -deficitară se consideră o stare precanceroasă. Incidența cancerului gastric la acești pacienți variază de la 7 la 12,9% din cazuri, ceea ce înseamnă că ea este de 3 ori mai mare decât în populația martor.

Schimbările din partea sistemului nervos au fost deja expuse. Se poate adăuga că uneori se pot întâlni manifestări psihotice de diverse tipuri: iritabilitate și tulburări de atenție, concentrare și memorie până la depresiuni, halucinații, manii, accese epileptiforme. Uneori pot apărea incontinența urinară și fecală. Toate aceste dereglări regresează sub influența tratamentului cu vitamina  $B_{12}$ .

**Investigații de laborator.** În sângele periferic se observă micșorarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite. Numărul de eritrocite este micșorat mai mult comparativ cu conținutul hemoglobinei, de aceea indicele de culoare este mai mare de 1,0. De o importanță deosebită sunt modificările morfologice ale eritrocitelor, care variază mult în dimensiuni (anizocitoză) – de la schizocite (fragmente de eritrocite cu diametrul 2-4 $\mu$ ) până la megalocite (eritrocite cu diametrul 15 $\mu$  și mai mult). Eritrocitele, de asemenea, sunt foarte diverse după formă (poichilocitoză) – au formă rotundă, ovală, de prăsadă etc. (fig. 4 de pe planșă). Hipocromia lipsește, eritrocitele dimpotrivă sunt hiperchrome. În unele eritrocite se observă rămășițele de substanță nucleară (corpusculi Jolly) ori de membrană a nucleului (inele Kebot). Reticulocitele se depistează în cantitate redusă. În unele cazuri în sângele periferic pătrund și celule megaloblastice.

De menționat, că în cazurile de asociere a anemiei  $B_{12}$ -deficitare cu carență de fier, dimensiunile eritrocitelor pot fi normale și numai tratamentul cu preparate de fier va demasca manifestările megaloblastice în sângele periferic.

În stadiile precoce ale deficitului vitaminei  $B_{12}$  hemopoieza normoblastică predomină față de cea megaloblastică. Unul din primele semne de hemopoieză megaloblastică este apariția în sângele periferic a eritrocitelor ovalocitare de dimensiuni mari (până la 14 $\mu$ ).

Se observă și leucopenie moderată. Dimensiunile neutrofilelor sunt mai mari decât în limite normale, iar nucleele lor sunt hipersegmentate. În limite normale nucleul neutrofilelor are 3-4 segmente. La pacienții cu anemie  $B_{12}$ -deficitară nucleele neutrofilelor conțin 5-6, chiar și 7 segmente.

Formula leucocitară de obicei este normală, în unele cazuri se depistează limfocitoză. Numărul de trombocite se micșorează uneori destul de pronunțat – până la trombocite solitare cu dezvoltarea sindromului hemoragic.

În măduva oaselor se depistează hemopoieza megaloblastică (vezi *patogenia*). Se observă și schimbări ale rândului granulocitelor. Metamielocitele și nesegmentatele sunt de dimensiuni mari.

În analizele biochimice se determină o hiperbilirubinemie moderată din contul fracției neconjugate din cauza hiperdistrucției eritrocariocitelor în măduva oaselor, care conțin multă hemoglobină, și din cauza hiperdistrucției moderate a eritrocitelor în sângele periferic. Este majorată concentrația acidului metilmalonic.

Investigația bolnavilor include și metode de stabilire a cauzei deficitului vitaminei  $B_{12}$ . În acest scop se concretizează caracterul alimentării, starea tuturor etapelor de asimilare a vitaminei  $B_{12}$  (starea stomacului – atrofia mucoasei, gastrectomie, se efectuează fibrogastroscoopia, starea intestinului subțire – rezecția ileonului, enterită cronică, diverticuloză, sindromul “ansei oarbe”, difilobotrioză etc.).

**Diagnostic pozitiv.** Pe baza sindroamelor anemic, gastroenterologic și neurologic se poate presupune diagnosticul de anemie  $B_{12}$ -deficitară, care se confirmă prin asincronism în dezvoltarea citoplasmei și nucleului eritrocariocitelor, schimbările calitative ale eritrocitelor (poichilocitoză, anizocitoză, prezența megalocitelor, eritrocite cu corpusculi Jolly, inele Kebot), hipersegmentarea nucleelor neutrofilelor. O confirmare absolută a diagnosticului se obține în primele zile de tratament. La a 4-a – a 5-a zi de la începutul administrării vitaminei  $B_{12}$  crește considerabil numărul de reticulocite care a căpătat denumirea de “criză reticulocitară”. Reticulocitoza se menține timp de două săptămâni, apoi se normalizează.

Interogarea pacientului (caracterul alimentării, operațiile suportate), examinarea radiologică și endoscopică a tractului gastrointestinal permit de a determina procesele patologice, care au cauzat deficitul vitaminei  $B_{12}$ .

**Diagnostic diferențial.** Anemia  $B_{12}$ -deficitară trebuie diferențiată de anemiile hemolitice, de anemia prin deficit de acid folic, de anemia aplastică, fierodeficitară, eritroleucemie.

La pacienții cu anemii hemolitice pot fi semne de hemopoieză megaloblastică ca rezultat al consumării excesive a acidului folic în timpul crizelor hemolitice, însă semnele pronunțate de hemoliză manifestate prin hiperbilirubinemie asociată de reticulocitoză până la tratament permit de a exclude anemia  $B_{12}$ -deficitară.

Anemia  $B_{12}$ -deficitară se deosebește de anemia fierodeficitară prin lipsa sindromului sideropenic și hipocromiei eritrocitelor, prin prezența sindromului neurologic și hemopoiezei megaloblastice la cea  $B_{12}$ -deficitară.

La pacienții cu anemie aplastică pancitopenia este mai profundă, cu limfocitoză pronunțată în formula leucocitară. Este prezent sindromul hemoragic, iar cel neurologic lipsește. Rolul decisiv îi aparține trepanobiopsiei care depistează clar aplazia medulară. Hemopoieza în aplazie nu este megaloblastică.

În unele cazuri apar dificultăți de diagnostic diferențial al anemiei  $B_{12}$ -deficitare cu eritroleucemia. La pacienții cu eritroleucemie hemopoieza deseori este megaloblastică, însă în punctatul medular se depistează și celule blastice, mai frecvent de tip mieloblastic, lipsește criza reticulocitară la administrarea vitaminei  $B_{12}$ .

Mai complicat este diagnosticul diferențial cu anemia prin deficit de acid folic, având aceleași schimbări în sângele periferic și în măduva oaselor. Spre deosebire de anemia  $B_{12}$ -deficitară lipsește sindromul neurologic, deoarece acidul folic nu participă la sinteza mielinei și la scindarea acizilor grași. Concentrația acidului metilmalonic este normală. Cea mai simplă și mai accesibilă metodă de diagnostic diferențial al anemiei prin deficit de acid folic de anemia  $B_{12}$ -deficitară constă în administrarea tratamentului de probă. Se administrează vitamina  $B_{12}$  timp de 5–7 zile și dacă nu apare criza reticulocitară se exclude anemia  $B_{12}$ -deficitară. Ulterior, timp de 5–7 zile, se folosește acid folic pe cale orală. Apariția reticulocitozei confirmă definitiv diagnosticul de anemie prin deficit de acid folic. Efectuarea tratamentului de probă la început cu acid folic nu va fi corectă, deoarece el (acidul folic) va mobiliza rezervele vitaminei  $B_{12}$  din țesuturi pentru hemopoieză și chiar în condițiile de deficit al vitaminei  $B_{12}$  va influența pozitiv asupra hemopoiezei cu dezvoltarea reticulocitozei. Această eficacitate, însă, este temporară și creează ulterior dificultăți în diagnostic.

**Tratament.** În prezent anemia  $B_{12}$ -deficitară se vindecă în toate cazurile. De menționat, că nu poate fi vindecată cu produse alimentare. Folosirea ficatului crud, bogat în vitamina  $B_{12}$ , nu este rațională, deoarece fără factorul intrinsec (cea mai frecventă cauză) vitamina  $B_{12}$  nu se va absorbi. Mai mult decât atât, s-a dovedit, că vitamina  $B_{12}$  este termorezistentă și prelucrarea termică a produselor alimentare nu influențează asupra activității ei. Consumarea ficatului crud poate avea consecințe negative – salmoneloză, infestarea cu helminți etc.

Transfuziile de masă eritrocitară sunt indicate numai în cazurile de precomă și comă anemică.

Metoda principală de tratament al anemiei  $B_{12}$ -deficitare constă în administrarea parenterală a vitaminei  $B_{12}$ . Deosebim două etape de tratament: etapa de saturare a organismului cu vitamina  $B_{12}$  și etapa tratamentului de menținere. Tratamentul acestei anemii are caracter de substituie, deoarece în majoritatea cazurilor noi nu lichidăm cauza deficitului vitaminei  $B_{12}$ .

Dacă este prezent sindromul neurologic zilnic, se administrează vitamina  $B_{12}$  în doză de 1 000  $\mu\text{g}$  timp de 10 zile, după ce se folosesc dozele obișnuite de

200–400  $\mu\text{g}$  pe zi. Dacă lipsește sindromul neurologic, de la început se indică vitamina  $B_{12}$  în doze obișnuite. Eficacitatea tratamentului este rapidă. Peste 10–12 zile conținutul hemoglobinei se majorează evident cu ameliorarea considerabilă a stării generale a pacientului. Normalizarea hemoglobinei în majoritatea cazurilor are loc peste 4–6 săptămâni. Sindromul neurologic regresează mai lent. La unii bolnavi în prima ori a doua lună poate avea loc o ameliorare slab pronunțată. În aceste cazuri eficacitatea vădită a tratamentului se va observa peste 3–6 luni.

De menționat, că la a 4-a – a 5-a zi, uneori puțin mai târziu (la a 7-a – a 8-a zi), de la începutul tratamentului se depistează criza reticulocitară, care definitiv confirmă diagnosticul de anemie  $B_{12}$ -deficitară și denotă despre eficacitatea tratamentului. Criza reticulocitară este mai pronunțată în cazurile de anemizare severă. La pacienții cu nivelul potasiului scăzut sau la limita de jos a conținutului normal până la tratament e necesar de a administra preparate de potasiu, deoarece în caz contrar persistă pericolul de apariție a aritmiilor cardiace, uneori fatale.

După normalizarea indicilor sangvini se efectuează tratamentul de menținere, care constă în administrarea vitaminei  $B_{12}$  o dată în săptămână în doză de 200  $\mu\text{g}$  pe tot parcursul vieții. Acidul folic în tratamentul anemiei  $B_{12}$ -deficitare nu se folosește.

Există două forme injectabile de vitamina  $B_{12}$ : ciancobalamina și hidroxocobalamina. O parte din autori consideră hidroxocobalamina ca formă medicamentoasă mai bună, care mai repede și mai bine se include în metabolismul celulei și mai bine se reține în circulație datorită fixării mai puternice de proteinele tisulare și transportorii plasmatici. Aceste priorități permit de a administra hidroxocobalamina cu intervale mai mari între injecții, ceea ce este convenabil îndeosebi în tratamentul de menținere (de exemplu, câte 500  $\mu\text{g}$  la 6-8 săptămâni).

Există diverse scheme de folosire a vitaminei  $B_{12}$  atât în tratamentul de saturare, cât și în cel de menținere. Este dovedit că vitamina  $B_{12}$ , fiind administrată în doze mari, se absoarbe prin difuzie pasivă prin mucoasa bucală, gastrică și a jejunului. Această proprietate poate fi folosită ca avantaj la persoanele care nu suportă vitamina  $B_{12}$  în injecții ori care refuză tratamentul parenteral.

Pacienții cu anemie  $B_{12}$ -deficitară se află sub supravegherea medicului, fiind examinați la fiecare 6 luni. O dată în an se efectuează fibrogastroscopia. Această supraveghere este obligatorie, deoarece după cum a fost deja relatat, anemia  $B_{12}$ -deficitară se consideră o stare precanceroasă.

## Anemia prin deficit de acid folic

Anemia prin deficit de acid folic se întâlnește la persoanele de toate vârstele. Este mai răspândită în țările slab dezvoltate economic cu nivel scăzut de viață și alimentație insuficientă. Acidul folic, ca și vitamina B<sub>12</sub>, participă la sinteza ADN. Deficitul de acid folic are drept consecință dezvoltarea anemiei megaloblastice cu toate atributele ei.

**Etiologie.** Acidul folic este prezent în toate produsele alimentare, inclusiv și în cele vegetale. Cel mai mult acid folic conține spanacul, mai puțin – cartofii, merele, bananele, salata. Foarte sărac în acid folic este laptele de capră. În procesul prelucrării termice se distrug 50% din acidul folic. Fierberea prelungită distruge tot acidul folic. Fructele și legumele crude prezintă sursa principală în asigurarea organismului cu acid folic. El se absoarbe în sectorul proximal al intestinului subțire, fără participarea unor factori suplimentari.

Rezervele acidului folic în organism sunt mici (5–10 mg). Dacă acidul folic va lipsi în produsele alimentare consumate rezervele acestuia se epuizează timp de 4–6 luni. Necesitatea zilnică a organismului în acid folic este de 3 μg/kg. Cantitatea zilnică de acid folic pentru adulți constituie aproximativ 100–200 μg, pentru copii – 50 μg. Doza zilnică de acid folic pentru copii este mai mare din cauza cerințelor sporite ale organismului în perioada de creștere accelerată.

Deficitul de acid folic se poate dezvolta ca rezultat al aportului insuficient al acestuia, dereglării absorbției, cerințelor crescute ale organismului în acid folic, consumării lui excesive etc. La unul și același pacient la dezvoltarea deficitului de acid folic pot contribui câțiva factori etiologici. Pornind de la cele expuse, cauzele principale ale deficitului de acid folic pot fi sistematizate astfel (*tabelul 10*).

Înșușirea cauzelor de deficit de acid folic va contribui la examinarea corectă a pacienților și la elaborarea măsurilor de profilaxie a anemiei prin deficit de acid folic.

**Patogenie.** Acidul folic participă la sinteza ADN. La acest proces acidul folic contribuie prin interacțiune cu vitamina B<sub>12</sub>. Ultima transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, care asigură formarea timidinei – una din componentele de bază ale ADN. Așadar, vitamina B<sub>12</sub> nu-și poate exercita rolul în metabolismul celular fără acidul folic, dar nici acidul folic nu acționează fără vitamina B<sub>12</sub>. În ambele situații nu se va forma cantitatea suficientă de ADN. Deci, în caz de deficit de acid folic poate surveni diminuarea diviziunii și maturației celulare prin sinteza scăzută a ADN. Sunt afectate cu precădere celulele cu rata de multiplicare rapidă, la care se referă în primul rând celulele țesutului hemopoietic și epiteliului tubului digestiv. Ca urmare, se instalează o hemopoieză ineficientă și se dezvoltă dereglări ale sistemului digestiv, care determină simptomele clinice ale deficitului de acid folic.



### Cauzele deficitului de acid folic

1. Deficit nutrițional în cazul consumului numai al produselor vegetale prelucrate termic și în cazurile de alimentare insuficientă (nivel scăzut de viață, diverse stări patologice însoțite de anorexie). Fierberea prelungită a produselor alimentare distruge tot acidul folic ce contribuie la dezvoltarea deficitului de acid folic. Deficitul nutrițional de acid folic are loc la copiii nou-născuți alimentați preponderent cu lapte de capră.

2. Cerințele sporite ale organismului în acid folic ce au loc preponderent la gravide, îndeosebi la cele care au abuzat de alcool până la sarcină și prelungesc să-l consume în timpul gravidității. Necesitatea zilnică în acid folic la gravide constituie 500 μg, în perioada de lactație – 300 μg. Dieta săracă în acid folic în sarcină este una dintre cele mai frecvente cauze ale deficitului de acid folic pe Glob. Multiparitatea cu interval mic între sarcini, precum și gemelariitatea contribuie la dezvoltarea deficitului de acid folic nu numai la mame, dar și la nou-născuți, mai ales la cei născuți prematuri.

3. Consumul sporit de acid folic pentru eritropoieza hiperactivă compensatorie la persoanele cu anemii hemolitice, la pacienții cu maladii mieloproliferative, dermatite exfoliative (psoriazis).

4. Distrucția acidului folic în organism la persoanele care timp îndelungat folosesc remedii anticonvulsive (Difenin, Fenobarbital ș.a.), tuberculostatice (Cicloserină, Izoniazidă).

5. Folosirea medicamentelor antifolice (Metotrexat).

6. Dereglarea de absorbție a acidului folic:

– enterită cronică;

– sprue tropicală;

– sindromul de malabsorbție;

– enteropatie glutenică;

– rezecții vaste de jejun proximal;

– malabsorbție ereditară de foliați (foarte rar);

– consum de alcool (alcoolul diminuează absorbția acidului folic și accelerează distrucția lui în organism).

Schimbările patologice în aceste două sisteme sunt analogice celor care au loc în cazurile de deficit al vitaminei B<sub>12</sub> (vezi *patogenia anemiei B<sub>12</sub>-deficitare*). Spre deosebire de anemia B<sub>12</sub>-deficitară, la pacienții cu anemie prin deficit de acid folic nu se dezvoltă modificări ale sistemului nervos, deoarece după cum s-a menționat, acidul folic nu participă în formarea mielinei membranei fibrelor nervoase și în scindarea acizilor grași.

**Tabloul clinic.** Insuficiența hematopoietică se manifestă prin sindromul anemic. Bolnavul prezintă cefalee, vertijuri, adinamie, palpitații, dispnee la efort

fizic. Intensitatea acestor simptome crește în funcție de progresarea anemiei. Tulburările sistemului digestiv sunt reprezentate prin anorexie, dureri în epigastriu, diaree, uneori constipație. Semnele de glosită sunt mai slab pronunțate și se întâlnesc cu mult mai rar decât la pacienții cu anemie  $B_{12}$ -deficitară. Sindromul neurologic lipsește. Organele interne nu suferă schimbări caracteristice pentru deficitul de acid folic.

**Investigații de laborator.** Semnificative sunt modificările în tabloul sanguin. Sunt scăzute conținutul hemoglobinei și numărul de eritrocite. Anemia este macrocitară, hiperromă. Schimbările calitative ale eritrocitelor se manifestă prin variație de dimensiuni (anizocitoză), de formă (poichilocitoză). Eritrocitele conțin rămășițe de substanță nucleară (corpusculi Jolly), uneori membrana nucleului (inele Kebot). Se constată o micșorare moderată a numărului de leucocite și trombocite.

În măduva oaselor se depistează hemopoieză megaloblastică (vezi *anemia  $B_{12}$ -deficitară*).

Concentrația acidului metilmalonic este normală.

**Diagnostic pozitiv.** Prezența uneia din cauzele deficitului de acid folic, sindromul anemic și gastroenterologic, lipsa sindromului neurologic, concentrația normală în organism a acidului metilmalonic, hemopoieza megaloblastică ne permit să stabilim diagnosticul de anemie prin deficit de acid folic. Diagnosticul definitiv se confirmă prin tratamentul de probă cu vitamina  $B_{12}$  și acidul folic (vezi *anemia  $B_{12}$ -deficitară*).

**Diagnostic diferențial.** Anemia prin deficit de acid folic, fiind megalocitară și având schimbări analogice în analiza sângelui periferic al celor cu anemie  $B_{12}$ -deficitară, ca și ultima necesită diagnostic diferențial cu anemiile hemolitice, anemia aplastică, anemia fierodeficitară, eritroleucemie.

Principiile de diagnostic diferențial în aceste situații corespund celor descrise în diagnosticul diferențial al anemiei  $B_{12}$ -deficitare.

**Tratament.** Pentru tratamentul anemiei prin deficit de acid folic se folosește acidul folic pe cale orală – câte 5–15 mg/zi timp de 4–6 săptămâni. Doza de 15 mg/zi este suficientă chiar și pentru situațiile de diminuare a absorbției. Parenteral acidul folic nu se administrează. Tratamentul de menținere nu este necesar.

Tratamentul anemiei prin deficit de acid folic la gravide se efectuează cu acid folic pe cale orală câte 15 mg/zi până la normalizarea conținutului hemoglobinei, ulterior acidul folic se administrează câte 1 mg/zi pe toată perioada sarcinii și lactației.

Dezvoltarea acestei anemii și recidivele ei ușor pot fi prevenite. Alimentația corectă, mai ales în timpul gravidității, poate preveni în majoritatea cazurilor anemia prin deficit de acid folic.

Profilaxia acestei anemii la gravide trebuie efectuată și cu acid folic per

oral în doză până la 5 mg/zi. Este foarte argumentată administrarea profilactică a acidului folic, în cazurile de sarcină la femeile care suferă de anemii hemolitice când au loc nu numai cerințe sporite în acid folic, dar și consumarea lui excesivă în eritropoieza compensatorie hiperactivă cauzată de hemoliză. Combaterea alcoolismului va contribui și la profilaxia deficitului de acid folic. În celelalte situații (enteritele cronice, rezecția vastă proximală a jejunului, administrarea preparatelor anticonvulsive etc.) tratamentul maladiei de bază trebuie să includă și acidul folic pe cale orală, foarte rar parenterală, pentru prevenirea deficitului de acid folic.

### Anemiile megaloblastice la copii

Anemiile megaloblastice la copii nu prezintă o patologie frecventă.

Foarte rar la ei se dezvoltă anemia  $B_{12}$ -deficitară. Este discutabilă existența în această vârstă a anemiei pernicioase (Addison-Biermer) ca rezultat al atrofiei mucoasei părții fundice a stomacului. La sugar se poate dezvolta deficitul acestei vitamine numai în cazul când mama a suferit de anemie  $B_{12}$ -deficitară în timpul sarcinii. La gravide această anemie se înregistrează în raport de 1 la 25 000 de persoane.

Alimentarea pur vegetariană pe o perioadă de 4-5 ani la copii este o raritate excepțională. Așadar, aportul nutrițional neadecvat de vitamina  $B_{12}$  extrem de rar poate fi o cauză a anemiei  $B_{12}$ -deficitară la ei.

Sunt descrise cazuri de anemie  $B_{12}$ -deficitară ca urmare a absenței ereditare a factorului intrinsec, a structurii anormale a acestuia ce nu permite să-și îndeplinească funcțiile. În asemenea cazuri anemia  $B_{12}$ -deficitară este de origine congenitală. Același caracter are deficitul vitaminei  $B_{12}$  în sindromul Imerslund-Graesbeck (vezi *mai sus*) și în cazurile de absență pe membrana enterocitelor a receptorilor de fixare a factorului intrinsec, din care cauză vitamina  $B_{12}$  nu se absoarbe.

Absorbția vitaminei  $B_{12}$ , de asemenea, se dereglează în unele patologii intestinale (sindromul de malabsorbție globală, ileita regională, celiakia, tuberculoza intestinală, limfoamele non-Hodgkin cu infiltrația intestinului subțire, rezecția vastă a ileonului, sindromul Zollinger-Ellison etc.), care la copii nu sunt frecvente.

Poate avea loc consumul excesiv de concurență a vitaminei  $B_{12}$  de către bacterii (diverticuloză intestinală, ansă oarbă, stricturi multiple intestinale, stenoză după intervenții chirurgicale și procese inflamatorii abdominale) și în cazurile de infestare cu *Diphyllobotrium latum*, care folosește pentru dezvoltarea sa vitamina  $B_{12}$ , chiar fiind conjugată cu factorul intrinsec.

Extrem de rar cauza anemiei  $B_{12}$ -deficitară la copii poate fi deficitul ereditar al transcobalaminei II. Ca urmare, vitamina  $B_{12}$  nu este transportată din enterocite în circulația sangvină.

Toți factorii etiologici nominalizați prezintă la copii o raritate ce explică frecvența joasă a anemiei B<sub>12</sub>-deficitară în această vârstă.

Comparativ mai frecvent la copii se dezvoltă anemia megaloblastică prin deficit de acid folic. Una dintre cele mai frecvente cauze ale acestei anemii la ei este aportul neadecvat de acid folic. Necesitatea zilnică în acid folic la copii constituie 50 μg. Un litru de lapte de mamă și de vacă conține aproximativ 35–45 μg de acid folic. Laptele în formă de pulbere conține 20 μg/l. Foarte sărac în acid folic este laptele de capră (10 μg/l). Trebuie să ținem cont că după fierbere se vor distruge 50% de acid folic din aceste produse alimentare. Așadar, alimentarea unilaterală cu lapte, îndeosebi cu lapte de capră, va cauza anemia prin deficit de acid folic. Necesitatea sporită în acid folic la prematuri la fel contribuie la dezvoltarea anemiei prin deficit de acid folic.

Anemia prin deficit de acid folic poate fi ca urmare a dereglării absorbției acidului folic de origine congenitală sau dobândită (celiakie, enterită cronică, rezecție vastă a jejunului, boli diareice etc.). Ca și la adulți, medicamentele anti-convulsive, utilizate în epilepsie, pot provoca la copii deficit de acid folic.

De menționat, că la copiii cu anemii hemolitice, boli dermatologice exsudative acidul folic se consumă excesiv, ceea ce contribuie la instalarea deficitului de acid folic cu toate consecințele sale.

**Tabloul clinic.** Anemia megaloblastică prin deficit de vitamina B<sub>12</sub> debutează între 1–3 ani, timp necesar pentru epuizarea rezervelor prenatale de vitamina B<sub>12</sub>. Ea se caracterizează prin paloare, ce se intensifică progresiv, luând o nuanță subicterică. Ficatul și splina pot fi ușor mărite. Pe măsura progresării anemiei apar simptomele digestive, reprezentate prin anorexie, diaree sau constipație. Limba devine roșie și dureroasă, uneori cu ulceratii marginale (glosita Hunter). Rareori este prezent un sindrom subfebril sau febril. Ulterior în tabloul clinic apar și simptome ale sindromului neurologic.

În anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic simptomatologia debutează precoce, la 4–7 luni de viață, chiar înainte de debutul anemiei fierodeficitare. Mai frecvent se îmbolnăvesc nou-născuții prematuri. Clinic se manifestă prin semnele anemiei (paloare, manifestări cardiace), se constată iritabilitate, scădere ponderală și sindrom diareic. Uneori în tabloul clinic se observă febră intermitentă. Tulburările neurologice lipsesc.

Datele de laborator sunt identice cu cele depistate la adulți (vezi *mai sus*).

**Tratament.** Tratamentul anemiilor megaloblastice la copii are scop de corecție a anemiei și de lichidare a cauzei depistate. Tratamentul, în primul rând, are caracter substitutiv cu vitamina B<sub>12</sub>, acidul folic în funcție de originea anemiei.

În anemia B<sub>12</sub>-deficitară se administrează intramuscular vitamina B<sub>12</sub> în doză de 25–100 μg/zi până la normalizarea tabloului hematologic, apoi 100–

200 µg pe lună pe toată durata persistenței cauzei, deseori toată viața. În formele cu sindrom neurologic se administrează 1000 µg/zi timp de 1–2 săptămâni, apoi 1000 µg lunar.

Eficacitatea tratamentului se reflectă prin criza reticulocitară la 3-8 zile de tratament, reducerea și dispariția megalocitelor începând din a 3-a zi de terapie. Anomaliile din seria granulocitară și trombocitară se corectează în ultimul rând.

În deficitul de acid folic se administrează acid folic în doza inițială de 10–15 mg/zi per os până la normalizarea hemoglobinei. În cazurile când cauza deficitului de acid folic nu este înlăturată tratamentul continuă cu doza de 1–5 mg/zi pe cale orală. În pediatrie sunt eficiente și dozele mai mici de acid folic și anume: doza inițială de saturare de 0,5–1 mg/zi până la lichidarea anemiei și doza de întreținere de 0,1 mg/zi până la refacerea rezervelor și eliminarea cauzei acestei patologii.

Răspunsul terapeutic se manifestă prin normalizarea morfologiei medulare în 1–2 zile, criză reticulocitară în 7–10 zile și normalizarea ulterioară a conținutului hemoglobinei.

### **Anemia aplastică**

Anemia aplastică se caracterizează prin depresia tuturor țesuturilor hemopoietice în măduva oaselor, ce se reflectă în sângele periferic prin pancitopenie. Anemia aplastică are și alte denumiri: aplazie medulară, panmielopatie, panmielofloftizie. Deși la pacienții cu această anemie suferă toate țesuturile hemopoietice cu dezvoltarea leucopeniei și trombocitopeniei, cea mai acceptată denumire este anemia aplastică, dat fiind faptul că cele mai pronunțate și mai precoce sunt simptomele sindromului anemic care îl face pe pacient să se adreseze la medic.

Anemia aplastică prezintă o afecțiune rară. Cercetările epidemiologice, efectuate în țările din Europa și America de Nord, au depistat o incidență diferită a anemiei aplastice în aceste zone geografice. În Europa frecvența anemiei aplastice constituie 2,0 la 1 milion de locuitori anual cu variația acestui indice în funcție de țara concretă de la 0,6 până la 3,0 la 1 milion de locuitori. Sunt comunicări despre înregistrarea a 5 cazuri noi de anemie aplastică anual la 1 milion de locuitori.

Anemia aplastică se întâlnește la persoanele de toate vârstele.

**Etiologie.** Deosebim anemii aplastice congenitale (ereditare) și dobândite. În grupul anemiilor aplastice congenitale sunt incluse anemia Fanconi și anemia Diamond-Blackfan, care de regulă se depistează la copiii.

Anemiile aplastice dobândite se împart în două subgrupe: idiopatice și secundare.

Anemii aplastice idiopatice numim anemiile aplastice în cazurile când nu se poate depista factorul etiologic. Majoritatea autorilor menționează, că în 50% din cazuri nu se poate concretiza cauza anemiei aplastice. În S.U.A. anemiile aplastice idiopatice constituie 40–70%, în Japonia – 90%.

Sunt cunoscuți mulți factori, care provoacă anemii aplastice secundare:

1. Acțiunea chimiopreparatelor antitumorale.
2. Iradierea ionizantă.
3. Unele medicamente (Levomicetina – cel mai frecvent, sulfanilamidele, remediile antiinflamatorii nesteroidiene – Indometacina, Butadionul, Brufenul, Voltarenul, substanțele sedative ș.a.).
4. Substanțele toxice din grupa hidrocarburilor aromatice (benzenul, toluenul etc.), insecticidele.
5. Agenții infecțioși (virusul hepatitei, de obicei virusul hepatitei C). Se dezvoltă o formă severă de aplazie peste câteva săptămâni până la 8 luni după apariția simptomelor de hepatită acută. Astfel de cazuri de anemie aplastică sunt înregistrate și la pacienții cu mononucleoză infecțioasă, cu citomegalovirusi, parvovirus B<sub>19</sub>, HIV.
6. Anemii aplastice cauzate de graviditate. Sunt descrise cazuri de aplazie medulară ca formă de gestoză. Această anemie se vindecă după întreruperea sarcinii. Se întâlnește extrem de rar.
7. Crizele aplastice pe fundalul anemiilor hemolitice, îndeosebi la pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli.
8. Origine imună.

**Patogenie.** Există câteva concepții despre patogenia anemiilor aplastice.

Conform uneia din aceste concepții, mecanismul de mielodepresie a medicamentelor, a substanțelor toxice și a altor factori etiologici constă în afectarea celulelor stem, de multe ori cu o predispoziție ereditară de a fi ușor afectate. Este vorba de anomalii cantitative ori calitative ale celulelor stem. Deficitul celulelor stem în această boală a fost confirmat prin metoda de culturi *in vitro* care au depistat o capacitate diminuată a celulelor precursorare de a forma colonii.

Se presupune că schimbările în reglarea umorală ori celulară pot avea ca urmare depresia hemopoiezei. Această teorie se bazează pe deficitul substanțelor stimuloare ale celulelor stem – deficit al interleukinei-3 (IL-3) și GM-CSF (factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare). Deficitul acestor factori are drept consecință reducerea numărului de celule sangvine.

Nu se exclude, că anemia aplastică este determinată de patologia micromediului hematopoietic. Acest micromediu conține celule stromale, care produc factori de creștere (grow factors) reglatori ai hemopoiezei. Afectarea stromei poate avea ca urmare dezvoltarea anemiei aplastice. Însă rezultatele studierii particularităților funcționale ale celulelor stromale, care determină capacitatea

micromediului de a menține populația normală a celulelor precursorale ale hemopoiezei, nu permit de a aprecia concludent particularitatea stromei măduvei oaselor în patogenia anemiei aplastice. Datele obținute demonstrează că funcția stromei măduvei oaselor la majoritatea bolnavilor suferă mai puțin decât funcția celulelor hematopoietice. Afară de aceasta, în multe lucrări experimentale a fost dovedit că capacitatea celulelor stromale de a produce factori hematopoietici de creștere, care reglează proliferarea și diferențierea celulelor stem ale hemopoiezei, este normală sau chiar majorată.

În prezent predomină teoria autoimună de dezvoltare a anemiei aplastice prin formarea anticorpilor împotriva celulelor hemopoietice ale măduvei oaselor. În sângele periferic și în măduva oaselor se depistează T-limfocite citotoxice activate. Este cunoscut că aceste celule produc citokine ( $\gamma$ -interferon și factorul de necroză a tumorii), care inhibă hemopoieza normală. Intensificarea producerii citokinelor în anemia aplastică a fost confirmată în multe lucrări. A fost depistată și intensificarea formării de către limfocitele sângelui periferic a interleukinei-2, citokinei necesară pentru activarea proliferării celulelor limfoide T. Se presupune, de asemenea, că unul din mecanismele de dezvoltare a aplaziei medulare poate fi apoptoza accelerată a celulelor hematopoietice. Acțiunea asupra celulelor IFN- $\gamma$  și TNF- $\gamma$  produce amplificarea expresiei pe membrana celulară a receptorilor care sunt markeri ai apoptozei – procesului biologic de moarte programată celulară. Activarea acestui proces are ca urmare dereglarea capacității vitale a celulelor hemopoietice și creează posibilitatea de dezvoltare a aplaziei măduvei oaselor. Teoria imună se confirmă și prin eficacitatea corticosteroizilor, altor imunodepresante și splenectomie.

Drept consecință a aplaziei medulare se dezvoltă anemie, leucopenie și trombocitopenie. Clinic pancitopenia se manifestă prin sindromul anemic, sindromul de complicații infecțioase și sindromul hemoragic.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale anemiei aplastice se includ în cele trei sindroame – anemic, hemoragic și de complicații infecțioase.

Sindromul anemic nu are nimic specific pentru anemiile aplastice și se manifestă prin simptome caracteristice pentru orice anemie: slăbiciune, cefalee, amețeli, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic, paloarea tegumentelor.

Sindromul hemoragic este rezultatul dereglării preponderente a hemostazei primare cauzate de trombocitopenie. La pacienți se observă peteșii și echimoze pe piele, pe mucoasa cavității bucale, pot apărea hemoragii nazale, gingivoragii, metroragii. Pot avea loc și hemoragii cerebrale, care de obicei se termină cu exitus.

Sindromul de complicații infecțioase este determinat de neutropenie (granulocitopenie) și se caracterizează prin dezvoltarea stomatitei, otitei, tonsilitei, bronșitei, pneumoniei, infecțiilor perianale etc.

Organele interne suferă numai schimbări secundare cauzate de cele trei sindroame. Ficatul și splina nu se măresc.

Conform evoluției clinice deosebit anemii aplastice acute și cronice, care evoluează mai lent.

Intensitatea sindroamelor clinice este în funcție de gradul de afectare a hemopoiezei.

În funcție de gravitatea maladiei, anemia aplastică se clasifică în formă severă, de gravitate medie și ușoară. Această clasificare a fost elaborată de Grupa Internațională de studiere a anemiilor aplastice cu evidențierea criteriilor pentru anemia aplastică severă (*tabelul 11*) în scopul diferențierii de anemia aplastică de gravitate medie pentru a selecta pacienții candidați la transplant medular.

*Tabelul 11*

**Criteriile anemiei aplastice severe**  
(Camitta, 1982)

Denumirea	Criteriile
Anemie aplastică severă	Sângele periferic: Granulocite $< 0,5 \times 10^9/l$ Trombocite $< 20 \times 10^9/l$ Reticulocite $< 1\%$ Măduva oaselor (trepanobiopsie) Hipocelearitate severă, celularitate $< 25\%$
Anemie aplastică foarte severă	Toți indicii sunt aceiași, dar granulocitele $< 0,2 \times 10^9/l$ Complicații infecțioase

Pacienții care corespund criteriilor anemiei aplastice severe și nu sunt suși transplantului medular supraviețuiesc în medie 6 luni, numai 20% din ei ajung până la un an. Pacienții cu anemia aplastică foarte severă au puține șanse de a răspunde la tratament, inclusiv și la cel imunosupresiv.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic se observă pancitopenie. Anemia de diferit grad este normocitară și normocromă. Numărul de leucocite variază de la  $0,8-1,0 \times 10^9/l$  până la  $2,5-3,0 \times 10^9/l$ . În formula leucocitară se depistează neutropenie, limfocitoză. Numărul de trombocite poate fi micșorat până la trombocite solitare pe frotiu. Numărul de reticulocite este redus.

Măduva oaselor obținută prin puncție poate fi moderat celulară sau cu foarte puține celule hemopoietice, aceasta depinzând de focarul de unde a fost aspirat punctatul. În mielogramă se depistează neutropenie și limfocitoză. Cea mai importantă metodă de apreciere a stării țesutului hemopoietic este investigația histologică a măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsie. În trepanopreparate pot fi depistate focarele și gradul de reducere a hemopoiezei în măduva oaselor. În cavitațile medulare predomină celulele adipoase, care substituie celulele hemopoietice (*fig. 5 de pe planșă*).



Concentrația fierului seric este crescută, deoarece eritropoeiza este redusă și se consumă mai puțin fier.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul anemiei aplastice se stabilește pe baza prezenței odată cu sindromul anemic a sindromului hemoragic, absenței hepatosplenomegaliei, pancitopeniei cu limfocitoză în hemogramă. Rolul decisiv în confirmarea diagnosticului de anemie aplastică aparține datelor obținute prin trepanobiopsie.

**Diagnostic diferențial.** Anemia aplastică trebuie diferențiată de alte maladii, care evoluează cu pancitopenie, cum sunt anemia,  $B_{12}$ -deficitară, anemia prin deficit de acid folic, maladia Marchiafava-Micheli, leucemia acută, mielofibroza idiopatică, metastaze ale cancerului în măduva oaselor.

Diagnosticul diferențial al anemiei aplastice cu anemiile  $B_{12}$ -deficitară și prin deficit de acid folic a fost deja expus (vezi *datele despre aceste anemii*).

Spre deosebire de anemia aplastică, maladia Marchiafava-Micheli se caracterizează printr-o pancitopenie mai moderată fără limfocitoză în formula leucocitară. Anemia este hipocromă. Atât punctatul măduvei oaselor, cât și trepanobiopsia denotă hipercelularitate moderată. La pacienții cu anemie hemolitică Marchiafava-Micheli se depistează și reticulocitoză. Fierul seric este scăzut, concentrația lui crește numai în timpul crizelor hemolitice. Pentru maladia Marchiafava-Micheli este caracteristic testul Ham pozitiv. La bolnavii de maladia Marchiafava-Micheli rarori au loc crize aplastice, dar ele sunt temporare. În aceste cazuri diagnosticul diferențial se rezolvă prin supravegherea pacienților în dinamică.

Leucemia acută necesită diagnostic diferențial de anemia aplastică atunci când evoluează cu pancitopenie și fără celule blastice în sângele periferic. Însă la pacienții cu leucemie acută poate fi hepatosplenomegalie, iar în punctatul măduvei oaselor și în trepanobiopsie se depistează infiltrație cu celule blastice.

Mielofibroza idiopatică (variantea cu citopenie, uneori asociată și de limfocitoză) se deosebește clinic de anemia aplastică prin splenomegalie frecvent prezentă. În mod absolut diagnosticul diferențial al acestor maladii se bazează pe datele trepanobiopsiei, care în caz de mielofibroză evidențiază hipercelularitate medulară, megacariocitară și semne de fibroză de diferit grad.

Diagnosticul diferențial al anemiei aplastice cu afectarea măduvei oaselor de metastaze ale cancerului se rezolvă prin examinarea citologică a măduvei oaselor și prin trepanobiopsie, care depistează afecțiunea metastatică a măduvei oaselor.

**Tratament.** Pacienții cu anemie aplastică trebuie să fie supuși tratamentului în secții specializate de hematologie. Tratamentul acestor bolnavi include folosirea componentilor sangvini (masă eritrocitară, concentrat de trombocite), remediilor imunosupresive, transplantului medular, splenectomiei, antibioticelor pentru combaterea complicațiilor infecțioase.

Tratamentul transfuzional are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de masă eritrocitară și concentrat de trombocite rolul principal aparține stării generale a bolnavului, gradului de compensare a sindromului anemic și celui hemoragic, dar nu rezultatelor investigațiilor de laborator.

Ținând cont de concepția imună de patogenie a anemiei aplastice, tratament de elecție se consideră terapia imunosupresivă.

Rolul decisiv în tratamentul modern imunosupresiv îi aparține globulinei antilimfocitare (GAL) sau globulinei antitimocitare (GAT). Ele prezintă imunoglobuline G policlonale obținute din serul animalelor (cal, iepure de casă, capră) imunizate cu limfocite sau timocite de la donatori. Acțiunea de bază imunosupresivă a GAL/GAT se realizează prin distrugerea T- limfocitelor.

Eficacitatea monoterapiei cu GAL s-a constatat în medie la 50% din bolnavii cu anemie aplastică. Gradul de eficacitate corelează cu gradul de severitate a bolii: în cazurile de gravitate medie răspunsul pozitiv la tratament a fost înalt (72–88%), în formele severe – mai jos (38–48%). S-a dovedit, că este mai rațional de a administra doze medii (15–20 mg/kg/zi) de GAL într-un timp scurt (4–5 zile). Conform datelor Centrului Științific Hematologic al AȘM a Federației Ruse, supraviețuirea de 5 ani a bolnavilor de anemie aplastică după astfel de tratament constituie 52%, la bolnavii cu forma severă – 44%, la cei cu aplazie de grad mediu – 60% (Е.А.Михайлова, 2000).

Ținând cont de eficacitatea nu prea înaltă a monoterapiei cu GAL, în particular la bolnavii cu aplazie severă, au fost elaborate programe de tratament combinat cu includerea mai multor preparate și metode care asigură o imunosupresie intensivă și mai prelungită. În acest scop în programele combinate imunosupresive pe larg este utilizată ciclosporina A (CyA).

Mecanismul de acțiune a CyA constă în blocarea activității limfocitare și în supresia răspunsului imun care se realizează printr-un șir de limfokine, în primul rând interleukina-2. Conform datelor Е.А.Михайлова (2000), după utilizarea CyA la bolnavii cu aplazie de gravitate medie ca prima etapă de tratament eficacitatea s-a constatat la 44% din bolnavi. În cazurile când CyA a fost inclusă în programul de tratament al bolnavilor de anemie aplastică fără eficacitate de la GAL sau de la splenectomie răspunsul pozitiv a fost obținut la 50% din pacienții care au fost refractari la tratamentul precedent. Rezultatele au fost mai bune la durata tratamentului nu mai mică de 12 luni. Eficacitatea a constituit 64% la formele severe și 94% – la cele mai ușoare.

Așadar, analiza eficacității CyA permite de a recomanda CyA să fie inclusă în programa de terapie imunosupresivă la fiecare bolnav după tratamentul cu GAL (la a 14-a zi) sau concomitent cu GAL.

Primele semne de eficacitate se observă peste 2–3 luni de la începutul tratamentului. În caz de absență a dinamicii pozitive peste 3 luni este necesar de a intensifica terapia imunosupresivă.

În acest aspect se studiază diverse scheme de tratament care, în afară de GAL/GAT și CyA, includ androgeni și (sau) doze mari de hormoni corticosteroizi, FSC și splenectomia. Utilizarea hormonilor corticosteroizi în tratamentul anemiei aplastice în prezent se limitează cu includerea lor în diverse regimuri ale terapiei imunosupresive cu scopul de a micșora toxicitatea GAL/GAT și profilaxia bolii serului. În aceste cazuri este vorba de doze de corticosteroizi comparativ mici (30–60 mg/zi de Prednisolon). Doze mari de corticosteroizi (20–50 mg/kg de Metilprednisolon) în unele cazuri sunt incluse în programele de tratament ale anemiei aplastice în asociere cu GAL/GAT, deși mulți autori menționează absența argumentelor de raționalitate a acestor încercări.

Aceasta se referă, de asemenea, și la androgeni, care n-au importanță de sine stătătoare în tratamentul modern al anemiei aplastice la adulți.

Folosirea factorilor hemopoietici de creștere în tratamentul anemiei aplastice este apreciată contradictoriu. Majoritatea hematologilor consideră că FSC în calitate de monoterapie inițială în anemia aplastică nu este rațională, ba chiar poate fi și dăunătoare. Majorarea numărului de granulocite în sângele periferic, care poate avea loc la unii bolnavi cu anemie aplastică după administrarea FSC (FSC-G sau FSC-GM), se consideră tranzitorie ca urmare a stimulării populației mici de celulele precursorare păstrate, care ulterior frecvent evoluează în granulocitopenia progresantă pe fond de prelungire a acestor preparate. În alte publicații cu analiza eficacității FSC-G sau FSC-GM la bolnavii de anemie aplastică după transplantarea măduvei oaselor sau în programele de terapie de imunosupresie intensivă factorii de creștere se folosesc cu scopul de a reduce perioada de granulocitopenie profundă. Afară de aceasta, unii autori denotă răspuns pozitiv posibil după folosirea combinată a FSC-G și a eritropoietinei la bolnavii cu anemie aplastică de gravitate medie.

Un loc deosebit în tratamentul anemiei aplastice îl ocupă splenectomia, a cărei eficacitate este multilaterală. Splina participă în răspunsul imun umoral și al celulelor (formarea anticorpilor, limfokinelor, reacție macrofagală etc.), reține celulele defectate sangvine cu distrucția lor. În afară de aceasta, studierea imunofenotipului celulelor limfoide din splina înlăturată de la pacienții cu anemie aplastică a depistat majorarea subpopulațiilor de limfocite activate, de aceea e posibil încă un mecanism de influență a splenectomiei asupra evoluției anemiei aplastice. În urma splenectomiei se înlătură o masă mare de celule limfoide activate care au atribuție în patogenia anemiei aplastice.

Cercetările clinice au demonstrat că eficacitatea splenectomiei depinde de gravitatea bolii. În formele severe eficacitatea după splenectomie a fost constatăată numai la 37% din bolnavi, pe când în formele mai ușoare – la 79% din bolnavi cu o supraviețuire de 5 ani în 94% din cazuri.

În ultimii ani la bolnavii, care n-au răspuns la metodele standard de terapie imunosupresivă, se folosește limfocitaferenza ca metodă de rezervă, însă eficacitatea ei încă nu este apreciată definitiv.

Pe baza experienței acumulate în Centrul Științific Hematologic al AȘM din Federația Rusă, E.A. Михайлова (2000) propune următorul algoritm de tratament combinat al anemiei aplastice. La prima etapă de tratament se administrează GAL (în caz de absență a preparatului sau de intoleranță se efectuează SE). Peste 2 săptămâni de la începutul tratamentului cu GAL (sau splenectomie) după jugularea simptomelor bolii serului se începe terapia cu CyA timp de 12 luni. Peste 3,6–12 luni de la începutul terapiei imunosupresive în caz de lipsă a dinamicii clinico-hematologice pozitive în programul de tratament se include splenectomia sau al 2-lea curs de GAL, ulterior poate fi prelungită terapia cu CyA. În calitate de metodă de rezervă la bolnavii refractari la tratament se poate folosi limfocitaferenza.

De menționat, că eficacitatea terapiei imunosupresive în mare măsură depinde de calitatea tratamentului de suport (terapie adecvată de substituire – transfuzii de masă eritocitară, concentrat de trombocite, plasmă proaspăt congelată, antibioterapie etc.).

Eficacitate înaltă se obține după transplantarea măduvei oaselor. Datele publicate de grupa europeană de studiere a transplantului medular în anemia aplastică demonstrează că supraviețuirea de 5 ani constituie 72%. Însă numai 25% din bolnavi profită de donator compatibil. S-a mai dovedit, că eficacitatea transplantului medular depinde și de vârsta bolnavilor. La pacienții mai tineri de 20 de ani rezultatele sunt mai bune decât la persoanele mai în vârstă. În afară de aceasta la bolnavii în vârstă mai frecvent se dezvoltă o boală secundară gravă. Lipsa în majoritatea cazurilor a donatorului compatibil, riscul înalt de dezvoltare a bolii secundare grave reduce acceptabilitatea acestei metode pentru bolnavii adulți. Din această cauză tratamentul de elecție pentru ei este terapia imunosupresivă.

### **Anemia aplastică congenitală Fanconi**

Este o patologie rar întâlnită, care se dezvoltă preponderent la copiii în vârstă de 4–10 ani. Foarte rar se înregistrează la adulți. Media vârstei pentru băieți este de 6,6 ani, pentru fete – de 8,8 ani.

Se caracterizează prin pancitopenie cu tabloul clinic, respectiv (vezi *anemia aplastică*). În tabloul clinic, de rând cu simptomele cauzate de pancitopenie, se observă și un sindrom plurimalformativ, care include:

– anomalii cutanate sub formă de hiperpigmentații difuze (la 75% din bolnavi);

- malformații viscerale testiculare (testicule mici, ectopie), urinare (rinichi dubli, rinichi în potcoavă, megaureter, megavezică, hidronefroza), microcefalee;
- hipostatura, prin afectarea preponderentă a lungimii trunchiului.

Tratamentul corespunde tratamentului anemiei aplastice. Transplantul medular este mai puțin eficace decât la aplazia dobândită.

Anemia Fanconi se soldează în 2-4 ani cu decesul bolnavului în 50% din cazuri, deces determinat de complicații fie infecțioase, fie hemoragice. În 15% din cazuri are loc o evoluție spre leucemia mieloblastică, leucemia mielomonoblastică sau alte neoplazii viscerale.

### **Anemia aplastică Blackfan-Diamond**

Această anemie a fost descrisă de Blackfan în anul 1938, fiind definită de Diamond în anul 1961. Este foarte rar întâlnită în practică.

Afecțiunea debutează, în mod obișnuit, după primele 6 luni de viață. Debutul tardiv la vârsta școlară este o situație de excepție. Maladia prezintă o eritroblastopenie. În tabloul clinic predomină sindromul anemic.

Tratamentul include administrarea corticosteroizilor, androgenilor, transfuziilor de masă eritrocitară, splenectomia.

Prognosticul afecțiunii este definit prin posibilitatea de regresie spontană a afecțiunii la 30% din bolnavi; sub corticoterapie rata remisiunii crește la 56% din bolnavi. Restul bolnavilor evoluează spre decesul survenit ca urmare a complicațiilor infecțioase, a complicațiilor legate de hemosideroza tisulară sau a evoluției spre leucemia nelimfoblastică.

### **Anemia metaplastică**

Anemia metaplastică se dezvoltă în urma substituirii măduvei oaselor de celule străine țesutului hemopoietic ori de celule hemopoietice maligne, ce are loc în cazurile de metastazare a cancerului în măduva oaselor sau de infiltrare a ei cu celule limfatice la pacienții cu procese limfoproliferative, infiltrare cu celule blastice în leucemiile acute, cu celule mielomice în mielom multiplu.

Sindromul anemic în aceste cazuri se asociază cu simptome clinice și schimbări în analiza sângelui caracteristice pentru procesul de bază, care a afectat și măduva oaselor. La pacienții cu metastaze ale cancerului în măduva oaselor hemograma poate avea modificări de tipul reacțiilor leucemoide.

Diagnosticul definitiv de anemie metaplastică se stabilește prin examinarea punctatului medular cu depistarea celulelor patologice. Uneori măduva oaselor nu poate fi aspirată. În aceste cazuri e necesară trepanobiopsia, prin care se determină prezența și caracterul celulelor patologice în măduva oaselor.

Așadar, diagnosticul definitiv de anemie metaplastică și diagnosticul diferențial cu alte anemii se realizează prin examinarea citologică și histologică a măduvei oaselor.

Tratamentul anemiilor metaplastice corespunde tratamentului specific al maladiei (hemoblastoze, metastaze ale cancerului), care a afectat măduva oaselor.

### Anemii din bolile cronice

Aceste anemii se dezvoltă pe fundalul proceselor inflamatorii cronice și a tumorilor maligne.

**Etiologie.** Situațiile patologice asociate cu astfel de anemii pot fi sistematizate în modul următor:

1. Maladii cronice inflamatorii de origine infecțioasă care includ tuberculoza, pneumoniile, infecțiile cronice pulmonare, endocardita bacteriană, osteomielite, inflamații pelviene etc.

2. Maladii cronice inflamatorii neinfecțioase – sarcoidoza, artrita reumatoidă, lupusul eritematos de sistem.

3. Tumorile maligne – carcinomul, limfomul, sarcomul.

**Patogenie.** Anemia din bolile cronice de obicei nu este interpretată corect, în majoritatea cazurilor fiind considerată ca o modificare hematologică obișnuită în patologii enumerate mai sus. În realitate această anemie se dezvoltă prin câteva mecanisme caracteristice pentru bolile cronice. Ele sunt următoarele:

1. Deficit relativ de fier, care este creat în urma acțiunii a două substanțe:

a) apolactoferina – o proteină produsă de fagocite ca răspuns la procesul inflamator. Ea pătrunde în sânge și are însușirea de a conjuga ionii de fier. Apolactoferina preia fierul de la transferină din circulație și de la eritrocitele distruse îl redă fagocitelor mononucleare, care la rândul lor depozitează fierul sub formă de feritină și hemosiderină.

b) Interleukina-I (IL-I) este produsă de monocite și macrofage din focarul de inflamație. IL-I cauzează febra și stimulează reținerea fierului de macrofage, limitând în acest fel cantitatea de fier necesară pentru dezvoltarea microbilor.

Ca rezultat al acestor mecanisme rămâne mai puțin fier pentru eritropoieză. Cu alte cuvinte conținutul fierului în organism nu se micșorează, dar are loc o redistribuire a ionilor de fier prin depozitarea lor în țesuturi și ca urmare este limitată cantitatea de fier pentru eritropoieză.

2. S-a dovedit că în bolile cronice inflamatorii se micșorează moderat durata vieții eritrocitelor (de la 120 de zile până la 60–90 de zile), ceea ce la fel contribuie la dezvoltarea anemiei. Mecanismul de scurtare a vieții eritrocitelor deocamdată nu este descifrat.

3. La pacienții cu boli cronice inflamatorii se depistează și o insuficiență re-

lativă a măduvei oaselor. În 50% din cazurile de maladii cronice inflamatorii este scăzut nivelul eritropoietinei, ce se reflectă negativ asupra eritropoiezei. Cauza micșorării nivelului eritropoietinei nu este clară.

Mecanismele descrise contribuie la dezvoltarea anemiei în maladiile cronice inflamatorii.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale acestei anemii includ simptomele maladiei de bază, pe fundalul căreia s-a dezvoltat anemia, ultima fiind însoțită de semnele unui sindrom anemic moderat. Conținutul hemoglobinei și numărul eritrocitelor se micșorează lent. De aceea sindromul anemic nu agravează brusc starea pacientului. Anemia, de obicei, se dezvoltă după 4–8 săptămâni de la apariția procesului inflamator.

**Investigații de laborator.** În majoritatea cazurilor anemia este normocromă și normocitară, însă uneori poate fi și moderat hipocromă. Conținutul hemoglobinei, de obicei, scade până la 80–100 g/l. Numărul reticulocitelor este normal sau ușor crescut. Numărul de leucocite și trombocite depinde de boala de bază.

Concentrația fierului seric este sub limita de jos a cifrelor normale sau scăzută. Capacitatea totală de fixare a fierului este moderat micșorată. Feritina în ser, care caracterizează rezervele de fier în organism, este crescută sau normală, spre deosebire de anemia fierodeficitară. Procentul de sideroblaști în măduva osoasă este micșorat.

**Diagnostic pozitiv.** Stabilirea diagnosticului se bazează pe prezența semnelor clinice ale uneia din maladiile cronice, care se pot asocia cu astfel de anemie. Importante sunt și datele de laborator: anemia normocromă normocitară, fierul seric normal sau puțin micșorat, nivelul normal sau crescut al feritinei.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte anemii din grupa anemiilor ca rezultat al dereglării formării eritrocitelor (vezi *clasificarea anemiilor*).

Anemiile B<sub>12</sub>-deficitară și prin deficit de acid folic se deosebesc prin caracterul megaloblastic al hemopoiezei.

Anemia aplastică hematologică se manifestă prin pancitopenie cu limfocitoză în hemogramă ce nu se observă în cazurile de anemie din bolile cronice.

Anemia din bolile cronice poate fi diferențiată, fără dificultăți, de anemia renală prin simptomele clinice și de laborator ale insuficienței renale.

Anemia la pacienții cu metastaze ale cancerului în măduva oaselor se manifestă prin simptomele tumorii maligne respective. Metastazele în măduva oaselor pot fi depistate prin examinarea citologică și histologică (prin trepanobiopsie) a măduvei oaselor.

Cel mai frecvent anemia din bolile cronice trebuie diferențiată de anemia fierodeficitară foarte des întâlnită la persoanele de toate vârstele. În același timp nu se exclude ca una din bolile cronice nominalizate să se dezvolte la o persoană care deja suferea de anemie fierodeficitară. Pornind de la aceste considerente,

În fiecare caz de anemie pe fundalul bolilor cronice e necesară o investigație detaliată a indicilor ce caracterizează conținutul fierului în organism. După cum a fost relatat, în anemia din bolile cronice conținutul fierului seric este normal sau puțin scăzut, este majorat nivelul feritinei în ser, este redusă capacitatea de fixare a fierului. În cazurile de anemie fierodeficitară fierul seric este pronunțat scăzut, este micșorat nivelul feritinei în ser, este crescută capacitatea de fixare a fierului seric. În anemia fierodeficitară eritrocitele sunt hipocrome, pe când în anemia din bolile cronice – mai frecvent normocrome.

Importante sunt și manifestările clinice. Anemia fierodeficitară evoluează nu numai cu sindromul anemic, dar și cu cel sideropenic specific pentru ea. Deseori este evidentă și cauza deficitului de fier care, de asemenea, confirmă originea fierodeficitară a anemiei.

**Tratament.** Administrarea preparatelor de fier nu este însoțită de eficacitate, de aceea ele nu se recomandă pentru tratamentul anemiilor din bolile cronice. Starea se ameliorează după vindecarea maladiei de bază. Rareori pot apărea indicații pentru transfuzii de masă eritrocitară, însă ele prezintă risc înalt de infectare a bolnavilor cu virusul hepatitei, SIDA cu consecințe grave.

La momentul actual în tratamentul anemiilor din bolile cronice cu eficacitate înaltă se utilizează preparatele eritropoietinei recombinante umane (Eprex, Recormon). Ele se administrează mai frecvent câte 2 000 UI subcutan sau intravenos de 3 ori/săptămână. Eficacitatea hematologică se manifestă peste 2–3 săptămâni de la începutul tratamentului. Eritropoietina tot mai frecvent folosită în hematologia clinică prezintă o alternativă avantajoasă a hemotransfuziilor.

### Anemia renală

Anemia se depistează aproximativ în 25% din cazurile de diverse patologii renale până la dezvoltarea uremiei. Scăderea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite corelează cu gradul și durata azotemiei.

**Etiopatogenie.** Anemia în insuficiență renală cronică este de origine complexă și include câteva mecanisme, cel mai important din ele fiind dereglarea producerii în rinichi, de către aparatul juxtaglomerular, a eritropoietinei. Ultima stimulează diferențierea și activitatea mitotică a celulelor rândului eritrocario-citar din măduva osoasă. S-a dovedit că în rinichi se sintetizează 90% din cantitatea totală de eritropoietină, restul – 10%, formându-se extrarenal la nivelul ficatului, splinei și plămânilor.

Factorul de bază care intensifică formarea eritropoietinei de către rinichi este hipoxia, inclusiv și cea de origine anemică. În cazurile de uremie, ca urmare a distrucției parenchimului renal, formarea eritropoietinei brusc scade, ceea ce conduce la reducerea stimulării eritropoiezei.



În dezvoltarea anemiei în insuficiența cronică renală are importanță și hemoliza eritrocitelor cauzată de mai mulți factori. A fost stabilit că eritrocitele unei persoane sănătoase incubate în serul bolnavilor cu insuficiență cronică renală se hemolizează, ultima se micșorează în intensitate dacă serul este de la bolnavul preventiv dializat. Eritrocitele bolnavilor în ser de la un om sănătos nu se distrug. Aceste date confirmă că hemoliza în insuficiența renală este extracelulară. Se presupune că hemoliza eritrocitelor este o urmare a acidozei și a compușilor fenolului care se acumulează în sângele bolnavilor cu uremie. Altă cauză a hemolizei eritrocitelor este microangiopatia care la fel este o complicație a insuficienței cronice renale. Uremia afectează endoteliul capilarelor din care cauză se inițiază hipercoagulare. Eritrocitele trecând prin aceste capilare se distrug mecanic, fapt confirmat prin apariția în circulație a fragmentelor de eritrocite. Distrucția mecanică a eritrocitelor are loc și în timpul procedurii de hemodializă.

Pierderile mici de sânge în timpul hemodializei, colectarea frecventă a sângelui pentru investigații contribuie la pierderea fierului, prin urmare și la anemizare.

Astfel, cauzele principale ale anemiei renale sunt formarea insuficientă a eritropoietinei în rinichi, hemoliza eritrocitelor, influența toxică asupra măduvei oaselor a diferitor substanțe, care se rețin în sânge la bolnavii cu uremie, microhemoragiile iatrogene în timpul dializei și colectărilor frecvente de sânge pentru investigațiile necesare de laborator în scopul aprecierii în dinamică a funcțiilor renale.

**Tabloul clinic.** În tabloul clinic, de rând cu sindromul anemic, sunt prezente sindroamele renale în perioada de uremie.

**Investigații de laborator.** În aspect hematologic se evidențiază anemie normocromă, normocitară cu prezența eritrocitelor deformate și a fragmentelor de eritrocite (schizocite). Numărul de leucocite și trombocite este în limite normale. Analizele biochimice ale sângelui și datele de examinare a urinei corespund patologiei de bază a rinichilor în faza de uremie.

**Diagnostic pozitiv.** Stabilirea diagnosticului de anemie renală se bazează pe prezența semnelor clinice ale uneia din maladiile rinichilor asociate cu sindromul anemic. Rolul decisiv aparține datelor de laborator care confirmă patologie renală și insuficiență cronică renală.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu anemiile ca rezultat al formării insuficiente a eritrocitelor – anemiile fierodeficitare, anemia  $B_{12}$ -deficitară, anemia prin deficit de acid folic, anemia aplastică, anemia din bolile cronice. Modificările hematologice și clinice în aceste anemii sunt caracteristice pentru fiecare din ele (vezi *anemiile enumerate*) și se deosebesc de cele observate în anemia renală. Decisive în diagnosticul diferențial sunt semnele de laborator ale uremiei și patologiei renale respective.

**Tratament.** Până nu demult în tratamentul anemiilor renale se foloseau hemotransfuzii, medicamente androgenice în scopul stimulării eritropoiezei. Se asociau, de asemenea, acidul folic, preparatele de fier.

În prezent metoda de elecție, care asigură cea mai înaltă eficacitate, se consideră utilizarea eritropoietinei recombinante umane. De o popularitate deosebită se bucură preparatul "Eprex" produs de firma Jansen Silag. Recent Л.С.Бирюкова cu coautorii săi (2002) a publicat rezultatele folosirii Eprexului în tratamentul anemiilor în cazurile de insuficiență renală cronică supuse hemodializei. Preparatul a fost administrat câte 2 000–4 000 UI de 3 ori în săptămână intravenos. Eficacitatea a fost observată peste 3–4 săptămâni. Conținutul hemoglobinei s-a majorat până la 110–120 g/l. Doza de menținere constituie 2 000 UI de 3 ori în săptămână. 92% din bolnavi timp de un an n-au necesitat hemotransfuzii, ceea ce este foarte important din punctul de vedere al riscului de transmitere a infecțiilor periculoase (hepatitei virale, HIV/SIDA etc.) prin transfuzii. Tratamentul cu Eprex are caracter substitutiv, fapt pentru care preparatul trebuie folosit pe tot parcursul insuficienței cronice renale.

### **Diagnosticul diferențial al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor**

Sindromul clinic de bază al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor (anemie fierodeficitară, B<sub>12</sub>-deficitară, prin deficit de acid folic, aplastică etc.) este cel anemic, ale cărui manifestări sunt identice pentru toate aceste maladii, ceea ce creează dificultăți în concretizarea formei nosologice a anemiei.

Experiența de lucru ne demonstrează, că în practica medicală se ține cont numai de acest sindrom și de unele date de laborator, din care cauză nu se stabilește diagnosticul corect. Cel mai frecvent figurează concluzia "anemie de origine neclară". În același timp, pentru fiecare anemie sunt caracteristice anumite particularități clinice și de laborator, care contribuie la diagnosticul diferențial cu precizarea formei concrete de anemie (tabelul 12).

Specific pentru anemia fierodeficitară este sindromul sideropenic cauzat de modificările trofice în țesuturi ca urmare a deficitului de fier. Depistarea acestui sindrom și a unei cauze care contribuie la deficitul de fier prezintă o argumentare importantă pentru a suspecta anemia fierodeficitară. Diagnosticul se confirmă prin examenul de laborator. Eritrocitele sunt hipocrome cu predominarea microcitelor. Conținutul fierului seric și nivelul feritinei sunt scăzute.

În cazurile de anemie sideroacrestică sindromul sideropenic lipsește. Eritrocitele sunt hipocrome, însă conținutul fierului seric și al feritinei este considerabil majorat. În măduva oaselor crește procentul sideroblaștilor ce confirmă acumularea fierului în țesuturi.

Tabelul 12

## Diagnosticul diferențial al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor

Forma anemiei	Sindroamele clinice				Anemie	Datele principale de laborator						
	sideropenic	gastroenterologic	neurologic	hemoragic		leucopenie	trombocitopenie	anizocitoză	poichiloctoza	megaloctie	eritropoieză megaloblastică	fierul seric
Anemie fierodeficitară	+	+	-	-	hipocromă	-	+	+	-	-	scăzut	scăzută
Anemie sideroacrestică	-	-	-	-	hipocromă	-	+	+	-	-	majorat	ridicată
Anemii inflamatoare	-	-	-	-	hipocromă, normocromă	-	+	+	-	-	normal, scăzut	normală
Anemie B <sub>12</sub> -deficitară	-	+	+	-	hipercromă	+	+	+++	+	+	normal, majorat	normală
Anemie prin deficitul acidului folic	-	+	-	-	hipercromă	+	+	+++	+	+	normal, majorat	normală
Anemie aplastică	-	-	-	+	normocromă	+	+	+	-	-	majorat	creșcută
Anemie metaplastică	-	-	-	±	normocromă	±	+	+	±	±	normal, majorat	normală

Anemiile din bolile cronice, de asemenea, evoluează fără sindromul sideropenic. Eritrocitele sunt hipocrome sau normocrome. Fierul seric este în limitele normale ori puțin scăzut. Nivelul feritinei este normal. Așadar, depistarea anemiei hipocrome pe fundalul normal al feritinei și fierului seric, asociată cu un proces infecțios sau inflamator de origine neinfecțioasă, permite de a considera indicii scăzuți ai hemoglobinei și numărului de eritrocite ca rezultat al dezvoltării anemiei din bolile cronice.

Tipic pentru anemia  $B_{12}$ -deficitară este sindromul neurologic, care se dezvoltă numai la această anemie. Menționăm, că în condițiile de deficit al vitaminei  $B_{12}$  se dereglează sinteza membranei mielinice a fibrelor nervoase din acizi grași și în același timp suferă scindarea acestor acizi cu acumularea în organism a substanțelor intermediare (acidul metilmalonic ș.a.) toxice pentru sistemul nervos. Ca urmare a acestor schimbări se dezvoltă sindromul de mieloză funiculară. Impulsurile nervoase cu greu se transmit prin fibrele nervoase demielinizate la organul efector (mușchii striati) și bolnavii acuză slăbiciune pronunțată în mâini și îndeosebi în picioare, exprimându-se că picioarele sunt "de vată". De asemenea ei simt dureri și amorțeală în mâini și picioare. Spre deosebire de anemia fierodeficitară, la pacienții cu anemie  $B_{12}$ -deficitară lipsește sindromul de sideropenie.

Se poate trage concluzia că pe baza manifestărilor clinice în mare măsură este posibil diagnosticul diferențial dintre anemia fierodeficitară și  $B_{12}$ -deficitară.

Diagnosticul de anemie  $B_{12}$ -deficitară se confirmă prin investigarea măduvei oaselor și sângelui periferic. În deficitul vitaminei  $B_{12}$  maturația nucleelor eritrocariocitelor întârzie față de maturația citoplasmei. Ultima se hemoglobinizează, iar nucleul rămâne "tânăr", cu cromatină fină. Ca urmare, citoplasma și nucleul eritrocariocitelor se dezvoltă asincron – simptom morfologic depistat la studierea măduvei oaselor pentru anemia  $B_{12}$ -deficitară. Concomitent crește procentul eritrocariocitelor în punctatul medular.

Importante sunt modificările morfologice ale eritrocitelor, care variază mult în dimensiuni (anizocitoză) – de la schizocite până la megalocite (eritrocite cu diametrul de  $15\mu$ ). Eritrocitele sunt foarte diverse după formă (poichilocitoză). Hipocromia lipsește, eritrocitele dimpotrivă sunt hiperocrome. În unele eritrocite se observă rămășițe de substanță nucleară (corpusul Jolly) ori de membrană a nucleului (inele Kebof). Se observă și leucopenie moderată, frecvent are loc hipersegmentarea nucleului neutrofilelor. Se micșorează și numărul de trombocite, uneori până la trombocite solitare cu dezvoltarea sindromului hemoragic.

Criza reticulocitară la a 4-a – a 5-a zi de tratament cu vitamina  $B_{12}$  confirmă definitiv diagnosticul de anemie  $B_{12}$ -deficitară.

Modificările hematologice care se depistează la bolnavii cu anemie prin deficit de acid folic sunt similare celor care se observă în cazurile de anemie  $B_{12}$ -deficitară. Spre deosebire de anemia  $B_{12}$ -deficitară, anemia prin deficit de

acid folic nu evoluează cu sindromul neurologic, deoarece acidul folic nu contribuie la formarea membranei mielinice a fibrelor nervoase. Acidul folic nu participă nici la scindarea acizilor grași, din care cauză la acești bolnavi nu se acumulează produse intermediare de tipul acidului metilmalonic, ce se formează ca urmare a dereglării procesului de scindare a acizilor grași la pacienții cu anemie  $B_{12}$ -deficitară.

Diagnosticul definitiv se confirmă prin tratamentul de probă efectuat în felul următor. În primul rând se administrează vitamina  $B_{12}$  în doza 1000  $\mu\text{kg}/\text{zi}$ . Lipsa crizei reticulocitare peste 4–5 zile exclude anemia  $B_{12}$ -deficitară. Apoi se utilizează acid folic câte 5 mg de 3 ori/zi și dacă peste 4–5 zile apare reticulocitoză se confirmă diagnosticul de anemie prin deficit de acid folic.

Anemia aplastică, spre deosebire de celelalte anemii, se caracterizează prin trei sindroame principale (anemic, hemoragic și de complicații infecțioase), două din ele (hemoragic și de complicații infecțioase) întâlnite numai în cazurile de anemie aplastică. În analiza sângelui periferic se depistează pancitopenie (anemie, leucopenie, trombocitopenie) pronunțată cu limfocitoză în hemogramă. Eritrocitele sunt normocitare, normocrome. Conținutul fierului seric și nivelul feritinei sunt considerabil crescute. Punctatul medular este sărac în celule și se caracterizează prin reducerea țesutului hematopoietic. Procentul limfocitelor este majorat. Diagnosticul definitiv de anemie aplastică se stabilește prin trepanobiopsie. În cavitățile medulare predomină țesutul adipos cu reducerea substanțială a celui hematopoietic.

Anemiile metaplastice sunt însoțite de simptomele maladiei care a afectat măduva oaselor (metastaze ale cancerului, leucemii ș.a.). Diagnosticul se confirmă prin examinarea citologică și histologică a măduvei oaselor.

Date hematologice caracteristice pentru anemia renală nu există. La stabilirea diagnosticului de anemie renală contribuie depistarea insuficienței cronice renale.

Așadar, pe baza datelor descrise mai sus putem trage concluzia, că există posibilități de a concretiza forma de anemie, deoarece fiecare are semne clinice și de laborator caracteristice numai pentru ea.

### **Anemiile hemolitice**

Anemiile hemolitice prezintă anemiile cauzate de hiperdistrucția eritrocitelor. Anemiile hemolitice constituie aproximativ 11% din numărul total de anemii. Ele afectează persoanele de orice vârstă.

În limite normale durata medie a vieții eritrocitelor este de circa 120 de zile. Distrucția (hemoliza) lor fiziologică are loc predominant în măduva oaselor. În ficat și splină se distrug vreo 15% din eritrocite.

În cazurile de hemoliză patologică durata vieții eritrocitelor se poate micșora până la 15–20 de zile, uneori și până la câteva zile. În aceste situații distrucția

eritrocitelor depășește mult formarea lor, având ca urmare micșorarea numărului de eritrocite și a nivelului hemoglobinei într-o unitate de volum al sângelui (anemie).

De menționat, că măduva oaselor la un adult poate produce eritrocite de 6–8 ori mai mult decât în mod normal. De aceea o hemoliză slab ori moderat exprimată, de obicei, este compensată de măduva oaselor și conținutul hemoglobinei poate fi normal ori subnormal.

Pentru a înțelege cauzele hemolizei patologice și mecanismul de realizare a hiperdistrucției eritrocitelor, ce se află la baza clasificării anemiilor hemolitice, e necesar de a însuși în primul rând de ce eritrocitele de obicei au durata vieții de 120 de zile.

În cele 4 luni de supraviețuire eritrocitele fiind în circulație sunt supuse unor multiple solicitări fizice și chimice. Având diametrul mediu de 7,2–7,5 $\mu$ , ele sunt nevoite să treacă prin capilarele cu diametrul de 2–3 $\mu$  și prin spațiile intersinusuale ale splinei cu un diametru și mai mic (0,5 $\mu$ ). Pentru a trece prin aceste capilare eritrocitele își modifică forma – din rotunde devin alungite, acomodându-se în așa fel la diametrul capilarelor. În fiecare minut eritrocitele trec de două ori printr-un capilar cu un diametru mult mai mic decât diametrul propriu. În decursul existenței lor ele vin și pleacă din inimă de circa 500 000 de ori și parcurg o distanță de circa 150–200 km, din care aproape jumătate prin spații înguste. Așadar, eritrocitele sunt supuse permanent unor acțiuni de compresie și deformare, care se reflectă negativ asupra membranei. S-a constatat că membrana eritrocitară, dacă are o structură normală, rezistă la aceste schimbări apoximativ 120 de zile, ulterior are loc distrucția eritrocitelor.

În afară de aceasta, eritrocitele pătrund în circulație din măduva oaselor cu un anumit echipament de enzime, care asigură metabolismul lor cu formarea energiei necesare pentru a funcționa. De menționat, că enzimele în eritrocite doar se consumă fără a fi restabilite, deoarece ele sunt celule fără nucleu și organite citoplasmice. Rezerva de enzime se epuizează peste 120 de zile, factor care, de rând cu uzarea membranei, contribuie la distrucția fiziologică a lor în acest termen.

O anumită importanță pentru activitatea eritrocitelor are și structura normală a globinei – partea proteică a hemoglobinei.

Așadar, la asigurarea activității și duratei normale a vieții eritrocitelor contribuie calitatea membranei lor, un șir de enzime intraeritrocitare, structura globinei. Importantă este și lipsa unor factori extraeritrocitari (anticorpi antieritrocitari, substanțe chimice, toxice, traumatism mecanic etc.), care pot influența negativ asupra supraviețuirii eritrocitelor.

Membrana eritrocitelor este formată din două straturi de lipide și unul (stratul mediu) de proteine, care având o anumită structură înzestreaază eritrocitele cu

proprietăți deosebite – elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă. Elasticitatea membranei permite eritrocitelor să-și schimbe forma și să se acomodeze la diametrul mic al capilarelor. Dacă pe parcurs, ca rezultat al traumatismelor mecanice fiziologice, din eritrocite se rupe o părțică, capetele membranei se apropie și se restabilește din nou integritatea eritrocitului, care continuă să activeze. Această “operație plastică”, numită plasticitate eritrocitară, este efectuată de un component al proteinelor membranei eritrocitare – spectrina, care posedă funcție contractilă și apropie capetele membranei traumatate. Membrana eritrocitelor are o permeabilitate selectivă, fiind o barieră, la nivelul căreia au loc schimbări între celulă și mediul înconjurător. De exemplu, membrana eritrocitară permite ionilor de  $\text{Na}^+$  să pătrundă în eritrocit doar într-o anumită cantitate, determinând predominarea în eritrocite a ionilor de  $\text{K}^+$ .

În cazurile de dereglare a structurii proteinelor sau a lipidelor membranei eritrocitare, funcțiile ei de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă sunt diminuate. Astfel de eritrocite nu se pot acomoda la diametrul mic al capilarelor. Ca rezultat, ele se traumează mult mai ușor, fără o eventuală restabilire a integrității. În eritrocite pătrund mai mulți ioni de  $\text{Na}^+$  și odată cu el apa, care provoacă umflarea lor, pregătindu-le pentru distrugerea accelerată și pentru dezvoltarea înainte de timp a anemiilor hemolitice, constituind grupul membranopatiilor.

A fost menționat că energia necesară pentru funcționarea eritrocitelor se produce cu participarea enzimelor intraeritrocitare. S-a stabilit, că 90% din energia totală se formează prin glicoliză. Există cazuri de deficit ereditar al uneia din enzimele eritrocitare. La aceste persoane se dereglează metabolismul și formarea energiei în eritrocite, ceea ce determină distrugerea lor rapidă cu apariția anemiilor hemolitice, numite enzimopatii sau enzimopenii.

Importantă pentru activitatea și stabilitatea eritrocitelor este structura globinei. Ea constă din acizi aminici, situați în anumită ordine în lanțuri polipeptidice. Dereglarea sintezei de acizi aminici cu micșorarea numărului lor (schimbări cantitative) sau schimbarea locului acizilor aminici în lanțuri (schimbări calitative) are ca urmare hiperdistrucția eritrocitelor cu dezvoltarea anemiilor hemolitice, numite hemoglobinopatii.

Eritrocitele pot fi distruse mecanic la pacienții cu splenomegalii masive, hemangiomatoză, cu plastia valvelor cardiace, după un marș de lungă durată. Provoacă hemoliza eritrocitelor intoxicările cu substanțe chimice toxice, plasmodiul malariei.

Datele despre cauzele hemolizei eritrocitelor au stat la baza clasificării anemiilor hemolitice. Unele cauze au origine ereditară, altele sunt dobândite. De aceea deosebim două grupe mari de anemii hemolitice: ereditare și dobândite. Vă familiarizăm cu cele mai răspândite forme de anemii hemolitice, incluse în clasificare.

## Clasificarea anemiilor hemolitice

### Anemiile hemolitice ereditare

#### *I. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitare (membranopatii):*

1. Dereglarea structurii proteinelor membranei eritrocitare:

- a) microsferocitoza ereditară
- b) eliptocitoza (ovalocitoza) ereditară
- c) stomatocitoza ereditară

2. Dereglarea structurii lipidelor membranei eritrocitare:

- a) acantacitoza ereditară
- b) anemia hemolitică ereditară determinată de dereglarea de reînnoire a fosfatidilcolinei

#### *II. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitare (enzimopatii):*

1. Deficitul de enzime ale șuntului pentozelor: glucozo-6-fosfat dehidrogenaza

2. Deficitul de enzime ale glicolizei anaerobe:

- a) deficitul de piruvatkinază
- b) deficitul de glucozo-fosfat-izomerază
- c) deficitul de hexokinază
- d) deficitul de fosfofructokinază
- e) deficitul de fosfoglicerokinază etc.

3. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării metabolismului glutationului

- a) deficitul de glutation-reductază
- b) deficitul de glutation-peroxidază
- c) deficitul de glutation-sintetază

4. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor care participă la utilizarea ATP

- a) deficitul de adenzin trifosfatază
- b) deficitul de adenilatkinază

5. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării metabolismului nucleotidelor:

deficitul ribofosfat-pirofosfatkinazei

#### *III. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii sau sintezei lanțurilor de globină (hemoglobinopatiile):*

1. Anemiile ca rezultat al dereglării de sinteză a lanțurilor de globină: diverse forme de talasemie

2. Anemiile ca rezultat al dereglărilor structurale ale globinei



- a) hemoglobinopatiile S, C, D, E ș.a.
- b) hemoglobinopatiile cu hemoglobine instabile

### **Anemiile hemolitice dobândite**

#### ***I. Anemiile hemolitice ca rezultat al acțiunii anticorpilor antieritrocitari:***

##### **1. Anemiile hemolitice izoimune**

- a) boala hemolitică a nou-născutului
- b) anemiile hemolitice posttransfuzionale

##### **2. Anemiile hemolitice autoimune prin anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor din sângele periferic**

##### **A. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la cald**

- a) idiopatice
- b) simptomatice (pe fundalul altor maladii: leucemie limfocitară cronică, limfoame maligne, mielofibroză idiopatică, lupus eritematos de sistem, artrită reumatoidă, hepatite etc.)

##### **B. Anemiile hemolitice cu anticorpi la rece**

- a) idiopatice
- b) simptomatice (pe fundalul altor maladii: mielofibroză, leucemie limfocitară cronică)

##### **C. Anemiile hemolitice cu aglutinine complete la rece**

- a) idiopatică (boala cu aglutinine la rece)
- b) simptomatice (pe fundalul mononucleozei infecțioase, pneumoniei virale)

##### **D. Anemiile hemolitice cauzate de hemolizine bifazice (hemoglobinuria paroxistică a frigore)**

- a) idiopatice
- b) simptomatice (la bolnavii de sifilis)

##### **3. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor măduvei oaselor**

- a) idiopatice
- b) congenitale de tipul Blackfan-Diamond
- c) simptomatice (pe fundalul timomului, leucemie limfocitară cronică, maldadia Hodgkin, lupus eritematos de sistem)

#### ***II. Anemiile hemolitice ca rezultat al modificării structurale a membranei eritrocitare, determinată de mutație somatică (maladia Marchiafava-Micheli)***

#### ***III. Anemiile hemolitice ca rezultat al distrucției mecanice a eritrocitelor:***

- a) hemoglobinuria de marș
- b) plastia valvelor cardiace
- c) hemangiomatoza
- d) splenomegaliile masive

- e) sindromul coagulării intravasculare diseminate
- f) sindromul hemolitic uremic
- g) purpura trombocitopenică trombohemolitică

#### **IV. Anemiile hemolitice prin acțiunea agenților chimici**

- a) prin acțiunea plumbului și a altor metale grele
- b) intoxicare cu acizi
- c) prin acțiunea substanțelor hemolitice organice
- d) prin abuzul de alcool cu afectarea ficatului (sindromul Zieve)

#### **V. Anemiile hemolitice prin acțiunea agenților infecțioși (malaria, toxoplasmoza)**

În fiecare caz e necesar să se determine forma concretă de anemie hemolitică, conform căreia se va prescrie tratamentul. În primul rând trebuie confirmat caracterul hemolitic al anemiei.

Pentru anemiile hemolitice sunt caracteristice sindromul anemic și cel hemolitic. Dacă sindromul anemic este comun pentru toate anemiile și se manifestă prin aceleași simptome (slăbiciune, acufene, vertijuri, palpitații, dispnee la efort fizic, tahicardie), apoi sindromul hemolitic se întâlnește numai în cazurile de anemii hemolitice. El se află la baza diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice de alte grupe de anemii.

Sindromul hemolitic clinic se manifestă prin paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența în unele cazuri a splenomegaliei. Datele de laborator depistează semne de distrucție sporită a eritrocitelor (bilirubinemie din contul fracției indirecte, urobilinurie, majorarea concentrației stercobilinogenului, scăderea conținutului haptoglobinei serice) și de hiperproducere a eritrocitelor (reticulocitoza, hiperplazia țesutului eritroid al măduvei oaselor). Pot apărea și schimbări morfologice megaloblastice ale eritrocitelor și ale eritrocariocitelor cauzate de deficitul de acid folic ca rezultat al consumării excesive a acidului folic în legătură cu proliferarea compensatorie înaltă a țesutului eritroid.

O metodă importantă de confirmare a hemolizei constă în marcarea eritrocitelor cu crom radioactiv ( $Cr^{51}$ ), care permite de a determina nu numai scurtarea duratei de viață a eritrocitelor, dar și de a stabili locul hiperdistrucției eritrocitare.

Gradul de anemie, de icter și al celorlalte schimbări ale datelor de laborator depinde de intensitatea hemolizei.

Trebuie de menționat faptul că ficatul poate conjuga bilirubina indirectă și elimina din organism bilirubina conjugată în cantitate de 3-4 ori mai mare decât cea care se formează de obicei. Din această cauză la pacienții cu hemoliză slab pronunțată (ocultă) icterul și bilirubinemia pot lipsi. În astfel de situații unicul simptom, care confirmă distrucția sporită a eritrocitelor, este reticulocitoza, deoarece măduva oaselor reacționează prin producerea crescută a eritrocitelor pentru a compensa distrucția lor. Deci, reticulocitoza este cel mai sensibil test al

hemolizei și un semn de laborator important în diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice de celelalte anemii. Din aceste considerente, este necesar ca analiza generală a sângelui tuturor pacienților cu anemii să includă determinarea numărului de reticulocite, aceasta contribuind la diagnosticul diferențial al anemiilor la prima etapă de investigație.

Așadar, depistarea anemiei, reticulocitozei, hiperplaziei țesutului eritroid în măduva oaselor și bilirubinemiei cu bilirubină indirectă permite de a stabili diagnosticul de anemie hemolitică.

Unele forme de anemii hemolitice (maladia Marchiafava-Micheli, anemiile hemolitice prin distrucție mecanică a eritrocitelor ș.a.) decurg cu hemoliză intravasculară, din care cauză de rând cu simptomele generale de hemoliză se depistează hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie. Ultimele semne de laborator stau la baza diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice cu hemoliză intracelulară de cele cu hemoliză intravasculară.

Trebuie de menționat, că în unele cazuri la pacienții cu anemii hemolitice de lungă durată se dezvoltă sindromul de colestază cauzat de hiperviscozitatea bilei. Sindromul de colestază poate fi asociat cu fermentemia (ALAT și ASAT) și bilirubinemia directă, ce provoacă erori în diagnostic cu stabilirea diagnosticului de hepatită cronică. Tot din această cauză schimbările relatate în unele cazuri sunt considerate drept contraindicații pentru splenectomie, ceea ce nu este corect. Experiența ne demonstrează că splenectomia este suportată fără complicații, iar ca urmare dispare fermentemia și se normalizează conținutul bilirubinei.

După confirmarea diagnosticului de anemie hemolitică este necesar să se efectueze diagnosticul diferențial dintre diferite anemii hemolitice în scopul stabilirii formei concrete de anemie hemolitică, ceea ce are importanță în elaborarea tacticii de tratament adecvat.

Diagnosticul diferențial se realizează fără dificultăți deosebite, deoarece pentru fiecare formă nosologică de anemie hemolitică de rând cu simptomele generale de hemoliză sunt caracteristice unele semne de laborator, care nu se repetă la alte anemii hemolitice.

## **Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitare (membranopatiile)**

### **Anemia hemolitică ereditară microsferocitară**

Este numită simplu "microsferocitoză ereditară" sau maladia Minkowsky-Chauffard. Acești autori (Minkowsky, 1900; Chauffard, 1907) printre primii au descris mai detaliat aspectele clinice și de laborator ale microsferocitozei ereditare. Maladia se întâlnește frecvent, îndeosebi în țările Europei, având o incidență de un caz la 5 000 de locuitori. Mai rar este răspândită în Japonia și în țările din Africa.

**Etiologie.** Fiind o maladie ereditară, microsferocitoza se transmite în majoritatea cazurilor (75%) autosomal dominant. În restul 25% din cazuri modul de transmitere este nedominant, probabil recesiv. În prima incidență ea se moștenește de la unul din părinți, indiferent de sex. Formele homozigote deocamdată nu au fost depistate.

**Patogenie.** La pacienții cu microsferocitoză ereditară este modificată structura proteinelor membranei eritrocitare. S-a constatat că schimbările membranei se referă la scăderea cantității și la dereglarea structurii spectrinei, din care cauză diminuează funcțiile de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă a membranei eritrocitare. În astfel de eritrocite pătrund mai mulți ioni de  $\text{Na}^+$  și apă, din care cauză ele capătă formă sferocitară. Forma sferică și reducerea funcției de elasticitate micșorează capacitatea eritrocitelor de a se deforma și de a se acomoda la diametrul mic al capilarelor, conducând la traumarea lor. Ea este deosebit de exprimată în timpul trecerii eritrocitelor prin spațiile intersinusuale foarte înguste ( $0,5\mu$ ) ale splinei. Concentrația scăzută a glucozei și colesterolului în aceste spații contribuie la o umflare și mai mare a eritrocitelor. Negativ asupra eritrocitelor în acest loc acționează și mediul acid. În afară de aceasta în spațiile intersinusuale ale splinei hemoconcentrația este crescută, având ca urmare o mișcare mai lentă a eritrocitelor, suferind timp mai îndelungat de influența negativă a condițiilor create în spațiile intersinusuale. Fiind propulsate de circulație, prin ele eritrocitele pierd o părticică de membrană și devin mai mici. Toate cele descrise se repetă de fiecare dată când eritrocitele trec prin spațiile intersinusuale ale splinei și de fiecare dată pierd o parte de membrană tot mai mult micșorându-se în dimensiuni. După câteva astfel de circulații prin aceste spații eritrocitele sunt sechestrate și fagocitate de macrofagele splenice. Ca urmare a acestor procese, splina se mărește în dimensiuni.

Așadar, nu splina este primar afectată și nu ea este cauza hiperdistrucției eritrocitare. Patologice sunt eritrocitele care se distrug în splina cu structură normală, din cauza condițiilor create în spațiile intersinusuale pentru eritrocitele defectate. Eritrocitele formate din eritrocariocite în măduva osoasă pătrund în

sângele periferic având dimensiuni normale. Având membrane cu defect, ulterior ele devin microsferocite, ca urmare a traumatismelor în spațiile intersinusuale ale splinei cu ruperea la fiecare trecere prin splină a câte o părticică din eritrocite, devenind astfel tot mai mici.

**Tabloul clinic.** Distrucția sporită a eritrocitelor clinic se manifestă prin sindromul anemic (cefalee, vertijuri, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic, tahicardie) și sindromul de hemoliză (icter al sclerelor și tegumentelor, culoarea întunecată a urinei, bilirubinemie indirectă, urobilinurie ș.a.). Evoluția clinică a microsferocitozei ereditare este destul de variată. În unele cazuri maladia nu se evidențiază toată viața ori se manifestă tardiv la o vârstă înaintată. Sunt descrise observări clinice când primele simptome au apărut la vârsta de 60 de ani și la o vârstă mai avansată. În alte cazuri microsferocitoza ereditară se manifestă din primele luni de viață și decurge cu semne clinice foarte exprimate. Probabil, gravitatea evoluției clinice este în funcție de gradul de deficit de spectrină și, prin urmare, de gradul de afectare a membranei eritrocitelor.

La examinarea fizică a bolnavului se observa icter al sclerelor și tegumentelor. Pe gambe la o parte de pacienți apar ulcere trofice ca rezultat al dereglării microcirculației sangvine.

Dacă maladia debutează în copilărie, atunci în legătură cu hiperplazia măduvei oaselor și folosirea crescută a substanțelor plastice pentru producerea eritrocitelor se dereglează formarea oaselor. Se schimbă configurația craniului (craniu în formă de turn, nas în formă de șa, palatul dur înalt). Copiii rămân în creștere (statură joasă, infantilism) față de cei sănătoși.

Dacă maladia se manifestă după perioada de creștere, modificările descrise ale scheletului lipsesc.

Din partea organelor interne caracteristică este splenomegalia. Celelalte sisteme nu suferă schimbări esențiale și specifice.

Hemoliza periodic se intensifică (crize hemolitice), de obicei sub influența infecțiilor intercurrente, după eforturi fizice, surmenaj, stresuri.

Maladia se poate complica cu tromboze mezenteriale, cu colelitiază pigmentară, însoțite de semnele clinice respective ale acestor stări patologice.

**Investigații de laborator.** Microsferocitoza ereditară se caracterizează prin date de laborator, care se depistează în toate cazurile de hiperhemoliză: anemie asociată de reticulocitoză, hiperplazia țesutului eritroid al măduvei oaselor, bilirubinemie indirectă, urobilinurie, scăderea conținutului haptoglobinei în ser.

Conținutul hemoglobinei este, de obicei, de 80–100 g/l, iar în timpul crizelor hemolitice poate să scadă până la 40–50 g/l. Eritrocitele sunt normocrome. Reticulocitoza variază de la 80% până la 250%, în timpul crizelor hemolitice uneori crește până la 500%.

Cel mai specific semn de laborator este prezența microsferocitelor pe frotiul

sanguin (fig. 6 de pe planșă). Procentul microsferocitelor oscilează între 20–25%, dar poate atinge și cifra de 90%. Așadar, diagnosticul de anemie ereditară microsferocitară se stabilește morfologic. Microsferocitele au diametrul de 5,5–6,5 $\mu$ . Curba Price-Jones este deviată spre stânga.

De menționat, că eritrocitele devin microsferocite după stadiul de reticulocite. Din această cauză în timpul crizelor hemolitice, când reticulocitoza este pronunțată, diametrul eritrocitelor poate avea valori normale. De aceea se recomandă de a determina repetat diametrul eritrocitelor în perioada fără criză hemolitică.

Elementele eritrocariocitare în măduva oaselor sunt fără modificări morfologice specifice. Se observă numai creșterea procentului de eritrocariocite.

Rezistența osmotică a eritrocitelor este scăzută. În mod normal hemoliza eritrocitelor în soluție hipotonică de NaCl începe la 0,48% și este totală la 0,32%. În cazurile de microsferocitoză ereditară hemoliza eritrocitelor începe la 0,6–0,7% NaCl și este totală la 0,4%. Însă la o parte de pacienți rezistența osmotică a eritrocitelor este normală. În aceste cazuri se determină rezistența osmotică a eritrocitelor după incubația lor timp de 24 de ore în condiții sterile. La persoanele sănătoase după această modificare a testului de investigație a rezistenței osmotice a eritrocitelor nu se înregistrează schimbări evidente, în timp ce rezistența osmotică a eritrocitelor la bolnavii de microsferocitoză ereditară după incubația eritrocitelor timp de 24 de ore se micșorează esențial. Dar trebuie de ținut cont că schimbarea rezistenței osmotice a eritrocitelor nu este specifică pentru microsferocitoza ereditară.

Numărul de leucocite și trombocite nu suferă modificări. În timpul crizelor hemolitice se poate observa o leucocitoză moderată.

**Diagnostic pozitiv.** Prezența sindromului anemic și a celui de hemoliză, splenomegalia, depistarea microsferocitelor cu diametrul mediu mai mic de 7 $\mu$  pe frotiul sângelui periferic în cantitate mai mare de 20–25% permite de a stabili diagnosticul de microsferocitoză.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu alte procese patologice însoțite de icter (icter mecanic, icter parenchimos, bilirubinopatii) și cu alte forme de anemii hemolitice. Pentru a însuși mai ușor și mai perfect diagnosticul diferențial el va fi expus după descrierea celor mai frecvente forme de anemii hemolitice.

**Tratament.** Unica metodă eficace de tratament este splenectomia. Prin înlăturarea splinei eritrocitele nu mai trec prin cele mai înguste zone (spațiile intersinusuale) din circulația sangvină, creându-li-se astfel condiții mai bune de viață. Durata vieții eritrocitelor crește esențial, măduva oaselor dovedind să restituie numărul de eritrocite ce se distrug și în așa fel se normalizează conținutul hemoglobinei cu dispariția semnelor de hemoliză. Bolnavii se vindecă, deși eritrocitele vor rămâne tot microsferocite.

Splenectomia are indicații absolute, deoarece prelungirea hemolizei frecvent se complică cu colelitiază, care la o anumită etapă va necesita intervenție chirurgicală de urgență. În afară de aceasta, bolnavul va rămâne fără două organe – vezicula biliară și splina. Nicidecum nu se recomandă de a efectua colecistectomia fără splenectomie. Până la operație trebuie de colectat informație despre prezența calculilor în veziculă și în căile biliare pentru a determina volumul intervenției chirurgicale. În timpul operației chirurgul trebuie să caute minuțios spline accesorii și să le înlăture. În caz contrar hemoliza provocată de splina accesorie va recidiva.

Splenectomia nu se realizează în cazurile cu prezența contraindicațiilor absolute. Ea, de obicei, nu se efectuează la pacienții cu forme clinice slab exprimate. Se recomandă, de asemenea, de a se abține de la splenectomie la copiii în vârstă până la 5 ani, din cauza frecvenței înalte a complicațiilor infecțioase, îndeosebi a pneumoniilor.

Transfuziile de masă eritocitară se folosesc numai după indicații absolute, care pot apărea în timpul crizelor severe de hemoliză.

Prognosticul este favorabil. Maladia este curabilă.

### **Anemia hemolitică ereditară ovalocitară**

Această anemie este numită simplu "ovalocitoză ereditară" sau "eliptocitoză ereditară". Denumirea ei provine de la aspectul morfologic al eritrocitelor, care au formă ovală (eliptocitară). La persoanele sănătoase în sângele periferic se întâlnesc eritrocite ovale, însă ele nu depășesc 10% din numărul total al eritrocitelor. În cazurile de ovalocitoză ereditară ovalocitele constituie 25–75%.

Se presupune că incidența ovalocitozei ereditare este aceeași ca și la microsferocitoza ereditară. În realitate numărul de pacienți înregistrați cu ovalocitoză ereditară este mult mai mic, aceasta explicându-se prin evoluția clinică asimptomatică a anemiei date în majoritatea cazurilor.

**Etiologie.** Anemia hemolitică ovalocitară este ereditară și se transmite preponderent autosomal dominant. Caracterul de transmitere mai rar poate fi și recesiv.

**Patogenie.** În anul 1980, Lio și Palek au publicat date despre dereglarea de formare a tetramerului spectrinei, din care cauză membrana eritrocitelor este modificată structural și ca urmare funcțiile ei de elasticitate și plasticitate sunt diminuate. Ovalocitele, ca și microsferocitele, se distrug în splină.

**Tabloul clinic.** În majoritatea cazurilor ovalocitoza ereditară se depistează ocazional la investigarea frotiului sângelui periferic. Mai rar maladia se evidențiază prin sindromul anemic și cel hemolitic, care cu nimic nu diferă clinic de microsferocitoza ereditară. La fel se depistează și splenomegalia.

Investigațiile de laborator se deosebesc de datele de laborator la microsfe-

rociroză numai prin morfologia eritrocitelor, care în cazurile de ovalocitoză ereditară sunt ovale (*fig. 7 de pe planșă*).

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe prezența sindroamelor anemic, hemolitic, splenomegaliei și se confirmă morfologic prin depistarea eritrocitelor ovalocitare care constituie mai mult de 25%.

**Tratament.** Dacă ovalocitoza ereditară se evidențiază fără semne clinice tratamentul nu este necesar. În cazurile când ea decurge cu hemoliză se recomandă splenectomia, asigurând aceeași eficacitate ca și la microsferocitoza ereditară – vindecarea clinică a pacienților.

### **Stomatocitoza ereditară**

Stomatocitoza ereditară prezintă o anemie hemolitică intracelulară, care se transmite autosomal dominant. Denumirea de stomatocitoză provine de la caracterul morfologiei eritrocitelor. Ultimele au o fâșie necolorată, care traversează eritrocitul de la un capăt la altul și are formă de gură (stomă).

Stomatocitoza ereditară ca unitate nosologică a fost separată și descrisă de Lock și coaut. în anul 1961.

Se presupune, că la baza acestei maladii se află dereglările de structură a proteinelor membranei eritrocitare, din care cauză suferă cel mai mult permeabilitatea membranei, prin care pătrund mulți ioni de  $\text{Na}^+$  și apa. Eritrocitele, fiind umflate, nu se pot acomoda la diametrul îngust al capilarelor și îndeosebi la spațiile intersinusuale ale splinei. Stomatocitele, ca și microsferocitele, se distrug preponderent în splină.

Maladia poate exista ca o anomalie fără semne clinice. În cazurile când evoluează cu manifestări clinice ea nu se deosebește de microsferocitoza ereditară. Datele de laborator sunt la fel analogice.

Unicul semn de laborator specific pentru stomatocitoza ereditară este depistarea stomatocitelor pe frotiul sângelui periferic.

Tratament necesită numai formele maladii cu manifestări de hemoliză. În aceste cazuri se recomandă splenectomia, care nu asigură o vindecare completă, însă substanțial micșorează intensitatea hemolizei și ameliorează starea bolnavilor.

### **Acantocitoza ereditară**

Acantocitoza ereditară prezintă o formă de anemie hemolitică foarte rar întâlnită, cu transmitere autosomal recesivă. Denumirea de acantocitoză este determinată de schimbările morfologice ale eritrocitelor. Ele parcă sunt acoperite de spini reguțați și fini, iar pe frotiu apar ca frunzele de acant. Astfel de eritrocite se depistează uneori și la pacienții cu ciroză hepatică.



Modificările morfologice ale eritrocitelor și hiperdistrucția lor constituie rezultatul dereglării structurii lipidelor (fosfolipidelor și acizilor grași) membranei eritrocitare. De rând cu simptomele de hemoliză, la pacienți se depistează retinită pigmentară, semne de afecțiune neurologică pronunțată. Eritrocitele se distrug în cantitate mai mare în splină.

În plasmă este micșorată cantitatea de trigliceride, de colesterol, fosfolipide și a unor acizi grași.

Diagnosticul de acantocitoză se stabilește pe baza sindromului hemolitic și a prezenței acantocitelor în cantitate de 25-50% pe frotiul sângelui periferic (*fig. 9 de pe planșă*).

Deocamdată n-au fost elaborate metode eficiente de tratament care ar vindeca pacienții cu acantocitoză ereditară. Se poate obține o ameliorare a stării generale a pacienților prin excluderea grăsimilor naturale din alimentație și prin înlocuirea lor cu trigliceride mai bine absorbabile. Se adaugă vitaminele A, D, E și preparate de calciu (Radu Păun, 1997).

### **Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitelor (fermentopatiile, enzimopatiile)**

Activitatea normală și durata vieții eritrocitelor depinde nu numai de structura membranei eritrocitare. O importanță deosebită are și formarea energiei suficiente în eritrocite, care se produce cu participarea enzimelor. După cum s-a menționat, 90% din cantitatea totală de energie în eritrocite se formează din glucoză prin glicoliză. În metabolismul glucozei sunt implicate un șir de enzime. Deficitul ereditar al uneia din aceste enzime dereglează procesul de glicoliză, din care cauză se formează mai puțină energie, având drept consecință dereglarea echilibrului de ioni în eritrocite. În eritrocite pătrund mai mulți ioni de  $\text{Na}^+$ , prin urmare și apa. Eritrocitele ulterior, fiind umflate de apă, nu se pot acomoda la diametrul îngust al capilarelor și se distrug înainte de termen. Sechestrarea eritrocitelor se realizează în splină și ficat.

Caracterul de transmitere a deficitului de enzime ale glicolizei este recesiv.

Această grupă de anemii hemolitice se află în stadiu de cercetare. Până la confirmarea originii lor de enzimopatii erau numite anemii hemolitice nesferocitare.

Există și anemii hemolitice ca rezultat al deficitului de enzime ale șuntului pentozelor. Cel mai frecvent se întâlnește deficitul glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei (vezi descrierea acestei enzimopatii).

Manifestările clinice ale deficitului enzimelor glicolizei depind de gradul de deficit al acestor enzime. Deseori enzimopeniile parcurg ocult. În unele cazuri

hemoliza este moderată, rareori severă. La pacienții cu hemoliză evidențiată se depistează sindromul anemic și cel hemolitic cu toate atributele lor clinice și de laborator. La majoritatea pacienților se constată splenomegalia, dar absența ei nu contrazice diagnosticul de enzimopatie.

Anemia cel mai frecvent este moderată (90–110 g/l). Eritrocitele n-au semne morfologice caracteristice pentru aceste anemii ce ar contribui la stabilirea diagnosticului. De obicei, la început se exclud restul grupelor de anemii hemolitice, apoi se determină activitatea enzimelor, deficitul cărora mai frecvent provoacă hemoliza.

Tratament specific nu este elaborat. În funcție de intensitatea hemolizei se efectuează tratament simptomatic.

### **Anemia hemolitică ereditară ca rezultat al deficitului enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza în eritrocite**

Deficitul enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza (G-6-PD) pentru prima dată a fost descris de Garson și coaut. (1956). Gena responsabilă de sinteza G-6-PD este localizată pe cromozomul X.

Deficitul G-6-PD cel mai frecvent se întâlnește în țările europene mediteraneene – Grecia, Italia. El este răspândit de asemenea în unele țări din Africa și America Latină. Comparativ frecvent deficitul acestei enzime se înregistrează în Azerbaidjan. Foarte rar se întâlnește în Republica Moldova.

Se presupune că incidența înaltă a deficitului G-6-PD în țările numite mai sus este cauzată de răspândirea largă în trecut a malariei. Astfel, la populația din aceste zone geografice s-a produs o mutație în gena responsabilă de sinteza G-6-PD. Persoanele cu deficit de G-6-PD în eritrocite nu se îmbolnăvesc de malarie, deoarece acest agent infecțios nu parazitează în așa tip de eritrocite.

S-a dovedit că enzima G-6-PD are atribuție la prevenirea oxidării glutatiunii în eritrocite. În cazurile de deficit al G-6-PD șuntul pentozelor nu este în stare să asigure o cantitate suficientă de glutatiun redus, din care cauză are loc oxidarea proteinelor, formarea de glutatiun oxidat. Procese de dereglare oxidativă pot surveni și la nivelul proteinelor structurale, și la cel al enzimelor conținute în membrana eritrocitelor, conducând în cele din urmă la liză celulară. Distrucția eritrocitelor are caracter intravascular.

Hemoliza în această patologie este provocată de unele medicamente cu capacitate oxidativă asupra glutatiunii. La astfel de medicamente se referă sulfanilamidele (Norsulfazolul, Streptocidul, Sulfodimetoxina, Etazolul, Biseptolul), remediile antimalarice (Acrichina, Chinina, Primachinul), derivatele nitrofuranului (Furazolidonul, Furadoninul, 5-NOK, Nevigramonul), preparatele acidului izonicotinic (Tubazidul, Ftivazidul). Persoanelor cu deficit de G-6-PD le pot fi

administrare din preparatele antimalarice Delaghil, din sulfanilamide – Ftalazol. În doze mici pot fi folosite Aspirina, Amidopirina, Levomicetina, preparatele sulfanilamide antidiabetice.

Preparatele mai sus-numite, fiind administrate în doze mari, pot provoca crize hemolitice și la oamenii sănătoși.

Manifestările clinice depind mult de gradul de deficit al G-6-PD. În cazurile de deficit moderat hemoliza și crizele hemolitice se dezvoltă numai după acțiunea asupra eritrocitelor a factorilor care oxidează glutationul. Dacă deficitul de G-6-PD este foarte pronunțat, hemoliza poate fi permanentă cu intensificări după acțiunea factorilor provocatori.

Simptomele clinice pot apărea deja la a 2-a – a 3-a zi de la administrarea unuia din medicamentele cu însușire oxidativă. La început se observă ictericitate moderată, urină de culoare întunecată. Dacă administrarea medicamentului respectiv nu este suspendată, atunci la a 4-a – a 5-a zi se dezvoltă criza hemolitică cu eliminarea urinei de culoare neagră, deoarece hemoliza este intravasculară.

Din această cauză, de rând cu semnele clinice și datele de laborator caracteristice pentru hemoliză în general, la pacienții cu deficit de G-6-PD sunt prezente hemoglobinemia, hemoglobinuria, poate fi și hemosiderinurie. Însă aceste manifestări ale hemolizei intravasculare, spre deosebire de maladia Marchiafava-Micheli, nu sunt permanente.

Conținutul hemoglobinei în timpul crizei uneori se micșorează până la cifre critice (20–30 g/l).

În cazurile de criză hemolitică severă apare febră, cefalee, vomă. În aceste condiții se poate dezvolta sindromul de coagulare intravasculară diseminată cu insuficiență poliorganică, în primul rând cu insuficiență renală acută.

În perioadele de criză poate fi leucocitoză cu semne de reacție leucemoidă de tip mieloid. Numărul de trombocite este normal. Morfologia eritrocitelor este fără particularități specifice patognomonice pentru această maladie. Pe frotiul sângelui periferic în unele eritrocite se observă corpi Heinz. Diagnosticul se confirmă prin determinarea activității enzimei G-6-PD.

Tratamentul acestei maladii este indicat numai în cazurile de dezvoltare a hemolizei. Măsurile terapeutice includ suspendarea medicamentelor care au declanșat hemoliza, administrarea Riboflavinei câte 0,005 de 2–3 ori pe zi ori a Flavinatului câte 2 mg de 3 ori pe zi intramuscular. Aceste remedii contribuie la reducerea glutationului. Se recomandă, de asemenea, preparatele vitaminei E în calitate de antioxidante.

În timpul crizelor hemolitice severe se întreprind măsuri de profilaxie a insuficienței acute renale. În acest scop se efectuează diureză forțată, se infuzează intravenos soluție de bicarbonat de sodiu de 4–5% în cantitate de 500–800 ml.

Deseori crizele hemolitice pot fi complicate cu sindromul de coagulare in-

travasculară diseminată, din care cauză se recomandă heparină sau fraxiparină și crioplasma.

Pentru profilaxia crizelor hemolitice fiecare persoană cu deficit al G-6-PD trebuie să fie informată despre medicamentele care provoacă crize hemolitice. Sunt contraindicate vaccinările.

Prognosticul este favorabil. Persoanele cu deficit de G-6-PD sunt practic sănătoase și prin respectarea măsurilor de profilaxie pot fi în stare satisfăcătoare și apte de muncă toată viața.

## Hemoglobinopatiile

Hemoglobina umană este constituită din două componente principale – hem și globină. Globina, proteina specifică, la rândul ei, este formată din două perechi de lanțuri polipeptidice, două câte două identice. În baza modalității de împerechere a lanțurilor polipeptidice fiziologice ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) se diferențiază 6 tipuri de hemoglobină, din care doar 3 sunt prezente în viața postnatală: HbA ( $\alpha_2 \beta_2$ ), HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2 \delta_2$ ), HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ). Hemoglobina A constituie 96–98%, A<sub>2</sub> – 2–3%, F – 1–2%.

Sinteza lanțurilor globinice se caracterizează prin asamblarea celor 141 de aminoacizi pentru lanțul  $\alpha$  și a celor 146 de aminoacizi pentru lanțul  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , cu secvența lor bine definită.

În condiții patologice poate fi dereglată sinteza unuia din lanțurile polipeptidice ale globinei sau poate fi schimbată structura acestor lanțuri.

Astfel, deosebim două grupe de hemoglobinopatii:

– hemoglobinopatiile cantitative, definite prin alterarea proporției dintre diferite lanțuri globinice structural normale (sindroame talasemice). În funcție de lanțul globinic afectat talasemiile se grupează în:  $\alpha$ - talasemii,  $\beta$ - talasemii,  $\beta\delta$ - talasemii;

– hemoglobinopatiile calitative, definite prin anomalia structurii hemoglobinei (HbS, HbE, HbD ș.a.).

## Talasemia

Talasemiile se definesc ca stări patologice heterogene ereditare, cu transmitere autosomal codominantă, caracterizate prin alterarea producției de hemoglobină, ca urmare a blocării parțiale sau totale a sintezei unuia sau a mai multor lanțuri polipeptidice de globină. Ele sunt reprezentate de un grup de dezordini eritrocitare, încadrabile la capitolul hemoglobinopatiilor cantitative, având ca trăsătură comună anomalia debitului de sinteză a unuia din lanțurile polipeptidice globinice, în absența însă a anomaliilor structurale primare a acestora.

Talasemia, pentru prima dată, a fost descrisă în 1925, de către Cooley și Lee, iar termenul de talasemie a fost propus de către Whipple și Bradford în 1936.

$\beta$ -talasemiile sunt răspândite neomogen pe Glob. Ele se întâlnesc mai frecvent în țările mediteraneene, în orientul Mijlociu, în Asia de Sud și de Sud-Est.

$\alpha$ -talasemiile sunt răspândite în alte zone geografice, îndeosebi în Africa și Extremul Orient, fiind raportate și în toate țările europene.

În Republica Moldova talasemia se întâlnește la persoanele de naționalitate găgăuză și bulgară, însă cu o incidență joasă.

Cea mai frecventă formă de talasemie este  $\beta$ -talasemia.

### $\beta$ -talasemia

**Patogenie.** Tulburarea majoră în  $\beta$ -talasemie este constituită din blocarea sintezei lanțurilor  $\beta$  și rămânerea în exces a lanțurilor partener  $\alpha$  care se precipită ca incluziuni intraeritrocitare (corpusculi Fessas). Aceste incluziuni intraeritrocitare se depistează în nucleul și citoplasma eritrocariocitelor și în reticulocite. Ca rezultat are loc distrucția eritrocariocitelor în măduva oaselor fără a atinge stadiul de reticulocit. Din această cauză se creează o disociere dintre procentul înalt al eritrocariocitelor și cifrele comparativ joase ale reticulocitelor. Așadar, eritropoieza devine inefficientă, fiind unul din mecanismele de anemizare.

În al doilea rând incluziunile eritrocitare provoacă schimbări și la nivelul membranei eritrocitelor care au ca urmare creșterea permeabilității ei pentru ioni de  $\text{Na}^+$  și pierderea ATP. Aceste modificări de membrană sunt și mai mult accentuate la nivelul circulației splenice, unde incluziunile unor eritrocite sunt reținute și eritrocitele astfel "deteriorate" sunt rediate în circulație. Acesta este al doilea mecanism principal care stă la baza scurtării duratei de viață a eritrocitelor și a hemolizei cronice.

În al treilea rând, conținutul hemoglobinei în eritrocite este jos, ele fiind hipocrome. Se știe, că formarea hemoglobinei depinde de bilanțul de sinteză a hemului și globinei. În cazurile de anemie fierodeficitară nu se formează hemul, deoarece este deficit de fier. La pacienții cu talasemie nu se va sintetiza cantitatea necesară de globină și, prin urmare, nu se va forma cantitatea suficientă de hemoglobină și eritrocitele vor fi hipocrome.

Intensitatea tulburărilor din  $\beta$ -talasemie depinde de doi factori importanți: severitatea deficitului de lanțuri  $\beta$  și eficiența compensării acesteia prin creșterea sintezei de lanțuri  $\gamma$  și mai puțin de lanțuri  $\delta$ . Primul factor, deficiența de sinteză a lanțurilor  $\beta$  are o determinare genetică, blocarea sintezei putând fi parțială ( $\beta^+$ ) sau totală ( $\beta^0$ ) și aceasta se pare că ține de tipul de mutație talasemică. Cel de-al doilea factor, prin care organismul încearcă să compenseze deficiența de sinteză a lanțurilor  $\beta$ , este creșterea sintezei de lanțuri  $\gamma$  și formarea de HbF. Gradul de

compensare al sintezei de lanțuri  $\gamma$  este foarte variabil, dar întotdeauna insuficient, sinteza de lanțuri  $\gamma$  reușind să "satureze" numai parțial excesul de lanțuri  $\alpha$  și să reducă numărul incluziunilor intraeritrocitare.

**Tabloul clinic.** Gradul de gravitate a talasemiei și, prin urmare, gradul de exprimare a manifestărilor clinice ale maladiei depind mult de forma homozigotă ori heterozigotă a  $\beta$ -talasemiei.

Forma homozigotă se manifestă clinic ca o anemie hemolitică severă cu evoluție progresivă și sfârșit letal în prima sau a doua decadă de viață. Este forma clasică de talasemie majoră sau boala Cooley. Există însă și cazuri homozigote cu evoluție mai favorabilă, care pot atinge vârsta de adult.

Forma heterozigotă se manifestă clinic sub diverse forme de gravitate, ce merg de la forma de anemie hemolitică severă la forma asimptomatică. În rândul acestora deosebim:

a) forma de anemie hemolitică severă: cu hemoliză cronică, icter, splenomegalie, ce necesită transfuzii în perioada de decompensare;

b) forma clasică de talasemie minoră ce corespunde termenului de boala Rietti, Greppi, Micheli, care se manifestă ca anemie hipocromă hipersideremică de gravitate ușoară sau medie;

c) forma asimptomatică clinic și hematologic cu valori normale sau apropiate de normal pentru hemoglobină, ce corespunde noțiunii de talasemie minimă;

d) a patra formă clinică de  $\beta$ -talasemie heterozigotă include cazurile asimptomatice din punct de vedere clinic, cu valori normale de hemoglobină, fără modificări, sau cu modificări eritrocitare minime pe frotiu și cu electroforeza hemoglobinei normală. Diagnosticul acestor cazuri este dificil.

Debutul formei de talasemie majoră este precoce, maladia putând fi recunoscută însă din a doua jumătate a primului an de viață. La naștere copilul poate fi aproape normal din punct de vedere hematologic, deoarece sinteza de  $\gamma$ -globină este normală, iar producția de HbF – suficientă. Primele semne sunt paloarea, întârzierea în dezvoltare și creșterea progresivă a abdomenului datorită hepatosplenomegaliei. Ulterior, tabloul clinic se completează cu semnele caracteristice bolii.

Paloarea tegumentelor devine mai accentuată și este însoțită de un grad variabil de icter sau subicter.

Modificările osoase cauzate de hiperplazia medulară intensă de la nivelul oaselor craniului și feței conduc la aspectul radiologic de "craniu în perie" și la aspectul clinic de "facies mongoloid". Aspectul radiologic comun este cel de osteoporoză generalizată. La nivelul oaselor lungi examenul radiologic evidențiază îngustarea marcată a corticalei și lărgirea cavității medulare. Se depistază splenomegalie. Creșterea splinei este progresivă cu evoluția bolii, ajungând uneori până în micul bazin și provocând distensia evidentă a abdomenului. Întotdeauna există un anumit grad de hepatomegalie, care se accentuează după

splenectomie. Întârzierea în dezvoltarea somatică este prezentă la majoritatea copiilor și devine evidentă în a doua decadă de viață (infantilism), fiind însoțită frecvent de un hipogonadism primar cu întârzierea apariției caracterelor sexuale secundare, datorită incapacității hipofizei de a produce cantitățile normale de hormoni gonadotropi.

$\beta$ -talasemia heterozigotă sau talasemia minoră este diagnosticată în copilărie sau la adult. Tabloul clinic în talasemia minoră este sărac și necaracteristic. Paloarea tegumentelor se observă în majoritatea cazurilor. Subicterul sau icterul sclerelor se depistează de obicei la formele cu hemoliză cronică. Splenomegalia este prezentată aproximativ în 50% din cazuri, splina fiind de obicei moderat crescută, palpabilă la rebord sau depășind puțin rebordul costal. Ficatul are dimensiuni normale. Modificările oaselor lipsesc sau sunt foarte puțin pronunțate.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic se depistează schimbări observate în cazurile de anemie hemolitică – anemie asociată de reticulocitoză. Gradul de anemizare depinde de gravitatea talasemiei. Anemia este hipocromă. Caracteristică pentru talasemie este și morfologia eritrocitelor, acestea fiind numite eritrocite “de tras în jintă” (codocite) (*fig. 8 de pe planșă*). Este pronunțată anizo- și poikilocitoza (anulocite, codocite, hematii în rachetă, lacrimă, baston, cu punctații bazofile și corpi Jolly). Deseori este prezentă o eritroblastoză marcată. Leucocitele sunt crescute numeric, cu deviere la stânga a formulei leucocitare. Numărul trombocitelor este normal. În mielogramă se observă hiperplazia rândului eritrocariocitelor. Procentul sideroblaștilor este crescut.

Concentrația hemoglobinei F este crescută, hemoglobina  $A_2$  la fel este ușor majorată. Rezistența osmotică a eritrocitelor este crescută. Conținutul fierului seric este ridicat. Se depistează și semnele biochimice generale ale hemolizei – hiperbilirubinemie indirectă, urobilinurie, scăderea conținutului haptoglobinei.

Metoda de bază de confirmare a diagnosticului de talasemie și de identificare a variantei acesteia este electroforeza hemoglobinei.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe prezența simptomelor de hemoliză, splenomegaliei, pe modificările morfologice ale eritrocitelor (*vezi mai sus*) și definitiv se confirmă prin electroforeza hemoglobinei.

**Tratament.** Metoda de bază de tratament al talasemiei constă în transfuzii de masă eritrocitară pentru a menține conținutul hemoglobinei în limitele de 90–100 g/l. Mai rațional este de a folosi transfuzii de eritrocite spălate, deoarece ele nu conțin leucocite și trombocite, prevenind astfel izosensibilizarea cu antigenii acestor elemente sangvine.

Transfuziile repetate de masă eritrocitară pe fundalul sideremiei provoacă hemosideroza secundară, ceea ce necesită periodic să se administreze Desferal, care fiind chelator de fier elimină acest microelement din organism. Desferalul

se administrează câte 500 mg/zi intramuscular în asociere cu acid ascorbic câte 100–200 mg/zi pentru a amplifica acțiunea primului preparat.

Se fac încercări de folosire a transplantului medular (Thomas, 1982).

În cazurile de splenomegalie masivă cu semne de hipersplenism (leucopenie, trombocitopenie) se efectuează splenectomia.

Forma heterozigotă a  $\beta$ -talasemiei nu necesită tratament. Conținutul haptoglobinei la acești bolnavi constituie, de obicei, 90–100 g/l. Transfuziile de masă eritrocitară nu sunt indicate. Splenectomia poate fi efectuată numai când splenomegalia este foarte masivă.

În scop profilactic se explică natura bolii și riscul de a avea copii afectați de talasemie. Diagnosticul prenatal și recomandarea avortului are drept scop limitarea răspândirii anomaliei genetice și nașterea de copii cu forma majoră a bolii în familiile în care ambii soți suferă de talasemie.

### $\alpha$ -talasemia

Este sindromul talasemic, în care producerea de hemoglobină normală este scăzută ca urmare a blocării parțiale sau totale a sintezei lanțurilor polipeptidice  $\alpha$  din molecula globinei. Aspectul clinic și hematologic este foarte asemănător cu  $\beta$ -talasemia. Mecanismele de anemizare sunt aceleași – eritropoieza ineficientă și hemoliza cronică.

Deficitul ereditar în sinteza lanțurilor  $\alpha$  produce mai multe entități clinice distincte, cunoscute sub denumirea de  $\alpha$ -talasemie. Blocarea sintezei de lanțuri  $\alpha$  afectează, în același timp, formarea tuturor celor trei hemoglobine fiziologice (A, A<sub>2</sub> și F), în structura cărora intră lanțurile  $\alpha$ .

În prezent este admisă existența a cel puțin două tipuri de  $\alpha$ -talasemie:  $\alpha$ -talasemia 1 ( $\alpha$ -tal 1) cu deleția a două gene  $\alpha$  în cis sau forma severă și  $\alpha$ -talasemia 2 ( $\alpha$ -tal 2) cu deleția unei singure gene  $\alpha$  sau forma blândă.

Forma homozigotă pentru mutația  $\alpha$ -tal 1 este neviabilă și realizează aspectul de hydrops foetalis, dat fiind blocarea totală a sintezei lanțurilor  $\alpha$  și deci imposibilitatea producerii hemoglobinei normale A, A<sub>2</sub> și F. În această formă copiii născuți sunt edematoși, hidropici, din cauza insuficienței cardiace congestive, consecutive anemiei severe. Homozigoții pentru forma blândă ( $\alpha$ -tal 2) și heterozigoții pentru forma severă ( $\alpha$ -tal 1) pot prezenta tabloul clinic și hematologic al  $\beta$ -talasemiei minore.

Diagnosticul de  $\alpha$ -talasemie se confirmă definitiv prin electroforeza hemoglobinei.

Tratamentul  $\alpha$ -talasemiei nu diferă de tratamentul formei heterozigote a  $\beta$ -talasemiei.

Există și alte sindroame talasemice ( $\delta$ -talasemia,  $\gamma$ -talasemia, sindromul



Lepore asemănător talasemiei) rar întâlnite. Diagnosticul lor de asemenea se precizează prin electroforeza hemoglobinei.

### Drepanocitoza ereditară

Sinonime: anemie falciformă, anemie drepanocitară, hemoglobinoză S, siclemie, anemie cu hematii în seceră.

Anemia drepanocitară prezintă o patologie ereditară care se transmite autosomal codominant. La baza dezvoltării ei se află modificările calitative structurale ale lanțurilor polipeptidice  $\beta$ , care constă în substituirea în poziția 6 a acidului glutamic cu valina. În așa mod hemoglobina devine patologică, reflectându-se negativ asupra activității eritrocitelor.

Anemia drepanocitară se întâlnește comparativ frecvent, cu o repartitie geografică neuniformă. În unele zone din Africa, Grecia, India, Turcia ea are o incidență mai mare de 40%. În Republica Moldova nu este înregistrat nici un caz.

**Patogenie.** În eritrocitele umane hemoglobina se găsește într-o concentrație mare sub forma unui fluid vâcos, la limita stării de transformare paracristalină.

Formele oxigenate ale HbA și HbS au aceeași solubilitate. În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade în jumătate, în timp ce cea a HbS se reduce de aproximativ 50 de ori, căpătând aspectul unui gel semisolid, cu formarea unor cristale alungite, filamentoase, numite "tactoizi" foarte asemănătoare hematiilor în seceră, obținute cu ajutorul testului de ciclizare. Mecanismul acestei modificări nu este complet cunoscut. Se presupune că înlocuirea acidului glutamic prin valină în poziția a 6-a a lanțurilor  $\beta$  din HbS ( $\beta^6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$ ) produce în cursul dezoxigenării alterarea configurației spațiale a lanțurilor  $\beta$ , ceea ce favorizează stabilirea legăturii cu lanțurile  $\alpha$  din moleculele vecine și apariția de filamente și agregate de Hb.

Concentrația HbS în eritrocite este factorul determinant în producerea fenomenului de ciclizare, care constă în modificarea în formă de seceră a eritrocitului. Concentrațiile mai mici de 40% din totalul hemoglobinei nu dau naștere la modificări eritrocitare decât în condiții deosebite de scăderea  $\text{O}_2$ . În plus, hematiile cu concentrație mai mare de HbS au o afinitate scăzută față de  $\text{O}_2$ , ceea ce favorizează manifestarea în această formă a hematiilor ciclizate odată formate.

HbF ce însoțește HbS la unii homozigoți nu participă la formarea de agregate hemoglobinice, având astfel rol protector asupra hematiilor.

Modificările în structura și proprietățile fizico-chimice ale HbS, care stau la baza fenomenului de ciclizare, explică mecanismul celor două sindroame importante din siclemie: hemoliza și trombozele vasculare.

Prezența HbS în eritrocite și schimbările alternative ale acesteia de la forma redusă la forma oxigenată provoacă tot atâtea cicluri de ciclizare a eritrocitelor

cu consecințe negative asupra permeabilității și integrității membranei celulare. În plus, s-a demonstrat că fragilitatea mecanică este crescută chiar la tensiuni de  $O_2$  superioare celei necesare producerii transformării drepanocitare, precum și faptul că eritrocitele siclizate au o rigiditate crescută, care nu le permite trecerea prin capilare cu un diametru mai mic de  $5\mu$ . În acest fel, alterările de la nivelul membranei și sechestrarea continuă a eritrocitelor în capilarele splenice și hepatice constituie cauzele care explică scurtarea duratei de viață a hematiilor și întreținerea hemolizei cronice.

Trombozele vasculare, cel de-al doilea sindrom major din siclemie, sunt, ca și hemoliza, consecința transformării drepanocitare a eritrocitelor. Consecința directă a fenomenului de siclizare este creșterea vâscozității sângelui, care contribuie la micșorarea vitezei de circulație, mai ales în vasele mici, cu apariția fenomenului de "sludje" (așezarea în fâșicuri a eritrocitelor). Staza sangvină are ca urmare o creștere a acidozei prin trecerea în sânge a unor cantități mai mari de metaboliți acizi tisulari. Staza și acidoza accentuează dezoxigenarea hemoglobinei, iar aceasta, la rândul ei, favorizează siclizarea. Cu cât staza și acidoza sunt mai accentuate, cu atât este mai favorizată siclizarea; cu cât siclizarea este mai accentuată, cu atât este mai mare viscozitatea sângelui, fiind astfel create condiții mai favorabile pentru stază și acidoză. Apare astfel un adevărat cerc, în care participă mai mulți factori, fiecare din ei fiind, în același timp, cauza și consecința celorlalți.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale acestei anemii sunt în funcție de forma homozigotă sau heterozigotă.

Anemia drepanocitară forma homozigotă prezintă o anemie hemolitică gravă. Primele simptome apar peste 3 luni după naștere. Până la această vârstă starea generală este compensată de HbF care nu conține lanțuri  $\beta$ .

Primele semne clinice sunt paloarea, slăbiciunea generală, întârzierea în dezvoltare, la care pot fi adăugate durerile osoase localizate la nivelul membrilor superioare și inferioare. În această perioadă pot fi observate subictericitatea sclerelor și splenomegalie.

Maladia evoluează ca o anemie hemolitică cronică cu perioade de acutizare, adevărate crize hemolitice. Pe măsură ce boala evoluează, copilul capătă așa-numitul sickle habitus caracterizat prin trunchi mic, brațe și picioare lungi, cifoză dorsală, lordoză lombară și modificări craniene (craniu în formă de turn).

Manifestările clinice principale pot fi împărțite în două grupe: sindromul hemolitic și trombozele vasculare.

Sindromul hemolitic evoluează cu toate atributele hemolizei: anemie asociată cu reticulocitoză, icter al tegumentelor și sclerelor, urină de culoare întunecată, splenomegalie, complicații în litiaza biliară.

Splenomegalia poate avea dimensiuni moderate în timpul crizelor hemolitice sau crește mult în perioadele de crize cu sechestrarea splenică rapidă și

masivă de eritrocite siclizate. Cu vârsta, infarctele splenice repetate conduc la dispariția splenomegaliei și la realizarea unei adevărate autosplenectomii prin fibroză și atrofie. Se poate mări puțin ficatul.

Pot fi observate tumefieri articulare, tumefacții ale mâinilor și picioarelor.

Trombozele vasculare mai frecvent apar în timpul crizelor hemolitice. Probabil, ele sunt cauzate nu numai de siclizarea eritrocitelor, dar și de starea de hipercoagulare care se dezvoltă drept consecință a hemolizei.

Se pot dezvolta tromboze în sistemul arterei pulmonare, vaselor cerebrale, mezenteriale, vaselor din oase cu apariția simptomelor în funcție de zona de vase afectate. Din aceeași cauză suferă rinichii. Se pot dezvolta ulcere cronice maleolare.

Forma heterozigotă de obicei este lipsită de semne clinice, purtătorii fiind cel mai frecvent diagnosticați întâmplător, cu ocazia altor patologii sau a investigațiilor familiale. Însă, în condiții speciale de hipoxie (zboruri la înălțime mare cu avioane nepresurizate sau în timpul administrării anesteziei) sau după stresuri fizice mari pot apărea crize de tromboze vasculare cu infarcte în diverse organe, uneori chiar și cu sfârșit letal.

**Investigații de laborator.** La pacienții cu forma heterozigotă în perioada fără hemoliză nu sunt schimbări în analiza sângelui periferic. Chiar și numărul de reticulocite este normal.

În cazurile de hemoliză și în forma homozigotă apar toate datele de laborator caracteristice pentru hiperdistrucția eritrocitelor. Ultimele pe frotiul de sânge periferic au tendință spre macrocitoză, cu hipocromie moderată, în cantitate mică pot fi prezente hematii "în țintă". Eritrocite în formă de seceră apar după testele de siclizare (testul cu metabisulfid de sodiu) sau de aplicare a garoului la baza degetului.

Numărul de leucocite și trombocite este în limite normale. În perioadele de intensificare a hemolizei poate apărea leucocitoză.

Diagnosticul de siclemie se confirmă prin electroforeza hemoglobinei.

**Diagnostic pozitiv.** Stabilirea diagnosticului este dificilă în forma heterozigotă și în cea homozigotă până la apariția hemolizei. În cazurile când este prezentă hemoliza în efectuarea diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice se exclud alte anemii frecvent întâlnite și se ajunge la concluzia unei posibile siclemii. Testele de siclizare și electroforeza hemoglobinei confirmă acest diagnostic.

**Tratament.** Măsurile terapeutice au un caracter simptomatic. În cazurile de anemizare pronunțată (hemoglobina mai joasă de 70g/l) se recomandă transfuzii de masă eritocitară. În timpul crizelor hemolitice se efectuează un șir de măsuri privind profilaxia și combaterea trombozelor. Este rațională oxigenoterapia. Pentru prevenirea hemosiderozei secundare periodic poate fi folosit Desferalul.

Profilaxia se reduce la prevenirea crizelor hemolitice și la consultația genetică pentru prevenirea nașterii copiilor cu risc de siclemie.

Pentru profilaxia crizelor hemolitice se recomandă evitarea condițiilor provocatoare de hemoliză în aceste cazuri: frig, administrarea de diuretice sau vasoconstrictoare, zboruri sau ascensiuni la înălțimi mari sau alte condiții de atmosferă săracă în  $O_2$ . În timpul intervențiilor chirurgicale se va evita hipoxia produsă la administrarea anesteziei.

Administrarea de anticoncepționale și recomandarea avortului terapeutic în familiile afectate are drept scop limitarea răspândirii anomaliei genetice.

### **Anemiile hemolitice dobândite**

#### **Anemiile hemolitice autoimune**

În conformitate cu concepțiile moderne, declanșarea dereglărilor autoimune nu este rezultatul schimbărilor antigenelor celulelor sangvine, dar constă în patologia celulelor sistemului imun, care produc anticorpi împotriva antigenilor normali ai membranei celulelor hemopoietice. Așadar, poate fi vorba de o anemie hemolitică autoimună atunci când anticorpii se formează împotriva antigenilor nemodificați ai eritrocitelor.

Noțiunea de anemie hemolitică autoimună trebuie deosebită de procesele izoimune, transimune, heteroimune.

Anemia hemolitică izoimună se dezvoltă în urma sensibilizării organismului cu formarea anticorpilor împotriva antigenilor eritrocitari, ceea ce are loc după transfuziile eritrocitelor incompatibile sau în cazurile de boală hemolitică a nou-născutului.

Anemiile hemolitice heteroimune se dezvoltă ca rezultat al fixării pe membrana eritocitară a unor medicamente sau viruși cu formarea complexului de tip hapten împotriva cărora sistemul imun produce anticorpi ce distrug aceste eritrocite.

Anemia hemolitică transimună poate apărea la nou-născuți și la făt în perioada sarcinii, când gravida suferă de anemie autoimună. Autoanticorpii anti-eritrocitari pătrund prin placentă în circulația fătului și deoarece eritrocitele lui au mulți antigeni comuni cu cele ale mamei, sunt distruse de acești anticorpi.

Anemia hemolitică autoimună este cea mai frecventă. Deosebim anemie hemolitică autoimună cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor din sângele periferic și anemie hemolitică autoimună cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocariocitelor măduvei oaselor. Ambele forme de anemii autoimune pot fi idiopatice (când nu se depistează procesul, pe al cărui fundal a apărut anemia autoimună) și simptomatice sau secundare, care se dezvoltă pe fundalul altor maladii. S-a dovedit că mai des se întâlnesc anemii autoimune secundare. Maladii mai

frecvent complicate cu anemie hemolitică autoimună sunt: leucemia limfocitară cronică, limfoamele non-Hodgkin, maladia Hodgkin, maladia Waldenstrom, lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, colita ulceroasă nespecifică, hepatita cronică, tumorile maligne nehematologice.

De menționat că frecvența de dezvoltare a anemiei autoimune pe fundalul acestor maladii nu corelează cu gradul de gravitate a lor. În unele cazuri boala de bază se evidențiază mai târziu, după apariția anemiei autoimune, care poate fi considerată ca debut al maladiei principale. La alți pacienți maladia de bază este încă slab dezvoltată, iar în tabloul clinic predomină anemia autoimună hemolitică de care este determinată starea gravă a pacienților.

Anemia hemolitică autoimună se mai clasifică și în funcție de caracteristica serologică a anticorpilor: anemie hemolitică autoimună cu autoanticorpi la cald și anemie hemolitică autoimună cu autoanticorpi la rece.

Predomină anemia hemolitică autoimună cu autoanticorpi la cald. Conform datelor lui Dacie și Pirofsky, la 75–80 000 de locuitori se înregistrează un caz de anemie hemolitică autoimună cu autoanticorpi la cald. Această anemie afectează toate grupele de vârstă. Sub supravegherea lui Dacie s-au aflat 278 de bolnavi în vârstă de la 5 luni până la 78 de ani. Majoritatea autorilor au observat în grupele lor de bolnavi predominarea afectării sexului feminin.

**Patogenie.** După cum s-a menționat deja, structura antigenică a membranei eritrocitelor este normală. Primar este afectat sistemul imun. La acești bolnavi s-a depistat reducerea limfocitelor T-supresoare. Ca rezultat, limfocitele B ieșite de sub controlul limfocitelor T pot produce anticorpi antieritrocitari. Anticorpii în majoritatea cazurilor sunt de origine IgG. Distrugerea eritrocitelor cu anticorpi fixați pe membrana lor are loc extravascular preponderent în splină, prin intermediul fagocitelor macrofage din splină. Macrofagele "recunosc" și rețin eritrocitele în trecere, pe care sunt fixate molecule de anticorpi. Atașarea eritrocitelor "sensibilizate" pe macrofage este urmată de înglobarea și digerarea lor intracelulară.

Hemoliza realizată preponderent în splină se explică prin următoarele condiții optime pentru eritrofagocitare, care se creează în acest organ: încetinirea fluxului circulator, hemoconcentrație enormă, scăderea pH-ului local și o aglomerație mare de macrofage rezidente.

**Tabloul clinic.** Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald poate evolua acut sau cronic. În cazurile de debut acut starea generală a bolnavilor este gravă. Apare slăbiciune pronunțată, dispnee, palpitații, tahicardie în repaus, frecvent se mărește temperatura. Se observă icter în creștere, semne de intoxicație generală.

La pacienții cu evoluție cronică a maladiei aceste semne sunt mai slab exprimate. Uneori hemoliza poate fi ocultă cu o micșorare neînsemnată a conținutului hemoglobinei.

Aproximativ la  $\frac{1}{3}$  din pacienți se depistează splenomegalie moderată. Ficatul se mărește mai rar. Alte organe rămân fără modificări. Maladia se poate complica cu tromboze vasculare, crize aplastice și mai rar cu litiază biliară.

**Investigații de laborator.** Pentru anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald sunt caracteristice datele de laborator observate în toate cazurile de hemoliză extravasculară: anemie, reticulocitoză, hiperplazie eritroidă în măduva oaselor, bilirubinemie, urobilinurie.

Gradul de anemizare depinde de intensivitatea hemolizei. În formele acute conținutul hemoglobinei se poate micșora până la 20–30 g/l. Această anemie este unica când pot fi distruse toate eritrocitele, dacă tratamentul nu este administrat la timp. Anemia este normo- sau hiper Cromă. Se observă policromatofilie, anizocitoză, poikilocitoză. Crește procentul de microsferocite ca rezultat al traumării eritrocitelor în splină. Uneori pot fi semne de hemopoieză megaloblastică din cauza consumării excesive a acidului folic cu crearea deficitului de acid folic. În sângele periferic pot fi depistate și eritrocariocite (de obicei, în cazurile de criză hemolitică).

Rezistența osmotică a eritrocitelor este normală sau puțin scăzută.

Numărul de leucocite este normal, iar în perioada de intensificare a hemolizei poate fi leucocitoză cu deviere în hemogramă până la mielocite, chiar și promielocite.

Numărul de trombocite este la fel normal, dar poate fi și trombocitopenie tot de origine autoimună.

Diagnosticul se confirmă prin testul Coombs direct, care depistează anticorpii fixați pe membrana eritrocitelor. Testul Coombs direct este negativ în circa 30% din cazuri, când cantitatea de anticorpi pe suprafața eritrocitelor este mică. Mai sensibilă în aceste situații este proba de agregare – hemaglutinare.

Există și anemia hemolitică autoimună cu autoanticorpi împotriva eritrocariocitelor din măduva oaselor. Această anemie a fost descrisă de Kaznelson în 1922. Ea se caracterizează prin absența totală sau aproape totală a eritrocariocitelor din măduva oaselor și de aceea se mai numește eritroblastopenie. Anemia este profundă. Reticulocitoza lipsește. Bilirubina este în normă. Icterul nu se observă.

În unele cazuri maladia se dezvoltă pe fundal de timom.

Maladia se întâlnește la persoanele de toate vârstele. La majoritatea pacienților se depistează anemie normocromă. Numărul de leucocite și trombocite se află în limite normale.

Maladia evoluează cronic. La o parte din pacienți nu se reușește de a obține remisiune. Odată cu ameliorarea procesului se restabilește țesutul eritroid al măduvei oaselor și în sângele periferic apare reticulocitoză, care prezintă un semn de eficacitate a tratamentului.

**Tratament.** Pentru a micșora producerea anticorpilor antieritrocitari de către limfocite și a supresa funcția macrofagelor se administrează corticosteroizi (Prednisolon) în doză de 1 mg/kg/zi, ceea ce constituie pentru un adult 60 mg/zi. În cazurile severe cu hemoliză intensivă doza de Prednisolon este mărită până la 80–150 mg/zi. După jugularea crizei hemolitice tratamentul cu Prednisolon se prelungește în doză obișnuită (60 mg/zi). Remisiunea este obținută în 77,5% din cazuri peste 4–6 săptămâni de tratament, după ce doza de Prednisolon se micșorează lent până la 15–20 mg/zi. Această doză poate fi folosită încă 3–4 luni. Însă numai circa 5% din pacienți după acest tratament se vindecă. La restul apar recidive. La prima acutizare a maladiei se decide problema de splenectomie care asigură o remisiune stabilă în 74% din cazuri (Л.И.Идельсон cu coaut.).

Pacienții cu anticorpi de tipul IgG răspund mai bine la terapia cu corticosteroizi și la splenectomie decât cei cu anticorpi IgA sau IgG în asociere cu complementul.

În cazurile de anemizare profundă se efectuează transfuzii de masă eritrocitară. Trebuie de ținut cont, că anticorpii antieritrocitari au specificitate pentru antigenii normali ai membranei eritrocitelor. Aceștia sunt antigeni de grup sanguin cu mare frecvență în populație. Din acest motiv autoanticorpii acționează neselectiv, atât asupra eritrocitelor autologe, cât și asupra eritrocitelor izocompatibile transfuzate, care vor fi distruse. Din această cauză trebuie folosită masa eritrocitară de la donatorul selectat prin testul Coombs indirect.

Dacă splenectomia nu este însoțită de eficacitate, apar indicații de administrare a citostaticelor în scop imunodepresant (Ciclofosamidă, Vincristină, Imuran).

În cazurile hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice pentru prevenirea trombozelor vasculare și a sindromului de coagulare intravasculară diseminată. În aceste situații este indicat și acid folic câte 5 mg/zi, care se consumă excesiv ca urmare a hiperproliferării compensatorii a țesutului eritroid în măduva osoasă.

Tratamentul eritroblastopeniei se efectuează după aceleași principii. De menționat, că acești bolnavi necesită multiple transfuzii de masă eritrocitară ce provoacă hemosideroza secundară. De aceea apar indicații de administrare a Desferalului.

### **Anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la rece**

Anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la rece se dezvoltă la persoanele de toate vârstele, însă cu predominare la cele de vârstă avansată. Autoanticorpii antieritrocitari prezintă IgM cu specificitate anti-Ii care afectează eritrocitele în temeii în circulația periferică, unde scade temperatura sângelui. Intensitatea sindromului hemolitic este în funcție de titrul anticorpilor, afinitatea lor față de eritrocite, abilitatea de a se conjuga cu complementul și în funcție de amplitudinea termică.

În majoritatea cazurilor boala se manifestă prin hemoliză de gravitate medie și ușoară. Starea bolnavilor se agravează în timpul rece al anului. Ei sunt palizi, subicterici. La temperaturi scăzute apar semne de ocluzie a vaselor mici din teritoriile periferice ale capului (nas, obraji, urechi) și degetele mâinilor ca urmare a aglutinării eritrocitelor *in vivo*. Se observă acrocianoză, modificări de tipul sindromului Raynaud, manifestări trofice cutanate (aspect cadaveric, degenerare trofică sau necroză).

Organele interne, inclusiv splina, sunt fără schimbări.

Există anemie autoimună hemolitică cu anticorpi la rece idiopatică și secundară. Ultima se poate dezvolta pe fundalul lupusului eritematos de sistem, proceselor limfoproliferative, a unor boli infecțioase (micoplasmă, mononucleoză infecțioasă).

**Investigații de laborator.** Se depistează semnele de laborator ale hemolizei: anemie, reticulocitoză, hiperbilirubinemie indirectă, urobilinurie. La frig se observă panaglutinarea eritrocitelor, din care cauză apar dificultăți la numărarea lor și la determinarea grupelor de sânge. Dacă eritrocitele vor fi colectate cu heparină și vor fi ținute în baia de apă sau în termostat la temperatura de 37°C, apoi vor fi spălate ulterior cu soluție fiziologică caldă (t° 37°C), fenomenul de panaglutinare dispăre. Spre deosebire de anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la cald, la forma cu anticorpi la rece aceștia prezintă IgM și la electroforeza serului deseori se depistează anticorpi monoclonali în formă de gradientul M.

**Tratament.** E necesar de întreprins măsuri de încălzire a bolnavului. În cazurile cu titru înalt de autoanticorpi se recomandă plasmafereza. Corticosteroizii se folosesc numai în timpul crizelor hemolitice severe. Splenectomia nu este eficientă. Profilaxia se reduce la evitarea răcirii organismului.

### Hemoglobinuria paroxistică a frigore

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este cea mai rar întâlnită formă de anemie autoimună (1–2% din totalul cazurilor). Este provocată de autoanticorpi bifazici "Donath-Landsteiner". Sunt anticorpi de clasa IgG, care se atașează la temperaturi scăzute pe antigeni eritrocitari P, împreună cu complementul. La temperatură mai ridicată acesta se activează pe eritrocite până la etapa finală (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>), provocând *in vivo* liza intravasculară a eritrocitelor.

Formele primare (idiopatice) prezintă o excepție. Cele secundare apar mai frecvent la copii după unele viroze (rujeolă, varicelă, mononucleoză infecțioasă). Se dezvoltă și pe fundalul sifilisului. Crizele hemolitice intravasculare cu hemoglobinurie se instalează după expunere la frig cu frisoane, febră, lombalgii difuze și crampe abdominale. Durata acceselor variază de la ore la zile, iar anemia se dezvoltă rapid și adesea este profundă. Concomitent apare icter. Splina și ficatul nu sunt mărite.



Se depistează date de laborator caracteristice pentru orice hemoliză. Particularitățile acestei anemii se manifestă prin hemoglobinemie, hemoglobinurie. Este caracteristic testul Donath-Landsteiner.

Tratamentul include măsuri terapeutice ale bolii de bază, pe fundalul căreia s-a dezvoltat anemia, și încălzirea bolnavului. În timpul crizelor hemolitice severe se efectuează tratament de dezintoxicare și profilaxia sindromului de coagulare intravasculară diseminată. În cazurile de indicație absolută pentru hemotransfuzii se recomandă utilizarea eritrocitelor spălate pentru a evita introducerea de complement. Masa eritrocitară trebuie să fie încălzită până la temperatura corpului.

### **Hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă (maladia Marchiafava-Micheli)**

Această anemie a fost descrisă pentru prima dată de Strubing (1882), dar mai detaliat a fost studiată și separată ca entitate nosologică de către Marchiafava și Micheli (1928), din care cauză ulterior a fost numită maladia Marchiafava-Micheli. Denumirea desfășurată a maladiei este "hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă". Frecvent, în majoritatea publicațiilor, această denumire figurează pe scurt – "hemoglobinuria paroxistică nocturnă".

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă se întâlnește foarte rar. Se dezvoltă la persoanele de toate vârstele: atât la femei, cât și la bărbați. N-au fost observate zone geografice cu o incidență mai înaltă a acestei boli.

**Etiologie.** Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o patologie dobândită. Până în prezent nu sunt descrise cazuri familiale. Mai mult decât atât, au fost publicate date, când din doi copii univitelini hemoglobinuria paroxistică nocturnă s-a dezvoltat numai la unul din ei. Cauzele de apariție a acestei anemii încă nu sunt stabilite. Se presupune că există factori deocamdată neidentificați, care provoacă mutații la nivelul celulei precursoră a mielopoiezei cu formarea ulterioară a eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor necalitative.

**Patogenie.** Este absolut dovedit că hemoglobinuria paroxistică nocturnă prezintă o eritrocitopatie. Eritrocitele pacientului marcate cu  $^{51}\text{Cr}$  în organismul recipientului de aceeași grupă și antigeni ai sistemului Rhesus au o durată de viață redusă ca și în organismul propriu, iar eritrocitele donatorului în organismul pacientului au durată vieții normală. Înseamnă că în plasma bolnavului nu sunt factori patologici care ar distruge eritrocitele.

Membrana eritrocitelor este modificată. Se presupune că din cauza lipsei unor glicoproteine în membrană, care în limite normale apără celulele de acțiunea complementului, eritrocitele pot fi lizate de complementul activat din plasmă. Din aceeași cauză sensibilitatea eritrocitelor față de complement este majorată. S-a

dovedit că la acești pacienți defectul membranei se constată, de asemenea, la leucocitele neutrofile și la trombocite. Durata vieții lor de asemenea este redusă, fapt confirmat prin leucopenia și trombocitopenia frecvent depistate în sângele periferic. Pancitopenia a și servit ca bază pentru a presupune mutația somatică la nivelul celulei precursorare țesutului mieloid al măduvei oaselor cu apariția clonei patologice, care produce eritrocite, neutrofile și trombocite cu defect al membranei.

Concepția de mutație somatică se confirmă și prin existența a două populații eritrocitare – una cu durata de supraviețuire normală, iar alta patologică, cu durata vieții scăzută. Mai sensibile la acțiunea complementului sunt reticulocitele.

Distrugerea eritrocitelor este permanentă, se schimbă numai intensitatea hemolizei cu dezvoltarea periodică a crizelor hemolitice. Eritrocitele se distrug intravascular, ceea ce provoacă hemoglobinemie și hemoglobinurie în cazurile când nivelul hemoglobinei libere în plasmă depășește pragul renal. În limite normale, pragul renal al hemoglobinei libere constituie 120–130 mg%. S-a dovedit că pragul renal pentru hemoglobina liberă depinde de concentrația haptoglobinei, care conjugă hemoglobina și în așa complex ea nu trece prin filtrul renal. La pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă concentrația haptoglobinei este scăzută și de aceea hemoglobinuria apare la un nivel mult mai jos decât 120–130 mg%. În observările noastre hemoglobinuria a fost depistată și la concentrația hemoglobinei libere în plasmă de 40–50 mg%.

Hemoglobinuria are drept consecință pierderea fierului din organism cu dezvoltarea sideropeniei. O parte din fier se reabsoarbe în tubii renali și se reține în celulele lor epiteliale sub formă de hemosiderină. Celulele epiteliale încărcate cu hemosiderină, fiind fiziologic descuamate și eliminate cu urina, contribuie la aprofundarea deficitului de fier. Vopsirea sedimentului urinar la fier (reacția Perls) depistează cristale de hemosiderină. De aici provine cuvântul hemosiderinurie în denumirea acestei boli. În prezent este dovedit că hemosiderinuria nu este permanentă.

Distrugerea intravasculară a eritrocitelor este însoțită de eliberarea în plasmă a tromboplastinelor, ADP (adenozinfosfat), care activează factorii de coagulare a sângelui și în așa fel inițiază procesul de hipercoagulare. Este dovedit că factorii de coagulare pe matrița eritrocitelor distruse sunt foarte activi. Dereglările sistemului de coagulare cauzează trombozele vasculare frecvente în această patologie. În perioada crizelor hemolitice se poate declanșa sindromul de coagulare intravasculară diseminată cu toate consecințele sale, ce contribuie la rândul său la alipirea distrucției mecanice a eritrocitelor cu formarea unui cerc vicios.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice sunt determinate de două sindroame – anemic și hemolitic, caracteristice pentru toate anemiile hemolitice. Una din particularitățile acestei maladii este hemoliza intravasculară însoțită de hemoglobinemie și hemoglobinurie. Din această cauză urina în perioada crizelor hemolitice este de culoare “neagră”.

Formele clinice sunt foarte variate. În unele cazuri timp îndelungat evoluează cu anemie moderată fără crize hemolitice cu icter slab exprimat. Ulterior, hemoliza devine mai intensivă, periodic în formă de crize hemolitice.

Maladia poate avea și debut tipic cu hemoliză bine evidențiată, și crize hemolitice frecvente.

Acutizarea hemolizei este provocată de procese infecțioase, stresuri, efort fizic.

În timpul crizelor hemolitice pot apărea complicații vasculare trombotice, mai frecvent în sistemul venei portale.

Ficatul și splina de obicei nu se palpează. Pe parcursul maladii, însă, uneori splina se mărește din cauza dereglării microcirculației intraorganice provocată de hipercoagulare.

**Investigații de laborator.** Deseori la pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli în analiza sângelui periferic se depistează pancitopenie. Conținutul hemoglobinei variază de la 40 până la 80–90 g/l. La unii bolnavi hemoglobina scade și până la 30 g/l. Anemia este normo- sau hipocromă, fiind asociată cu reticulocitoză. Leucopenia și trombocitopenia sunt moderate în majoritatea cazurilor.

Rezistența osmotică a eritrocitelor este normală.

În mielogramă se observă hiperplazia rândului eritrocariocitar fără particularități morfologice.

Conținutul bilirubinei este sporit din contul fracției indirecte. Caracteristică este hemoglobinemia. În precipitatul de urină se depistează hemosiderina. Deseori se observă și proteinurie din contul hemoglobinei eliminate cu urina, îndeosebi în timpul crizelor hemolitice.

Specifice pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă sunt testul Ham (1937) și proba cu zaharoză (Hartman, Jenkins, 1966). Testul Coombs este negativ.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe caracterul intravascular al hemolizei, evoluția cronică a maladii, lipsa anticorpilor antieritrocitari, testul Ham și testul cu zaharoză pozitive.

**Tratament.** Metoda principală de tratament constă în transfuzia eritrocitelor spălate. Prioritatea lor este determinată de înlăturarea plasmei și, prin urmare, a complementului, și de absența leucocitelor și trombocitelor ce previn izosensibilizarea cu antigenii acestor celule. Majoritatea pacienților suportă eritrocite spălate de 3 ori, însă în unele cazuri apare necesitatea de a spăla eritrocitele de 5 ori. Sunt contraindicate transfuziile de sânge integru și eritrocite nespălate din cauza prezenței în aceste remedii a plasmei și a complementului. Eritrocitele nespălate pot fi transfuzate numai în cazuri de urgență, dar cu durata de păstrare mai mult de 7–8 zile, când complementul își pierde activitatea.

În legătură cu deficitul de fier ar fi rațional de a indica preparate de fier, deși deseori ele intensifică hemoliza. Se presupune că ionii de fier majorează sensibilitatea eritrocitelor față de complement.

S-a observat o eficacitate de la folosirea androgenilor (Nerobol, Retabolil, Oximetalon). Corticosteroizii n-au punct de acțiune. Splenectomia nu ameliorază evoluția maladiei.

În timpul crizelor hemolitice, de rând cu tratamentul de dezintoxicare, se administrează anticoagulante pentru profilaxia trombozelor. Dacă ultimele s-au dezvoltat, se efectuează tratament cu anticoagulante după principiile generale.

Prognosticul este nefavorabil. Durata supraviețuirii variază de la câțiva ani până la 7-10 ani, în unele cazuri până la 30 de ani. Sunt cazuri unice de vindecare completă.

### Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice

În tabloul clinic al anemiilor hemolitice, în majoritatea cazurilor, este prezent sindromul icteric, fapt pentru care pacienții deseori sunt spitalizați în secțiile de boli infecțioase cu suspiciune la hepatită virală sau se află în evidență la medicii interniști cu diagnosticul de hepatită cronică ori ciroză a ficatului. Uneori bilirubinopatiile funcționale care evoluează cu bilirubină neconjugată sunt interpretate ca anemii hemolitice. Formele de anemii hemolitice cu hemoliză ocultă ca regulă nici nu sunt diagnosticate.

Cele expuse argumentează actualitatea problemei ce ține de diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice.

În diagnosticul anemiilor hemolitice deosebim două aspecte principale considerate și ca două etape de diagnostic: 1) diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu procesele patologice însoțite de sindromul icteric; 2) diagnosticul diferențial în cadrul anemiilor hemolitice în scopul identificării formei nosologice de anemie hemolitică.

La prima etapă se efectuează diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu icterul parenchimos, mecanic, bilirubinemiile funcționale, confirmându-se originea hemolitică a icterului. Rolul hotărâtor la această etapă aparține datelor de laborator.

Spre deosebire de formele de icter enumerate mai sus, anemiile hemolitice se manifestă nu numai prin ictericitate, dar și prin sindromul anemic. La toți pacienții cu anemie hemolitică în analiza sângelui periferic se depistează un număr redus de eritrocite și un conținut de hemoglobină asociat cu reticulocitoză. O parte din eritrocite sunt policromatofile, se observă anizocitoză și poikilocitoză. Aceste modificări calitative ale eritrocitelor sunt rezultatul deficitului de acid folic, care se utilizează excesiv în eritropoieză din cauza necesității crescute în el în procesul de formare compensatorie a unei cantități mai mari de eritrocite. În perioada crizelor hemolitice poate avea loc leucocitoză cu deviere în hemogramă de tipul reacțiilor leucemoide de caracter mieloid.

În analizele biochimice se depistează bilirubinemie din contul bilirubinei indirecte, urobilinurie. Probele funcționale ale ficatului sunt în limite normale (tabelul 13).

La pacienții cu icter parenchimos sindromul anemic lipsește, reticulocitoza nu se depistează. Concentrația bilirubinei este majorată din contul fracției directe. În icterul parenchimos sunt schimbate probele funcționale ale ficatului (fermentemie).

În cazurile de icter mecanic la fel predomină bilirubina conjugată, dar fără creșterea activității aminotransferazelor. Este ridicată activitatea fosfatazei alcaline. Lipsește urobilinuria. Scaunul este acholic. Analiza sângelui periferic este în limite normale.

Tabelul 13

**Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu patologiile principale care evoluează cu sindromul icteric**

Procesul patologic	Conținutul hemoglobinei	Reticulocitoza	Bilirubina		Urobilinurie	Probele funcționale ale ficatului
			indirectă	directă		
Anemie hemolitică	scăzut	sporită	sporită	valori normale	prezentă	valori normale
Icter parenchimos	valori normale	lipsește	valori normale	sporită	prezentă	modificate
Icter mecanic	valori normale	lipsește	valori normale	sporită	lipsește	valori normale
<i>Bilirubinopatiile:</i> Sindromul Gilbert	valori normale	lipsește	sporită	valori normale	lipsește	valori normale
Sindromul Crigler-Najjar	valori normale	lipsește	foarte sporită	valori normale	lipsește	valori normale
Sindromul Dubin-Johnson	valori normale	lipsește	valori normale	sporită	lipsește	valori normale
Sindromul Rotor	valori normale	lipsește	valori normale	sporită	lipsește	valori normale

Necesită diagnostic diferențial cu anemiile hemolitice și bilirubinopatiile (Sindromul Gilbert sau icterul juvenil Meulengracht, sindromul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor) (tabelul 13). În practica medicală dificultăți în diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice mai frecvent apar în cazurile de sindrom Gilbert, care evoluează cu bilirubinemie neconjugată. Însă, spre deosebire de anemiile hemolitice, analiza sângelui periferic este normală. Nu se depistează nici anemie, nici reticulocitoză. Activitatea aminotransferazelor este fără modificări.

Sindromul Crigler-Najjar decurge tot cu bilirubinemie indirectă cauzată de absența glucuroniltransferazei în hepatocite. Se manifestă la nou-născuți. Starea lor este foarte gravă. Patologia în cauză în timp scurt se termină cu deces. Modificări hematologice nu se depistează. Celelalte bilirubinopatii (Dubin-Johnson, Rotor) evoluează cu bilirubinemie conjugată.

Până în prezent se exagerează importanța investigării rezistenței osmotice a eritrocitelor, deși s-a stabilit că scăderea acesteia nu este un semn obligatoriu al hemolizei. Unele forme de anemie hemolitică evoluează cu fragilitatea osmotică a hematiilor normală, iar la pacienții cu talasemie ea, dimpotrivă, este majorată. Așadar, acest indice de laborator fiind în limite normale nu exclude diagnosticul de anemie hemolitică și nu poate fi folosit în diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu icterul parenchimos, mecanic sau cu bilirubinopatiile.

Este foarte important de menționat că în unele cazuri de anemie hemolitică pe fundalul hemolizei cronice se dezvoltă sindromul de colestază, care poate cauza o fermentemie moderată (majorarea activității aminotransferazelor, fosfatazei alcaline) și creșterea bilirubinei nu numai indirecte, dar și a celei conjugate. În aceste cazuri se comit erori în diagnostic. Se supraapreciază fermentemia și prezența bilirubinei conjugate. Ca urmare, se stabilește diagnosticul de hepatită cronică, iar rareori și cel de ciroză a ficatului, îndeosebi atunci când anemia hemolitică evoluează cu splenomegalie. Pentru evitarea erorilor în diagnostic de acest caracter este necesar să se rețină că anemia hemolitică este însoțită de reticulocitoză depistată la prima analiză a sângelui periferic. De menționat, că reticulocitoza este și cel mai sensibil test al hemolizei. S-a constatat, că ficatul poate conjuga și elimina cu bila de 3 ori mai multă bilirubină indirectă decât în limite normale. De aceea în cazurile de hemoliză neintensivă (ocultă) nivelul bilirubinei poate să nu fie majorat, iar în tabloul clinic icterul lipsește. În aceste situații unicul simptom de hemoliză este reticulocitoza.

Așadar, pe baza investigațiilor de laborator accesibile pentru instituțiile medicale se poate efectua diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu hepatitele, icterul mecanic și cu bilirubinopatiile. Folosind aceste investigații de laborator, se confirmă definitiv prezența hemolizei.

După confirmarea prezenței anemiei hemolitice se rezolvă a doua etapă de diagnostic, care prevede identificarea formei nosologice de anemie hemolitică. Determinarea corectă a formei de anemie hemolitică are importanță pentru elaborarea tacticii de tratament adecvat. Sunt descrise multe unități nosologice ale anemiilor hemolitice. Ele diferă prin etiologie și prin mecanismul de hemoliză folosite în elaborarea clasificării moderne a anemiilor hemolitice (*vezi clasificarea anemiilor hemolitice*).

Etapă de identificare a formelor nosologice de anemii hemolitice reflectate în această clasificare se rezolvă în anumită consecutivitate. Mai întâi se deter-

mină în ce grupă de anemii hemolitice (ereditare sau dobândite) poate fi inclusă anemia în cazul concret. Dacă de o maladie similară a suferit cineva din membrii familiei (părinții, frații, surorile) și la pacient anemia hemolitică s-a manifestat clinic din primii ani de viață, atunci se presupune o anemie hemolitică din grupa celor ereditare (membranopatii, enzimopatii, hemoglobinopatii). Însă factorul anamnestic nu întotdeauna este evident, deoarece în unele cazuri la rude maladia poate fi asimptomatică ori hemoliza evoluează ocult și nu se observă. De menționat, de asemenea, că nu la toți pacienții cu anemii hemolitice ereditare maladia se manifestă din copilărie. Debutul clinic al acestor anemii hemolitice poate avea loc la orice vârstă, ceea ce se explică prin faptul că gradul de dereglare a structurii membranei eritrocitelor, globinei și de deficit al enzimelor eritrocitare este diferit. Dacă deficitul ereditar al eritrocitelor este slab pronunțat, atunci semnele clinice ale anemiei hemolitice apar mai tardiv și intensitatea lor de asemenea este mai puțin exprimată.

Toate aceste situații atipice trebuie luate în considerare, deoarece ele pot cauza erori de diagnostic al anemiilor hemolitice ereditare.

Depistarea splenomegaliei de rând cu sindromul de hemoliză tot este un semn al anemiilor hemolitice ereditare, îndeosebi a membranopatiilor și hemoglobinopatiilor.

Dacă anemiile hemolitice ereditare se manifestă din copilărie, atunci suferă dezvoltarea fizică a organismului, ce se manifestă prin infantilism. Se dereglează formarea oaselor, din care cauză fața capătă aspect mongoloid, craniul – formă de turn, nasul – formă de șa. Aceste modificări lipsesc în cazurile de apariție tardivă (după perioada de creștere a organismului) a hemolizei.

Așadar, apariția simptomelor de hemoliză în copilărie, patologie similară la rude, prezența splenomegaliei, semnelor de dereglări în formarea oaselor permite de a suspecta una din anemiile hemolitice ereditare.

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice ereditare prin dereglarea structurii membranei eritrocitare se bazează pe studierea schimbărilor caracteristice ale morfologiei eritrocitelor.

Depistarea a peste 25% de microsferocite cu diametrul mediu mai mic de  $7\mu$  pe frotiul sângelui periferic confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară microsferocitară.

Prezența eritrocitelor ovalocitare (eliptocitare), care constituie mai mult de 25% din toate eritrocitele, confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară ovalocitară.

În cazurile de anemie hemolitică stomatocitară în centrul eritrocitelor se observă un sector nevopsit limitat de două linii îndoite și unite la capăt, din care cauză acest sector are formă de stomă (gură), de unde și provine denumirea de stomatocite.

În acantocitoza ereditară eritrocitele au contur dințat asemănător cu frunzele de acantă, din care cauză au fost numite acantocite.

Semnele morfologice ale eritrocitelor se folosesc și în diagnosticul hemoglobinopatiilor. Talasemia se caracterizează prin eritrocite "de tras în țintă", hipocrome. Spre deosebire, însă, de anemia fierodeficitară, conținutul fierului seric în majoritatea cazurilor este normal sau majorat. Este mărit și procentul sideroblaștilor în punctatul măduvei oaselor. Identificarea formei de talasemie ( $\alpha$ ,  $\beta$ , etc.) se efectuează prin metoda electroforezei hemoglobinei.

Anemia drepanocitară (siclemia) cu dereglări ale structurii lanțurilor peptidice ale globinei se caracterizează prin forma drepanocitară (forma de seceră) a eritrocitelor, care se depistează prin proba cu metabisulfid de sodiu sau în condiții de hipoxie după aplicarea garoului la baza degetului până la starea cianozei, din care se colectează sângele pentru a pregăti frotiu.

Din grupa enzimopatiilor ereditare cel mai mare interes practic îl prezintă anemia hemolitică cauzată de deficitul enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza. Particularitatea acestei anemii constă în distrucția intravasculară a eritrocitelor din care cauză, spre deosebire de celelalte anemii hemolitice ereditare, se mărește concentrația hemoglobinei libere în plasmă și în urină apare hemoglobină (hemoglobinurie). Maladia se manifestă prin crize hemolitice provocate de unele medicamente cu însușire de oxidant. O acțiune analogică asupra eritrocitelor la aceste persoane are și folosirea în alimentare a bobului cailor cu dezvoltarea stării patologice numită favism. Pacienții cu deficitul enzimei G-6-PD în afara acțiunii medicamentelor oxidante nu prezintă semne de hemoliză și practic sunt sănătoși, această anemie deosebindu-se de maladia Marchiafava-Micheli care decurge cronic cu hemoliză permanentă. Numai în cazurile de deficit pronunțat al acestei enzime, ce se întâmplă extrem de rar, poate avea loc o hemoliză permanentă, care periodic se intensifică sub acțiunea factorilor provocatori.

Diagnosticul prezumptiv al acestei enzimopenii se stabilește pe baza anamnesticalui (folosirea medicamentelor cu acțiune oxidantă) și a semnelor hemolizei intravasculare în timpul crizelor hemolitice. Diagnosticul definitiv se confirmă prin determinarea activității enzimei G-6-PD în eritrocite. Totodată trebuie luată în considerare zona geografică de naștere și de trai a pacientului.

Alte enzimopatii eritrocitare pot fi suspectate după excluderea celorlalte anemii hemolitice ereditare și dobândite.

Din grupa anemiilor hemolitice dobândite cel mai frecvent se întâlnesc anemiile autoimune, care în majoritatea cazurilor se dezvoltă pe fundalul altor maladii (leucemia limfocitară cronică, boala Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, lupusul eritematos de sistem, hepatitele cronice, ciroza hepatică, artrita reumatoidă, colita ulceroasă). Manifestările clinice și semnele generale de hemoliză ale anemiei autoimune corespund celor observate în cazurile de hemoliză extravas-



culară. Depistarea anemiei hemolitice pe fundalul maladiilor enumerate mai sus ne permite în primul rând să presupunem că ea are origine autoimună. Diagnosticul definitiv se confirmă prin depistarea autoanticorpilor antieritrocitari cu ajutorul testului Coombs direct sau al probei de agregare și hemaglutinare, care este mai sensibilă decât testul Coombs. Importantă în diagnosticul diferențial este și eficacitatea tratamentului cu corticosteroizi în cazurile de anemie autoimună. Tratamentul de probă cu corticosteroizi are o deosebită valoare în situațiile când testul Coombs și cel de agregare-hemaglutinare sunt negative.

Prezintă interes și dificultăți de diagnostic anemia hemolitică autoimună cu anticorpi împotriva celulelor eritrocariocitare ale măduvei oaselor. La acești pacienți lipsesc simptomele de hemoliză (icterul, bilirubinemia, urobilinuria, reticulocitoza), deoarece se distrug eritrocariocitele, a căror citoplasmă încă nu este hemoglobinizată și care nu se dezvoltă până la stadiul de reticulocit. În tabloul clinic predomină sindromul anemic. În analiza sângelui lipsesc schimbări calitative ale eritrocitelor. Caracteristică pentru această anemie este eritroblastopenia – micșorarea considerabilă a procentului de eritrocariocite (până la 1-5%) în punctatul medular. Eficacitatea terapiei cu corticosteroizi confirmă diagnosticul anemiei date.

Destul de dificil este diagnosticul maladiei Marchiafava-Micheli (hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă) îndeosebi în cazurile când ea evoluează cu o hemoliză moderată fără crize hemolitice. În aceste forme atipice după excluderea altor anemii hemolitice și a anemiilor ca rezultat de formare insuficientă a eritrocitelor trebuie să se amintească și de existența maladiei Marchiafava-Micheli, care se confirmă prin testul Ham sau prin proba cu zaharoză.

Pancitopenia, care deseori se depistează la pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli, necesită diagnosticul diferențial cu anemia aplastică. Reticulocitoza, hiperplazia seriei eritrocariocitare în măduva oaselor, absența aplaziei în preparatele histologice ale măduvei oaselor, testul Ham și proba cu zaharoză pozitive sunt în favoarea diagnosticului maladiei Marchiafava-Micheli.

În cazurile tipice ale maladiei Marchiafava-Micheli, manifestată prin hemoliză intravasculară permanentă cu crize hemolitice însoțite de hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie, diagnosticul se stabilește fără dificultăți. Confirmarea definitivă a diagnosticului se face prin testul Ham și proba cu zaharoză.

Aceste forme ale maladiei Marchiafava-Micheli necesită diagnosticul diferențial cu anemia autoimună cauzată de hemolizine bifazice (hemoglobinuria paroxistică a frigore), care ca și maladia Marchiafava-Micheli se manifestă prin hemoliză intravasculară cu hemoglobinemie și hemoglobinurie. Diagnosticul diferențial al acestor două forme de anemii hemolitice se bazează pe depistarea

hemolizinelor bifazice prin proba Donath-Landsteiner. La pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli sunt pozitive testul Ham și proba cu zaharoză.

Anemiile hemolitice cauzate de distrucția mecanică a eritrocitelor de obicei nu prezintă dificultăți în aspect de diagnostic diferențial.

Hemoglobinuria de marș se dezvoltă după un marș de lungă durată și se caracterizează prin hemoliză intravasculară tranzitorie. Peste câteva zile simptomele de hemoliză dispar fără tratament.

Anemiile hemolitice, care se dezvoltă ca urmare a altor traumatisme mecanice cronice ale eritrocitelor în cazurile de plastic a valvelor cardiace, hemangiomatoză, splenomegalii masive, stenoză aortală, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, nu prezintă dificultăți pentru diagnosticul diferențial. În aceste cazuri în procesul de diagnosticare se iau în considerare patologiiile mai sus enumerate când se pot distruge mecanic eritrocitele.

Anemiile hemolitice apărute în urma acțiunii substanțelor toxice (sărurile metalelor grele, acizii organici etc.) sunt asociate de semnele de otrăvire cu substanța respectivă, pe baza căreia se stabilește diagnosticul.

În diagnosticarea anemiei hemolitice provocate de plasmodiul malariei au importanță situația epidemiologică, tabloul clinic și probele de laborator pentru depistarea malariei.

Așadar, în efectuarea diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice în primul rând este necesar de a studia proprietățile morfologice ale eritrocitelor, ceea ce permite de a diagnostica formele principale ale anemiilor hemolitice ereditare (microsferocitoza, ovalocitoza, stomatocitoza, acantocitoza, hemoglobinopatiile). În caz de excludere a acestor anemii e necesar de a investiga bolnavul pentru hemoliza intravasculară. Dacă se confirmă distrugerea intravasculară a eritrocitelor se concretizează prezența factorilor de hemoliză și evoluția maladiei. Hemoliza intravasculară cronică permanentă este caracteristică pentru maladia Marchiafava-Micheli și anemia autoimună cauzată de hemolizine bifazice. Maladia Marchiafava-Micheli se confirmă prin testul Ham sau proba cu zaharoză, iar forma autoimună cu hemolizine se determină prin proba Donath-Landsteiner. Depistarea factorilor toxici ori a patologiilor însoțite de distrugerea mecanică a eritrocitelor permite de a diagnostica anemiile hemolitice toxice ori cele cu distrugerea mecanică a eritrocitelor, ambele manifestându-se prin semne de hemoliză intravasculară.

Dacă lipsesc datele pentru anemiile hemolitice ereditare și hemoliza intravasculară, trebuie de presupus o anemie hemolitică autoimună cu anticorpi la cald, care se precizează prin testul Coombs și eficacitatea tratamentului de probă cu corticosteroizi.

După excluderea tuturor anemiilor hemolitice enumerate bolnavul trebuie să fie investigat în scopul depistării enzimopeniilor. Aceste investigații se efectuează în centre specializate, unde se aplică metode respective de laborator pentru

determinarea activității enzimelor, care participă în metabolismul eritrocitelor. Datele principale ale investigațiilor de laborator folosite în diagnosticul diferențial al celor mai frecvente anemii hemolitice sunt prezentate în *tabelul 14*.

Prin respectarea consecutivă a etapelor de diagnostic se poate realiza diagnosticul diferențial al anemiei hemolitice cu alte maladii asociate de sindromul icteric, fiind posibilă de asemenea identificarea formelor anemiilor hemolitice.

### **Anemii prin mecanism multiplu**

Anemia poate fi de origine multiplă. Există anemii prin deficitul concomitent al ionilor de fier și vitaminei B<sub>12</sub> ori acidului folic. Deficitul de fier de lungă durată cu dezvoltarea atrofiei difuze a mucoasei stomacului dereglează secreția factorului Castle, din care cauză nu se absoarbe vitamina B<sub>12</sub> cu apariția anemiei B<sub>12</sub>-deficitară. Anemiile hemolitice pot fi asociate cu deficit de fier necauzat de hemoliză. Anemiile hemolitice provoacă deficitul acidului folic ca rezultat al consumării excesive a acidului folic în hiperproducerea compensatorie a eritrocitelor.

Determinarea în fiecare caz individual a tuturor factorilor responsabili de anemizare contribuie la elaborarea programului optim de tratament.

## Diagnosticul diferential al anemiilor hemolitice

Datele principale de laborator									
Forma de anemie hemolitică	Morfologia eritrocitelor	Rezistența osmotică a eritrocitelor	Hemoglobine-mie	Hemoglobinurie	Hemoliză	Testul Coombs	Testul Ham, proba cu zahăr roză	Electrofo-reza hemoglobinei	Activitatea enzimelor eritrocitelor
Anemie microsferocitară	microsferocite cu diametrul mediu < 7μ	scăzută	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Anemie ovalocitară	ovalocite (25-90%)	scăzută	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Anemie stomatocitară	stomatocite	scăzută	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Anemie acantocitară	acantocite	normală	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Fermentopatii	normocite normocrome, tendință spre macrocrite	normală	în timpul crizelor	în timpul crizelor	în timpul crizelor	negativ	negative	normală	deficit al enzimelor respective
Talasemie	eritrocite tras în țintă, hipocromie	majorată	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	modificări în lanțurile globinei	normală
Anemie drepanocitară	eritrocite în formă de seceră în proba cu metabisulfit de sodiu	-	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	modificări în lanțurile globinei	normală

continuare

Anemie autoimună	normocite normocrome, tendință spre macrocite, uneori microscro- ferocite	normală, moderat micșorată	lipsește	lipsește	lipsește	pozitiv	negative	normală	normală
Maladia Marchia- fava-Micheli	normocite hipocrome ( $\pm$ ), tendință spre macrocite	normală	perma- nență	în timpul crizelor	perma- nență	negativ	pozitive	normală	normală
Anemii prin distrucția mecanică a eritrocit- telor	normocite normocrome, semne de fragmentare a eritrocitelor	normală	perio- dică	periodică	periodică	negativ	negative	normală	normală

## CAPITOLUL II

## HEMOBLASTOZELE

Hemoblastozele sunt tumori maligne care se dezvoltă din celulele țesutului hematopoietic. Din fiecare tip de celule ale acestui țesut se dezvoltă forma respectivă de hemoblastoză, ce reflectă corelația strictă dintre clasificarea hemoblastozelor și schema hemopoiezei care prezintă o sistematizare a celulelor hematopoietice. Schimbările concepțiilor despre hemopoieză cu includerea sau excluderea în schema hemopoiezei a unor celule hematopoietice au ca urmare modificări în clasificarea hemoblastozelor.

Celulele hematopoietice sunt situate în măduva oaselor și extramedular (în ganglionii limfatici, splină, tractul gastrointestinal etc). Hemoblastozele care se dezvoltă din celulele hematopoietice ale măduvei oaselor se numesc leucemii, cele care se dezvoltă din celulele hematopoietice situate extramedular se numesc limfoame maligne. Limfoamele maligne pe măsura progresării pot include în proces și măduva oaselor, dar ea este afectată secundar.

Așadar, deosebim două grupe de hemoblastoze – leucemii și limfoame maligne. Aceste două grupe de hemoblastoze diferă prin evoluția clinică, posibilitățile de diagnosticare precoce și metodele de tratament.

Leucemiile sunt acute și cronice. Aceste denumiri nu reies din evoluția clinică a leucemiilor. Ele prezintă noțiuni morfologice. Leucemii acute se numesc leucemiile care se dezvoltă din celulele blastice. Cu alte cuvinte, substratul morfologic al leucemiilor acute îl constituie celulele blastice. Leucemiile acute nu se transformă în leucemii cronice. Leucemii cronice numim leucemiile ce se dezvoltă din celulele hematopoietice precursorare care își păstrează proprietățile sale de maturizare până la celule mature. Din cele spuse este clar, că diagnosticarea hemoblastozelor se reduce la depistarea substratului morfologic al formei respective de hemoblastoză.

**Clasificarea hemoblastozelor****Leucemii*****Leucemii acute***

- Leucemie acută limfoblastică
- Leucemie acută mieloblastică
- Leucemie acută promielocitară
- Leucemie acută mielomonoblastică
- Leucemie acută monoblastică

**Limfoame maligne**

- Maladia Hodgkin  
(limfogramulematoza)
- Limfoamele non-Hodgkin
- Histiocitozele

Leucemie acută eritroblastică  
 Leucemie acută megacarioblastică  
 Leucemie acută plasmoblastică  
 Leucemii acute bifenotipice  
 Leucemie acută nediferențiată  
***Leucemii cronice***  
 Leucemie granulocitară cronică  
 Mielofibroză idiopatică  
 Leucemie limfocitară cronică  
 Leucemie cu tricholeucocite  
 Leucemie monocitară cronică  
 Leucemie mielomonocitară cronică  
 Eritremie (Policitemie vera)  
 Eritromieloză cronică  
 Leucemie megacariocitară cronică  
 (Trombocitemie esențială)  
 Hemoblastoze paraproteinemice  
 Mielom multiplu  
 Boala Waldenstrom

Din Clasificarea prezentată se observă, că există atâtea forme de leucemii acute câte feluri de celule blastice sunt prezentate în schema hemopoiezei. Varianta nediferențiată include leucemiile acute, care se dezvoltă din celula stem, celulele precursorare limfo- și mielopoiezei determinate polipotente și din celulele precursorare unipotente. Toate celulele numai ce enumerate morfologic și citochimic nu pot fi deosebite (diferențiate) una de alta, din care cauză și leucemia acută dezvoltată din una din aceste celule se numește nediferențiată.

Ulterior clasificarea leucemiilor acute a fost detaliată în conformitate cu particularitățile morfologice ale celulelor blastice și propusă pentru folosire în anul 1976 sub denumirea de Clasificarea FAB (ea va fi expusă în compartimentul *Leucemii acute*) care este utilă și în prezent.

La prima vedere, trezește nedumerire varianta promielocitară, deoarece promielocitul nu este celulă blastică, ceea ce vine în contradicție cu noțiunea de leucemie acută. De menționat, că celulele care constituie substratul morfologic al acestei variante de leucemie acută sunt celule blastice din grupa celulelor mioide, dar sunt numite promielocitare, deoarece conțin multe granule în citoplasmă și se aseamănă morfologic cu celulele promielocitare. De aceea deseori considerăm că este vorba de așa-numita leucemie acută promielocitară.

Clasificarea hemoblastozelor modificată în conformitate cu concepțiile noi despre hemopoieză are mare importanță practică. Sistematizarea morfologică

clară a variantelor de hemoblastoze și evidențierea criteriilor de identificare a lor a contribuit la studierea și elaborarea programelor optime de tratament pentru fiecare entitate nosologică din grupa hemoblastozelor.

Hemoblastozele, conform nivelului morbidității, în majoritatea țărilor ocupă locul 6-7 în structura morbidității diferitor tumori, iar în țările scandinave ele se află pe locurile 3-5 (Suedia, Finlanda). La copii hemoblastozele constituie 50% din toate tumorile maligne întâlnite în această vârstă.

S-a stabilit, că frecvența leucemiilor și limfoamelor maligne în diferite zone geografice de pe Glob este neomogenă.

Leucemiile cel mai frecvent se întâlnesc în țările scandinave, Canada, S.U.A., Israel. În aceste țări indicii standardizați ai morbidității la bărbați variază în limitele 7,0-11,3 cazuri la 100 000 de locuitori, la femei - 5-7,0 cazuri la același număr de locuitori. Indicii medii (3-6,5) se înregistrează în majoritatea țărilor din Europa, indicii mici (mai mici de 3,0) - în țările Americii de Sud, în Asia de Est, inclusiv în Japonia.

Nivelul maximal al morbidității limfoamelor maligne constituie la populația masculină 10,6-13,7 cazuri la 100 000 de locuitori, la femei - 7,0-9,5 cazuri la același număr de locuitori (S.U.A., Canada, Australia, Israel), iar indicii minimi ai morbidității acestor hemoblastoze sunt înregistrați în India (la bărbați - 4,9, la femei - 2,5) și într-un șir de țări din America de Sud.

Conform datelor unor autori (M.П.Хохлова cu coaut., 1977), în structura morbidității hemoblastozelor leucemiile (61,5%) predomină în comparație cu limfoamele maligne (37%). În Moldova, în ultimii ani, în structura morbidității hemoblastozelor leucemiile și limfoamele maligne constituie câte 50%. Din grupa leucemiilor cel mai frecvent se întâlnește leucemia acută, după care urmează leucemia limfocitară cronică, apoi leucemia granulocitară cronică. Celelalte forme de leucemii cronice se înregistrează mai rar. În structura morbidității limfoamelor maligne predomină limfoamele non-Hodgkin.

Particularitățile de răspândire teritorială neomogenă sunt caracteristice îndeosebi pentru leucemia limfocitară cronică. De exemplu, în Țările Baltice leucemia limfocitară cronică constituie în structura morbidității hemoblastozelor 28%, pe când în țările din Asia Mijlocie - numai 4-10% (M.П.Хохлова cu coaut., 1977). Leucemia limfocitară cronică destul de frecvent se întâlnește în țările europene, Canada, S.U.A., unde ei îi revin de la 15 până la 40% din toate formele de leucemie. În același timp, leucemia limfocitară cronică foarte rar se întâlnește în țările din Asia de Est și Asia de Sud-Est. Convingătoare în acest aspect sunt datele din Japonia care după componența de vârstă a populației se apropie de țările europene. Mortalitatea de leucemie limfocitară cronică în Japonia este de 39,3 ori mai joasă decât în S.U.A. și de 91,8 mai mică decât în Suedia.



Materialele publicate în Kârgâzstan, regiunile Taşkent și Samarkand din Uzbekistan au demonstrat, că nivelul morbidității leucemiei limfocitare cronice la persoanele de naționalitate kârgâză și uzbekă este veridic mai mic decât la rușii care permanent locuiesc pe aceste teritorii. Sunt date, ce denotă, că leucemia limfocitară cronică rar se întâlnește la japonezii și chinezii care locuiesc în alte țări. De exemplu, în S.U.A., conform investigațiilor morbidității tumorilor maligne în 11 state ale țării, în anii 1973–1977 indicii maximali standardizați ai morbidității leucemiei limfocitare cronice la persoanele de rasă albă au constituit la bărbați 5,2, la femei – 2,6, pe când la chinezi (ambele sexe) – 1,0, la japonezi – 0,2 cazuri la 100 000 de locuitori. Diferența semnificativă referitor la frecvența leucemiei limfocitare cronice la diferite grupe etnice de populație este un argument al rolului factorilor genetici în dezvoltarea acestei leucemii. Despre aceasta denotă și cazurile de leucemii familiale, printre care predomină leucemia limfocitară cronică.

Deosebiri geografice în răspândirea leucemiilor acute și a leucemiei granulocitare cronice nu se evidențiază.

În anii '90 a fost constatată o stabilizare a indicilor morbidității hemoblastozelor (Осечинский И.В., 1981; Gunz F., 1983).

În Moldova indicele morbidității hemoblastozelor în ultimii 10 ani variază de la 10,0 până la 11,7 cazuri la 100 000 de locuitori. Ca și în alte țări, morbiditatea este mai înaltă la bărbați și crește cu vârsta.

**Etiologia hemoblastozelor.** În prezent este cunoscut un șir de factori, care fără îndoială provoacă dezvoltarea hemoblastozelor. Printre aceștia figurează iradierea ionizantă, virusii, unele substanțe chimice exogene. O anumită importanță în dezvoltarea hemoblastozelor au factorii genetici, insuficiența imună ereditară și dobândită.

Pot fi aduse multe argumente despre iradierea ionizantă ca factor etiologic al hemoblastozelor. După folosirea armei nucleare în Japonia, în Hiroșima și Nagasaki s-a majorat îmbolnăvirea de leucemii. În toate grupele de vârstă a crescut frecvența leucemiei acute mieloblastice, iar la persoanele de vârstă de la 2 până la 19 ani (vârsta la momentul exploziei) s-a mărit numărul de bolnavi de leucemie acută limfoblastică. Frecvența de îmbolnăvire a fost proporțională cu doza de iradiere: frecvența leucemiei acute limfoblastice printre persoanele care s-au aflat la distanța până la 1500 m de la epicentru a fost aproximativ de 45 ori mai înaltă decât la cei care s-au aflat după limitele acestei zone. Perioada latentă la copii a constituit 5–10 ani, la adulți – 10–15 ani. Peste 15–20 de ani diferența morbidității leucemiilor printre cei supuși și nesupuși iradierii în Japonia nu s-a evidențiat.

Sunt bine cunoscute cazurile de leucemie acută secundară după radioterapia maladiei Hodgkin, tumorilor solide. Radioterapia mai frecvent provoacă leucemii acute mieloblastice. Hematologii cunosc fenomenul acțiunii leucozogene a

fosforului radioactiv, a cărui utilizare în tratamentul eritremiei a condus la transformarea eritremiei în leucemie acută mieloblastică în 15–18% din cazuri, pe când la bolnavii netratați sau după folosirea chimiopreparatelor transformarea blastică s-a înregistrat numai la 1–3% din pacienți.

Hemoblastozele se dezvoltă și după acțiunea unor substanțe chimice exogene. Demult este cunoscută posibilitatea de apariție a leucemiilor la persoanele supuse acțiunii benzolului. Folosirea pe scară largă a citostaticelor în tratamentul proceselor limfoproliferative (limfoame maligne, leucemie limfocitară cronică, mielom multiplu) a fost însoțită de apariția leucemiilor acute secundare, mai frecvent a leucemiilor acute nelimfoblastice. S-a constatat, că după acțiunea iradierii ionizante predomină leucemiile acute mieloblastice, iar după folosirea chimiopreparatelor preponderent se dezvoltă leucemiile acute mielomonoblastice. Printre cele mai mutagene chimiopreparate figurează Melfalanul, Azatioprinul, Leukeranul, Metotrexatul, Ciclofosfamida. Comunicări unice se referă la mielom. Sunt descrise cazuri de leucemii acute inductate de Butadion. Un număr mare de leucemie acută mieloblastică secundară s-a înregistrat printre bolnavii de artrită reumatoidă, maladia Wegener și alte procese patologice când în calitate de tratament imunodepresiv au fost administrate preparatele citostatice.

De menționat, că leucemiile acute secundare provocate atât de iradierea ionizantă, cât și de chimiopreparate se deosebesc printr-o evoluție clinică agresivă și o eficacitate redusă la tratament; remisiunile complete sunt obținute mult mai rar decât la aceleași variante de leucemii acute primare.

În prezent s-au acumulat multe date experimentale despre originea virală a leucemiilor la animale. Au fost depistați oncogeni virali – gene după pătrunderea cărora în genomul celulei ultima începe să prolifereze. Teoria virală a leucemiilor experimentale la păsări, rozătoare a fost confirmată prin eliminarea virusului și reproducerea cu ajutorul lui a maladiei la indivizi sănătoși. Printre astfel de virusi pot fi numiți virusul Gross la șoareci și virusul Rous la găini. În anul 1962 Moloney a descoperit virusul leucemic la șoareci.

În anii '70 a fost eliminat virusul Epstein-Barr la bolnavi de limfomul Burkitt, care provoacă mononucleoza infecțioasă. În ultimii ani apar tot mai multe publicații despre depistarea virusului Epstein-Barr la pacienții cu maladia Hodgkin și limfoamele non-Hodgkin. Nu se exclude rolul acestui virus în dezvoltarea limfoamelor maligne.

În anul 1982 a fost depistat retrovirusul la un bolnav de leucemie T-celulară, care a fost numit virusul T-celular HTLV-I. Ulterior acest virus și anticorpi antivirali au fost depistați la pacienții cu leucemii, la personalul medical, la recipienții de sânge, îndeosebi după transfuzii multiple.

Teoria virală a leucemiilor trebuie prevăzută prin prisma acțiunii mutagene virale. După cum a fost menționat, oncogenii virali pătrund în ADN-ul celulei

stăpânului, apoi celula capătă o nouă informație genetică, are loc proliferarea ei fără diferențiere.

O importanță deosebită în dezvoltarea hemoblastozelor au factorii ereditari. Se vorbește despre o predispoziție ereditară. Despre rolul factorilor genetici ne conving datele privind majorarea morbidității leucemiilor acute la persoanele cu unele dereglări genetice (sindromul Down, anemia Fanconi etc.). De exemplu, persoanele cu sindromul Down, la care se depistează trisomia în perechea 21 de cromozomi, frecvența leucemiilor acute este mai mare de 18–20 ori față de populația sănătoasă (fără sindromul Down).

Altă confirmare a rolului factorului ereditar constă în dezvoltarea leucemiei la câțiva membri ai unei familii. Sub supravegherea noastră s-au aflat doi frați bolnavi de leucemie limfocitară cronică, un frate și soră bolnavi de maladia Hodgkin. S-a dovedit că dacă la unul din copiii gemeni univitelini se dezvoltă leucemie acută, atunci posibilitatea de îmbolnăvire a celuilalt este de 25%.

Se consideră, că la persoanele cu predispoziție ereditară factorii mutageni (iradierea ionizantă, substanțele chimice, virusii) mai ușor pot provoca dezvoltarea leucemiilor.

Este dovedită și importanța imunității organismului. La persoanele cu deficit imun primar sau secundar frecvența tumorilor maligne, inclusiv a hemoblastozelor, este mai înaltă decât la oamenii cu imunitatea păstrată.

Așadar, fraza tradițională "etiologia leucemiilor nu este cunoscută" nu corespunde realității. Sunt cunoscuți numeroși factori mutageni, care provoacă hemoblastozele. Este studiat mecanismul de acțiune mutagenă a acestor factori.

Analiza factorilor etiologici ai leucogenezei ne demonstrează că apariția fiecărui caz de leucemie poate fi determinată preponderent ori de factorii exogeni, ori de predispoziția endogenă sau de acțiunea concomitentă a ambelor grupe de factori.

**Patogenia hemoblastozelor.** Timp îndelungat a fost răspândită teoria metaplasiei autohtone de patogenie a hemoblastozelor, conform căreia se afectează deodată tot sistemul hemopoietic. Hemoblastozele se considerau maladii de sistem, maladii primar generalizate, ca rezultat al dereglării de diferențiere (maturație) a celulelor hemopoietice.

În ultimii 20–30 ani au fost obținute argumente convingătoare despre o concepție nouă de patogenie a hemoblastozelor. Este vorba despre teoria clonală de patogenie a acestor tumori maligne. S-a dovedit că celulele leucemice provin dintr-o singură celulă mutantă. Așadar, primar se malignizează o singură celulă hemopoietică, restul celulelor maligne sunt celulele-fiice dezvoltate din prima celulă malignizată. Toate aceste celule formează clona de celule leucemice (tumorale). Astfel, putem conchide că la pacient în sistemul hemopoietic există clona tumorală și celulele hemopoietice normale. Conform teoriei clonale de patogenie a hemoblastozelor, nu tot sistemul hemopoietic este patologic schimbat

și hemoblastozele nu sunt patologii primar generalizate, și nici nu prezintă un proces de dereglare a diferențierii celulelor hemopoietice.

Pot fi aduse un șir de argumente ale teoriei clonale de patogenie a hemoblastozelor. Un exemplu clasic în acest aspect îl prezintă mielomul multiplu, când celulele mielomice (tumorale) secretă una și aceeași proteină, care se evidențiază la electroforeză în formă de fâșie îngustă intensivă numită "gradientul M" în zona fracției gama-globulinelor. Acest gradient M exprimă o clasă de imunoglobuline, ce denotă omogenitatea celulelor tumorale în fiecare caz de mielom, care provin dintr-o singură celulă plasmatică primar malignizată. Dacă ar fi fost "bolnav" tot sistemul de celule, atunci la electroforeză s-ar fi depistat majorarea conținutului tuturor fracțiilor de imunoglobuline.

Investigațiile citogenetice efectuate de А.И.Воробьев și discipolii săi de asemenea au confirmat teoria clonală de patogenie a hemoblastozelor.

Dezvoltarea unifocală a limfoamelor maligne la fel este un argument în favoarea concepției clonale a hemoblastozelor, care are o importanță deosebită pentru hematologia clinică. Clona de celule maligne substituie locul celulelor hemopoietice normale în măduva oaselor, reducând astfel hemopoieza normală cu infiltrarea ulterioară a diferitor organe. Totodată clona bolnavă inhibă hemopoieza normală. Din aceste date putem concluziona, că manifestările clinice ale hemoblastozelor vor depinde de gradul de progresare a maladiei la momentul depistării. În al doilea rând, devine actuală depistarea precoce a hemoblastozelor, deoarece eficacitatea tratamentului ca regulă este invers proporțională masei tumorii. Pornind de la concepția clonală a hemoblastozelor, tratamentul antitumoral prevede eradicarea tuturor celulelor maligne în scopul vindecării pacientului. În acest scop au fost modificate și intensificate programele de tratament, ce au și contribuit la obținerea succeselor în tratamentul hemoblastozelor.

Deseori în cazurile de recidivă hemoblastozele devin rezistente la tratamentul precedent, ceea ce se explică prin apariția subclonelor ca rezultat al mutației și dezvoltării altor clone mutante. Tumoarea devine policlonală. Acest fenomen are denumirea de progresie tumorală. Ea dictează modificarea tratamentului.

### Leucemiile acute

Leucemii acute numim leucemiile, care se dezvoltă din celule blastice. Leucemiile acute afectează persoane de toate vârstele, dar predomină la bărbați. Cu vârsta indicele morbidității crește. În Moldova el constituie 2,4 cazuri la 100 000 de locuitori. La copii preponderent (85%) se întâlnește leucemia acută limfoblastică. La adulți predomină (85%) leucemiile acute nelimfoblastice.

**Patogenie.** În măduva oaselor primar se malignizează o celulă blastică, care proliferază formând clona de celule maligne blastice. Celulele blastice ușor se

desprind din focarul primar și se diseminează în cadrul măduvei oaselor. Treptat celulele maligne ocupă tot mai multă suprafață a măduvei oaselor substituind țesutul hemopoietic normal. Așadar, la o anumită perioadă de dezvoltare a leucemiei acute, când încă comparativ suficient este prezentată hemopoieza normală, la bolnavi simptomele clinice ale leucemiei acute nu sunt prezente. S-a dovedit, că atunci când în organismul bolnavului sunt aproximativ 1 miliard de celule leucemice, măduva oaselor este infiltrată de aceste celule cu reducerea considerabilă a hemopoiezei normale și apariția manifestărilor clinice ale leucemiei. La momentul stabilirii diagnosticului bolnavul posedă aproximativ 100 miliarde de celule leucemice.

În urma infiltrării masive a măduvei oaselor cu celule blastice se micșorează indicii normali ai hemopoiezei cu dezvoltarea anemiei, granulocitopeniei și trombocitopeniei, manifestându-se clinic prin sindromul anemic, sindromul hemoragic și sindromul de complicații infecțioase.

La un anumit grad de infiltrare a măduvei oaselor celulele blastice apar și în sângele periferic (blastemie), infiltrează ganglionii limfatici, derma, ficatul, splina, sistemul nervos central etc., formând sindromul proliferativ.

Gradul de pronunțare a acestor sindroame depinde de gradul de avansare a maladiei la momentul stabilirii diagnosticului.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale leucemiei acute sunt determinate de cele patru sindroame de bază – anemic, hemoragic, proliferativ, de intoxicație generală și complicații infecțioase.

Sindromul anemic se caracterizează prin slăbiciune generală, amețeli, dispnee la efort fizic, palpitații, paliditate.

Sindromul hemoragic, cauzat în temei de trombocitopenie, se manifestă prin peteșii, echimoze, hemoragii nazale, gingivale, metroragii, hemoragii gastrointestinale. Cele mai periculoase sunt hemoragiile cerebrale.

Sindromul de complicații infecțioase și intoxicație generală, determinat de granulocitopenie, se manifestă prin stomatită necrotică, angină, bronșită, pneumonie, paraproctită etc. Semnele clinice ale acestui sindrom depind de complicația infecțioasă dezvoltată la bolnavul dat.

Manifestările clinice ale sindromului hiperplastic sunt foarte diverse. Aproximativ la 50% din bolnavi se mărește ganglionii limfatici, la 49% – ficatul, la 30% – splina. Limfadenopatia mediastinală se observă la 8% din pacienți. Hiperplazia gingivală are loc în 5% din cazuri. Se poate afecta pielea (leucemide), ce se manifestă prin apariția formațiunilor papuloase de culoare roșie-cianotică.

Deseori, îndeosebi la copii cu varianta limfoblastică, are loc afectarea specifică a sistemului nervos central (neuroleucemia) cu simptome ce depind de zona afectată și de gradul de extindere a infiltrației specifice.

De menționat, că așa-numitul debut acut al maladiei se observă aproximativ la 50% din bolnavi. Noi dispunem de cazuri, când leucemia acută a fost depistată ocazional, pacienții fiind asimptomatici. Conform datelor lui Л.Г.Ковалева (1978), la  $\frac{1}{3}$  din pacienți s-a constatat debutul acut sub formă de angină, gripă, criză articulară reumatică. La 10% din pacienți primele simptome sunt hemoragiile profuze, o parte din bolnavi s-au adresat cu ocazia stomatitei ulcerose și gingivitei hiperplastice.

Dezvoltare latentă a maladiei s-a înregistrat la 20% din bolnavi. În aceste cazuri simptomele leucemiei acute au fost slăbiciunea generală, osalgiile, durerile în mușchi și articulații, limfadenopatia moderată, sindromul hemoragic slab pronunțat.

Durerile în oase și articulații uneori au un caracter intensiv. Bolnavii sunt îndreptați la consultație cu diagnosticul de reumatism, poliartrită nespecifică, artroză. Însă examenul radiologic depistează în diafizele oaselor tubulare schimbări specifice pentru leucemie acută (Э.З.Новикова, 1986).

La unii bolnavi leucemia acută se dezvoltă lent, semnele clinice, blastemia în sângele periferic și blastoza în măduva oaselor lipsind. Numai peste câteva luni sau câțiva ani se dezvoltă tabloul clinico-hematologic al leucemiei acute. Retrospectiv o atare dezvoltare a procesului se apreciază ca preleucemie sau sindrom mielodisplastic, în care se include și leucemia cu procent mic de celule blastice.

S-au constatat unele particularități clinice ale leucemiei acute în funcție de variantele morfologice.

Leucemia acută mieloblastică la adulți constituie 50–60% din cazuri. La mulți bolnavi evoluează cu intoxicare pronunțată (febră la 55% din bolnavi). Degrabă se dezvoltă decompensarea somatică, este pronunțat sindromul hemoragic. Ficatul și splina sunt puțin mărite, dar nu în toate cazurile. Limfadenopatia se observă rar. Faza de hipoplazie inductată de tratament este de lungă durată, deseori pe acest fundal se dezvoltă complicații infecțioase grave.

Leucemia acută mielomonoblastică se manifestă clinic analogic celei mieloblastice, dar se deosebește printr-o intoxicare și decompensație clinică și mai pronunțată. Anemia este profundă, sindromul hemoragic este grav. Se observă schimbări necrotice-ulcerose, hiperplazie gingivală, hiperplazia amigdalelor (aproximativ la 50% din bolnavi). Durata medie a vieții este de două ori mai mică decât la varianta mieloblastică.

Leucemia acută monoblastică este diagnosticată la 3–7% din pacienți cu leucemie acute. Mai frecvent decât la varianta mieloblastică se măresc ganglionii limfatici, ficatul și splina, se afectează amigdalele, gingiile, sistemul nervos central. Frecvent este afectată pielea în formă de papule de culoare roză-cianotică. În sângele periferic celule blastice nu sunt multe, iar în punctatul sternal ele

constituie 60% și mai mult. Remisiuni complete cu durata până la 12 luni sunt obținute la 60–75% din bolnavi, durata medie a vieții este joasă – 8,5 luni.

Leucemia acută promielocitară constituie 2–5% din grupa leucemiilor acute. Se caracterizează printr-o agresivitate mare a procesului, intoxicare gravă, febră și un sindrom hemoragic foarte intensiv, care deseori este cauza decesului.

Sindromul hemoragic este determinat de dezvoltarea coagulării intravasculare diseminate (CID) cauzată de activitatea tromboplastinică majorată a celulelor promielocitare blastice, suprafața și citoplasma cărora conține de 8–15 ori mai multă tromboplastină comparativ cu granulocitele mature normale. Eliminarea tromboplastinei crește în urma distrugerii celulelor leucemice sub influența citostaticelelor, ce intensifică sindromul CID în timpul chimioterapiei de inducție. Consumarea rapidă a factorilor de coagulare și a trombocitelor, care și așa sunt puține, conduc la hipocoagulare și la un sindrom hemoragic sever. Din această cauză sunt absolut necesare crioplasma și concentratul de trombocite, după indicații se folosește Heparina sau Fraxiparina. Tratamentul citostatic tradițional asigură remisiune la 50% din pacienți. Durata medie a maladiei în cazurile de remisiune completă constituie 26 de luni.

Eritroleucoza acută prezintă o variantă rar întâlnită (4–5%). Clinic se manifestă printr-un sindrom anemic persistent și pronunțat cu component hemolitic. În hemogramă se observă eritrocariocite, celulele blastice lipsesc sau constituie un procent mic (5–10%). În mielogramă eritrocariocitele ating uneori cifra de 80% și au caracter megaloblastoid. De rând cu aceste schimbări se depistează celule mieloblastice, care la etapele inițiale sunt puține, iar ulterior procentul lor crește.

Markerul citochimic al celulelor eritroide este reacția PAS pozitivă.

În unele cazuri pe tot parcursul maladiei se păstrează numai substratul din celule eritroide, în alte cazuri la o etapă oarecare se dezvoltă leucemia acută mieloblastică cu creșterea în mielogramă a procentului de celule mieloblastice. În cazul tratamentului eficient al eritroleucozei acute durata medie a vieții este de 6–8 luni, 20% din bolnavi trăiesc 1–1,5 ani.

Leucemia acută megacarioblastică se întâlnește foarte rar. În literatură sunt descrise cazuri unice. Este rezistentă la tratament.

Leucemia acută limfoblastică se întâlnește cel mai frecvent la copii. Se dezvoltă mai lent. La 50% din bolnavi se măresc ganglionii limfatici. Hepatosplenomegalia se depistează mult mai frecvent decât la alte variante de leucemie acută. Mai rar se dezvoltă stomatită, hiperplazie gingivală. În schimb, frecvent (25–30%) se include în proces sistemul nervos central. Remisiune completă se obține în 75–80% din cazuri. Durata medie a vieții variază de la 17–18 până la 37 de luni.

Leucemia acută nediferențiată se înregistrează rar (2–3%). Remisiunile sunt de o durată de 3–4 luni. Durata medie a vieții constituie 9–10 luni.

Una din manifestările clinice ale sindromului proliferativ la bolnavii de leucemie acută este neuroleucemia, care este rezultatul infiltrației cu celule blastice a membranelor cerebrale și a substanței encefalului. Cel mai frecvent neuroleucemia se dezvoltă la copiii cu varianta limfoblastică. La copiii cu această variantă de leucemie acută, la care nu s-a efectuat profilaxia neuroleucemiei, frecvența ei a fost de 65% (Курмашов В.И., Кошпель И.В., 1978).

Neuroleucemia poate fi depistată odată cu stabilirea diagnosticului de leucemie acută sau se poate dezvolta pe parcursul evoluției leucemiei. Sunt înregistrate cazuri, când manifestările clinice ale neuroleucemiei au fost primele simptome ale leucemiei acute și care au servit ca motiv de adresare la medic. Este dovedit, că celulele blastice pătrund în sistemul nervos central la etapele inițiale de dezvoltare a leucemiei acute. Medicamentele pentru tratament specific al leucemiei acute nu trec prin bariera hematoencefalică, din care cauză celulele blastice în cadrul sistemului nervos central continuă să prolifereze, găsindu-și astfel în această zonă a organismului un "rezervat farmacologic".

Tabloul clinic al neuroleucemiei depinde de caracterul afectării și de gradul de infiltrație a sistemului nervos central. Inițial se infiltrează membranele cerebrale cu apariția sindromului meningean: cefalee în creștere, amețeli, vomă, grețuri. Aceste simptome se dezvoltă comparativ lent. Pe măsura infiltrării substanței encefalice se dezvoltă simptome ce depind de localizarea afecțiunii specifice. Există forme tumorale fără infiltrarea membranelor cerebrale, ce pot fi confirmate prin tomografie computerizată, electroencefalografie.

Importantă în stabilirea diagnosticului de neuroleucemie este investigația lichidului cefalorahidian, în care cel mai veridic semn de laborator constă în depistarea celulelor blastice. Citoza trebuie să depășească 10 celule în 1  $\mu$ l cu conținut de celule blastice. S-a dovedit, că în unele cazuri citoza este prezentă din contul celulelor blastice fără semne clinice de neuroleucemie. De aceea puncția spinală cu investigarea lichidului cefalorahidian se consideră obligatorie în primele zile de stabilire a diagnosticului de leucemie acută.

Este important de cunoscut factorii care influențează prognosticul. În acest aspect sunt studiați următorii factori: vârsta, starea somatică inițială a pacientului, semnele clinice, varianta morfologică, dereglările citogenetice, imunofenotipul. Printre factorii de prognostic nefavorabil figurează vârsta mai mare de 60 de ani, numărul de leucocite la stabilirea diagnosticului mai mare de  $30,0 \cdot 10^9/l$ , nivelul înalt al lacticodehidrogenazei ( $> 1000$  U). Sunt considerate nefavorabile variantele monoblastică, eritroblastică, megacarioblastică. Lipsa eficacității după două cure de tratament standard de asemenea este un semn de prognostic nefavorabil.

Un factor semnificativ prognostic este vârsta pacienților. Supraviețuirea bolnavilor de vârstă de la 2 până la 6 ani este de  $1\frac{1}{2}$  ori mai înaltă decât la copiii de vârstă mai mică de 2 ani și mai mare de 6 ani. Foarte nefavorabil este pro-



gnosticul la copiii de vârstă până la un an. La copiii de la 10 până la 20 de ani prognosticul este mai nefavorabil comparativ cu prognosticul la copiii până la vârsta de 10 ani, însă el este cu mult mai înalt decât la persoanele mai în vârstă de 20 de ani și îndeosebi mai înalt decât la bolnavii de vârstă peste 55–60 de ani. Obținerea remisiunii în timp scurt (în primele 4 săptămâni de tratament de inducere) este un factor prognostic pozitiv. Rezultatele la distanță la acești pacienți sunt mai înalte.

**Investigații de laborator.** Schimbări caracteristice se depistează în analiza sângelui periferic și în măduva oaselor. În analiza sângelui se observă anemie și trombocitopenie de diferit grad. Anemia este normocitară, normocromă de origine metaplastică. Trombocitopenia de asemenea este de origine metaplastică. Numărul de leucocite variază în limite mari: de la  $0,1 \cdot 10^9/l$  până la  $100,0 \cdot 10^9/l$  și mai mult. Predomină cazurile cu numărul de leucocite normal sau scăzut (38%), sau puțin majorat (44%). Numai la 18% din pacienți numărul de leucocite depășește  $50,0 \cdot 10^9/l$ .

În hemogramă se depistează celule blastice, procentul cărora variază de la caz la caz și corelează de obicei cu gradul de avansare a maladiei. Conform datelor noastre, hiatus leukemicus se observă rar și poate fi în cazurile de blastemie pronunțată. Dar chiar și în aceste cazuri se observă elemente celulare granulocitare de tip mielocite și metamielocite. Noi considerăm că acest semn hematologic nu este important în plan de diagnostic, deoarece diagnosticul unei tumori se bazează pe depistarea substratului morfologic al ei. În acest sens, prezența și predominarea celulelor blastice ne permite să stabilim diagnosticul de leucemie acută.

La 20% din bolnavi în sângele periferic se observă pancitopenie cu limfocitoză fără celule blastice sau cu un procent mic de celule blastice. În aceste situații este necesară puncția sternală, în care poate fi un procent mare de celule blastice. Până nu demult pentru a stabili diagnosticul de leucemie acută celulele blastice în mielogramă trebuia să depășească 30%.

În cazurile când în măduva oaselor celulele blastice constituiau mai puțin de 30%, iar în sângele periferic mai mult de 30%, de asemenea diagnosticul de leucemie acută se considera confirmat. În prezent acest prag procentual al celulelor blastice în conformitate cu recomandările O.M.S. din anul 1999 este micșorat până la 20%.

Dacă în punctatul măduvei oaselor și în sângele periferic celulele blastice constituie mai puțin de 20% se stabilește diagnosticul de leucemie acută cu procent mic de celule blastice ("anemie refractară cu surplus de celule blastice" – clasificarea FAB). Dacă punctatul sternal este neinformativ sau nu se absoarbe se efectuează trepanobiopsia, la care în caz de leucemie acută se depistează infiltrația difuză sau focare mari de celule blastice.

O investigație obligatorie, care se efectuează în primele zile, este examinarea lichidului cefalorahidian pentru depistarea neuroleucemiei.

Examenele citochimice pe larg folosite în identificarea variantelor leucemiei acute vor fi expuse ulterior.

**Diagnostic pozitiv.** Prezența celor patru sindroame clinice principale (anemic, hemoragic, proliferativ, de intoxicare generală și complicații infecțioase) ne permit să suspectăm diagnosticul de leucemie acută. Mare importanță în diagnosticul prezumptiv are asocierea sindromului hemoragic și celui proliferativ.

Diagnosticul definitiv de leucemie acută se stabilește pe baza depistării celulelor blastice în sângele periferic și în măduva oaselor, unde ele trebuie să depășească 20%. Așadar, diagnosticul de leucemie acută este morfologic și se reduce la depistarea substratului morfologic al acestui proces format din celule blastice.

Diagnosticul pozitiv prevede nu numai confirmarea prezenței leucemiei acute, dar și identificarea variantei morfologice, ce are importanță în selectarea programei respective de tratament. În acest scop nu este suficientă numai studierea morfologică a celulelor blastice, care într-o anumită măsură amintesc celulele din care au provenit celulele leucemice, dar deseori fiind maligne ele se modifică foarte mult, încât nu permit de a le aprecia cu precizie proveniența. De aceea în fiecare caz de leucemie acută se folosesc un șir de reacții citochimice, ce permit de a identifica varianta morfologică a acestei maladii.

Cel mai frecvent sunt folosite patru reacții citochimice: la peroxidază, la lipide (reacția cu sudan negru), la glicogen (reacția PAS) și la esterază nespecifică.

Pentru varianta limfoblastică este caracteristică reacția PAS pozitivă, glicogenul se depistează în citoplasma celulelor limfoblastice în formă de granule. Celelalte trei reacții sunt negative.

Varianta mieloblastică se caracterizează prin două reacții pozitive – la lipide și peroxidază. Reacția la glicogen este negativă sau se poate manifesta printr-un fon roz difuz al citoplasmei, însă fără granule.

Varianta monoblastică se caracterizează prin reacția pozitivă la esteraza nespecifică inhibată de fluorura de sodiu. Celelalte trei reacții sunt negative.

Varianta mielomonoblastică: o parte din celulele blastice conțin lipide și peroxidază, altele – esterază nespecifică. Reacția PAS vopsește citoplasma într-un fond slab roz difuz.

Pentru varianta promielocitară sunt caracteristice aceleași reacții pozitive ca și la varianta mieloblastică.

Există leucemie acută promielocitară tipică ( $M_3$ ) care constituie 75–85%. În 15–25% din cazuri se întâlnește varianta  $M_{3v}$ , când la microscopia obișnuită nu

se observă granule. În varianta  $M_1$  numărul de leucocite este mai mic de  $5,0 \cdot 10^9/l$ , în cazurile de  $M_3v$  se constată leucocitoză înaltă.

Eritroleucemia în majoritatea cazurilor poate fi identificată morfologic. În eritrocariocite este pozitivă reacția PAS în formă de granule.

În cazurile când toate cele patru reacții citochimice sunt negative, stabilim varianta nediferențiată a leucemiei acute.

După confirmarea citochimică a variantei de leucemie acută celulele blastice se studiază din nou morfologic pentru a numi leucemia în conformitate cu Clasificarea FAB (Franceză-Americană-Britanică), care include 2 grupe mari de leucemii (limfoblastice și nelimfoblastice) și sindroamele mielodisplastice.

Mai jos expunem Clasificarea FAB a leucemiilor acute, elaborată în anul 1976 și propusă în varianta finală în anul 1980.

## Clasificarea FAB a leucemiilor acute

### *Leucemiile acute limfoblastice*

Varianta limfoblastică  $L_1$  – celulele limfoblastice sunt mici, citoplasma – redusă, cromatina – omogenă, nucleolele sunt mici și nu în toate celulele.

Varianta limfoblastică  $L_2$  – celulele sunt de diverse dimensiuni, cu predominarea celulelor mari, cromatina – neomogenă, nucleole – una sau câteva mari, citoplasma – pronunțată, în unele cazuri bazofilă.

Varianta limfoblastică  $L_3$  – celulele sunt mari, citoplasma – pronunțată și bazofilia cu vacuolizație, se observă un nucleol mare.

Varianta limfoblastică  $L_1$  din punctul de vedere al prognosticului este cea mai favorabilă,  $L_2$  – mai puțin favorabilă și  $L_3$  – nefavorabilă.

### *Leucemiile acute nelimfoblastice*

- |  |   |
|--|---|
| Leucemie acută mieloblastică $M_1$<br><i>fără maturație</i>        | – predomină celulele mieloblastice, promielocitele sunt mai puține de 3%. |
| Leucemie acută mieloblastică $M_2$<br><i>cu semne de maturație</i> | – celulele mieloblastice, promielocite >3%.                               |
| Leucemie acută promielocitară $M_3$                                | – celule blastice de tip promielocitar cu granulații în citoplasmă >30%.  |
| Leucemie acută mielomonoblastică $M_4$                             | – celule mieloblastice $\geq 20\%$ și monoblastice $\geq 20\%$ .          |
| Leucemie acută monoblastică $M_{5a}$                               | – celule blastice fără maturație, promonocite/monocite < 3%.              |
| Leucemie acută monoblastică $M_{5b}$                               | – celule blastice cu semne de maturație, promonocite/monocite > 3%.       |

Eritroleucemie	$M_6$	eritrocariocite > 30% și > 10% eritroblaști cu multe anomalii.
Leucemie acută megacarioblastică	$M_7$	predomină megacarioblaști și micromegacariocite, se poate asocia cu mielofibroza acută.
Leucemie acută nediferențiată	$M_0$	se identifică pe baza criteriilor citochimice. Toate reacțiile nominalizate sunt negative.

În diagnosticul definitiv în afară de varianta morfologică se reflectă perioada maladiei (primul atac, remisiune completă, remisiune parțială, recidivă, a câta recidivă, localizarea recidivei (medulară, extramedulară).

În ultima clasificare a leucemiilor acute propusă de O.M.S. (1990) variantele leucemiilor acute practic sunt aceleași ca și în Clasificarea FAB, cu deosebirea de includere în denumirea variantelor leucemiilor acute ale anomaliilor citogenetice, deoarece multe din aceste dereglări cromozomiale au importanță prognostică și vor fi luate în considerare în elaborarea programului diferențiat de tratament. Modificările cromozomiale mai frecvent întâlnite în diverse variante ale leucemiilor acute sunt reflectate în *tabelul 15*.

Tabelul 15

#### Anomaliile cromozomiale în variantele morfologice ale leucemiilor acute

Varianta FAB	Anomaliile cromozomiale
$M_1 - M_2$	t(16;21)(p11;q22); t(9;22)(q34;q11); t(1;7)(p10;q10)
$M_2$	t(7;11)(p13;q13); t(8;21)(q22;q22)
$M_3$	t(15;17)(q22;q11)
$M_4$	t(1;3)(p36;q31)
$M_4$ EO	inv(16)(p13;q22) sau t(16;16)(p13;q22)
$M_5$	t(8;16)(p11;p13); t(9;11)(p21-p22;q23)
$M_4 - M_5$	t(11;v)(q23;v)
$M_7$	t(1;22)(p13;q13)
$L_1 - L_2$	t(9;22)(q34;q11)
	t(1;19)(q23;p13)
	t(12;21)(p12;q22)
	cu restructurări 11q23

În stabilirea diagnosticului de leucemie acută și identificarea variantelor ei se folosesc și metode imunologice.

Pe suprafața celulelor hemopoietice se află mulți antigeni numiți clustere de diferențiere (CD), care în majoritatea cazurilor prezintă glicoproteine membranale. Acești antigeni pot fi depistați folosind anticorpi monoclonali. Pentru diferite linii de celule hemopoietice și stadii de diferențiere (maturație) ale ce-

lulelor sunt caracteristici anumiți antigeni. Astfel, se creează posibilități de a determina imunofenotipul atât al celulelor hemopoietice normale, cât și al celor neoplazice întâlnite în hemoblastoze. Referitor la leucemiile acute prin utilizarea anticorpilor monoclonali se confirmă diagnosticul în cazurile când metoda citomorfologică este insuficientă, se depistează variantele bifenotipice și biliniare, se formează grupe prognostice.

Pe suprafața celulelor limfoide se determină următorii antigeni: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD56, CD57. Pentru celulele mieoide sunt caracteristici antigenii: CD11, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR.

În conformitate cu exprimarea grupelor de antigeni din cei enumerați se diferențiază subtipurile de leucemii acute care sunt luate în considerare la elaborarea programelor de tratament și la determinarea prognosticului.

Sunt stabiliți antigenii (markeri imunologici) caracteristici pentru leucemiile acute nelimfoblastice (tabelul 16) și cele limfoblastice, care se folosesc în stabilirea diagnosticului.

De menționat, că determinarea markerilor imunologici nu au semnificație de sine stătătoare în stabilirea diagnosticului de leucemie acută și a variantelor ei. Astfel de apreciere se referă și la importanța anomaliilor cromozomiale. Diagnosticul definitiv de leucemie acută cu identificarea variantelor leucemiei acute trebuie stabilit prin studierea complexă a celulelor neoplazice cu utilizarea metodelor citomorfologice, citochimice, citogenetice și imunologice.

Tabelul 16

#### Markerii imunologici caracteristici pentru diferite variante ale leucemiilor acute nelimfoblastice

Varianta leucemiei acute	CD11	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	HLA DR	CD41	CD42b
M 0	-	+	-	-	+	+	-	-	-
M 1	-	+	-	-	+	+	+	-	-
M 2	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M 3	+	+	-	+/-	+	-	-	-	-
M 4	+	+	+	+	+	-	+	-	-
M 5	+/-	+	+	+	+	-	+	-	-
M 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M 7	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Celulele din leucemia B-limfoblastică exprimă antigenii CD10, CD19, iar celulele T-limfoblastice exprimă antigenii CD1, CD3, CD4, CD7, CD8.

**Diagnostic diferențial.** Leucemiile acute, care evoluează cu panhemocitopenie și absența celulelor blastice în hemogramă, necesită diagnostic diferențial cu anemiile aplastice, metastaze ale cancerului în măduva oaselor. Diagnosticul diferențial în aceste cazuri se bazează pe semnele clinice și rezultatele examinării măduvei oaselor prin puncția sternală și trepanobiopsie.

În unele cazuri leucemia acută limfoblastică și monoblastică trebuie diferențiate de mononucleoza infecțioasă, la care niciodată nu se depistează celulele clasice blastice. În afară de aceasta la pacienții cu mononucleoză infecțioasă sunt păstrate trombocitele și de obicei lipsește sindromul anemic.

Se creează situații, când pacienții cu leucemie granulocitară cronică sunt depistați în perioada de criză blastică, ce pune problema de diagnostic diferențial cu leucemia acută. Dimensiunile mari ale splinei și examinarea la cromozomul Ph permite de a stabili perioada de criză blastică a leucemiei granulocitare cronice.

De menționat, că reacții leucemoide cu prezența celulelor blastice nu există.

În situațiile când celulele blastice în măduva oaselor nu depășesc 20%, nu se stabilește diagnosticul de leucemie acută și în nici un caz nu se permite de a administra tratament citostatic. Se recomandă supravegherea pacienților în dinamică cu examinarea repetată a sângelui periferic, punctatului sternal și a trepanobiopsiei.

**Tratament.** În prezent tratamentul leucemiilor acute se efectuează după anumite programe elaborate în corespundere cu varianta morfologică a leucemiilor acute (tabelul 17).

Tratamentul leucemiei acute, indiferent de varianta morfologică, include următoarele etape: inducerea remisiunii, consolidarea remisiunii, profilaxia neuroleucemiei, tratamentul de menținere în perioada de remisiune.

Prima etapă de tratament – inducerea remisiunii constă în administrarea chimioterapiei intensive, care include câteva citostatice (polichimioterapie). Intensificarea tratamentului urmează din teoria clonală a hemoblastozelor și are drept scop eradicarea clonei de celule leucemice. Problemele de polichimioterapie includ preparate cu diferit mecanism de acțiune asupra celulelor neoplazice, luând în considerare fazele cineticii celulare în care acționează citostaticele. La momentul administrării chimiopreparatelor celulele leucemice se află în diferite faze ale cineticii celulare. Folosind medicamente cu un mecanism de acțiune diferit, mai multe celule nimeresc “în țintă” și sunt distruse. În al doilea rând, la alcătuirea programelor de tratament se iau în considerare efectele adverse ale chimiopreparatelor. În program nu se includ preparate cu aceleași efecte adverse pentru a preveni efectul de sumare a toxicității.

Tabelul 17

## Programe de chimioterapie a leucemiilor acute

Programa, durata ciclului	Medicamentul	Doza, metoda de administrare	Zilele ciclului
1	2	3	4
<b>Programe de terapie preponderent pentru leucemiile acute limfoblastice</b>			
VAMP 10 zile	Vincristin Ametopterin	1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos 20 mg/m <sup>2</sup> intramuscular/ intravenos	1, 8 1, 5, 9
	6-mercaptopurin Prednisolon	60 mg/m <sup>2</sup> per os 40 mg/m <sup>2</sup> per os	zilnic zilnic
CAMP 10 zile	Ciclofosfamidă Ametopterin	200 mg/m <sup>2</sup> intravenos 20 mg/m <sup>2</sup> intramuscular/ intravenos	peste o zi 1, 5, 9
	6-mercaptopurin Prednisolon	60 mg/m <sup>2</sup> per os 40 mg/m <sup>2</sup> per os	zilnic zilnic
CVAMP 10 zile	Ciclofosfamidă Vincristin Ametopterin	200 mg/m <sup>2</sup> intravenos 1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos 20 mg/m <sup>2</sup> intramuscular/ intravenos	2,4,6,8,10 1, 8 1, 5, 9
	6-mercaptopurin Prednisolon	60 mg/m <sup>2</sup> per os 40 mg/m <sup>2</sup> per os	zilnic zilnic
L-asparaginază 6-mercaptopu- rin Prednisolon 14zile	L-asparaginază	15 000–25 000 UI/m <sup>2</sup> intravenos	1–14
	6-mercaptopurin Prednisolon	60 mg/m <sup>2</sup> per os 60 mg/m <sup>2</sup> per os	1–14 1–14
L-asparaginaza Vincristin Prednisolon 14zile	L-asparaginaza	15 000–25 000 UI/m <sup>2</sup> intravenos	1 – 14
	Vincristin Prednisolon	1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos 60 mg/m <sup>2</sup> per os	1, 7, 14 1 – 14
<b>Programe de terapie preponderent pentru leucemiile acute nelimfoblastice</b>			
AVAMP 10 zile	Alexan (Citozar) Vincristin	30 mg/m <sup>2</sup> intravenos 1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos	1, 8 3,10
	Ametopterin 6-mercaptopurin Prednisolon	20 mg/m <sup>2</sup> intramuscular/ intravenos 60 mg/m <sup>2</sup> per os 40 mg/m <sup>2</sup> per os	2, 5, 9 zilnic zilnic

continuare

Rubomicină Prednisolon 5 zile	Rubomicină Prednisolon	1 mg/kg/zi intravenos 60 mg/zi per os	1-5 1-5
OAP 10 zile	Oncovin (Vin- cristin) Alexan (Citozar) Prednisolon	1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos 100 mg/m <sup>2</sup> intravenos 100 mg/m <sup>2</sup> per os	1 1-10 1-5
COAP 4 zile	Ciclofosfamidă Oncovin (Vin- cristin) Alexan (Citozar) Prednisolon	50 mg/m <sup>2</sup> intravenos fiecare 8 ore 1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos 50 mg/m <sup>2</sup> intravenos fiecare 8 ore 60 mg/m <sup>2</sup> per os	1-4 1 1-4 1-4
POMP 5 zile	Purinetol Oncovin (Vin- cristin) Metotrexat Prednisolon	500 mg/m <sup>2</sup> intravenos 1,4 mg/m <sup>2</sup> intravenos 7,5 mg/m <sup>2</sup> intravenos 200 mg/m <sup>2</sup> intravenos	1-5 1 1-5 1-5
"7+3" 7 zile	Citozar Rubomicină	100 mg/m <sup>2</sup> intravenos de 2 ori/zi 45 mg/m <sup>2</sup> intravenos	1-7 1-3
"5+2" 5 zile	Citozar Rubomicină	100 mg/m <sup>2</sup> intravenos de 2 ori/zi 45 mg/m <sup>2</sup> intravenos	1-5 1-2
Citozar Tioguanin 5 zile	Citozar Tioguanin	100 mg/m <sup>2</sup> intravenos fiecare 12 ore 100 mg/m <sup>2</sup> fiecare 12 ore per os	1-5 1-5

Există pacienți cu patologii concomitente sau de vârstă înaintată, care nu rezistă la programe intensive de polichimioterapie. În aceste cazuri se folosește monochimioterapia. Ultima se administrează și bolnavilor, care n-au reacționat pozitiv la câteva din schemele de polichimioterapie. Monochimioterapia și tratamentul transfuzional de substituție pot prelungi viața acestor pacienți.

Eficacitatea tratamentului de inducere a remisiunii se apreciază în felul următor: remisiune clinico-hematologică completă, remisiune clinico-hematologică parțială, ameliorare clinico-hematologică, absența eficacității.

Noțiunea de remisiune clinico-hematologică completă include dispariția sindromului proliferativ, normalizarea hemogramei, normalizarea mielogramei (celulele blastice nu depășesc 5%, iar celulele limfoide constituie mai puțin de 30%). Remisiune incompletă (parțială) înseamnă dispariția sindromului proli-



ferativ, normalizarea hemogramei, prezența celulelor blastice în mielogramă nu mai mult de 20%. Ameliorare clinico-hematologică constatăm în cazurile, când este o ameliorare clinică considerabilă, conținutul hemoglobinei depășește 90 g/l, granulocitele mature constituie  $\geq 2,0 \cdot 10^9/l$ , numărul de trombocite  $\geq 50,0 \cdot 10^9/l$ , dinamica pozitivă în mielogramă lipsește. Despre lipsa eficacității vorbim atunci când sunt semne de progresare a maladiei atât clinic, cât și hematologic.

A doua etapă de tratament – consolidarea remisiunii – se efectuează în cazurile de obținere a remisiunii complete. Scopul tratamentului de consolidare constă în eradicarea mai completă a celulelor blastice. Pentru terapia de consolidare se folosesc scheme intensive de polichimioterapie, care se deosebesc de schemele de inducere. E posibilă însă și repetarea terapiei folosită în inducerea remisiunii.

Etapă a treia prevede profilaxia de bază a neuroleucemiei. Această etapă se realizează la copiii cu toate variantele de leucemie acută, la adulții cu variantele limfoblastică, mielomonoblastică, monoblastică, mieloblastică cu numărul inițial de leucocite mai mare de  $30,0 \cdot 10^9/l$  și în cazurile de leucemie acută promielocitară cu folosirea ATRA în tratamentul complex.

În perioada de inducere a remisiunii se efectuează prima puncție lombară de diagnostic, ulterior în scop de profilaxie a neuroleucemiei se administrează intratecal Citozar, Metotrexat, Dexametason sau Prednisolon. În cazurile de folosire în tratamentul de inducere și consolidare a remisiunii a dozelor mari de Metotrexat ( $5 \text{ g/m}^2$ ) sau Citozar ( $3 \text{ g/m}^2$ ), care asigură concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian, profilaxia neuroleucemiei cu administrarea intratecală a chimioterapelor (vezi *mai sus*) nu este necesară.

La etapa actuală majoritatea hematologilor s-au decis de profilaxia neuroleucemiei prin iradierea craniană, deoarece au apărut cazuri de dezvoltare a tumorilor neurogene incurabile. Această metodă de profilaxie a neuroleucemiei se utilizează la pacienții care nu suportă administrarea intratecală a chimioterapelor.

În cazurile de dezvoltare a neuroleucemiei, cele trei preparate (Metotrexat, Citarabin, Dexametason) se introduc intratecal peste ficcare 2–3 zile până la normalizarea citozei. După normalizarea citozei și dispariția celulelor blastice în lichidul cefalorahidian se mai efectuează trei administrări intratecale de Metotrexat, Citarabin și Dexametason. Dacă neuroleucemia a fost diagnosticată în faza desfășurată a bolii tratamentul ei se efectuează concomitent cu tratamentul general al leucemiei fără administrarea intratecală sau per os a Metotrexatului.

În cazurile de tratament medicamentos fără eficacitate al neuroleucemiei, se recomandă radioterapie craniană în doză de 24 Gy. Această metodă este indicată și pacienților cu infiltrație de caracter tumoral al sistemului nervos central. De

menționat, că la pacienții cu recidivă a leucemiei limfoblastice acute profilaxia neuroleucemiei este din nou obligatorie.

Etapa a patra – tratamentul de menținere în perioada de remisiune. Tratamentul activ în faza de remisiune are ca scop reducerea maximală a cantității de celule blastice cu perspectiva de vindecare a pacientului.

Dacă remisiunea nu este obținută timp de 2 luni de tratament se constată forma de leucemie acută primar rezistentă. Recidivele apărute în primele 12 luni de la momentul constatării primei remisiuni la fel sunt un argument pentru a considera leucemia acută primar rezistentă la tratament.

Recidiva leucemiei acute se stabilește la depistarea celulelor blastice în măduva oaselor mai mult de 5%. În cazurile când celulele blastice sunt mai mult de 5%, dar nu depășesc 10% și analiza sângelui periferic este în limite normale, nu se constată recidivă. Se recomandă de a repeta puncția măduvei oaselor peste 2 săptămâni. Dacă în acest caz celule blastice vor fi mai mult de 5%, se fixează recidiva medulară a leucemiei acute. Există și recidivă extramedulară (neuroleucemia, afectarea testiculelor, mărirea în dimensiuni a splinei etc.).

Recidivele apărute în primele 12 luni de la obținerea remisiunii se numesc recidive precoce, iar cele dezvoltate peste 12 luni sunt numite recidive tardive.

Etapile de tratament tocmai expuse reflectă principiile generale ale terapiei leucemiei acute și sunt comune pentru toate variantele acestei maladii. Însă complexul de măsuri curative, programele de polichimioterapie au particularități în funcție de varianta morfologică a leucemiei acute.

Succesele tratamentului leucemiilor acute limfoblastice sunt determinate de intensificarea chimioterapiei. Programele de tratament al acestei leucemii prezintă modificări ale unor etape de tratament la baza căruia se află protocolul 04/89 BMFT (D.Hoelzer).

Protocolul 04/89 BMFT (Berlin-Frankfurt-Münster) pentru grupa de risc standard (LAL – common, vârsta 15–35 ani, leucocite mai puține de  $30,0 \cdot 10^9/l$ , remisiune la a 4-a săptămână, vârsta 51–65 de ani).

*Inducerea, faza I (prima – a 4-a săptămână de tratament)*

Metotrexat intratecal 15 mg în prima zi

Daunorubicină  $45 \text{ mg/m}^2$ , i.v., în zilele 1, 8, 15, 22

Vincristin 2 mg, i.v., în zilele 1, 8, 15, 22

Prednisolon  $60 \text{ mg/m}^2$ , per os, în zilele 1–28 (micșorarea dozei de la săptămâna a 5-a)

L-asparaginază  $5000 \text{ UI/m}^2$ , i.v., în zilele 15–28

*Inducerea, faza II (săptămânile 5–8 de tratament)*

Ciclofosfan  $650 \text{ mg/m}^2$ , i.v., în zilele 1, 15, 28

Citarabin 75 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 3–6, 10–13, 17–20, 24–27

6-mercaptopurin 60 mg/m<sup>2</sup> per os, în zilele 1–28

Intratecal: Metotrexat 15 mg + Citarabin 40 mg + Dexametason 4 mg în zilele 1, 8, 15, 22

Iradieră craniană 24 Gy, în zilele 1–22

*Consolidarea precoce (săptămânile 13, 17)*

Intratecal: Metotrexat 15 mg + Citarabin 40 mg + Dexametason 4 mg în prima zi a fiecărei săptămâni din cele indicate

Citarabin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v., în zilele 1–5 ale săptămânilor indicate

Tenipozid 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., în zilele 1–5 ale săptămânilor indicate

*Reinducerea (săptămânile 21–26)*

Intratecal: Metotrexat 15 mg + Citarabin 40 mg + Dexametason 4 mg în prima și a 28-a zi

Doxorubicină 25 mg/m<sup>2</sup> i.v., în zilele 1, 8, 15, 22

Vincristin 2 mg, i.v., în zilele 1, 8, 15, 22

Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>, per os, în zilele 1–28 (micșorarea dozei de la săptămâna a 5-a)

Ciclofosfan 650 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în ziua a 28-a

Citarabin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v., în zilele 30–33, 37–42

6-Tioguanin 60 mg/m<sup>2</sup> per os, în zilele 28–42

*Consolidarea tardivă (săptămânile 31, 35)*

Intratecal: Metotrexat 15 mg + Citarabin 40 mg + Dexametason 4 mg în prima zi a săptămânilor indicate

Citarabin 75 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 1–5 ale săptămânilor indicate

Tenipozid 60 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 1–5 ale săptămânilor indicate

*Tratamentul de menținere (până la 142 de săptămâni de la stabilirea diagnosticului)*

6-mercaptopurin 60 mg/m<sup>2</sup>, per os, zilnic

Metotrexat 20 mg/m<sup>2</sup>, per os sau i.v. o dată în săptămână

Intratecal: Metotrexat 15 mg + Citarabin 40 mg + Dexametason 4 mg o dată în 2 luni în total de 12 ori

**ALL – BFM 90 cu unele modificări: Protocolul I***Faza 1*

Metotrexat intratecal în zilele 1, 15 și 29 în doza corespunzătoare vârstei  
Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>, per os, în zilele 1–28 cu micșorarea dozei în jumătate la fiecare 3 zile

Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 8, 15, 22 și 29

Daunorubicina (Doxorubicina) 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 8, 15, 22 și 29

L-asparaginaza 10 000 UI/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 și 33

*Faza 2*

Ciclofosfan 1 000 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 36 și 64

6-mercaptapurin 60 mg/m<sup>2</sup>, per os în zilele 36–63 (în total 28 de zile)

Citarabin 75 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 4 blocuri câte 4 zile: în zilele 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55 și 59, 60, 61, 62

Metotrexat intratecal în zilele 45 și 59

**ALL – BFM 90. Protocolul M**

Se începe peste 2 săptămâni după finalizarea Protocolului I și se prelungește 8 săptămâni

6-mercaptapurin 25 mg/m<sup>2</sup>, per os în zilele 1–56 (8 săptămâni)

Metotrexat doza medie-înaltă 1 g/m<sup>2</sup>, i.v. în zilele 8, 22, 36 și 50

CFR (Cytovorom-Factor Rescue) i.v. (p.o.), peste 48 de ore și 54 de ore de la începutul infuziei Metotrexatului, în doză de 15 mg/m<sup>2</sup>

Metotrexat intratecal peste 1–2 ore de la începutul infuziei Metotrexatului, în doza corespunzătoare vârstei în zilele 8, 22, 36 și 50

**ALL – BFM 90. Protocolul II**

Se începe peste 2 săptămâni după finalizarea Protocolului M

*Faza 1*

Dexametason 10 mg/m<sup>2</sup> p.o., i.v., i.m., trei prize în zilele 1–21 cu micșorarea dozei în jumătate la fiecare 3 zile

Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 8, 15, 22 și 29

Adriamicină 30 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 8, 15, 22 și 29

L-asparaginaza 10 000 UI/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 8, 11, 15 și 18

## Faza 2

Ciclofosfan 1 000 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în ziua 36

6-Tioguanin 60 mg/m<sup>2</sup>, per os, în zilele 36–49 (în total 14 zile)

Citarabin 75 mg/m<sup>2</sup>, i.v., în zilele 38, 39, 40, 41 și 45, 46, 47, 48

Metotrexat intratecal în doza corespunzătoare vârstei în zilele 38 și 45

### *Tratamentul de menținere*

Se începe peste 2 săptămâni după finalizarea Protocolului II. Are durata de 24 luni de la începutul Protocolului I

6-mercaptopurin 50 mg/m<sup>2</sup>, per os zilnic

Metotrexat 20 mg/m<sup>2</sup>, p.o. o dată în săptămână

Acest protocol prezintă unele modificări ale protocolului ALL-BFM 90, fiind acomodat pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu leucemie acută limfoblastică. În conformitate cu factorii de risc de prognostic nefavorabil se formează 3 grupe de pacienți: cu risc minimal, mediu și risc înalt.

Grupa de risc minimal include pacienții cu FR (factor de risc) < 0,8, celule leucemice în sângele periferic la a 8-a zi de tratament cu Prednisolon < 1 000/mm<sup>3</sup>, absența afectării inițiale a sistemului nervos central, absența tumorii mediastinale și obținerea remisiunii la ziua a 33-a de la începutul tratamentului. Grupa de risc mediu se caracterizează prin FR ≥ 0,8, celule leucemice la a 8-a zi de tratament cu Prednisolon < 1 000/mm<sup>3</sup>, remisiune completă la ziua 33-a de tratament, dar cu tumoare mediastinală în mediastin și (sau) neuroleucemie inițială. În cazurile de risc înalt celulele leucemice la ziua a 8-a de tratament cu Prednisolon sunt ≥ 1 000/mm<sup>3</sup>, remisiunea completă nu este obținută la ziua a 33-a de la începutul tratamentului.

Tratamentul pacienților cu risc minimal se efectuează în strictă conformitate cu acest protocol fără iradiere craniană în scopul profilaxiei neuroleucemiei. În grupele de pacienți cu risc mediu și înalt profilaxia neuroleucemiei se efectuează și cu iradierea craniană în doză de 12 Gy cu excepția copiilor de vârstă până la un an. Iradierea craniană se începe în ziua a 40-a a Protocolului II. Dacă neuroleucemia se depistează inițial, atunci în prima fază a Protocolului I se adaugă încă două administrări de medicamente intratecal – în zilele a 8-a și a 22-a și începând cu a doua puncție intratecal se introduc 3 preparate: Metotrexat, Citarabin și Prednisolon. Pacienții cu neuroleucemie inițială primesc și radioterapie craniană cu excepția copiilor de vârstă până la un an. Doza de iradiere la copii de la 1 an până la 2 ani este de 18 Gy, iar la pacienții mai în vârstă de 2 ani – 24 Gy. Dacă remisiunea completă nu este obținută după faza a 2-a a Protocolului I, pacientul este considerat că nu răspunde la tratament.

Deja a fost menționat că recidivele care apar la bolnavii de leucemie acută limfoblastică în primele 12 luni după obținerea remisiunii complete sunt interpretate ca recidive precoce, cele care se dezvoltă mai târziu se numesc tardive.

Tratamentul recidivelor precoce are o eficacitate joasă. Aceste recidive necesită tratament intensiv și la dezvoltarea lor se discută problema de transplant medular. Recidivele tardive se tratează mai bine. În caz de astfel de recidive tratamentul de obicei se efectuează conform programei după care s-a obținut prima remisiune. Recidivele extramedulare trebuie supuse nu numai tratamentului local (radioterapeutic, chirurgical), dar și tratamentului sistemic chimioterapeutic. Transplantarea măduvei oaselor la bolnavii de leucemie acută limfoblastică se recomandă de a fi efectuată în a doua remisiune sau în prima remisiune dacă pacientul este din grupa de risc cu semne de prognostic nefavorabil.

Tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice se realizează prin folosirea altor programe de polichimioterapie. În inducerea remisiunii una din cele mai reușite combinații de chimiopreparate este schema "7+3", care include administrarea Citozarului câte 100 mg/m<sup>2</sup> de 2 ori pe zi intravenos sau subcutan timp de 7 zile și a rubomicinei în doza de 45 mg/m<sup>2</sup> intravenos o dată pe zi în primele 3 zile. În loc de rubomicină poate fi utilizată Adriablastina (Doxorubicina) în aceeași doză. Pe larg este utilizată schema "5+2", care include aceleași preparate ca și schema "7+3" cu micșorarea numărului de zile de administrare a Citozarului de la 7 până la 5 și a Rubomicinei de la 3 până la 2 zile. Schema "5+2" este indicată persoanelor în vârstă de peste 60 de ani cu micșorarea dozei antraciclinelor până la 30 mg/m<sup>2</sup>.

În majoritatea cazurilor după 2-3 cicluri "7+3" sau "5+2" se obține remisiune completă. Dacă după 2-3 cicluri de acest tratament eficacitatea lipsește, atunci se încearcă alte programe de tratament (vezi tabelul 7).

În calitate de alternativă a programelor "7+3" sau "5+2" la persoanele mai în vârstă de 65 de ani sau cu patologii concomitente se recomandă doze mici de Citozar (20 mg/m<sup>2</sup> în zi) administrate subcutan în 2 prize câte 10 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 12 ore timp de 14-21 de zile. După obținerea remisiunii timp de 5 ani doze mici de Citozar timp de 14 zile se administrează cu intervalul de o lună.

Consolidarea remisiunii constă în administrarea a încă 2-3 cicluri "7+3" sau "5+2".

În tratamentul de menținere a remisiunii se recomandă în fiecare lună Citozar timp de 5 zile câte 100 mg subcutan de 2 ori/zi în combinație cu Tioguanin pe cale orală câte 10 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 12 ore tot 5 zile sau în combinație cu Ciclofosfamidă intravenos 1 000 mg/m<sup>2</sup> în prima zi a ciclului de 5 zile de Citozar, sau în combinație cu CCNU pe cale orală câte 75 mg/m<sup>2</sup> la o singură administrare, sau în combinație cu Rubomicină ("5+2").

Aceste combinații de chimiopreparate se repetă din lună în lună timp de 5 ani. Folosirea diferitor combinații permite de a nu atinge în timp scurt doza su-

mară de antraciclina posibilă pentru tratament. Din cauza cardiotoxicității doza sumară de antraciclina constituie 450–500 mg/m<sup>2</sup>.

Tratamentul chimioterapeutic al leucemiei acute promielocitare este analogic tratamentului leucemiilor nelimfoblastice și constă în administrarea schemelor "7+3", "5+2" sau a monochimioterapiei cu Rubomicină. Însă, spre deosebire de celelalte leucemii nelimfoblastice, leucemia promielocitară, după cum s-a menționat, se complică cu sindromul CID acut, din care cauză necesită și un tratament transfuzional intensiv (crioplasma, concentrat de trombocite), antifermenți, Heparină.

În ultimii 10 ani se acumulează experiență în folosirea acidului all-trans-retinoic, derivat al acidului retinoic, în doză de 45 mg/m<sup>2</sup>/zi. Acest preparat nu distruge celulele blastice și nu intensifică sindromul CID. Acidul all-trans-retinoic contribuie la maturația celulelor blastice cu obținerea remisiunii complete în diferit termen. Perioada maximală până la obținerea remisiunii este de 90 de zile. După obținerea remisiunii se efectuează tratamentul de consolidare prin trei cicluri "7+3", "5+2". Acidul all-trans-retinoic, dacă nu se dezvoltă complicații provocate de el, se utilizează pe întreg parcursul primului an. Pe acest fond se repetă fiecare trei săptămâni ciclurile "5+2". Ulterior tratamentul de menținere corespunde celui folosit pentru leucemiile acute nelimfoblastice.

A fost demonstrat, că acidul all-trans-retinoic folosit în inducerea ori menținerea remisiunii ameliorează supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea generală a pacienților primari cu leucemia promielocitară. Utilizarea acidului all-trans-retinoic micșorează durata spitalizării, iar utilizarea produselor sangvine – și costul tratamentului (M.S. Tallman et al., 1997). Este necesară studierea în continuare pentru determinarea mai precisă a rolului terapiei de menținere cu acidul all-trans-retinoic.

De menționat, că acidul all-trans-retinoic poate provoca un șir de efecte secundare. Cea mai gravă complicație este sindromul acidului retinoic (ATRA-sindrom). El se manifestă prin majorarea accelerată a numărului de leucocite, apariția febrei până la 38,5°C, cefaleei. Ulterior se dezvoltă insuficiență respiratorie (detresă respiratorie – sindrom acut). Poate să apară pleurezie și pericardită exsudativă, în țesutul pulmonar se formează infiltrate din neutrofile în proces de maturație. Se poate dezvolta insuficiență renală, hipotensiune. Se presupune că aceste efecte adverse sunt cauzate de eliberarea citokinelor vasoactive, intensificarea migrației granulocitelor în procesul maturației și creșterea expresiei moleculelor de adezivitate pe suprafața granulocitelor. Fără tratament poate surveni decesul. Administrarea Dexametasonului câte 10 mg i.v. de 2 ori/zi la apariția primelor simptome ale efectelor adverse jugulează dezvoltarea sindromului acidului retinoic. Terapia cu citostatice efectuată concomitent cu acidul retinoic sau peste 3–4 zile după începutul tratamentului cu acidul retinoic previne complica-

țiile amintite. Ca regulă, la a 3-a – a 4-a zi de administrare a acidului all-trans-retinoic se efectuează polichimioterapia "7+3".

Pentru eritroleucoza acută până în prezent nu sunt elaborate programe de tratament. Se fac încercări de a indica doze mici de Citozar, Vincristin, Prednisolon. În majoritatea cazurilor se efectuează numai tratament transfuzional.

Programele de tratament intensiv în inducerea remisiunii sunt însoțite de dezvoltarea unei hemodepresii pronunțate, fără care remisiunea nu poate fi obținută. Bolnavii în această perioadă au necesitate de "reanimare hematologică". La ei sunt prezente sindromul de agranulocitoză mielotoxică cu complicații infecțioase, sindromul hemoragic cauzat în temei de trombocitopenie, enteropatie necrotică, mucozite etc. Aceste sindroame sunt manifestări ale bolii citostatice – entitate nosologică propusă și argumentată de А.И.Воробьев (1965).

Pentru combaterea acestor complicații este necesar tratamentul de suport. Unul din componenții principali ai acestui tratament este componentul transfuzional. Sunt foarte folositoare transfuziile de crioplasmă, concentrat de trombocite. Este necesar peste fiecare 2–3 zile, uneori și mai frecvent, de a transfuza câte 6–8 doze de tromboconcentrat. În legătură cu sindromul anemic este indicată masa eritocitară.

Unul din sindroamele principale ale bolii citostatice este agranulocitoza mielotoxică care se constată la micșorarea numărului de leucocite mai jos de  $1,0 \cdot 10^9/l$ , iar numărul de granulocite neutrofile constituie  $0,75 \cdot 10^9/l$  și mai puțin. Pericolul agranulocitozei constă în dezvoltarea complicațiilor infecțioase (angină, stomatită ulcero-necrotică, pneumonie, septicemie, enteropatie necrotică etc). Sunt foarte importante prevenirea și tratamentul acestor complicații. La constatarea agranulocitozei bolnavii trebuie izolați în saloane separate, cel mai bine aseptice, pentru a minimaliza posibilitatea de infectare. Complicațiile grave infecțioase cel mai frecvent sunt cauzate de flora endogenă gramnegativă sau de tulpini de stafilococi spitalicești rezistente la tratament. Pentru profilaxia acestor complicații se efectuează decontaminarea selectivă per os a intestinului pe toată perioada de agranulocitoză, iar în cazurile de cicluri intensive de polichimioterapie de scurtă durată preparatele antibacteriene se administrează din primele zile ale polichimioterapiei (până la dezvoltarea agranulocitozei). În acest scop cel mai frecvent se utilizează una din următoarele două programe:

1. Ciprofloxacina (Ciprobai, Ciprinol) câte 1 g/zi în combinație cu Nizoral (400 mg/zi) sau Diflucan (400 mg/zi).

2. Biseptol 2880 mg/zi – 6 tablete) cu Nistatin (4–6 mln U/zi).

În al doilea rând în aceste cazuri sunt indicate intravenos (în agranulocitoză injecțiile intramusculare sunt contraindicate) antibiotice cu spectru larg de acțiune în doze maxime imediat după apariția febrei mai înalt de  $38^{\circ}\text{C}$ . Cele mai eficiente în aceste situații sunt combinațiile cefalosporinelor de generația a III-a cu



amikacin sulfat (din grupa aminoglucozidelor) sau cu Azlocillină (antibiotic semisintetic cu spectru larg de acțiune din grupa Penicilinei cu acțiune bactericidă la microorganismele grampozitive și gramnegative aerobe și anaerobe).

O eficacitate înaltă s-a înregistrat, de asemenea, de la utilizarea imepenemelor (Tienam – 2 g/zi, Meronem 2–4 g/zi) împreună cu Vankomicina (2 g/zi), în special la suspectarea infecției cocice, în particular la infectarea cateterului venos central.

Izolarea pacientului, decontaminarea enterală a intestinului și utilizarea parenterală a antibioticelor asigură în majoritatea cazurilor evoluția agranulocitozei fără complicații infecțioase.

Al doilea sindrom grav al bolii citostatice este enteropatia necrotică, care se dezvoltă ca rezultat al acțiunii citostaticelor asupra celulelor epiteliale. Ultimele suferă mult din cauza activității mitotice înalte, atacate de chimiopreparate la fel ca și a celei hemopoietice. Afectarea celulelor epiteliale intestinale este cauzată și de agranulocitoză. Afectiuni ulcero-necrotice cel mai frecvent se dezvoltă în partea distală a intestinului subțire și în sectorul proximal al colonului.

Măsurile terapeutice deja descrise care includ sterilizarea enterală a intestinului concomitent cu utilizarea combinației de antibiotice cu spectru vast de acțiune în primele zile de apariție a febrei au o importanță deosebită în prevenirea enteropatiei necrotice. Dacă enteropatia este evidentă, atunci de rând cu măsurile descrise se recomandă de a efectua alimentare numai parenterală, cu soluție de glucoză, aminoacizi (Aminosol, Vamin, Moriamin, Infezol etc.) și emulsii de lipide (intralipid, endolipid etc.). Profilaxia enteropatiei provocate de Metotrexat în doze mari se efectuează prin utilizarea Leucovorinului.

În unele cazuri predomină mucozitele – stomatita erozivă sau ulcero-necrotică a mucoasei cavității bucale și a faringelui fără afectarea mucoasei altor compartimente ale tractului digestiv. Profilaxia acestor complicații cuprinde măsurile de prevenire a enteropatiei și complicațiilor infecțioase pe fundalul agranulocitozei și măsuri locale de prelucrare a cavității bucale de 4 ori/zi cu soluții dezinfectante (sol. de Clorhexidină de 0,05–0,12% și sol. de hidrocarbonat de sodiu de 2%).

Folosirea antibioticelor moderne în cazurile de agranulocitoză asigură profilaxia pneumoniei și septicemiei.

Micșorarea perioadei de agranulocitoză prin utilizarea factorilor de creștere (G-CSF, GM-CSF) stimulatori ai mielopoiezei cu mult reduce complicațiile infecțioase.

Administrarea de lungă durată a antibioticelor cu spectru larg de acțiune la bolnavii cu mielodepresie conduce la dezvoltarea colitei pseudomembranoase indusă de tulpinile patogene ale anaerobului grampozitiv *Clostridium difficile*. Această colită se caracterizează prin dureri în hipogastru, diaree, febră, anorexie,

grețuri. Tratamentul acestei colite prevede în primul rând suspendarea antibioticelor care au provocat colita. Pentru tratamentul colitei pseudomembranoase cu eficacitate înaltă se folosesc Metronidazol per os, câte 250 mg fiecare 6 ore sau Vancomicină de asemenea per os, câte 125 mg de 4 ori/zi. Ameliorare se observă peste 72 de ore, iar la 95% din pacienți dispare peste 10 zile.

Chimioterapia leucemiilor acute este însoțită și de alte complicații cauzate de anumite preparate. De exemplu, Ciclofosfamida în doză de 50–60 mg/kg poate conduce la dezvoltarea cistitei hemoragice care poate progresa de la microhematurie până la necroza totală a vezicii urinare. Pentru profilaxia acestei complicații din prima zi de utilizare a dozei mari de Ciclofosfamidă se recomandă administrarea uroprotectorului Uromitexan (Mesna).

Antraciclinele (Rubomicina, Doxorubicina) afectează ARN a cardiomiocitelor. Ca urmare se dezvoltă cardiomiopatie cu insuficiență cardiacă rezistentă la tratament și dependentă de doza sumară care nu trebuie să depășească 500 mg/m<sup>2</sup>. De menționat, că Idarubicina și Mitoxantronul, preparate tot din grupa antraciclinelor, sunt mai puțin cardiotoxice. În ultimii ani a fost produsă Daunorubicina liposomală (Daunosom) lipsită de cardiotoxicitate, fiind folosită în doză sumară mult mai mare (până la 1 500 mg/m<sup>2</sup>).

O complicație gravă în tratamentul leucemiei acute prezintă nefropatia urică cu dezvoltarea insuficienței renale acute. Această complicație mai frecvent se înregistrează în cazurile cu sindromul proliferativ exprimat (organomegalie, hiperleucocitoză). În urma distrugerii excesive a celulelor tumorale se formează mult acid uric care în condiții de mediu acid al urinei formează urate cu blocarea tubilor renali. În scopul prevenirii acestei complicații grave cu 24 de ore până la administrarea chimioterapiei se efectuează diureză forțată și se indică Alopurinol per os în doză de 600–800 mg/zi care se utilizează pe întreg parcursul chimioterapiei. Zilnic sunt indicate hidratarea și diureticele, infuzia bicarbonatului de sodiu pentru a menține reacția alcalină a urinei.

În problema tratamentului leucemiilor acute un loc deosebit îi aparține transplantului medular, care poate asigura vindecarea bolnavilor. Esența acestui tratament constă în substituirea hemopoiezei patologice a bolnavului cu măduva oaselor a unei persoane sănătoase (de obicei, de la soră sau frate). Transplantul medular se efectuează după administrarea unor programe de condiționare speciale (doze mari de chimioterapie, iradierea totală a organismului bolnavului) în scopul distrugerii maxime a celulelor leucemice și a creării imunodepresiei profunde, ceea ce este necesar pentru funcționarea transplantului. Pentru transplantarea măduvei oaselor sunt necesare saloane aseptice, în care se creează condiții de combatere a complicațiilor infecțioase.

În concluzie pot fi menționate succesele mari obținute în tratamentul leucemiilor acute. Respectarea anumitor principii de tratament asigură vindecarea a

50% din copiii cu leucemii acute și a 20–30% din adulți. Perfecționarea și elaborarea noilor programe de tratament va ameliora acești indici.

### Leucemia granulocitară cronică

Leucemia granulocitară cronică (mieloleucoza cronică) prezintă o tumoare mieloproliferativă, la care mutația are loc la nivelul celulei stem pluripotente. Substratul morfologic al acestei tumori îl constituie celulele granulocitare la diferite stadii de dezvoltare. În structura morbidității leucemiilor ea ocupă locul trei după leucemia acută și leucemia limfocitară cronică. Particularitățile geografice de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea în Moldova constituie 0,6 cazuri la 100 000 de locuitori. Leucemia granulocitară cronică la copii se dezvoltă foarte rar. Preponderent sunt afectate persoanele de vârstă mai mare de 30 de ani. Morbiditatea leucemiei granulocitare cronice crește cu vârsta, fiind puțin mai înaltă la bărbați.

**Patogenie.** Leucemia granulocitară cronică se dezvoltă în legătură cu mutația la nivelul celulei stem pluripotente, toate generațiile căreia aparțin clonei tumorale. Acest fapt este dovedit cu ajutorul cercetărilor citogenetice ale celulelor măduvei oaselor.

În anul 1960 G.Nowell și D.Hungerford au constatat că la bolnavii de leucemie granulocitară cronică este mai scurt brațul lung al perechii 21 de cromozomi. Această modificare citogenetică a fost numită cromozomul Philadelphia (orașul în care a fost descoperit), sau cromozomul Ph. Ulterior, utilizând metode de cercetare mai performante, a fost dovedit că deleția brațului lung are loc nu în perechea 21, dar în perechea 22 de cromozomi. Cromozomul Ph se formează în urma translocației reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22. Are loc translocarea părții mai mari a brațului lung al cromozomului 22 la brațul lung al cromozomului 9, iar o părțică mică a brațului lung al cromozomului 9 – la perechea 22. Ca urmare se dezvoltă anomalia caracteristică citogenetică – majorarea brațului lung la un cromozom din perechea 9 și scurtarea brațului lung la un cromozom din perechea 22. Acest cromozom din perechea 22 cu scurtarea brațului lung se numește cromozomul Ph. Ruptura cromozomului 9 se produce la banda q 34.1, iar cea a cromozomului 22 – la banda q 11.21. Astfel, cromozomul Ph pe scurt este exprimat ca t(9:22)(q 34.1 și q 11.21). A fost stabilit că cromozomul Ph se depistează la 90–95% din bolnavi. În prezent se consideră că leucemie granulocitară cronică Ph-negativă nu există.

Studiile de genetică moleculară au arătat că la nivelul rupturii cromozomului 9 se află gena ABL. Pe cromozomul 22, punctul de ruptură se găsește într-o regiune a ADN-ului, care a fost numită BCR (major breakpoint cluster region). În așa mod pe cromozomul 22 se formează o genă nouă himerică BCR-ABL

responsabilă de producerea proteinei p 210 care reprezintă tirozinkinaza cu o activitate sporită. Proteina 210 din celulele leucemice predecesoare dereglează procesele de transmitere a semnalelor, care asigură funcționarea normală a celulei ce conduce la transformarea tumorală și dereglarea controlului asupra proliferării.

Activizarea diferitor segmente ale genelor ABL și BCR în urma fuziunii lor cauzează un șir de modificări în celule, care în final conduc la creșterea proliferării celulelor. Tot în urma formării genei hibride BCR-ABL se dereglează adezivitatea celulelor leucemice la suprafața celulelor stromei măduvei oaselor și proteinele matriței stromale. Aceasta determină circulația celulelor predecesoare cu apariția focarelor de hemopoieză extramedulară, mai pronunțată în splină. În afară de aceasta celulele purtătoare ale genelor BCR-ABL, comparativ cu cele normale, sunt mai puțin sensibile la factorii care provoacă apoptoza, ce are importanță în majorarea masei celulelor tumorale.

În așa fel, gena himerică BCR-ABL produce un șir de schimbări în activitatea celulei, care se reduc la creșterea activității mitogene a celulelor, la dereglarea adezivității celulelor pe stromă, la inhibarea apoptozei.

În măduva oaselor la bolnavii de leucemie granulocitară cronică, cromozomul Ph se depistează în toate celulele în diviziune (eritrocitare, granulocitare, megacariocite), fiind un "marker" important al originii clonale și al urmării evoluției bolii. Examinarea bolnavilor la acest cromozom face posibilă aprecierea gradului de eficacitate a tratamentului – remisiune clinico-hematologică când se păstrează celule Ph-pozitive sau clinico-hematologică și citogenetică când nu se depistează celule Ph-pozitive.

Depistarea la bolnavii de leucemie granulocitară cronică a markerului cromozomal are și altă însemnătate practică. În variantele atipice ale leucemiei granulocitare cronice confirmarea veridică a diagnosticului este posibilă numai după depistarea cromozomului Ph.

Prezența permanentă a cromozomului Ph în toate celulele ce se multiplică ale rândului granulocitar, monocitar, megacariocitar, eritroid și limfoid ne confirmă că mutația are loc la nivelul celulei stem pluripotente. Malignizarea se produce într-o singură celulă, care dă naștere unei clone de celule leucemice.

Celulele leucemice proliferază ocupând treptat toată suprafața cavitaților medulare ale măduvei oaselor cu dispariția adipocitelor și reducerea considerabilă a clonei celulelor hemopoietice normale. De menționat, că celula stem malignă își păstrează proprietățile sale de diferențiere până la celule mature. Dezvoltându-se preponderent în direcția rândului granulocitar, ea se diferențiază și în direcția rândului eritrocariocitar, și a celui megacariocitar. De aceea măduva oaselor este polimorfcelulară, iar în sângele periferic timp îndelungat nu se depistează anemie și trombocitopenie. Dimpotrivă, numărul de trombocite deseori

este majorat. Eritrocite și trombocite sunt de asemenea produse și de celulele stem normale parțial păstrate în măduva oaselor.

La un anumit grad de infiltrare a măduvei oaselor elementele granulocitare la diferite stadii de maturație pătrund în sângele periferic, infiltrând ulterior splina, ficatul etc.

**Tabloul clinic.** Procesul leucemic progresează treptat, fapt ce determină evidențierea fazelor (stadiilor) în evoluția clinică a leucemiei granulocitare cronice. Deosebim următoarele faze clinice: faza inițială, faza manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, faza preblastică sau preterminală și faza de criză blastică (faza terminală). Unii autori consideră primele două faze ca una singură – faza cronică, faza preblastică o numesc faza de accelerare, iar criza blastică o numesc faza acută a leucemiei granulocitare cronice (tabelul 18).

Tabelul 18

### Clasificarea clinică a leucemiei granulocitare cronice

Prima clasificare	Ultima clasificare
Stadiul (faza) inițial	Faza cronică
Stadiul (faza) manifestărilor clinicohematologice desfășurate	
Stadiul (faza) preterminal sau preblastic	Faza de accelerare
Stadiul terminal sau faza de criză blastică	Faza acută

Clasificările prezentate în acest tabel nu diferă esențial. Însă când vorbim numai de faza cronică din ultima clasificare, nu este clar gradul de avansare a maladiei. În ultimele publicații se propune de a deosebi faza cronică precoce de faza cronică tardivă. Astfel, această clasificare se apropie de cea precedentă. Faza cronică precoce corespunde stadiului inițial, iar faza cronică tardivă corespunde stadiului manifestărilor clinico-hematologice desfășurate.

În faza inițială a maladiei numărul de leucocite nu depășește  $30 \cdot 10^9/l$ . În această perioadă starea bolnavilor este satisfăcătoare. Ei sunt somatic compensați. Organele interne sunt fără modificări. Splina nu se palpează. Cu alte cuvinte, bolnavii sunt asimptomatici. Maladia în această fază se depistează ocazional, când din alte motive se efectuează analiza sângelui, în care se observă leucocitoză cu deviere în leucogramă până la metamielocite și mielocite. În formula leucocitară atrage atenția de asemenea creșterea numărului de eozinofile și bazofile (asocierea eozinofilo-bazofilică). Conținutul hemoglobinei este normal. Numărul de trombocite este normal sau puțin majorat.

O parte din bolnavi rămân somatic compensați și în faza manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, când maladia la fel se depistează ocazional. Dar la majoritatea pacienților în legătură cu creșterea masei celulelor tumorale suferă starea generală. Ei acuză slăbiciune, micșorarea capacității de muncă, transpi-

rație, pierdere ponderală, senzație de greutate în hipocondrul stâng cauzată de splenomegalie.

La examinarea fizică a bolnavului tegumentele sunt de culoare obișnuită sau puțin pale. Sindromul hemoragic lipsește. Ganglionii limfatici nu se măresc. Sistemul respirator și cel cardiovascular sunt fără modificări specifice. Aproximativ la 50% din pacienți se mărește moderat ficatul. Cel mai permanent simptom este splenomegalia, dimensiunile splinei depinzând de gradul de progresare a maladiei la momentul stabilirii diagnosticului. În cazurile depistate tardiv splina poate ocupa jumătate din cavitatea abdominală. Circa în 10% din cazuri leucemia granulocitară cronică evoluează fără splenomegalie.

În analiza sângelui periferic numărul de leucocite depinde de gradul de dezvoltare a maladiei la momentul depistării și variază în limite mari – 50,0–200,0–300,0·10<sup>9</sup>/l și mai mult. Devierea în stânga este cu atât mai pronunțată, cu cât mai mare este numărul de leucocite. Periodic în leucogramă apar câteva procente de celule blastice.

Este foarte important de menționat că dimensiunile splinei la pacienții cu leucemie granulocitară cronică corelează cu numărul de leucocite. Există un paralelism între mărirea splinei și gradul de leucocitoză, ce are o deosebită importanță în diagnosticul diferențial al leucemiei granulocitare cronice.

În perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate se pot dezvolta complicații cauzate de hiperleucocitoză: infarct splenic, edem al retinei, stupor, tromboze la nivelul vaselor mici (retiniene, corp cavernos). Trombozele corpului cavernos clinic se manifestă prin stare de erecție prelungită anormal, dureroasă (priapism).

În cazurile de splenomegalie considerabilă se pot dezvolta infarcte în splină, îndeosebi când este leucocitoză înaltă și trombocitoză care provoacă leucostaze și tromboze. Infarctul splinei poate fi motivul primei adresări a pacientului la medic. Infarctul splinei se manifestă prin dureri acute în hipocondrul stâng, deseori cu iradiere în spinare, febră până la 37,5–38,5°C, uneori grețuri și vomă. Splina la palpare este dură. La auscultație se aude frotajia capsulei splinei în proiecția zonei infarctului ca rezultat al perisplenitei. Repausul la pat, administrarea antibioticelor, analgezicelor și remediilor nesteroidiene antiinflamatorii peste 3–5 zile jugulează aceste manifestări acute.

Se întâlnesc și complicații metabolice (criză de gută, nefropatie urică). Efectuarea sistematică a tratamentului ameliorează starea pacienților, din care cauză ei sunt asimptomatici și în faza cronică avansată.

Peste câțiva ani, indiferent de caracterul tratamentului, în evoluția clinică a leucemiei granulocitare cronice apar simptome caracteristice pentru faza preterminală (de accelerație). Unul din semnele principale ale acestei faze constă în reducerea eficacității citostaticelelor, necesitatea de a folosi doze mai mari. Ul-

terior maladia devine rezistentă la tratamentul precedent. Se dezvoltă anemie, trombocitopenie sau trombocitoză, crește procentul de celule blastice în sângele periferic. Se observă bazofilie. În hemogramă se depistează eritrocariocite, se micșorează procentul de mielocite, metamielocite, din care cauză se creează impresia de o tendință de normalizare a hemogramei. Însă starea bolnavului se agravează. Se mărește splina. Pot apărea febră nemotivată de infecție, osalgii. Se pot dezvolta tumori extramedulare mieloblastice în țesuturile moi, sinusurile paranazale, în spațiul epidural. Nu toate aceste simptome se observă la toți bolnavii, dar 2–3 din ele de obicei sunt prezente.

Simptomele descrise se consideră ca simptome prevestitoare de apropiere a crizei blastice (faza acută). Ele apar cu 6–12 luni până la dezvoltarea crizei blastice. Numai în 20% din cazuri criza blastică se instalează fără a trece prin faza de accelerație.

Schimbarea evoluției clinice a leucemiei granulocitare cronice în faza de accelerare (preterminală) este rezultatul transformării tumorii monoclonale în policlonală mai malignă. Are loc apariția noilor subclone mutante de rând cu clona tumorală instalată la începutul maladiei. Subclonele mutante apărute în această perioadă nu se diferențiază până la celule mature, în continuu proliferază și substituie clona inițială din care se dezvoltau și celule mature.

Ulterior se dezvoltă faza terminală care în majoritatea cazurilor se manifestă prin criza blastică. Pentru confirmarea crizei blastice celulele blastice în punctatul medular trebuie să depășească 25%. În 80% din cazuri criza blastică este de tip mieloblastic, iar în 20% – de tip limfoblastic.

În unele cazuri celulele blastice au fenotipul CD 34. Celulele blastice pot fi și de tip mielomonoblastic, monoblastic, eritroblastic (tabloul morfologic al eritromielozei) sau megacarioblastic. Foarte rar se dezvoltă criză monocitară (majorarea numărului de monocite mature, tinere și atipice în sângele periferic și în măduva oaselor). În stadiul terminal în sânge se depistează fragmente de nucleu megacariocitare, multe eritrocariocite.

Tabloul clinic în faza terminală corespunde tabloului clinic al leucemiei acute. Sunt prezente sindromul anemic, hemoragic și complicațiile infecțioase. Se poate dezvolta neuroleucemie.

La o parte de pacienți faza terminală se manifestă prin sarcomatizare cu afectarea ganglionilor limfatici, oaselor și altor organe. În cazurile de sarcomatizare în sângele periferic schimbările patologice ca regulă lipsesc.

Durata crizei blastice variază de la 0,5 până la 15 luni, constituind în medie 4,5 luni.

**Investigații de laborator.** Hemograma evidențiază modificări în corespundere cu faza clinică a maladiei. Conținutul hemoglobinei în faza inițială și cea a manifestărilor clinico-hematologice desfășurate la majoritatea pacienților este în

limite normale. Anemia se dezvoltă în perioada preterminală și este profundă în criza blastică.

Numărul de leucocite în faza inițială nu depășește cifra de  $30,0 \cdot 10^9/l$ , iar în faza manifestărilor clinico-hematologice desfășurate variază mult și poate atinge cifra de  $300,0-500,0 \cdot 10^9/l$ . În leucogramă în aceste două faze se observă deviere în stânga până la promielocite, mielocite, metamielocite și un procent mic de celule blastice. Cu cât mai înaltă este hiperleucocitoza, cu atât mai mare este procentul celulelor enumerate. De rând cu aceste schimbări în hemogramă se depistează asocierea eozinofilo-bazofilică.

Numărul de trombocite este normal sau majorat. Foarte rar se dezvoltă trombocitopenie.

În faza preterminală există tendința de anemizare. Numărul de leucocite se micșorează. Procentul de promielocite, mielocite, metamielocite diminuează, iar celulele blastice se observă aproape în fiecare analiză a sângelui periferic. Deseori se depistează eritrocariocite. Numărul de trombocite poate fi normal sau considerabil majorat.

În perioada de criză blastică analiza sângelui corespunde schimbărilor caracteristice pentru leucemia acută.

În primele două faze ale leucemiei granulocitare cronice investigația mielogramei nu este obligatorie, deoarece nu este informativă. Ea este polimorfce-lulară și nu depistează nimic caracteristic pentru leucemia granulocitară cronică. Puncția medulară este necesară în perioada preterminală și de criză blastică, când asigură diagnosticul precoce al crizei blastice. În această fază puncția medulară este cea mai informativă și accesibilă metodă de apreciere a eficacității tratamentului. Pentru determinarea tipului celulelor blastice se folosesc reacțiile citochimice (vezi *leucemia acută*).

Examenul citogenetic evidențiază cromozomul Ph caracteristic pentru leucemia granulocitară cronică.

Fosfataza alcalină leucocitară scăzută sau absentă, normalizată în remisiune, este un marker citoenzimatic al leucemiei granulocitare cronice, prezent la 90% din bolnavi.

Ultimele două investigații se folosesc în diagnosticul diferențial al leucemiei granulocitare cronice.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe depistarea splenomegaliei asociate cu hiperleucocitoză din contul celulelor rândului granulocitar prezentat de granulocite în toate stadiile de dezvoltare (promielocite, mielocite, metamielocite, nesegmentate, segmentate) și asociație eozinofilo-bazofilică. În cazuri atipice diagnosticul se confirmă prin prezența cromozomului Ph și reacția negativă sau slab pozitivă a fosfatazei alcaline în leucocite.



**Diagnostic diferențial.** Diagnosticul diferențial se face cu reacțiile leucemoide de tip mieloid, cu mielofibroza idiopatică (metaplazia mieloidă agnogenică), cu leucemia mielomonocitară cronică.

Diagnosticul diferențial cu reacțiile leucemoide se efectuează în perioada inițială a leucemiei granulocitare cronice. În caz de leucemie starea generală a bolnavului este satisfăcătoare, în hemogramă de rând cu devierea în stânga se depistează asociație eozinofilo-bazofilică. Fosfataza alcalină în neutrofile este negativă sau scăzută, în celulele măduvei oaselor este prezent cromozomul Ph.

În faza manifestărilor clinico-hematologice desfășurate diagnosticul diferențial al leucemiei granulocitare cronice se face cu mielofibroza idiopatică.

Mielofibroza idiopatică prezintă un proces mieloproliferativ, care foarte rar se dezvoltă la copii și mai frecvent afectează persoanele de vârstă peste 40 de ani.

La fel ca și la leucemia granulocitară cronică, simptomul clinic principal este splenomegalia deseori asociată cu hepatomegalie. Dimensiunile splinei corelează cu durata maladiei și gradul ei de avansare.

În analiza sângelui periferic, ca și în cazurile de leucemie granulocitară cronică, se observă leucocitoză din contul granulocitelor la toate stadiile de dezvoltare. Însă există unele particularități caracteristice pentru mielofibroza idiopatică. În primul rând trebuie de menționat că la pacienții cu mielofibroza idiopatică lipsește paralelismul dintre numărul de leucocite și dimensiunile splinei. Splenomegalia poate fi masivă, iar numărul de leucocite constituie  $50,0-60,0 \cdot 10^9/l$ . Devierea spre stânga în hemogramă este mai moderată, cu un procent mai mic de mielocite, metamielocite.

Anemia este mai frecventă și se dezvoltă indiferent de gradul de progresare a procesului de bază. Deseori anemia este de origine hemolitică autoimună. La studierea morfologică a eritrocitelor se observă anizocitoză și poichilocitoză pronunțată, în timp ce la bolnavii de leucemie granulocitară cronică eritrocitele sunt normochrome fără semne de anizocitoză și poichilocitoză. Frecvent în leucogramă se depistează eritrocariocite. Numărul de trombocite ca regulă este majorat. Trombocitopenia se întâlnește rar. Deseori se observă o reticulocitoză moderată (30-50%).

Spre deosebire de leucemia granulocitară cronică în mielofibroza idiopatică cromozomul Ph nu se depistează, iar fosfataza alcalină în neutrofile are valori normale sau majorate.

Esențiale sunt datele obținute prin trepanobiopsia măduvei oaselor. În preparatele histologice ale măduvei oaselor poate fi observată hiper celularitate polimorfă sau hiper celularitate cu predominarea fibrozei, uneori și cu osteoscleroză. Pe acest fond se evidențiază o megacariocitoză pronunțată caracteristică pentru mielofibroza idiopatică și care permite de a stabili acest diagnostic în faza celulară fără semne de fibroză.

La examinarea preparatelor histologice din splină, spre deosebire de leucemia granulocitară cronică, se observă nu numai elementele rândului granulocitar, dar și eritrocariocite și megacariocite. Aceste elemente celulare se întâlnesc în toate focarele de afecțiune extramedulară.

Așadar, există un șir de date clinice și de laborator care se află la baza diagnosticului diferențial al acestor două procese mieloproliferative.

Diagnosticul diferențial al leucemiei granulocitare cronice trebuie efectuat și cu varianta mielomonocitară a leucemiei monocitare cronice. Ultima prezintă o formă nosologică rar întâlnită în leucemia cronică, care se dezvoltă preponderent la persoanele mai în vârstă de 50 de ani. În faza desfășurată ea se manifestă prin sindromul anemic, splenomegalie. Limfadenopatia și hepatomegalia se observă în puține cazuri. Numărul de leucocite se mărește moderat. În hemogramă se observă monocitoză. Scade numărul de trombocite, ce poate conduce la apariția sindromului hemoragic. În varianta mielomonocitară de rând cu monocitoza în hemogramă se depistează și metamielocite, mielocite. În diagnosticul diferențial al acestor două forme de leucemie are importanță și creșterea conținutului lizocimei în ser și urină în leucemia mielomonocitară.

**Tratament.** Scopul tratamentului leucemiei granulocitare cronice constă în reducerea proliferării celulelor mioide (în primul rând granulocitare) și micșorarea dimensiunilor splinei.

Tratamentul leucemiei granulocitare cronice include diverse metode: chimioterapia, radioterapia, rareori splenectomia, transplantul medular. În toate fazele maladiei cel mai utilizat este tratamentul chimioterapeutic cu Mielosan (Myleran, Busulfan), Hidroxyurea (Litalir, Hydrea), Citozar, 6-mercaptopurin, tratamentul cu  $\alpha$ -interferon (IFN- $\alpha$ ) și Gleevec.

Tratamentul chimioterapeutic se efectuează în conformitate cu stadiul (faza) clinic al leucemiei granulocitare cronice. Preparatul de elecție timp îndelungat a fost Mielosanul.

În perioada inițială a bolii, cu scopul de a reține cât mai îndelungat dezvoltarea procesului leucemic, se face tratament primar de menținere, care constă în administrarea Mielosanului câte 2 mg 1-3 ori pe săptămână pentru micșorarea numărului de leucocite până la 9,0-10,0·10<sup>9</sup>/l. Ulterior se determină doza de Mielosan de menținere a numărului de leucocite în limitele acestor cifre. De obicei, e necesară o tabletă (2 mg) de Mielosan pe săptămână sau în 10 zile. Pentru fiecare pacient doza Mielosanului este individuală.

În faza cronică sau a manifestărilor clinico-hematologice desfășurate a leucemiei granulocitare cronice Mielosanul se administrează câte 6 mg/zi. Acțiunea preparatului se observă peste 3 săptămâni. La micșorarea numărului de leucocite de două ori de la cifra inițială doza de Mielosan este scăzută până la 4 mg/zi, deoarece este necesar nu numai de a reduce numărul de leucocite, dar și de a micșora

șora concomitent și dimensiunile splinei. În caz contrar, numărul de leucocite va scădea repede până la valori normale, iar splina va rămâne mărită. Remisiunea în aceste cazuri nu este calitativă. Așadar, doza de Mielosan va fi reglată în funcție de leucocitoză și dimensiunile splinei. La micșorarea numărului de leucocite până la  $9,0-10,0 \cdot 10^9/l$  și normalizarea dimensiunilor splinei se determină doza de menținere a Mielosanului, care poate varia de la 2 până la 4 mg în săptămână. În această doză Mielosanul se folosește permanent. Ea poate fi schimbată în conformitate cu numărul de leucocite.

Mielosanul considerabil a îmbunătățit calitatea vieții bolnavilor. El este un preparat comod pentru tratamentul leucemiei granulocitare cronice, se administrează pe cale orală, în condiții de ambulatoriu, se suportă fără grețuri și vomă. Însă Mielosanul nu este lipsit de efecte adverse. După un tratament de lungă durată în unele cazuri apare pigmentația pielii din cauza depunerii excesive a melaninei, se dezvoltă fibroza măduvei oaselor, a țesutului pulmonar, a suprarenalelor cu apariția sindromului Addison (amintește boala Addison). La femei provoacă amenoree, la bărbați poate scădea potența. Din această cauză la persoanele de vârstă reproductivă nu se recomandă a efectua tratamentul leucemiei granulocitare cronice cu Mielosan. Sunt înregistrate și cazuri de aplazie medulară care prezintă risc pentru viață.

Un remediu de alternativă care concurează cu Mielosanul în tratamentul leucemiei granulocitare cronice este Hidroxyurea. Ea blochează sinteza ADN prin inhibiția ribonucleotid-reductazei.

Mielosanul acționează la celulele predecesoare, având o eficacitate mai tardivă (peste 3 săptămâni), însă mai îndelungată. Hydrea acționează și la celulele mai mature, din care cauză eficacitatea se manifestă mai degrabă, dar este de durată mai scurtă. Din aceste considerente Hydrea are prioritate în cazurile de hiperleucocitoză și trombocitoză când sunt posibile complicațiile cauzate de leucocitoză (infarct al splinei, stopor, edem al retinei, priapism etc.). Hydrea are și eficacitate citogenetică, dar cromozomul Ph dispăre numai dintr-un număr de celule. Experiența acumulată demonstrează că Hydrea nu provoacă amenoree, fibroza măduvei oaselor și pulmonară, sindromul asemănător bolii Addison. Tratamentul cu Hydrea, la fel ca și cel cu Mielosan, este convenabil, deoarece preparatul se utilizează pe cale orală și în condiții de ambulator.

Hydrea se folosește în capsule a câte 500 mg. În cazurile de splenomegalie masivă și leucocitoză mai mare de  $100,0 \cdot 10^9/l$  se recomandă 2-4 g/zi. Dacă leucocitoza constituie  $40,0-50,0 \cdot 10^9/l$ , se administrează 1,5-2 g/zi. Pentru tratamentul de menținere de obicei sunt suficiente 1-2 capsule (500 mg - 1000 mg) în zi.

În procesul tratamentului cu Hydrea este necesară o monitorizare strictă a bolnavului prin efectuarea frecventă a analizei sângelui periferic. La începutul

tratamentului deseori se face corecția dozei, dar ulterior peste 1–1,5 luni se determină doza individuală cu eficacitate stabilă.

În anii 80 ai sec. XX în tratamentul leucemiei granulocitare cronice a început să fie utilizat  $\alpha$ -interferonul (IFN- $\alpha$ ). IFN- $\alpha$  reprezintă o citokină, care, spre deosebire de chimioteraputice, are o acțiune directă citotoxică asupra celulei leucemice. Acțiunea citotoxică are ca urmare reducerea proliferării până la un nivel incompatibil cu supraviețuirea celulei. S-a dovedit că IFN- $\alpha$  restabilește adezivitatea celulelor leucemice la celulele stromale ale măduvei oaselor, din care cauză diminuează pătrunderea lor în circulație. IFN- $\alpha$  este considerat ca primul remediu antileucemic care asigură și remisiune citogenetică cu dispariția clonei Ph-pozitive. Doza optimală pentru tratamentul leucemiei granulocitare cronice este de 5 000 000 UI/m<sup>2</sup>/zilnic. După administrarea IFN- $\alpha$  în această doză remisiunea hematologică la majoritatea bolnavilor se obține peste 3–6 luni, iar răspunsul citogenetic în cazurile când el este obținut se dezvoltă în timp de 12 luni. Remisiunea citogenetică completă se constată aproximativ în 13–32%. Datele expuse ne permit să apreciem eficacitatea preparatului nu mai devreme decât în termenele menționate.

Preparatul IFN- $\alpha$  se administrează subcutan sau intramuscular. După utilizarea intravenoasă el se elimină repede din organism și eficacitatea cu mult diminuează. IFN- $\alpha$  în calitate de monoterapie nu trebuie indicat bolnavului cu leucocitoză înaltă, deoarece numărul de leucocite scade foarte încet. Mai întâi se recomandă de a efectua tratament cu Hydrea sau cu Mielosan. La reducerea numărului de leucocite până la  $10,0 \cdot 10^9/l$  se alipește tratamentul cu IFN- $\alpha$ , care poate fi folosit concomitent cu citostaticele când după suspendarea lor apare tendința de creștere a numărului de leucocite. Dacă pe fundalul tratamentului cu IFN- $\alpha$  numărul de leucocite este stabilit în limitele  $5,0 \cdot 10^9/l$  și mai puțin, tratamentul poate fi urmat numai cu Interferon, deși supraviețuirea pacienților este mai înaltă când concomitent cu Interferonul se utilizează Mielosan sau Hydrea.

Pentru micșorarea efectelor adverse tratamentul cu IFN- $\alpha$  trebuie de început cu doza de 3 000 000 UI/zi timp de o săptămână, apoi de a administra 5 000 000 UI/zi încă o săptămână, după care se trece la doza optimală de 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> în zi. La mulți bolnavi după câteva luni de tratament cu IFN- $\alpha$  numărul de leucocite scade până la  $1,5\text{--}2,0 \cdot 10^9/l$ . În așa caz Interferonul se prelungește, numai că se administrează de 1–3 ori/săptămână.

Merită atenție combinația de doze mici de Ara-C și Interferon ce poate fi folosită atât în faza cronică, cât și în cea de accelerație. La început trebuie de micșorat cu Hydrea numărul de leucocite până la  $10,0 \cdot 10^9/l$ , adăugând totodată IFN- $\alpha$  câte 5 000 000 UI/m<sup>2</sup>/zi până la obținerea remisiunii complete. După 2 săptămâni de întrerupere se indică Interferon în doza 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> și Ara-C câte 10–20 mg/m<sup>2</sup> în zi timp de 10 zile în fiecare lună.

În faza de accelerație la acest tratament cu Hydrea și Interferon se adaugă 6-mercaptopurin și Metotrexat. 6-mercaptopurin se recomandă câte 50–100 mg în zi și 20–25 mg de Metotrexat de 2 ori în săptămână. Astfel de tratament poate asigura eficacitate de 1–1,5 ani.

În multe cazuri utilizarea IFN- $\alpha$  este însoțită de efecte adverse, cum ar fi sindromul pseudogripal (febră, frisoane, mialgii, cefalee, artralгии, tahicardie). Aceste simptome pot fi diminuate prin administrarea în scop de profilaxie a antipireticelor imediat după injecția IFN- $\alpha$ . S-au înregistrat creșterea tensiunii arteriale, majorarea activității transaminazelor, proteinuria. Ulterior, peste 1–2 săptămâni aceste efecte adverse sunt exprimate mai puțin. S-au constatat și efecte adverse tardive după administrarea îndelungată a IFN- $\alpha$ : pierdere ponderală, alopeție, insomnie, depresie. În aceste cazuri preparatul trebuie suspendat.

Posibilitățile de identificare a genelor responsabile de dezvoltarea tumorilor (oncogenelor) au contribuit la elaborarea preparatelor cu acțiune depresivă asupra oncogenelor. Un astfel de preparat propus pentru tratamentul leucemiei granulocitare cronice este preparatul Gleevec (Imatinib mezilat, STI 571-signal transductor inhibitor – inhibitorul căilor de transmitere a semnalelor). Acest preparat se conjugă cu centrele active ale tirozinkinazei (proteinei p210) produsă de gena himerică BCR-ABL, dereglând astfel procesele de interacțiune a substratelor intracelulare ce are ca urmare moartea celulelor care conțin proteina p210, cu alte cuvinte a celulelor tumorale Ph-pozitive.

Preparatul Gleevec se utilizează cu succes în toate fazele leucemiei granulocitare cronice. Cea mai înaltă eficacitate este obținută în faza cronică a maladiei. Ea depășește rezultatele obținute de la tratamentul cu IFN- $\alpha$  în asociere cu Ara-C.

Destul de argumentat preparatul Gleevec este considerat ca preparat de prima linie în tratamentul leucemiei granulocitare cronice în faza cronică a bolii. În criza blastică remisiuni de la tratamentul cu Gleevec se obțin mult mai rar.

Doza optimală a Gleevecului pentru tratament în faza cronică este de 400 mg/zi, în faza de accelerație ea constituie 600 mg/zi. Doza zilnică de 400–600 mg se administrează într-o singură priză după masă. Se recomandă de a lua această doză cu un pahar de apă. În cazurile de hiperleucocitoză se folosește hiperhidratare și Alopurinol. Peste 2–4 săptămâni de la începutul tratamentului la majoritatea pacienților în faza cronică a bolii se obține remisiune completă clinico-hematologică. Răspuns citogenetic complet se înregistrează peste 6 luni de tratament.

Analiza sângelui în prima lună de tratament trebuie repetată în fiecare săptămână, ulterior frecvența analizei sângelui depinde de stabilitatea indicilor hematologici.

Efectele adverse au caracter hematologic și nehematologic. Cele hematologice se reduc la neutropenie și trombocitopenie. Mielosupresia mai frecvent se

dezvoltă în faza de accelerație și criză blastică. Complicațiile nehematologice includ grețuri, mialgii, oșalgii, convulsii, crampe musculare, diaree, erupții cutanate, edem în regiunea feței, pe gambe. Sunt înregistrate și edeme generalizate cu ascită și acumularea lichidului în cavitățile pleurale, în pericard. S-a constatat și hepatotoxicitate.

Efectele adverse enumerate în unele cazuri necesită întreruperea temporară a tratamentului.

Transplantul medular este unica metodă de vindecare a pacienților cu leucemie granulocitară cronică în faza cronică a acestei maladii. Eficacitatea în faza de accelerație este mai joasă și mult mai redusă în criza blastică. Se recomandă de a efectua transplant de la un donator – rudă compatibilă după sistemul HLA. Este dovedit că numai 25% din bolnavi au donatori – rude compatibile. Se practică și transplantul de măduvă a oaselor de la donatori neînrușiți, parțial compatibili, însă rezultatele sunt mai joase.

Se studiază și posibilitatea autotransplantului. Astfel de transplantări s-au făcut în criza blastică cu scopul de a întoarce boala în faza cronică. Măduva oaselor se recoltează în stadiul cronic al bolii, se crioconservează și se păstrează până la criza blastică. După tratamentul chimioterapeutic în doze mari în criza blastică și a iradierii totale a corpului se face transplantarea măduvei conservată anterior de la pacient. În multe cazuri se restabilește faza cronică a leucemiei granulocitare, dar la majoritatea pacienților acest stadiu are o durată de 6–12 luni. După restabilirea fazei cronice se administrează IFN- $\alpha$ .

Radioterapia poate fi folosită în cazurile rezistente la chimioterapie și la pacienții cu splenomegalie reziduală după tratamentul cu citostatice. Radioterapia locală este metoda de elecție la pacienții cu dezvoltarea sarcomului granulocitar în țesuturile moi, sistemul nervos central, sinusurile paranazale, oase.

Splenectomia are indicații foarte restrânse (infarcte frecvente în splină, trombocitopenie, disconfort pronunțat abdominal) și nu este acceptată de majoritatea autorilor.

În cazurile de hiperleucocitoză se folosește leukaferiza pentru a reduce repede complicațiile hiperleucocitozei (edem al retinei, stopor, priapism, microtromboze).

În criza blastică tratamentul corespunde tratamentului leucemiei acute în conformitate cu tipul celulelor blastice (mieloblastic, limfoblastic etc.).

Durata medie a vieții pacienților cu leucemie granulocitară cronică este de 4–5 ani. Sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15–20 de ani și mai mult. Până la perioada preterminală (faza de accelerație) calitatea vieții bolnavilor este satisfăcătoare cu păstrarea capacității de muncă.

## Mielofibroza idiopatică

Această formă de leucemie cronică a fost publicată sub multiple denumiri. La etapa actuală ea mai frecvent este numită mielofibroză idiopatică sau metaplasie mieloidă agnogenică, care prezintă un proces mieloproliferativ exprimat morfologic prin panmieloză ori mieloză mielomegacariocitară cu dezvoltarea mielofibrozei în măduva oaselor și metaplasiei mieloidă extramedulare (splina, ficat). Se presupune că fibroza este inductată de proliferarea megacariocitelor și trombocitelor care produc factorul de creștere, intensificând astfel dezvoltarea sporită a fibroblaștilor.

Se malignizează primar celula predecesoare a mielopoiezei, care își păstrează proprietatea de diferențiere în direcția celulelor granulocitare, eritrocariocitare și megacariocitare. Din această cauză la examinarea histologică a măduvei oaselor, ca regulă, depistăm panmieloză.

Mielofibroza idiopatică nu este o patologie frecventă, având incidența de 0,2 cazuri la 100 000 de locuitori anual. Predomină la persoanele cu vârsta după 50 de ani, rar se înregistrează la tineri și foarte rar la copii.

Markeri citogenetici caracteristici pentru mielofibroza idiopatică nu sunt specificați.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale mielofibrozei idiopatice variază considerabil, fiind determinate de gradul de avansare a procesului patologic și sindromul predominant (splenomegalia, catabolism celular intensiv, insuficiență medulară exprimată prin anemie, trombocitopenie sau pancitopenie).

Cel mai frecvent și precoce simptom este splenomegalia. Splina în majoritatea cazurilor crește lent și timp îndelungat (până la 20 de ani și mai mult) nu se reflectă asupra stării generale a bolnavului. Deseori splenomegalia se depistează ocazional la adresarea pacientului la medic motivată de alte boli. La unii pacienți mărirea moderată a splinei se observă pentru prima dată la examenul ultrasonografic al organelor cavității abdominale. Ca regulă, la această etapă de dezvoltare a mielofibrozei idiopatice în analiza sângelui periferic poate fi o leucocitoză moderată cu deviere în stânga cu apariția unui procent mic de mielocite, metamielocite. Rareori splenomegalia o perioadă anumită de timp nu este însoțită de modificări hematologice. În aceste situații în identificarea originii splenomegaliei și stabilirea diagnosticului o importanță deosebită îi aparține trepanobiopsiei măduvei oaselor la care se depistează tabloul histologic caracteristic pentru mielofibroza idiopatică.

Pe măsura creșterii dimensiunilor splinei bolnavii acuză senzație de greutate în hipocondrul stâng și disconfort abdominal. La palpare splina este de consistență dură. Uneori apar dureri acute în proiecția splinei însoțite de febră. Ultimele sunt cauzate de infarct al splinei.

Aproximativ în 50% din cazuri la stabilirea diagnosticului se constată și hepatomegalie. Foarte rar se întâlnește mărirea dimensiunilor ficatului fără splenomegalie sau hepatomegalie care depășește în dimensiuni splenomegalia. Afectarea altor organe și a ganglionilor limfatici are loc foarte rar.

Mielofibroza idiopatică deseori se complică cu sindromul anemic de o genă complexă. În unele cazuri anemia este de origine autoimună. La o parte de pacienți anemia este cauzată de insuficiență medulară, de sechestrarea eritrocitelor în splina de dimensiuni mari sau se instalează prin ambele mecanisme. Trebuie de avut în vedere deficitul de fier și de acid folic. Prin mecanism autoimun și sechestrarea splenică se dezvoltă și trombocitopenie care se poate manifesta prin sindrom hemoragic. Mai frecvent în mielofibroza idiopatică se înregistrează trombocitoză cu complicații trombotice.

Odată cu progresarea bolii splenomegalia devine imensă, ocupând mai mult de jumătate din cavitatea abdominală. Bolnavii pierd în pondere, devin cașectici. Apar osalgii, artralгии cu accese gutoase. Se înregistrează febră nemotivată de complicații infecțioase. Pot apărea semne de nefrolitiază din cauza hiperuricemiei. Progresează anemia și trombocitopenia. La unii bolnavi se dezvoltă ascită ca rezultat al dereglării circulației sangvine intrahepatice cauzată de infiltrarea specifică și fibroza ficatului.

La o parte din pacienți în perioada terminală se dezvoltă criza blastică de tip mieloid sau limfoid.

**Investigații de laborator.** Modificările principale în mielofibroza idiopatică sunt cele hematologice. În majoritatea cazurilor ele se caracterizează prin leucocitoză moderată cu prezența în hemogramă a mielocitelor, metamielocitelor, periodic a unui procent mic de celule blastice și eritrocariocite. Conținutul hemoglobinei poate fi normal, scăzut, rareori și majorat (forma Voghan). Eritrocitele se caracterizează prin anizocitoză, poichilocitoză. Numărul de trombocite variază de la trombocitopenie până la trombocitoză markantă (peste 1 mln.). Rareori analiza sângelui periferic este în limite normale. La 50–60% din bolnavi este pozitivă reacția la fosfataza alcalină în neutrofile.

Puncția sternală nu este indicată, deoarece conținutul celular și morfologia celulelor nu are semne caracteristice pentru mielofibroza idiopatică.

Cea mai informativă este trepanobiopsia cu studierea histologică a măduvei oaselor. La studierea trepanobiopstatului în cavitățile medulare se observă hiper celularitate prezentată de toate felurile de celule mioide (granulocitare la toate stadiile de maturare, eritrocariocitare, megacariocitare). Caracteristică este megacariocitoza (fig. 9 de pe planșă). În unele cavități medulare se constată și fibroză, care este mai pronunțată în locurile de aglomerare a megacariocitelor (fig. 10 de pe planșă).



De menționat, că în unele cazuri când lipsesc modificări în hemogramă, splina mărită este înlăturată cu suspiciune la altă patologie. Depistarea în splină a metaplaziei mieloidă cu prezența mielocitelor, metamielocitelor, eritrocariocitelor și megacariocitelor permite de a stabili diagnosticul de mielofibroza idiopatică.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul mielofibrozei idiopatice se bazează pe splenomegalie, în unele cazuri și pe hepatomegalie, însoțite de leucocitoză moderată cu deviere în hemogramă spre stânga, deseori și trombocitoză. Diagnosticul definitiv se confirmă prin trepanobiopsia măduvei oaselor cu studierea tabloului histologic al biopstatului medular.

**Diagnostic diferențial.** Se efectuează cu mielofibroza posteritremică, leucemia granulocitară cronică, trombocitemia esențială, metastaze ale cancerului în măduva oaselor. În legătură cu dezvoltarea fibrozei în ficat și ca urmare a hipertensiunii portale cu ascită necesită diagnostic diferențial și cu ciroza hepatică.

În diagnosticul diferențial cu mielofibroza posteritremică cea mai mare importanță are anamnestical – prezența eritremiei la etapele precedente.

Nu prezintă dificultăți nici diagnosticul diferențial cu leucemia granulocitară cronică. Spre deosebire de leucemia granulocitară cronică, numărul de leucocite nu corelează cu dimensiunile mari ale splinei. Devierea în stânga a leucogramei în mielofibroza idiopatică este mai puțin pronunțată. Trombocitoza, de regulă, depășește cu mult numărul de trombocite în leucemia granulocitară cronică. Fosfataza alcalină în neutrofile în majoritatea cazurilor de mielofibroza idiopatică este pozitivă, iar cromozomul Ph nu se depistează.

Trombocitoza întâlnită atât la mielofibroza idiopatică, cât și la trombocitemia esențială, pune problema de diagnostic diferențial al acestor maladii. Splenomegalia de dimensiuni mai mari și proliferația celor trei țesuturi (granulocitar, eritrocariocitar și megacariocitar) în trepanobiopstat în cazurile de mielofibroza idiopatică permite de a efectua diagnosticul diferențial.

Depistarea celulelor canceroase în punctatul sternal și biopstatul măduvei oaselor rezolvă diagnosticul diferențial al mielofibrozei idiopatice cu afectarea măduvei oaselor de metastazele cancerului.

Comparativ rar apare necesitatea de diagnostic diferențial cu ciroza hepatică, deoarece în unele cazuri de mielofibroza idiopatică se dezvoltă hipertensiune portală cu ascită. În formele clasice ale mielofibrozei idiopatice datele analizei sângelui periferic (leucocitoza, trombocitoza, eritrocariocitoza) nu se includ în diagnosticul de ciroză hepatică în care mai frecvent se depistează pancitopenie. În cazurile dificile diagnosticul diferențial se efectuează prin studierea tabloului histologic al măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsie.

**Tratament.** Pentru mielofibroza idiopatică nu există programe standard de tratament. Metoda de tratament se selectează în conformitate cu sindromul

clinico-hematologic predominant. În cazurile cu splenomegalie moderată fără trombocitoză sau trombocitopenie, fără anemie tratament nu se indică, bolnavul necesită supraveghere în dinamică.

Dacă maladia evoluează cu trombocitoză, leucocitoză, cu creșterea accelerată a splinei sunt indicate citostaticele. Cel mai frecvent se utilizează Hydrea în doză de 0,5–1 g în zi.

După normalizarea numărului de trombocite și micșorarea splinei Hydrea se administrează câte 0,5 zilnic sau peste 1–2 zile. Doza de menținere ulterior se individualizează în funcție de situație și indicii hematologici. În legătură cu trombocitoza poate fi folosit și Anagrelidul.

În cazurile folosirii Hydrea în scopul reducerii dimensiunilor splinei la pacienții fără trombocitoză și leucocitoză se asociază Prednisolonul în doză de 15–30 mg/zi. Hydrea trebuie suspendată la micșorarea numărului de trombocite mai puțin de  $100,0 \cdot 10^9/l$ , iar a numărului de leucocite mai jos de  $3,0 \cdot 10^9/l$ .

La pacienții de vârstă avansată cu hipertrombocitoză poate fi indicat Mileranul câte 4–6 mg/zi cu determinarea ulterioară a dozei de menținere.

În ultimii ani în tratamentul mielofibrozei idiopatice se utilizează INF- $\alpha$  în special în cazurile de trombocitoză, câte 3 000 000 UI de 3–6 ori în săptămână.

În cazurile complicate cu anemie hemolitică autoimună sau trombocitopenie autoimună se administrează corticosteroizii în conformitate cu principiile generale de tratament al acestor procese autoimune. Pacienților cu anemie hemolitică concomitent trebuie să li se indice acid folic. Dacă eficacitatea tratamentului cu corticosteroizi este instabilă, se rezolvă problema splenectomiei. Splenectomia se recomandă și în cazurile de infarcte splenice repetate, de dezvoltare a durerilor în splină fără infarcte, de splenomegalie care provoacă compresia organelor adiacente.

În tratamentul complex al mielofibrozei idiopatice timp îndelungat se recomandă de a indica Alopurinol câte 200–600 mg/zi pentru profilaxia nefrolitiazii și artritei gutoase.

Radioterapia regiunii splinei este limitată, ea poate fi aplicată la jugularea durerilor în splină.

Dezvoltarea crizei blastice necesită tratament recomandat în leucemiile acute în funcție de varianta morfologică a celulelor blastice.

În tratamentul mielofibrozei idiopatice se efectuează și transplantarea măduvei oaselor care se consideră ca unica metodă de vindecare. S-a constatat că după normalizarea hematopoiezei are loc și regresia mielofibrozei.

Supraviețuirea bolnavilor diferă mult și variază de la 1–2 ani până la 20–30 de ani și mai mult.

## Trombocitemia esențială

Trombocitemia esențială (leucemia megacariocitară cronică, trombocitemia idiopatică, trombocitemia hemoragică) prezintă o patologie malignă cronică mieloproliferativă cu predominarea proliferării megacariocitelor și formarea sporită a trombocitelor.

Trombocitemia esențială se întâlnește rar, mai frecvent afectează persoanele cu vârsta de peste 50–60 de ani, dar se înregistrează și la tineri. Sunt descrise cazuri unice de trombocitemie esențială și la copii. Sunt cunoscute cazuri de îmbolnăvire a membrilor din diferite generații dintr-o familie.

Se malignizează primar celula stem, însă ea se diferențiază preponderent în direcția rândului megacariocitar cu creșterea excesivă a numărului de trombocite, care determină manifestările clinice ale acestei maladii. Markerii citogenetici specifici pentru trombocitemia esențială nu s-au depistat.

**Tabloul clinic.** În stadiile inițiale ale trombocitemiei esențiale bolnavii sunt asimptomatici. Semnele clinice apar la etapa când trombocitoza este înaltă ( $> 400,0 \cdot 10^9/l$ ) și provoacă complicații vasculare care de obicei se manifestă prin dereglări de microcirculație, tromboze ale arterelor și venelor și complicații tromboembolice.

Un simptom frecvent întâlnit cauzat de dereglări microcirculatorii este "eritromelalgia" care se manifestă prin dureri acute în degetele mâinilor și picioarelor cu hiperemia pielii și edemului degetului afectat. Este important de reținut că acidul acetilsalicilic în doză de 0,5 g jugulează în timp scurt aceste dureri. Eritromelalgia poate evolua în gangrenă uscată a degetului respectiv, care conduce la amputația degetului.

Dereglările microcirculației cerebrale sunt însoțite de cefalee, amețeli, grețuri și vomă, diminuarea auzului și vederii, convulsii epileptiforme.

Din aceeași cauză apar accese de stenocardie și infarct al miocardului la persoane comparativ tinere. Sunt descrise tromboze ale arterelor carotide, mezenteriale, ale arterelor renale. Ultimele pot conduce la dezvoltarea hipertensiunii renovasculare. În unele cazuri apar tromboze în sistemul venei porte cu hipertensiune portală subhepatică, intra- sau suprahepatică (tromboza venelor suprahepatice cu sindromul Budd-Chiari).

Flebotrombozele în venele gambei, vena femurală, iliacă se pot complica cu trombembolia arterei pulmonare.

Pot fi și semne hemoragice (gingivoragii, epistaxis, echimoze, hemoragii gastrointestinale), însă ele comparativ cu trombozele sunt întâlnite mai rar.

În organele interne modificări specifice cauzate de infiltrare mieloidă nu există. Se depistează splenomegalie moderată care se palpează la rebordul costal sau puțin proieminează de sub rebordul costal. Splenomegalia se explică prin de-

pozitarea trombocitelor, dar nu prin hematopoieza extramedulară. Aproximativ în 50% din cazuri se determină și hepatomegalie moderată.

În perioadele avansate ale trombocitemiei esențiale apar semne de intoxicație generală, pierdere ponderală, transpirații abundente, febră. La etapa finală a bolii se dezvoltă mielofibroză secundară și leucemie acută.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic semnul principal este trombocitoza care depășește  $400,0 \cdot 10^9/l$  și poate atinge cifre mai înalte de  $1\ 000,0 \cdot 10^9/l$ . Trombocitele sunt de dimensiuni mai mari comparativ cu cele normale. La majoritatea pacienților se observă o leucocitoză moderată (până la  $20,0 \cdot 10^9/l$ ), dar poate și să lipsească. Leucocitoza este prezentată de neutrofile cu o slabă deviere spre stânga. Conținutul hemoglobinei este în limite normale.

Punctatul sternal cu examinarea mielogramei nu depistează modificări caracteristice pentru trombocitemia esențială.

Cele mai importante schimbări, care confirmă diagnosticul de trombocitemie esențială, sunt obținute prin trepanobiopsia măduvei oaselor. În trepanobiopsat raportul dintre adipocite și celulele hematopoietice este obișnuit. Pe acest fundal se observă hiperplazia țesutului megacariocitar. În câmpul de vedere găsim 5–6 megacariocite (în limite normale 1–2) (*fig. 11 de pe planșă*).

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe baza hipertrombocitozei cu tendință de creștere în dinamică, leucocitoză moderată, splenomegalie de dimensiuni nu mari. Diagnosticul definitiv se confirmă prin examinarea histologică a biopsatului măduvei oaselor.

**Diagnostic diferențial.** Este necesar de a diferenția trombocitemia esențială de eritremie, mielofibroză idiopatică, leucemie granulocitară cronică și trombocitoze reactive.

Eritremia se diferențiază prin conținutul înalt al hemoglobinei și tabloul histologic al măduvei oaselor caracterizat prin hipercelularitate pronunțată prezentată de trei țesuturi hematopoietice (eritrocariocitar, granulocitar și megacariocitar).

Mielofibroza idiopatică clinic se deosebește de trombocitemia esențială prin splenomegalie de dimensiuni mari, leucocitoză mai înaltă cu deviere spre stânga. Histologic în măduva oaselor se depistează de rând cu megacariocitoza celularitate sporită și fibroză.

Diagnosticul diferențial cu leucemia granulocitară cronică nu prezintă dificultăți, deoarece trombocitoza la acești pacienți nu este foarte înaltă, iar numărul de leucocite dimpotrivă crește substanțial, concomitent cu majorarea în dinamică a splinei. În cazurile dificile se determină cromozomul Ph caracteristic pentru leucemia granulocitară cronică.

Trombocitoze reactive se dezvoltă la pacienții cu tumori maligne nehemopoietice, hemoragii, anemie fierodeficitară, sepsis, infecții cronice, după splenectomie. Diagnosticul diferențial cu trombocitemia esențială se reduce la excluderea

proceselor patologice enumerate, care pot fi însoțite de trombocitoză reactivă. În toate aceste cazuri la trepanobiopsie în măduva oaselor lipsește mieloproliferația inclusiv megacariocitoza.

**Tratament.** Scopul tratamentului constă în normalizarea numărului de trombocite și profilaxia complicațiilor vasculare ale trombocitemiei esențiale. Pentru atingerea acestui scop se folosește Hydrea, INF- $\alpha$  și Mileranul. Medicamentul de prima linie se consideră Hydrea care este suportată bine și poate fi utilizată în condiții de ambulatoriu. Doza curativă a Hydreei este de 2-4 g/zi în 2 prize în funcție de gradul trombocitozei. După obținerea remisiunii Hydrea se administrează câte 0,5 g în zi sau peste o zi. Tratamentul de menținere cu Hydrea se administrează permanent (ani la rând) pentru a menține numărul de trombocite în limite normale.

La bolnavii rezistenți la tratamentul cu Hydrea și la persoanele de vârstă avansată de la bun început poate fi indicat Mileranul în doză de 4 mg/zi, care se modifică pe parcurs în conformitate cu analiza sângelui periferic.

Cu succes în tratamentul trombocitemiei esențiale se utilizează INF- $\alpha$ . Majoritatea autorilor în faza de inducție administrează INF- $\alpha$  câte 3-5 000 000 UI/zi. După obținerea remisiunii preparatul în scopul terapiei de menținere se indică în doze mai mici (3 000 000 UI de 3 ori/săptămână). Tratamentul cu INF- $\alpha$  poate fi combinat cu Hydrea.

Pentru combaterea trombocitozei în ultimii ani se folosește Anagrelid care dereglează formarea trombocitelor. Doza acestui preparat este de 2-4 g/zi. Răspunsul terapeutic se apreciază la a 19-a zi de tratament. Se recomandă preponderent la persoanele tinere și în cazurile cu necesitate de a scădea în timp scurt numărul de trombocite (complicații vasculare, pregătirea bolnavului pentru operație).

În cazurile de eritromelalgie, complicații vasculare se efectuează tratament cu dezagregante și anticoagulante.

În stadiul terminal în cazurile de criză blastică tratamentul corespunde tratamentului leucemiilor acute.

Prognosticul acestei maladii este comparativ favorabil. Dacă se evită complicațiile vasculare, bolnavii trăesc mulți ani calitativ.

### **Eritromieloza cronică**

Eritromieloza cronică prezintă un proces malign mieloproliferativ rar întâlnit, care se dezvoltă din celula precursoră mielopoietice cu diferențiere preponderent în direcția eritrocariocitelor. Ca rezultat în măduva oaselor la examinarea histologică se observă hipercelularitate cu predominarea țesutului eritroid. Crește și numărul megacariocitelor, dar ele sunt comparativ mici. Celulele eritrocariocitare, ca regulă, au semne megaloblastice. Însă vitamina B<sub>12</sub> și acidul folic nu au eficacitate.

**Tabloul clinic.** În tabloul clinic sunt manifestări ale sindromului anemic. Organele interne sunt fără modificări specifice, în afară de splenomegalia de diferite dimensiuni, cauzată de metaplasie mieloidă cu un număr mare de eritrocariocite.

Bolnavii trăiesc 3–5 ani. În perioada terminală apare blastoză în sângele periferic și în măduva oaselor sau sarcomatizare mai frecventă în ganglionii limfatici.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic este micșorat conținutul hemoglobinei și numărul de eritrocite. Eritrocitele sunt macrocitare. Se depistează eritrocariocite. Reticulocitoza lipsește. Eritrocariocitoza în punctatul sternal și sângele periferic fără reticulocitoză exclude originea hemolitică a anemiei. Numărul de leucocite și formula leucocitară sunt în limite normale. Numărul de trombocite este normal, cu tendință de creștere în dinamică.

În punctatul sternal este majorat procentul eritrocariocitelor cu trăsături megaloblastoide.

În trepanobiopat se observă hipercelularitate evidentă polimorfă cu proliferarea eritrocariocitelor. Este majorat conținutul megacariocitelor prezentate preponderent de microgenerații.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe baza sindromului anemic, splenomegaliei, eritrocariocitozei în sângele periferic și în măduva oaselor cu semne megaloblastoide în lipsa hemolizei și deficitului de vitamina B<sub>12</sub> și acid folic. Spre deosebire de eritromieloza acută, în sângele periferic și punctatul sternal nu este majorat procentul de celule blastice.

**Tratament.** Programe standard de tratament al eritromielozei cronice nu există. În funcție de conținutul hemoglobinei se efectuează transfuzii de masă eritrocitară. Sunt preferate eritrocitele spălate. În urma multiplelor transfuzii de masă eritrocitară se poate dezvolta hemosideroză secundară posttransfuzională. Din această cauză se determină în dinamică conținutul fierului seric și al feritinei, și în caz de necesitate se efectuează tratament cu Desferal care elimină fierul din țesuturi.

### Leucemia monocitară cronică

Leucemia monocitară cronică se caracterizează prin proliferarea celulelor monocitare în măduva oaselor și monocitoză în sângele periferic. А.И.Воробьев: cu coaut. (2003) deosebește și leucemie mielomonocitară cronică când în hemogramă, de rând cu monocitoză, se depistează celule granulocitare la diferite stadii de maturare (mielocite, metamielocite).

Aceste leucemii cronice se întâlnesc foarte rar, afectează preponderent persoanele în vârstă de peste 50 de ani, deși sunt cazuri unice înregistrate și la copii.

Markeri citogenetici nu sunt descriși.

**Tabloul clinic.** Boala evoluează lent și un timp oricare pacienții sunt asimptomatici. Suspiciune la leucemia monocitară cronică apare la depistarea monocitozei în analiza sângelui periferic, efectuată cu ocazia altui proces patologic. Odată cu progresarea bolii se dezvoltă anemia cu manifestările respective în funcție de gradul de anemizare. Poate apărea și febră, ca semn de intoxicare generală a procesului tumoral. În unele cazuri debutul acestei leucemii se manifestă prin trombocitopenie cu sindrom hemoragic. Conform datelor lui A.И.Воробьев cu coaut. (2003), la 70% din bolnavi se depistează splenomegalie, iar la 65% – hepatomegalie. La 13% din bolnavi se măresc vădit ganglionii limfatici periferici. În stadiile avansate ale leucemiei se observă afectarea specifică a pielii, pot fi afectate oasele.

Evoluția clinică a leucemiei monocitare cronice este mai favorabilă decât cea a leucemiei mielomonocitare cronice. Supraviețuirea pacienților cu prima formă de leucemie este aproximativ de 2 ori mai înaltă decât la a doua variantă. În 15–30% din cazuri în perioada terminală se dezvoltă criză blastică (mieloblastică, monoblastică, mielomonoblastică).

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic la pacienții cu leucemie monocitară cronică conținutul hemoglobinei este normal sau scăzut în stadiile desfășurate ale maladiei. Numărul de leucocite este normal sau puțin majorat cu monocitoză în hemogramă. Monocitele sunt de o morfologie obișnuită, ca regulă, fără particularități specifice pentru această leucemie. Promonocite și celule monoblastice apar în stadiul terminal al bolii. Numărul de trombocite poate fi normal sau scăzut.

În măduva oaselor crește procentul de monocite, însă în unele cazuri el este mai jos comparativ cu monocitoza din sângele periferic. În trepanobiopat se observă hiperplazie mieloidă difuză.

În varianta mielomonocitară, de rând cu monocitoza, în hemogramă sunt prezente elemente granulocitare tinere – promielocite, mielocite, metamielocite. Frecvent se întâlnesc și eritrocariocite solitare. Numărul de leucocite este majorat.

Caracteristic pentru leucemia monocitară cronică este nivelul înalt al lizocimei în sânge și urină. Lizocima prezintă produsul celulelor monocitar-macrofagale și este un marker specific pentru leucemia monocitară cronică.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul de leucemie monocitară cronică se bazează pe monocitoza în sângele periferic și în măduva oaselor, hiperplazia polimorfcelulară în trepanobiopat, pe nivelul înalt al lizocimei în serul sangvin și urină. Leucemia cronică mielomonocitară se deosebește de cea monocitară prin leucocitoză mai înaltă și prezența în hemogramă a elementelor granulocitare (mielocite, metamielocite).

**Diagnostic diferențial.** Leucemia monocitară cronică trebuie diferențiată de procesele patologice însoțite de monocitoză reactivă (tuberculoza, infecții virale, cancer). Este importantă examinarea repetată a bolnavilor. Monocitoza stabilă cu tendință de creștere și starea satisfăcătoare a bolnavilor sunt caracteristice în măsură mai mare pentru leucemia monocitară cronică. În cazurile de monocitoză reactivă starea generală a bolnavului este mai gravă, fiind asociată cu simptomele patologiei care a cauzat monocitoza.

**Tratament.** Leucemia monocitară cronică și mielomonocitară în perioada de compensare somatică a bolnavilor nu necesită tratament, indiferent de gradul de monocitoză. Indicații pentru tratament servesc sindromul anemic, trombocitopenia, splenomegalia pronunțată, simptomele de intoxicare generală, focarele de afectare tumorală extramedulară.

Preparatele de elecție sunt Hydrea și Vepezidul. Ultimul se folosește în doză de 50 mg 1–2 ori pe săptămână în calitate de tratament incipient și tratament de menținere. Este îndeosebi indicat în cazurile de prezență a focarelor extramedulare.

În faza de criză blastică tratamentul corespunde tratamentului leucemiei acute în conformitate cu varianta morfologică a celulelor blastice.

## Eritremia

Eritremia (policitemia vera, maladia Vaquez, maladia Osler) prezintă un proces malign mieloproliferativ cu afectarea hemopoiezei la nivelul celulei precursoră mielopoiezei. Este o maladie rar întâlnită, care se dezvoltă preponderent la persoanele în vârstă de 50–60 de ani, cu predominare la bărbați. Se înregistrează și la persoanele mai tinere. La copii practic nu se întâlnește. Se constată o predispoziție ereditară confirmată prin cazuri de eritremie la câteva persoane dintr-o familie. Morbiditatea eritremiei variază în limitele 0,6–1,6 cazuri la 100 000 de locuitori. Morbiditatea în Republica Moldova constituie 0,2 cazuri la 100 000 de locuitori.

**Patogenie.** Eritremia este o patologie clonală cu afectarea celulei precursoră a mielopoiezei, care își păstrează proprietățile de a se diferenția până la celule mature. Eritremia nu are un marker citogenetic, însă la 17–26% din bolnavi se depistează unele anomalii citogenetice. Mai frecvent se observă modificări de tipul 20q-, trisomia în grupa C (perechile 8 și 9 de cromozomi), trisomia parțială 19 și 8, deleția 13q și 12p. Dereglările cromozomiale clonale devin considerabil mai frecvente în stadiul de dezvoltare a metaplaziei mioeloidale a splinei. Defectele cromozomilor au caracter clonal și nu se depistează în limfocite. Celula mutantă se dezvoltă ca de obicei în trei direcții – eritrocitară, granulocitară, megacario-citară. Ca rezultat al proliferării celulei cu mutație la acești pacienți se formează eritrocite, leucocite și trombocite mai multe decât în normă. Însă s-a stabilit că proliferarea este mai pronunțată în direcția țesutului eritroid. Ca urmare, se for-



mează mult mai multe eritrocite. De menționat, că dezvoltarea celulei mutante preponderent în direcția eritropoiezei nu este determinată de nivelul eritropoietinei, care la acești pacienți este foarte scăzut.

Așadar, substratul morfologic al eritemiei este polimorfcelular cu majorarea în cavitațiile medulare a numărului de eritrocariocite, a elementelor granulocitare la toate stadiile de maturare și a megacariocitelor, ce se reflectă prin pancitoză în sângele periferic. Adipocitele în cavitațiile medulare în stadiile avansate practic nu se observă. Cavitațiile medulare sunt complet ocupate de celulele mielopoiezei enumerate mai sus.

Hiperproducerea eritrocitelor cu o durată obișnuită de viață (aproximativ 120 de zile) contribuie la majorarea considerabilă a numărului de eritrocite și a conținutului hemoglobinei. Ca rezultat se mărește volumul total al sângelui. În afară de aceasta, din cauza creșterii numărului de eritrocite sângele devine mai dens și mai vâcos. Hematocritul (norma 45/55, 0,45%) se mărește până la 0,85%. Viscositatea sângelui sporește de 5-8 ori față de normă. Hiperviscositatea sângelui se află la baza dereglării circulației sangvine la nivelul capilarelor. Dereglarea microcirculației de rând cu trombocitoza provoacă fenomene de ischemie, tromboze vasculare.

Majoritatea simptomelor clinice ale eritemiei și complicațiile ei sunt determinate și se explică prin modificările ce au loc în sângele periferic – hiperviscositate și majorarea volumului circulator al sângelui, care formează sindromul de pleora.

**Tabloul clinic.** Eritemia se dezvoltă lent cu tendința permanentă de creștere a numărului de eritrocite și sporirea treptată a hiperviscosității sângelui. În evoluția clinică a eritemiei deosebim anumite stadii de dezvoltare în funcție de gradul de progresare a procesului, care determină manifestările clinice ale maladii.

În clasificarea clinică a eritemiei deosebim trei stadii (tabelul 19).

Tabelul 19

### Stadiile clinice ale eritemiei

Stadiul clinic	Denumirea stadiului
I	Stadiul inițial sau pleora moderată
II	Stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate sau stadiul eritemic propriu-zis:
A.	Fără metaplazia mieloidă a splinei
B.	Cu metaplazia mieloidă a splinei
III	Stadiul anemic sau stadiul mielofibrozei posteritremice

În stadiul I eritemia se manifestă printr-o simptomatologie clinică săracă, deseori tranzitorie. Pacienții acuză cefalee și slăbiciune generală moderată mai pronunțată în jumătatea a doua a zilei. La examinarea fizică se observă culoarea

mai roză a feței, ce produce impresia de bună sănătate. Organele interne sunt fără modificări. Splina nu se palpează. Complicații vasculare sunt posibile, dar se dezvoltă foarte rar.

În acest stadiu în suspectarea și stabilirea diagnosticului de eritremie are importanță supravegherea în dinamică a pacientului cu examinarea sângelui periferic, care depistează o creștere permanentă a conținutului hemoglobinei, atingând cifrele de 160–170 g/l.

Puncția măduvei oaselor este neinformativă. Histologic prin trepanobiopsia măduvei oaselor se depistează panmieloză, ce confirmă diagnosticul de eritremie. Durata stadiului I al eritremiei constituie 4, 5 și mai mulți ani.

Progresarea eritremiei cu creșterea numărului de eritrocite până la  $6,0\text{--}7,0 \cdot 10^{12}/l$  și conținutului hemoglobinei până la 180–220 g/l majorează considerabil hiperviscozitatea sangvină cu instalarea sindromului pletoric pronunțat, care corespunde stadiului II al maladiei, stadiului eritremic propriu-zis.

Bolnavii acuză cefalee permanentă și chinuitoare, amețeli, slăbirea memoriei și scăderea capacității de muncă, îndeosebi a celei intelectuale, cauzate de dereglările microcirculației cerebrale. Tot din această cauză uneori se dezvoltă accese de convulsii epileptiforme, iar mersul bolnavilor periodic amintește mersul unei persoane în stare de ebrietate. Dereglarea microcirculației cu ischemia țesuturilor provoacă dureri în degetele mâinilor și picioarelor (eritromelalgie), dureri abdominale, semne caracteristice pentru stenocardie. Aproximativ 50–55% din pacienți acuză prurită cutanată severă, care apare după contactul cu apa (după baie). Se presupune, că prurita este cauzată de eliminarea sporită a histaminei de către bazofile și mastocite, dar preparatele antihistaminice au o eficacitate foarte mică.

La examenul obiectiv al pacienților se observă o culoare roșie purpurie a feței, mâinilor și părții superioare a toracelui. Sclerele sunt injectate. Mucoasa palatului dur este pală, iar a celui moale – roșie cu granița foarte bine accentuată între ele (simptomul *Кыперман*). Sistemul respirator este în limite normale. Zgomotele cardiace la apex sunt atenuate, poate fi accent al zgomotului II la aortă. Tensiunea arterială în majoritatea cazurilor este majorată din cauza creșterii volumului circulator al sângelui și sporirii rezistenței periferice a circulației. Dereglarea microcirculației în rinichi cu ischemia țesutului renal de asemenea contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale. La 75% din pacienți se depistează splenomegalie, la 30% – hepatomegalie moderată. În analiza sângelui periferic atrage atenția nu numai eritrocitoza, dar și o leucocitoză ( $10,0\text{--}17,0 \cdot 10^9/l$ ) și trombocitoză, care se întâlnesc în 50–60% din cazuri. Măduva oaselor în trepanobiopsat se caracterizează prin hiperplazia totală a celor trei țesuturi cu evidențierea megacariocitozei.

În stadiul II al eritremiei sunt frecvente complicațiile vasculare: tromboze cerebrale, retinale, mezenteriale, ale vaselor degetelor picioarelor, flebotrombo-

ze, tromboze arteriale, tromboze în sistemul vaselor coronariene cu consecințele respective (ictus cerebral, diminuarea sau pierderea vederii, gangrenă intestinală, gangrena degetelor îndeosebi la picioare, trombembolii pulmonare, infarct al miocardului). Se pot dezvolta tromboze ale arterei sau venei renale. Trombozele sunt cauzate de hiperviscozitate și trombocitoză. La bolnavi se creează o situație trombogenă latentă, care poate avea ca urmare o coagulare intravasculară locală sau generalizată. Trombozele sunt cauza decesului la 10–40% din pacienții cu eritremie. Tot prin mecanismul de dereglări de microcirculație poate fi explicată frecvența bolii ulceroase care în cazurile de eritremie se întâlnește de 3–5 ori mai des decât în populația generală.

Pentru eritremie sunt caracteristice și complicații hemoragice (hemoragii gingivale, gastrointestinale, după extracția dinților, hematoame în țesuturile moi, hematoame postoperatorii) care se înregistrează în 15–35% din cazuri și sunt cauza decesului în 6–30% din cazuri. Ele sunt interpretate ca rezultat al schimbărilor ischemice, hiperviscozității, dereglării funcției trombocitelor.

Hiperurichemia poate avea ca urmare dezvoltarea acceselor de gută (10%) și a nefrolitiaziei.

În stadiul IIA splenomegalia este moderată (proeminează de sub rebordul costal cel mult cu 5–6 cm), splina are consistență moale elastică. După flebotomie ea se micșorează considerabil, ceea ce ne confirmă, că splenomegalia n-a fost cauzată de metaplazia mieloidă. În analiza sângelui periferic leucocitoza nu depășește  $15,0 \cdot 10^9/l$ , în formula leucocitară lipsește devierea în stânga.

În stadiul IIB splenomegalia este mai masivă, splina are consistență mai dură, nu se micșorează fără administrarea citostaticelor. Leucocitoza atinge cifre mai înalte de  $15,0 \cdot 10^9/l$  cu prezența în hemogramă a metamielocitelor, mielocitelor. Deseori se observă și eritrocariocite.

Durata stadiului II în cazurile efectuării tratamentului respectiv cu evitarea complicațiilor vasculare constituie 10–15 ani și mai mult.

Ulterior starea bolnavilor treptat se agravează. Are loc pierderea ponderală. Splenomegalia devine masivă. În unele cazuri se evidențiază și hepatomegalia. Splina și ficatul sunt de consistență dură. În analiza sângelui crește leucocitoza până la  $20,0$ – $30,0 \cdot 10^9/l$ , este mai pronunțată devierea hemogramei în stânga. Se dezvoltă anemie, în majoritatea cazurilor și trombocitopenie. Aceste semne clinico-hematologice sunt caracteristice pentru stadiul III al eritremiei, numit stadiul anemic sau stadiul transformărilor hematologice ale eritremiei.

Cel mai frecvent în acest stadiu se dezvoltă mielofibroză posteritremică. În tabloul clinic predomină sindromul anemic și hepato-splenomegalia. În măduva oaselor, splină și ficat se dezvoltă fibroză. Ultima, afectând ficatul, poate avea ca urmare apariția hipertensiunii portale intrahepatice cu ascită. Cu timpul bolnavii devin cașectici. Suferă de osalgii. În final poate apărea criză blastică.

În stadiul III aproximativ la 1% din pacienții tratați numai cu exfuzii de sânge are loc transformarea în leucemie acută. Riscul transformării în leucemie acută crește până la 13,5% în timp de 5 ani de la stabilirea diagnosticului la pacienții supuși tratamentului cu Clorambucil, riscul crește până la 10,2% în timp de 6–10 ani de la stabilirea diagnosticului la pacienții tratați cu fosfor radioactiv ( $^{32}\text{P}$ ). Cel mai frecvent se dezvoltă leucemie acută mieloblastică, mielomonoblastică și eritromieloză. Foarte rar în stadiul III al eritremiei se constată transformarea ei în leucemie granulocitară cronică.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic se observă creșterea numărului de eritrocite și a conținutului hemoglobinei. În perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate nivelul hemoglobinei variază în limitele 180–240 g/l, iar numărul de eritrocite constituie  $6,0\text{--}7,0 \cdot 10^{12}/\text{l}$ . Eritrocitele sunt fără particularități morfologice. Respectiv crește și hematocritul (0,55–0,80). Viteza de sedimentare a hematiilor este joasă (1–2 mm/oră). La 60% din pacienți se întâlnește leucocitoză din contul granulocitelor. Fosfataza alcalină în granulocite este ridicată la 70% din pacienți. Aproximativ în 50% din cazuri se determină trombocitoză ( $400,0\text{--}800,0 \cdot 10^9/\text{l}$ ).

Punctatul medular nu este informativ și nu contribuie la stabilirea diagnosticului. Cea mai precisă metodă de confirmare a diagnosticului de eritremie este trepanobiopsia, care depistează hiperplazie medulară prezentată de eritrocariocite, elementele granulopoiezei la toate stadiile de maturare și de megacariocite. Megacariocitoza este un semn morfologic foarte esențial al eritremiei (fig. 12 de pe planșă).

De rând cu acest tablou histologic clasic există încă trei variante: hiperplazia țesuturilor eritroid și megacariocitar, hiperplazia țesuturilor eritroid și granulocitar, hiperplazia predominantă a celulelor eritrocariocitare. De variantele descrise trebuie de ținut cont la interpretarea rezultatelor trepanobiopsiei.

Rareori, îndeosebi la primele etape de dezvoltare a bolii, modificări histologice caracteristice pentru eritremie în bioptatul măduvei oaselor nu se depistează. În aceste cazuri se recomandă de a micșora hiperviscositatea sângelui prin flebotomie și de a supraveghea bolnavul. În stadiul III al maladiei în măduva oaselor apar focare de fibroză, care se depistează numai prin trepanobiopsie.

În stadiul III se micșorează conținutul hemoglobinei, iar numărul de leucocite crește odată cu apariția în leucogramă a mielocitelor, metamielocitelor. Se depistează și eritrocariocite.

În stadiile IIB și III eritrocitele suportă unele modificări morfologice: se depistează poichilocitoză, anizocitoză. Cu timpul predomină macrocitele. În ansamblu eritrocitele în aceste stadii amintesc eritrocitele în anemiile  $B_{12}$  – deficitară și prin deficit de acid folic.

La pacienții cu eritremie pot fi depistate și alte schimbări. În 90% din cazuri în ser este ridicată concentrația histaminei. În 75% din cazuri este înalt nivelul vitaminei B<sub>12</sub> și a capacității plasmei de fixare a vitaminei B<sub>12</sub>. La 40% din pacienți se constată hiperurichemia secundară ca rezultat al proliferării sporite a celulelor mielopoiezei.

**Diagnostic pozitiv.** La baza stabilirii diagnosticului de eritremie se află semnele clinice incluse în sindromul pletoric, splenomegalia, pancitoza în sângele periferic, lipsa maladiilor însoțite de eritrocitoză simptomatică. Diagnosticul definitiv se stabilește pe baza examinării histologice a măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsie.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu eritrocitozele simptomatice, care în majoritatea cazurilor sunt secundare.

Deosebim următoarele forme de eritrocitoze:

### Eritrocitoze relative

1. *Stres-eritrocitoze* Frecvent se observă la persoanele tinere după stres
2. *Sindromul Gaisbock* Se dezvoltă la persoanele cu hipertensiune arterială
3. *Eritrocitoze de deshidratare* Sunt rezultatul pierderii abundente a lichidului din organism

### Eritrocitoze absolute

1. Eritrocitoză primară Este ereditară, se întâlnește rar
2. Eritrocitoze secundare
  - A. Ca rezultat al hipoxiei
    - a) *Nivel înalt al carboxihemoglobinei* Se depistează la persoanele care fumează (Smoker's erythrocytosis)
    - b) *Hipoventilare alveolară* Procese obstructive pulmonare, sindromul Pickwick (sleep apnea, obesity)
    - c) *Viciile cardiace congenitale* Are loc amestecul sângelui venos cu cel arterial
  3. Secreția sporită a eritropoietinelor
    - A. Maladiile renale:
      - a) *Hipernefrom* Celulele maligne secretă autonom eritropoietină, proces ce nu se supune mecanismelor fiziologice
      - b) *Chist renal* Apasă asupra țesutului rinichilor din vecinătate cu chistul, provocând astfel focare locale de hipoxie în țesutul rinichilor ce stimulează secreția eritropoietinelor

- c) *Hidronefroza* Provoacă secreția eritropoietinelor în același mod ca și chistul renal
- B. Tumorile maligne extrarenale:
- a) *Carcinom hepatocelular (hepatom)* Poate secreta eritropoietine
- b) *Feocromocitom* În unele cazuri secretă eritropoietine
- c) *Hemangioblastomul cerebelului (boala Hip-pel-Lindau)* Poate secreta eritropoietine
- d) *Leiomiom uterin major* Poate stimula secreția eritropoietinelor
- e) *Adenom al hipofizei* Poate stimula secreția eritropoietinelor

În diagnosticul diferențial al eritremiei de eritrocitozele simptomatice se ține cont, că ultimele ca regulă sunt însoțite de patologia, pe fundalul căreia ele s-au dezvoltat. În hemogramă la pacienții cu eritrocitoză simptomatică are loc numai creșterea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite, iar leucocitoza și trombocitoza lipsesc. Ca regulă splina nu este mărită. Importanța decisivă în diagnosticul diferențial îi aparține trepanobiopsiei. La examenul histologic al măduvei oaselor în cazurile de eritrocitoză simptomatică raportul dintre celulele hemopoietice și adipocite este obișnuit. Proliferarea mieloidă cu megacariocitoză lipsește.

În cazurile când cauza eritrocitozei n-a putut fi determinată, se stabilește diagnosticul de policitemie neidentificată (neclasificată). Tratament citostatic la acești bolnavi nu este indicat.

**Tratament.** În primul rând e necesar de a micșora hiperviscositatea sanguină, care determină riscul de complicații vasculare (tromboze). În scopul reducerii hiperviscosității se efectuează exfuzii de sânge (flebotomie). Eficacitatea exfuziilor de sânge se apreciază prin normalizarea conținutului hemoglobinei și micșorarea hematocritului mai jos de 0,47. Volumul și frecvența exfuziilor de sânge se rezolvă individual. La pacienții în vârstă până la 50 de ani exfuziile de sânge în condiții de staționar se fac peste o zi în volum de 500 ml, iar în condiții de ambulatoriu în același volum peste fiecare două zile. Pacienții în vârstă de 60–70 de ani cu patologii cardiovasculare rezistă exfuziile în volum de 250–300 ml de două ori pe săptămână.

Mai rațional ar fi să se folosească metoda de eritrocitaferază, dar ea nu este accesibilă pentru multe instituții medicale, deoarece necesită aparate costisitoare.

Exfuziile de sânge, ca și orice hemoragie acută, în volumul descris de obicei sunt însoțite de hipercoagulare, care poate majora riscul de tromboză. Din această

cauză e necesară pregătirea pacienților pentru exfuzii. Cu două zile până la prima exfuzie se administrează anticoagulante cu acțiune indirectă pentru a micșora indexul protrombinic până la 50%. Ulterior se determină doza de menținere, care se folosește pe tot parcursul tratamentului cu exfuzii de sânge. Din prima zi se indică și remedii cu acțiune de dezagregante (acid acetilsalicilic, Trental, Curantil). Imediat după exfuzie se face infuzie de reopoliglucină în doză de 400 ml.

Exfuziile de sânge pot fi folosite ca metodă de sine stătătoare de tratament al eritremiei ori în asociere cu chimioterapia. Exfuziile de sânge ca singura metodă de tratament se recomandă persoanelor de vârstă reproductivă, în cazurile fără trombocitoză și de recidive ale eritremiei cu menținerea cifrelor joase ale leucocitelor și trombocitelor după chimioterapie.

Exfuziile de sânge sunt mai preferate decât administrarea agenților mielosupresivi, care majorează riscul de transformare a eritremiei în leucemie acută sau de dezvoltare a altor tumori secundare.

Pentru aprecierea eficacității flebotomiilor se efectuează analiza sângelui periferic în fiecare lună. La tendința de creștere a conținutului hemoglobinei flebotomiile se repetă. Dacă eficacitatea este stabilă, analiza sângelui se controlează o dată în 2-3 luni.

Flebotomiile nu influențează leucocitoza și trombocitoza, la progresarea lor este indicat tratamentul citoreductiv. Acest tratament este indicat în stadiile avansate ale eritremiei cu splenomegalie, leucocitoză și îndeosebi cu trombocitoză, și în cazurile, când pe fundalul exfuziilor are loc majorarea numărului de leucocite și trombocite, ce demonstrează că activitatea mieloproliferativă nu este controlată prin exfuzii de sânge. Vârsta înaintată a pacienților cu patologii concomitente, când nu pot fi efectuate exfuziile în volumul necesar, la fel prezintă indicație pentru administrarea chimioterapiei.

De menționat, că chimioterapia micșorează numărul de eritrocite și conținutul hemoglobinei după două luni de la începutul tratamentului, deoarece multe din eritrocitele formate în acest timp și cele care vor prelungi să se producă vor trăi aproximativ 120 de zile. Din această cauză de rând cu chimioterapia trebuie efectuate exfuzii de sânge pentru reducerea rapidă a hiperviscosității în scopul prevenirii complicațiilor trombotice.

În tratamentul eritremiei se folosește monochimioterapia. Experiența acumulată în utilizarea chimiopreparatelor (Mielosan, Hydrea, Leukeran) permite de a selecta preparatele de elecție în tratamentul eritremiei.

La persoanele de vârstă reproductivă și în cazurile cu trombocitoză pronunțată se recomandă Hydrea. Acest preparat, spre deosebire de Leukeran, nu majorează riscul de transformare a eritremiei în leucemie acută. Hydrea bine controlează leucocitoza și trombocitoza. Se administrează în doză de 2-3 g/zi (4-6 capsule) timp de 1-2 săptămâni. Ulterior doza se micșorează în conformi-

tate cu numărul de leucocite și trombocite. Doza de menținere permanentă este de 500–1000 mg în zi.

Mielosanul se administrează câte 4–6 mg/zi timp de 2–3 săptămâni, după ce tratamentul se prelungește în doză de 2 mg/zi. Durata tratamentului se determină în conformitate cu conținutul hemoglobinei, numărul de leucocite și trombocite. El este comod pentru tratamentul persoanelor de vârstă avansată.

Leukeranul în ultimii ani nu se folosește, deoarece majorează riscul de transformare a eritremiei în leucemie acută și de dezvoltare a tumorilor maligne secundare în primii 3-5 ani de la administrarea lui.

Rezultatele pozitive sunt obținute și de la tratamentul cu IFN- $\alpha$ , care prezintă o alternativă a chimioterapiei. El micșorează numărul de leucocite și trombocite. Nu posedă acțiune leucozogenă. Eficacitatea IFN- $\alpha$  se manifestă peste 3-8 luni de la începutul tratamentului. Doza Interferonului variază de la 3 000 000 UI până la 5 000 000 UI de 3 ori/săptămână, se folosește timp îndelungat (ani) dacă nu apar complicații. IFN- $\alpha$  este unicul remediu care jugulează prurita cutanată chinuitoare la acești bolnavi.

De rând cu tratamentul citostatic și IFN- $\alpha$  în cazurile cu trombocitoză poate fi administrat preparatul Anagrelid care micșorează repede trombocitoza, fapt pentru care se utilizează preponderent când este necesar în timp scurt de a reduce numărul de trombocite (pregătirea bolnavului pentru operație, complicații vasculare). Se presupune că acest preparat diminuează hiperproducerea trombocitelor prin influența lui la maturajul megacariocitelor.

Persoanelor în vârstă de 70 de ani și mai mult li se administrează și  $^{32}\text{P}$ . Riscul majorat de transformare a eritremiei în leucemie acută după  $^{32}\text{P}$  este balansat de durata medie a vieții. Deoarece riscul de dezvoltare a leucemiei se majorează peste 6–10 ani de la administrarea  $^{32}\text{P}$ , iar durata vieții după 70 de ani nu este mare, eritremia nu reușește să se transforme în leucemie acută. În afară de aceasta riscul de dezvoltare a leucemiei constituie aproximativ numai 10,2% din numărul total de bolnavi supuși tratamentului cu  $^{32}\text{P}$ . Remisiunea obținută după  $^{32}\text{P}$  este mai îndelungată decât după administrarea chimiopreparatelor, ceea ce de asemenea prezintă un avantaj pentru persoanele în vârstă de 70 de ani, deoarece mai rar vor frecventa medicul.

În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, când sunt posibile complicații trombotice în asociere cu tratamentul de bază al eritremiei, sunt indicate preparate cu acțiune dezagregantă (acid acetilsalicilic, Pentoxifilină, Ticlid, Plavix etc.).

Pentru profilaxia nefrolitiaziei și a altor complicații (guta) cauzate de creșterea concentrației acidului uric, se utilizează Alopurinolul în doză de la 0,3 până la 0,6 g în zi. El este îndeosebi indicat în timpul tratamentului citostatic, când excesiv se distrug celulele hematopoietice.



În stadiul anemic boala deseori se complică cu anemie și trombocitopenie autoimune, în tratamentul cărora se folosesc corticosteroizii după principiile generale de terapie a acestor procese autoimune. În caz de eficacitate insuficientă se efectuează splenectomia. Dacă se dezvoltă mielofibroză posteritremică cu leucocitoză, trombocitoză și splenomegalie se recomandă Hydrea sau Mielosan.

În stadiul anemic tratamentul include transfuzii de masă eritocitară, androgeni. În cazurile de fibroză pronunțată se discută problema de splenectomie.

Transformarea în leucemie acută necesită tratament administrat în leucemia acută în conformitate cu varianta morfologică a ei.

De menționat, că în cazurile de eritrocitoză simptomatică absolută sunt indicate exfuziile de sânge conform principiilor folosite în tratamentul eritremiei.

Prognosticul eritremiei este favorabil. Durata vieții în cazurile tratate corect poate depăși 15–20 de ani.

### Leucemia limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (limfoleucoza cronică) prezintă un proces limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic îl formează limfocitele mature. În structura morbidității leucemiilor ea ocupă locul doi după leucemiile acute. La copii leucemia limfocitară cronică nu se întâlnește.

Aproximativ 70% din pacienți sunt în vârstă de 50–70 de ani. Vârsta medie la momentul depistării maladiei este de 55 de ani. Mai puțin de 10% din persoane se îmbolnăvesc în vârstă mai tânără de 40 de ani. Cel mai tânăr pacient, la care s-a înregistrat leucemie limfocitară cronică, a avut vârsta de 18 ani (A.M.Полянская cu coaut., 1984). Leucemia limfocitară cronică mai frecvent se înregistrează la bărbați.

Morbiditatea leucemiei limfocitare cronice pe Glob este neomogenă. Leucemia limfocitară cronică destul de frecvent se întâlnește în țările europene, Canada, S.U.A. și foarte rar se înregistrează în țările din Asia de Est și de Sud-Est (India, Japonia). Morbiditatea leucemiei limfocitare cronice în S.U.A. constituie 1,3–2,2, în Norvegia – 1,2, în Polonia – 1, în Japonia – 0,08. Morbiditatea acestei leucemii în Republica Moldova este 1,2 cazuri la 100 000 de locuitori. În fosta U.R.S.S. cei mai înalți indici ai morbidității leucemiei limfocitare cronice s-au constatat în Țările Baltice, cei mai joși – în Asia Mijlocie. În S.U.A., conform datelor despre morbiditatea tumorilor maligne studiată în 11 state în perioada anilor 1973–1977, morbiditatea leucemiei limfocitare cronice la persoanele de rasă albă a constituit la bărbați 5,2, la femei – 2,6, iar la persoanele de origine chineză (ambele sexe) – 1,0, de origine japoneză – 0,2.

Aceste date ne confirmă rolul grupelor etnice, ceea ce denotă că factorul genetic are importanță în dezvoltarea leucemiei limfocitare cronice. Cele spuse

pot fi argumentate și prin existența cazurilor de leucemie limfocitară cronică la persoane din aceeași familie.

**Patogenie.** S-a stabilit că mutația în leucemia limfocitară cronică are loc la nivelul celulei predecesoare limfopoiezei, dar această celulă, devenind malignă, își păstrează particularitățile de a se diferenția până la limfocite mature. În majoritatea cazurilor (95–98%) leucemia limfocitară cronică este B-celulară și numai 2–5% revin variantei T-celulare. În Japonia, China predomină leucemia limfocitară cronică T-celulară.

La pacienții cu varianta B-celulară pe suprafața limfocitelor leucemice se depistează expresia antigenilor B-celulari CD19, CD20, CD24, CD5 și CD23. Depistarea antigenului CD5 se consideră obligatorie pentru confirmarea diagnosticului de leucemie limfocitară cronică. Alt marker imunologic important este CD23. Expresia antigenului CD23 permite de a diferenția leucemia limfocitară cronică de limfom cu leucemizare din celulele din zona de manta la care imunofenotipul B-limfocitelor este același, dar fără expresia CD23.

Pentru limfocitele B din leucemia limfocitară cronică, spre deosebire de B-limfocitele normale, este caracteristică expresia slabă a imunoglobulinelor superficiale. La fel ca și B-limfocitele normale în leucemia B-celulară limfocitele formează rozete cu eritrocitele de la șoareci.

Expresia antigenului CD23, expresia slabă a imunoglobulinelor la suprafața limfocitelor și formarea rozetelor cu eritrocite de la șoareci sunt considerate caracteristice imunologice importante ale limfocitelor B în leucemia limfocitară cronică.

Aproximativ la 90% din bolnavi se depistează și aberații cromozomiale. Cea mai frecventă aberație de cromozomi este deleția brațului lung al cromozomului 13 (13q-), care se constată la 55% din bolnavii cu leucemie limfocitară cronică. La 18% din pacienți se observă deleția brațului lung al cromozomului 11 (11q-), la 7% – deleția brațului scurt al cromozomului 17 (17q-), la 6% – 6q-. În 4% din cazuri se depistează translocarea cu participarea cromozomului 14 (14q32). În 8–10% – lungirea brațului lung al cromozomului 14 (14q+). La fel ca și 11q-, 14q+ pot fi de sine stătătoare sau o parte a translocării (11;14), care se întâlnește frecvent în maladiile limfoproliferative.

Deleția 11q- cointeresează locul dislocării genei ATM (gena ataxiei-telangiectaziei), care participă în controlul ciclului de multiplicare a celulei. Micșorarea producerii genei ATM poate contribui la dezvoltarea tumorii. Mediana de supraviețuire a bolnavilor de leucemie limfocitară cronică cu prezența 11q- este de 2–3 ori mai joasă decât la bolnavii fără această anomalie.

În ultimii ani în leucemia limfocitară cronică s-au înregistrat și unele modificări moleculare care au importanță în dezvoltarea și evoluția maladiilor maligne. De exemplu, s-a constatat că gena p53 în limite normale este supresor al

creșterii tumorale și are importanță în prevenirea instabilității genomului celular. La 10–15% din bolnavii cu leucemie limfocitară cronică p53 este prezentată în formă de tip mutant ce se asociază cu o evoluție mai agresivă a bolii și rezistență la tratament.

S-a dovedit că la majoritatea bolnavilor de leucemie limfocitară cronică este majorat nivelul genei BCL-2, căreia îi aparține rolul principal de prevenire a apoptozei ce contribuie la acumularea limfocitelor în această leucemie. S-a demonstrat că ridicarea nivelului de expresie a genei BCL-2 crește pe măsura progresării bolii.

În ultimii ani s-a observat de asemenea o corelare strictă dintre nivelul proteinei 27, un inhibitor al kinazei care reglează ciclul celular, și timpul de dublare a masei tumorii în leucemia limfocitară cronică și s-a evidențiat corelarea duratei evoluției bolii cu nivelul p27.

Leucemia limfocitară cronică este o tumoră monoclonală, ceea ce înseamnă că toate celulele leucemice provin de la prima celulă malignă. Aceste date au fost confirmate prin depistarea unui marker imunologic caracteristic observat în toate limfocitele.

Celulele maligne limfocitare inițial se acumulează în măduva oaselor, substituind hemopoieza normală. La un anumit grad de infiltrare a măduvei oaselor ele pătrund în sângele periferic, în legătură cu ce se observă creșterea numărului de leucocite din contul limfocitelor (limfocitoză în hemogramă). Circulând în sângele periferic, celulele limfoide infiltrează ganglionii limfatici, splina, ficatul, care din această cauză pe măsura progresării maladiei se măresc în dimensiuni.

**Tabloul clinic.** Leucemia limfocitară cronică se dezvoltă și progresează treptat. În evoluția ei clinică deosebim stadiul inițial, stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate și stadiul terminal. Tabloul clinic al leucemiei limfocitare cronice depinde de gradul de avansare a procesului la momentul stabilirii diagnosticului.

În stadiul inițial, când numărul de leucocite nu depășește  $30,0 \cdot 10^9/l$ , pacienții sunt asimptomatici. În acest stadiu ganglionii limfatici nu sunt măriți, ficatul și splina nu se palpează. Leucemia limfocitară cronică se depistează la o examinare de rutină la o adresare la medic cu ocazia altor maladii. În analiza sângelui periferic se observă leucocitoză moderată cu limfocitoză (70–90%) în hemogramă. Conținutul hemoglobinei și numărul de trombocite sunt în limite normale. Supravegherea în dinamică a bolnavilor, leucocitoza și limfocitoza cu tendință de creștere, de obicei lentă, confirmă definitiv diagnosticul de leucemie limfocitară cronică.

În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate starea generală la o parte de bolnavi mult timp este satisfăcătoare și la ei maladia se depistează ocazional. Însă majoritatea bolnavilor în această perioadă acuză slăbiciune

generală, micșorarea capacității de muncă. Unii din ei observă apariția formațiunilor tumorale în regiunea cervicală, axilară sau inghinală, care prezintă ganglionii limfatici măriți. La examinarea fizică a pacienților se palpează ganglionii limfatici periferici, care sunt indolori și de o consistență dur elastică. Sistemele respirator și cardiovascular nu suferă modificări. Se palpează splina și ficatul. Dimensiunile acestor organe și ale ganglionilor limfatici depind de gradul de dezvoltare a maladiei.

În analiza sângelui periferic numărul de leucocite poate atinge cifra de câteva sute de mii. Limfocitoza crește până la 80-90%. Limfocitele sunt mici și nu diferă morfologic de cele normale. În frotiu se observă nuclee semidistruse de limfocite – umbre Gumprecht (celule de leucoliză), care se formează în procesul de pregătire a frotiului. Se depistează și un procent mic de prolimfocite. În cazurile avansate se dezvoltă anemie deseori de geneză dublă – metaplastică și autoimună. Din aceeași cauză poate fi și trombocitopenie.

Forma clasică a leucemiei limfocitare cronice se caracterizează prin corelarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, splinei, ficatului cu gradul de hiperleucocitoză: cu cât mai pronunțată este hiperleucocitoza, cu atât mai mari sunt ganglionii limfatici, splina și ficatul. Această perioadă a leucemiei limfocitare cronice deseori se complică cu infecții intercurrente și procese autoimune (anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună).

În stadiul terminal bolnavii somatic se decompensează. Se observă pierdere ponderală până la cașexie. Considerabil se măresc ganglionii limfatici, ficatul și splina. În unele cazuri apare febră fără focare de infecție. Progresează anemia. Se poate dezvolta sindromul hemoragic de origine trombocitopenică.

În foarte puține cazuri în perioada terminală are loc criza blastică. Mai frecvent se dezvoltă sarcomatizarea. Ultima se manifestă prin mărirea rapidă a unei grupe de ganglioni limfatici, care capătă o consistență dură. La examenul citologic se depistează celule blastice. În perioada de sarcomatizare pot fi afectate amigdalele palatine, nazofaringele, oasele. Focarul de sarcomatizare este interpretat ca sindromul Richter. În unele cazuri în perioada de sarcomatizare dispare limfocitoza și se normalizează hemograma.

Diferențierea manifestărilor clinico-hematologice desfășurate în evoluția clinică a leucemiei limfocitare cronice a stadiului inițial și terminal corect reflectă gradul de avansare a procesului tumoral, care se află la baza determinării tacticii de tratament.

Există încă două clasificări care de asemenea reflectă stadiile clinice ale leucemiei limfocitare cronice. Se menționează că ele sunt importante în determinarea prognosticului maladiei și aprecierii rezultatelor tratamentului. Una din ele a fost propusă în anul 1975 de K.Rai cu coaut. și se folosește preponderent în S.U.A. (tabelul 20).

Tabelul 20

## Stadializarea K.Rai

Stadiul	Caracteristica	Prognosticul	Mediana de supraviețuire (ani)
0	Limfocitoză $> 15,0 \cdot 10^9/l$ în sângele periferic, mai înaltă de 40% în măduva oaselor	Favorabil	Aceeași ca și în populație
I	Limfocitoză + mărirea ganglionilor limfatici	Intermediar	9
II	Limfocitoză + splenomegalie și (sau) hepatomegalie indiferent de mărirea ganglionilor limfatici	Același	6
III	Limfocitoză + conținutul hemoglobinei mai jos de 110 g/l indiferent de mărirea ganglionilor limfatici și a organelor	Nefavorabil	1,5
IV	Limfocitoză + numărul de trombocite mai mic de $100,0 \cdot 10^9/l$ indiferent de prezența anemiei, mărirea ganglionilor limfatici și a organelor	Nefavorabil	1,5

A doua clasificare a fost publicată în anul 1981 de J.Binet cu coaut. și mai mult se utilizează în Europa (tabelul 21). Această clasificare include trei stadii – A, B și C. Stadiul A prezintă stadiul 0 și I din clasificarea K.Rai, iar stadiul C – stadiile III și IV din clasificarea precedentă (K.Rai).

Tabelul 21

## Stadializarea J.Binet

Stadiul	Caracteristica	Mediana de supraviețuire (ani)
A	Conținutul hemoglobinei mai înalt de 100 g/l, numărul trombocitelor mai mare de $100,0 \cdot 10^9/l$ , mărirea ganglionilor limfatici în 1–2 zone anatomice	Aceeași ca și în populație
B	Conținutul hemoglobinei mai înalt de 100 g/l, numărul trombocitelor mai mare de $100,0 \cdot 10^9/l$ , mărirea ganglionilor limfatici în 3 și mai multe zone anatomice	7
C	Conținutul hemoglobinei mai jos de 100 g/l, numărul de trombocite mai mic de $100,0 \cdot 10^9/l$ în asociere cu mărirea ganglionilor limfatici în 1 sau câteva zone și indiferent de mărirea dimensiunii organelor	2

Spre deosebire de leucemia granulocitară cronică, care are o evoluție clinică monotonă, leucemia limfocitară cronică clinic se manifestă foarte neomogen. Această diversitate clinică a determinat elaborarea diferitor forme ale leucemiei limfocitare cronice. Dintre acestea evidențiem forma benignă, forma clasică cu progresare permanentă, forma tumorală, lienală, osteomedulară, T-celulară, forma tricholeucocitară (cu celule păroase), forma prolimfocitară.

Forma benignă evoluează foarte lent și timp îndelungat (5-10 ani și mai mult) nu necesită tratament specific, starea pacienților fiind satisfăcătoare, fără progresarea sindromului proliferativ și a schimbărilor în hemogramă.

Forma tumorală se caracterizează prin mărirea considerabilă a ganglionilor limfatici de consistență dură, iar numărul de leucocite este comparativ puțin majorat (20,0-40,0·10<sup>9</sup>/l) cu limfocitoză moderată (50-60%) în leucogramă.

Forma lienală se manifestă prin predominarea în tabloul clinic a splenomegaliei. Ganglionii limfatici nu se palpează sau sunt puțin măriți.

Datele acumulate în ultimii ani și experiența clinică proprie ne conving, că ultimele două forme (tumorală și lienală) nu prezintă variante clinice ale leucemiei limfocitare cronice, dar trebuie considerate ca limfoame ne Hodgkinieni. Cele spuse se referă pe deplin și la așa-numita leucemie limfatică prolimfocitară, care la fel poate fi interpretată ca limfom ne Hodgkinian prolimfocitar.

Forma osteomedulară (lymphadenia ossium) se caracterizează prin pancitopenie cu substituirea totală sau parțială a măduvei oaselor de către o proliferare difuză a limfocitelor mature. Ganglionii limfatici, splina și ficatul nu sunt măriți.

Forma T-celulară se întâlnește aproximativ în 5% din cazuri. Mai frecvent este înregistrată în Japonia. Această formă se manifestă prin splenomegalie, deseori și hepatomegalie. Ganglionii limfatici se afectează mai rar. Comparativ frecvent se observă afectarea specifică a pielii. Progresează rapid.

În analiza sângelui periferic limfocitele sunt de dimensiuni mai mari decât limfocitele observate în forma clasică a leucemiei limfocitare cronice cu nuclee polimorfe, în citoplasmă pot fi prezente granule azurofile mai mari decât granulele în limfocitele observate. Citochimic în aceste celule se depistează activitate înaltă a fosfatazei acide și a  $\alpha$ -naftilacetatesterazei.

*Forma cu tricholeucocite.* Această denumire provine de la particularitățile morfologice ale limfocitelor. Nucleul acestui tip de limfocite are cromatina mai puțin compactă față de limfocitele observate în forma clasică a leucemiei limfocitare cronice. Celulele înseși sunt mai mari, cu citoplasmă bine evidențiată. De la citoplasmă pornesc prelungiri de citoplasmă în formă de perișori, din care cauză celulele au fost numite tricholeucocite sau celule "păroase". Citochimic aceste celule se caracterizează prin reacția pozitivă la fosfataza acidă care nu este inhibată de tartratul de sodiu. Simptomul clinic principal este splenomegalia.

Limfadenopatia este prezentă foarte rar. În analiza sângelui periferic se observă citopenie și limfocitoză.

Evoluția clinică a leucemiei cu tricholeucocite este diversă. În unele cazuri ea nu progresează mulți ani. În legătură cu granulocitopenia se dezvoltă complicații infecțioase. Este frecventă trombocitopenia cu sindromul hemoragic.

În ultimii ani majoritatea autorilor descriu această variantă de leucemie ca o unitate nosologică de sine stătătoare.

În evoluția clinică a leucemiei limfocitare cronice se dezvoltă diverse complicații. Destul de frecvente și serioase sunt complicațiile infecțioase (pneumonii, flegmoane, furunculoză) ca rezultat al diminuării considerabile a imunității. Acest tip de leucemie se caracterizează prin "dezarmarea imunologică" a organismului. Încercările de imunizare a bolnavilor cu diferiți antigeni n-au fost urmate de formarea anticorpilor. Insuficiența imunologică se explică prin aceea, că B-limfocitele la pacienții cu leucemie limfocitară cronică nu se diferențiază până la formarea celulelor plasmactice, care de obicei produc imunoglobuline (anticorpi) ca răspuns la pătrunderea infecției bacteriene. Ca rezultat procesele infecțioase bacteriene (pneumonia, sepsisul etc.) decurg grav și deseori sunt cauza decesului.

Reducerea T-limfocitelor determină frecvența înaltă a infecțiilor virale (herpes zoster etc.). Herpes zoster la acești bolnavi evoluează grav, deseori se generalizează.

Leucemia limfocitară cronică frecvent se complică cu anemie hemolitică autoimună și trombocitopenie autoimună, care se dezvoltă în orice stadiu al maladiei. În unele cazuri aceste hemopatii autoimune pot fi primul semn al leucemiei limfocitare cronice.

**Investigații de laborator.** Investigația de bază suficientă în majoritatea cazurilor pentru confirmarea diagnosticului de leucemie limfocitară cronică este analiza sângelui periferic.

În perioada inițială conținutul hemoglobinei și numărului de eritrocite este normal. În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate se dezvoltă anemie de diferit grad. Anemia este cauzată de metaplazia antipodală (limfoidă) a măduvei oaselor cu reducerea hemopoiezei normale. Ea poate fi și de origine autoimună hemolitică. În unele cazuri la dezvoltarea anemiei contribuie ambii factori. Eritrocitele sunt fără particularități morfologice. Pentru concretizarea genezei anemiei e necesar de a determina la fiecare pacient și numărul de reticulocite, deoarece în cazurile de hemoliză ocultă numai reticulocitoza depistează caracterul hemolitic al anemiei. În scopul aprecierii originii autoimune a anemiei se efectuează testul Coombs direct.

Datele expuse despre cauzele de anemizare se referă și la dezvoltarea trombocitopeniei, care la fel poate fi de origine dublă – metaplastică și autoimună.

Atât anemia hemolitică autoimună, cât și trombocitopenia autoimună, pot apărea nu numai în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, dar și în perioada inițială a leucemiei limfocitare cronice.

Caracteristice pentru leucemia limfocitară cronică sunt hiperleucocitoza cu limfocitoză în hemogramă, care de obicei corelează cu gradul de dezvoltare a maladiei. Cifrele leucocitelor în faza inițială depășesc norma și sunt până la  $30,0 \cdot 10^9/l$ , iar în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate pot atinge  $500,0 - 600,0 \cdot 10^9/l$ . Limfocitoza în perioada incipientă constituie 50–60%, ulterior se stabilizează la cifrele de 90%. Limfocitele în varianta clasică a leucemiei limfocitare cronice sunt mici, cu cromatina nucleului condensată și citoplasma foarte îngustă. Se depistează și umbrele Gumprecht (limfocite semidistruse).

În cazurile depistate precoce, când leucocitoza și limfocitoza sunt puțin majorate, în stabilirea diagnosticului are importanță studierea punctatului medular, în care celulele limfocitare trebuie să constituie mai mult de 30%. Deoarece în perioada inițială tratamentul specific nu se administrează, în majoritatea cazurilor nu se efectuează puncția sternală, însă pacientul se supraveghează cu investigația analizei sângelui periferic în fiecare lună sau o dată în două luni. Tendința de creștere a leucocitozei și limfocitozei confirmă diagnosticul de leucemie limfocitară cronică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe tabloul clinic (limfadenopatie, hepatosplenomegalie), analiza sângelui periferic, depistarea limfocitozei > 30% în punctatul medular.

**Diagnostic diferențial.** În stadiul inițial diagnosticul diferențial al leucemiei limfocitare cronice se efectuează cu mononucleoza infecțioasă și limfocitoza infecțioasă asimptomatică. Leucemia limfocitară cronică se deosebește mult de mononucleoza infecțioasă prin structura morfologică a limfocitelor, care în cazurile de mononucleoză infecțioasă sunt de dimensiuni mai mari cu cromatina mult mai puțin condensată și cu citoplasma bazofilă bine pronunțată (abundență). La pacienții cu limfocitoză asimptomatică modificările în hemogramă nu sunt stabile și au tendință de regresare.

O importanță deosebită prezintă diagnosticul diferențial al leucemiei limfocitare cronice de limfoamele nehodgkiniene prolimfocitare. La pacienții cu aceste limfoame de obicei se depistează focarul primar tumoral, din care procesul se răspândește la alte zone anatomice, nefiind generalizat în debutul maladiei. Limfoamele nehodgkiniene se caracterizează prin absența corelării gradului de leucocitoză și limfocitoză cu dimensiunile formațiunilor tumorale care comparativ sunt mai mari față de numărul de leucocite. Procentul limfocitozei în hemogramă deseori nu corespunde celui din mielogramă. La pacienții cu limfoame nehodgkiniene limfocitele după structura morfologică mai mult corespund prolimfocitelor. După tratamentul cu succes al limfoamelor nehodgkiniene



limfocitoza din hemogramă deseori dispare, fapt ce nu se observă în cazurile de leucemie limfocitară cronică.

**Tratamentul** leucemiei limfocitare cronice include chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, splenectomia. Aceste metode se folosesc în funcție de forma și stadiul clinic al maladiei.

În stadiul inițial varianta clasică a leucemiei limfocitare cronice, când numărul de leucocite nu depășește  $40,0-50,0 \cdot 10^9/l$ , tratament specific nu se administrează, se efectuează numai supravegherea în dinamică. Dacă leucocitoza atinge cifrele  $50,0-60,0 \cdot 10^9/l$  cu o tendință de creștere se folosește tratamentul primar de menținere, care are scopul de reținere a dezvoltării leucemiei limfocitare cronice la acest nivel. Preparatul de elecție este Leukeranul indicat câte 10 mg de 2-3 ori pe săptămână până la stabilizarea cifrelor de leucocite în limitele  $40,0-50,0 \cdot 10^9/l$ . Ulterior se determină doza individuală de Leukeran pentru a menține procesul la aceste cifre, fiind administrată timp îndelungat (ani la rând). În majoritatea cazurilor în acest scop doza Leukeranului poate fi de 10 mg în săptămână sau chiar de 10 mg în 10 zile. Preparatul trebuie administrat până la masă, deoarece se absoarbe mai bine și mai repede.

În perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, când numărul de leucocite constituie  $200,0-300,0 \cdot 10^9/l$ , Leukeranul se utilizează zilnic câte 10-15 mg timp de 3-4 săptămâni, ceea ce permite de a reduce numărul de leucocite până la  $40,0-50,0 \cdot 10^9/l$ . După micșorarea numărului de leucocite se determină doza de menținere a Leukeranului pentru a preveni creșterea leucocitozei și progresarea leucemiei. Preparatul este foarte comod pentru tratamentul în condiții de ambulatoriu.

O eficacitate semnificativă se obține în utilizarea combinației Leukeran cu Prednisolon, care are ca rezultat micșorarea numărului de leucocite sub influența Leukeranului, a ganglionilor limfatici, ficatului și splinei sub influența Prednisolonului. Leukeranul se administrează câte 10-20 mg/zi, Prednisolonul - 30-75 mg/zi (1 mg/kg) timp de 5-14 zile. Aceste cure se repetă cu intervalul de 2-4 săptămâni.

În cazurile cu formațiuni tumorale (limfadenopatie considerabilă, hepatosplenomegalie) cu aceeași eficacitate poate fi folosită ciclofosfamida în doză de 1 000-1 500 mg intravenos împreună cu Prednisolonul.

În varianta tumorală tratamentul se mai efectuează cu Ciclofosfamidă și Vincristin sau se folosesc cicluri de polichimioterapie COP (Ciclofosfamidă, Oncovin, Prednisolon), CVLP (Ciclofosfamidă, Vinblastin, Leukeran, Prednisolon), CHOP (Ciclofosfamidă, Adriablastină, Oncovin, Prednisolon). Dozele în aceste scheme pot fi modificate.

Supraviețuirea pacienților supuși polichimioterapiei nu depășește acest indice obținut în cazurile de tratament cu Leukeran și Prednisolon, dar complicații

ile infecțioase în perioada de hemodepresie și mortalitatea în cazurile de polichimioterapie sunt mai frecvente.

În cazurile complicate cu anemie hemolitică autoimună și trombocitopenie autoimună se folosesc corticosteroizi conform principiilor de tratament al acestor patologii. La pacienții cu contraindicații de folosire a corticosteroizilor se administrează Vincristin câte 1–2 mg pe săptămână în calitate de imunodepresant.

Radioterapia este indicată local pe zonele ganglionilor limfatici de dimensiuni mari, care produc un disconfort estetic sau prin compresie dereglează funcția organelor adiacente (sindromul Richter cu compresia țesuturilor adiacente, a rădăcinilor nervilor spinali etc.). Doza sumară la focar variază în limitele 20–30 Gy, uneori este și mai mică.

Se practică și iradierea splinei în scopul micșorării ei și a limfocitozei prin iradierea limfocitelor când trec prin splină. Iradierea splinei este îndeosebi indicată în caz de splenomegalie masivă. Micșorarea splinei ameliorează calitatea vieții bolnavilor. Această metodă de tratament este de folos în cazurile cu dureri în splină, cu hipersplenism, rezistente la chimioterapie și când sunt contraindicații pentru splenectomie.

Splenectomia se recomandă în situațiile de hipersplenism și complicații autoimune recidivante.

Pentru tratamentul formei osteomedulare (limfadenia ossium) în anul 1978 A.И.Воро́бьев cu coaut. au propus de a folosi polichimioterapia VAMP (Vincristin 2 mg i.v. în prima și a opta zi, Metotrexat 20 mg/m<sup>2</sup> în prima, a patra și a opta zi, 6-mercaptopurină câte 100 mg/zi 8 zile și Prednisolon 60 mg/zi): 8 zile tratament și 9 zile întrerupere. De tot se administrează 8–10 cicluri VAMP, deși după 3–4 cicluri se obține remisiune completă.

În ultimii 10–15 ani pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice au fost propuși analogi ai purinelor: Fludarabina (Fludara), Pentostatin (2-deoxycoformicina) și Cladribin (2-chloradeoxyadenozina). Ultimele două preparate au eficacitate mai înaltă în cazurile de leucemie cu celule păroase.

Fludarabina se utilizează cu rezultate înalte în tratamentul leucemiei limfocitare cronice și limfoamelor non-Hodgkin cu grad jos de malignitate. Fludarabina are eficacitate nu numai ca preparat de prima linie, dar și în cazurile refractare la Leukeran. La bolnavii primari remisiunile constituie 67–85%. Eficacitatea acestui preparat este mai înaltă decât a Leukeranului și a polichimioterapiei.

Fludarabina se administrează în doza de 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. – în perfuzie de 30 de minute, 5 zile consecutiv la fiecare 28 de zile. La majoritatea bolnavilor eficacitate evidentă se obține după 3–4 cicluri de tratament. Pentru a atinge o eficacitate maximală sunt necesare 8–10 cicluri de tratament. Preparatul este suportat satisfăcător. Pe parcursul utilizării se recomandă monitorizarea funcției rinichilor, deoarece Fludarabina se elimină prin rinichi. Foarte rar se observă neurotoxicitate.

tate (slăbiciune în picioare, diminuarea auzului și vederii), dar întotdeauna ele regresează. Cea mai frecventă și periculoasă este mielosupresia, care poate fi însoțită de complicații infecțioase.

În ultimii ani se studiază eficacitatea de la utilizarea anticorpilor monoclonali împotriva CD 19, CD 20 (Rituxan, Rituximab, Mabthera), CDw52 (campath 1H) în tratamentul leucemiei limfocitare cronice și a limfoamelor non-Hodgkin. Mabthera are o eficacitate mai joasă decât în limfoamele non-Hodgkin din cauză că limfocitele în leucemia limfocitară cronică slab expresează antigenul CD 20. Campath 1H (anticorpi la CD 52) dimpotrivă are eficacitate mai înaltă.

IFN- $\alpha$  este puțin eficace în tratamentul leucemiei limfocitare cronice. La fel rar se practică transplantul medular.

O deosebită atenție se acordă tratamentului complicațiilor infecțioase. De rând cu remediile antimicrobiene (antibioticele) pe larg se folosește Imunoglobulină normală umană câte 6–9 ml intramuscular zilnic timp de 2 săptămâni. Efectuarea cursurilor de Imunoglobulină normală umană în lunile noiembrie-decembrie și martie-aprilie reduce riscul de dezvoltare a complicațiilor infecțioase.

Durata medie a vieții pacienților cu leucemie limfocitară cronică variază de la 3,5 până la 6 ani. La unii bolnavi maladia mulți ani nu progresează, pacienții necesitând numai supraveghere. În unele cazuri bolnavii trăiesc fără tratament 10–15 ani, mai rar – 20–30 ani.

### Leucemia cu tricholeucocite

Leucemia cu tricholeucocite sau leucemia cu “celule păroase” (Hairy cells leukemia) prezintă un proces malign limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic este format de celule limfoide cu anumite particularități structurale. Mult timp a fost considerată ca o variantă clinico-morfologică a leucemiei limfocitare cronice, deși tabloul clinic și datele hematologice diferă esențial de cele întâlnite în leucemia limfocitară cronică.

Este o leucemie foarte rar întâlnită. La un milion de locuitori anual se înregistrează 2–3 cazuri de leucemie cu tricholeucocite. Vârsta medie a pacienților este de 50 de ani, însă boala poate afecta persoane de la 20 până la 80 de ani, cu preponderență bărbați. Sunt descrise cazuri de îmbolnăvire a persoanelor din aceeași familie.

Leucemia cu tricholeucocite este o neoplazie B-limfocitară, în 90% din cazuri ea are imunofenotipul caracteristic pentru B-limfocitele mature. Pe suprafața acestor limfocite se depistează expresia antigenilor de diferențiere pan B CD 19, CD 20, CD 22, iar CD 21, care se pierde în stadiul tardiv de dezvoltare a limfocitelor B, lipsește. Expresia antigenului CD 22 este mult mai înaltă decât la alte procese limfoproliferative. Este pronunțată și expresia CD 11c. Se consideră

foarte caracteristică expresia CD 25 – receptorul IL-2, care în alte patologii limfoproliferative este mult mai joasă. Lipsește antigenul CD 5, care este specific pentru leucemia limfocitară cronică. Aproximativ în 25% din cazuri celulele leucemice expresează antigenul CD 10. Existența variantei T-celulară a leucemiei cu tricholeucocite este discutabilă.

Markeri citogenetici tipici pentru această leucemie nu sunt depistați.

**Tabloul clinic.** Leucemia cu tricholeucocite are o evoluție lentă și timp îndelungat poate fi asimptomatică. Pe măsura progresării bolii celulele tumorale infiltrază măduva oaselor cu substituirea hematopoiezei normale, ce are ca urmare dezvoltarea insuficienței medulare manifestată în majoritatea cazurilor prin pancitopenie. Astfel se instalează sindromul anemic, hemoragic și de complicații infecțioase ca rezultat al neutropeniei profunde. În funcție de predominarea unuia din sindroamele enumerate apar și manifestările clinice respective. Frecvent prima adresare la medic este motivată de sindromul anemic. Sindromul hemoragic se întâlnește mai rar, deși trombocitopenia se depistează la majoritatea bolnavilor. În 25% din cazuri se dezvoltă complicații infecțioase (pneumonie, abcese în țesuturile moi, paraproctită etc.). La examinarea acestor bolnavi în analiza sângelui periferic se depistează semne hematologice caracteristice pentru leucemia cu tricholeucocite.

De rând cu infiltrația măduvei oaselor apar și focare tumorale extramedulare cu afectarea splinei, ficatului, țesuturilor moi, țesutului pulmonar, glandei mamare, oaselor. Cel mai frecvent este inclusă în proces splina. Splenomegalia de dimensiuni diferite se depistează la 80% din bolnavi. În unele cazuri diagnosticate tardiv splina poate ocupa  $\frac{2}{3}$  din cavitatea abdominală. La 30–40% din bolnavi este moderat mărit ficatul. Hepatomegalia izolată nu se întâlnește, ea de obicei se asociază cu splenomegalia. Foarte rar se observă limfadenopatie cu o frecvență de 10%. Ca regulă, ganglionii limfatici se măresc puțin. Absența limfadenopatiilor periferice este un element diagnostic important.

Restul afecțiunilor extramedulare menționate se întâlnesc foarte rar.

În stadiul terminal al bolii apar simptome de intoxicare generală (febră, pierdere ponderală, anorexie). Sunt descrise cazuri unice de dezvoltare a limfomului blastice, analogic sindromului Richter la bolnavii de leucemie limfocitară cronică. Cele mai frecvente cauze de deces sunt complicațiile infecțioase.

Durata vieții bolnavilor variază mult – de la un an și mai puțin până la 32 de ani. Durata medie de supraviețuire este de 5,2 ani. Aceste date au fost publicate până la tratamentul modern al leucemiei cu tricholeucocite.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic la 50% din bolnavi se evidențiază o pancitopenie. La majoritatea din restul cazurilor se depistează asocierea anemiei cu leucopenie sau cu trombocitopenie. Leucopenia se dezvoltă din contul neutropeniei și monocitopeniei. Citopenia la acești bolnavi se explică

prin hipersplenism (sechestrare sporită a celulelor sangvine în splina mărită) și prin insuficiența medulară ca urmare a fibrozei în măduva oaselor și infiltrarea ei specifică de celulele tumorale cu reducerea țesutului hematopoietic normal. Celulele limfoide patologice (tricholeucocitele) sunt prezente în hemogramă, la 90% din bolnavi constituind de la 5–10 până la 70–95%. Tricholeucocitele de dimensiuni medii (10–25 $\mu$ m) cu citoplasma de culoare albastru-pal, agranulară prezintă un număr variabil de prelungiri citoplasmice asemănătoare cu perișori, de unde provine denumirea celulelor. Nucleul acestor celule este rotund sau oval. Cromatina nucleară este omogenă și rarificată, de culoare mai deschisă decât cea a limfocitului matur și a celui din leucemia limfocitară cronică. Pot fi observați 1–2 nucleoli sau rămășițe ale lor.

Există și varianta leucemiei tricholeucocitare cu leucocitoză de la 10–15 până la 40–60,0·10<sup>9</sup>/l și celule leucemice cu perișori în hemogramă până la 60–95%. Anemia și trombocitopenia în această variantă este prezentă aproape la toți bolnavii. Varianta cu leucocitoză constituie aproximativ 10%.

Punctatul medular descori nu poate fi aspirat sau se obține cu greu și este sărac în celule din cauza fibrozei măduvei oaselor. La 10–20% din pacienți punctatul sternal este hipocelular, la restul – normo- sau hipercelular. Conținutul celulelor tricholeucocitare variază între 10 și 80%.

O importanță diagnostică deosebită are trepanobiopsia. La examinarea histologică a trepanobiopsiei se observă o infiltrare difuză a măduvei oaselor cu celule patologice. Foarte rar infiltrarea patologică este în formă de focare. În majoritatea cazurilor, indiferent de gradul de infiltrare cu celule patologice, are loc depresia hematopoiezei normale. Mitoze sunt puține. Infiltrarea difuză a măduvei oaselor cu celule patologice în leucemia tricholeucocitară este foarte caracteristică (*fig. 13 de pe planșă*). Ea nu are o densitate mare ca în cazurile leucemiei limfocitare cronice sau altor procese limfoproliferative. Are un aspect rarefiat. Din cauza citoplasmei bine evidențiate a celulelor patologice se formează o distanță clară între nucleele lor. La o privire generală la microscop infiltrarea specifică are aspect de fagure de miere. La leucemia limfocitară cronică celulele limfoide au raportul nucleocitoplasmatic mai mare din care cauză citoplasma este foarte îngustă și nucleele sunt mai apropiate, creând un tablou de densitate celulară mai mare.

Caracteristică pentru leucemia cu tricholeucocite este reacția pozitivă în 95% din cazuri la fosfataza acidă în celulele leucemice care nu se inhibă de tartrat de sodiu.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul leucemiei cu tricholeucocite se stabilește pe baza splenomegaliei, citopeniei periferice, depistării celulelor patologice cu particularitățile lor morfologice (“celule păroase”), examenului histologic al măduvei oaselor, reacției pozitive la fosfataza acidă în celulele leucemice.

**Diagnostic diferențial.** Leucemia cu tricholeucocite necesită diferențiere de leucemia limfocitară cronică și limfomul non-Hodgkin prolimfocitar al splinei. La pacienții cu leucemie limfocitară cronică numărul de leucocite este considerabil crescut din contul limfocitelor de dimensiuni mici cu citoplasmă foarte îngustă și nucleu cu cromatina foarte condensată fără rămășițe de nucleoli. Reacția la fosftaza acidă în aceste limfocite este negativă. Limfomul non-Hodgkin prolimfocitar al splinei la fel se deosebește de tricholeucemie prin structura celulelor limfoide, frecvența comparativ mică a pancitopeniei. În trepanobioptatul măduvei oaselor ca regulă se depistează focare de infiltrare a celulelor omogene de caracter prolimfocitar cu densitate înaltă.

**Tratament.** La etapa actuală în tratamentul leucemiei cu tricholeucocite se utilizează cu eficacitate înaltă IFN- $\alpha$  și analogii nucleozidelor purinice: 2-fltora-adenozinmonofosfat (Fludarabin), 2-deoxicofomicina (2-DCF, Pentostatin) și 2-clorodeoxiadenozina (2-CdA, Cladribina, Leustatin).

O experiență bogată s-a acumulat în tratamentul acestei leucemii cu IFN- $\alpha$ . Pentru majoritatea bolnavilor doza optimală a IFN- $\alpha$  este de 3 000 000 UI în zi. Deși în primele două săptămâni de tratament numărul de leucocite și trombocite poate scădea, IFN- $\alpha$  se prelungește în aceeași doză. Hemograma se normalizează în timp de 4–6 săptămâni. Dimensiunile splinei se micșorează concomitent cu reducerea numărului de celule patologice în hemogramă. La momentul normalizării tabloului hematologic splina la 90% din bolnavi deja nu se palpează. Rareori după normalizarea hemogramei splenomegalia persistă. În aceste cazuri tratamentul cu IFN- $\alpha$  se prelungește timp de 1–1,5 ani. Dacă nici după aceasta dimensiunile splinei nu revin la cele normale ea trebuie înlăturată, deoarece splina este mărită ca urmare a infiltrației cu celule patologice. Așadar, eficacitatea tratamentului cu IFN- $\alpha$  se apreciază peste 4–6 săptămâni. După obținerea remisiunii complete sau parțiale tratamentul se prelungește în regim de menținere câte 3 000 000 UI de 3 ori în săptămână timp de 12 luni. Dacă peste 4–6 săptămâni de tratament cu IFN- $\alpha$  în doza de 3 000 000 UI/zi eficacitatea lipsește, doza poate fi mărită consecutiv până la câte 6 000 000 UI, apoi 9 000 000 UI. Procentul de eficacitate crește, dar remisiuni complete nu se obțin. De aceea dacă după 6 săptămâni de tratament cu IFN- $\alpha$  eficacitatea este minimală sau lipsește, se recomandă de a suspenda IFN- $\alpha$  și de a indica alte medicamente. În cazurile de utilizare a IFN- $\alpha$  cu eficacitate supraviețuirea bolnavilor de 5 ani constituie 89–98%.

Foarte modern se consideră tratamentul leucemiei tricholeucocitare cu analogii purinici, care au un mecanism specific de acțiune.

Pentostatinul diminuează activitatea adenzindezaminazei cu acumularea în celulă a trifosfatelor adenzinei și dezoxiadenozinei, care inhibă ARN-reduc-taza. Ultimea, la rândul său, printr-un șir de etape intermediare inhibă sinteza ADN și determină dezvoltarea apoptozei.

Fludarabina și Cladribina se fosforilează intracelular de enzima dezoxicitidinchinaza ce contribuie la acumularea intracelulară a 2-clordeoxiadenozin-trifosfatului. Din acest moment mecanismul de acțiune a celor trei analogi purinici este același. Rezultatele acumulate în clinică au demonstrat că activitate înaltă în tratamentul leucemiei cu tricholeucocite posedă două preparate – Pentostatinel și Cladribina. Fludarabina are eficacitate semnificativă în tratamentul leucemiei limfocitare cronice și limfoamelor non-Hodgkin cu grad jos de malignitate.

Doza optimală a pentostatinelului este de  $4 \text{ mg/m}^2$  o dată în 2 săptămâni. Se administrează intravenos. Pentru a obține remisiune completă sunt necesare 4–10 administrări, după ce se administrează suplimentar de 2 ori în aceeași doză în scop de consolidare. Eficacitatea globală este de 95–100%, remisiuni complete se obțin în 64–89%. Supraviețuirea generală de 5 ani constituie 90–92%, iar 86–92% de bolnavi trăiesc 5 ani fără recidivă.

Cladribina se utilizează în doză de  $0,1 \text{ mg/kg/zi}$  prin perfuzie continuă timp de 7 zile la rând. Infuzia preparatului poate fi efectuată în timp de 2 ore. După un astfel de ciclu de tratament eficacitatea globală constituie 95–100%, iar remisiunile complete 75–90%. Fără recidivă 6 ani supraviețuiesc 75% din pacienți.

Până la implementarea în practică a IFN- $\alpha$  și analogilor purinici splenectomia se considera ca o metodă de elecție în tratamentul acestei leucemii.

După splenectomie indicii hematologici se normalizează la 50–75% din bolnavi, iar supraviețuirea de 5 ani este egală cu 70%. În prezent ea este indicată în cazurile de ruptură a splinei și în cele rezistente la tratamentul cu IFN- $\alpha$  și analogii purinici. Actualmente se discută problema de a înlătura splina și după tratamentul efectuat cu IFN- $\alpha$  sau analogii purinici, deoarece în splină, ca regulă, se păstrează celule patologice care cu timpul devin sursă de recidivă. Datele preliminare sunt pozitive.

Chimioterapia cu Leukeran, Ciclofosamidă, antraciline are o eficacitate joasă și nu se folosește. Radioterapia se recomandă la pacienții cu afectarea oaselor în zona de distrucție.

Eficacitatea înaltă a tratamentului cu analogii purinici și posibila vindecare a bolnavilor au făcut transplantul măduvei oaselor inutil în leucemia cu tricholeucocite. Nu se exclude că în perspectivă bolnavii de leucemie cu tricholeucocite se vor vindeca complet.

## Hemoblastozele paraproteinemice

Hemoblastozele paraproteinemice prezintă tumori maligne ale sistemului hemopoietic, care se dezvoltă din celulele predecesoare B-limfocitelor. Aceste celule, ca și în cazurile de alte leucemii cronice, își păstrează proprietățile lor de a se diferenția până la plasmocite sau până la celule tranzitorii limfoplasmocitare, care secretă imunoglobuline (Ig).

Hemoblastozele paraproteinemice se caracterizează prin secreția sporită de către celulele maligne a unei imunoglobuline omogene, numită deseori paraproteină, care la electroforeza serului și a urinei se evidențiază prin picul sau componentul M (gradientul M, proteina M). Imunoglobulina este omogenă, deoarece este produsă de celule maligne provenite de la o singură celulă inițial malignizată. Așadar, hemoblastozele paraproteinemice sunt tumori monoclonale, iar celulele, care constituie substratul morfologic al acestor tumori, produc imunoglobulină monoclonală, echivalentă moleculei normale de anticorpi omogeni. Supraproducerea de Ig clonală este, de obicei, asociată de micșorarea nivelului altor Ig. În majoritatea cazurilor paraproteina secretată de celulele tumorale constă din lanțuri grele și ușoare. La unele forme de astfel de hemoblastoze paraproteina conține numai lanțuri grele (boala lanțurilor grele) sau numai lanțuri ușoare (boala lanțurilor ușoare).

În grupa hemoblastozelor paraproteinemice sunt incluse mielomul multiplu, maladia Waldenstrom, boala lanțurilor grele (maladia Franclin). Cel mai frecvent se întâlnește mielomul multiplu.

### Mielomul multiplu

Mielomul multiplu este descris în literatură și sub denumirea de plasmocitom generalizat, maladia Rustizky-Kahler. Rustizky, în anul 1873, primul a folosit termenul "mielom multiplu", iar Kahler în anul 1889 a publicat un material semnificativ de sinteză despre mielomul multiplu. Formele localizate ale acestei maladii cu focarul tumoral primar situat extramedular se numesc "mielom solitar" sau "plasmocitom solitar".

Indicele morbidității mielomului multiplu în țările din Europa variază de la 3 până la 5 cazuri la 100 000 de locuitori. Incidența mielomului multiplu în Anglia constituie 2,6, în Suedia – 3,3. În S.U.A. la persoanele de rasă albă morbiditatea constituie 4,3 la bărbați și 3,0 – la femei, iar la populația de rasă neagră – 9,9 la bărbați și 6,7 – la femei. În Republica Moldova morbiditatea mielomului multiplu este 0,6 la 100 000 de locuitori, cu tendință de creștere în ultimii ani. Cel mai frecvent se îmbolnăvesc persoanele în vârstă de 40–70 de ani. Vârsta medie constituie 69 de ani. Numai 3% din bolnavi sunt mai tineri de 40 de ani. La copii



mielomul multiplu nu este înregistrat. Vârsta celor mai tineri bolnavi din observațiile H.E. Андреева a fost de 18,24 și 26 de ani.

**Patogenie.** Substratul morfologic al mielomului multiplu îl constituie celulele plasmocitare maligne. Mutația are loc la nivelul celulei predecesoare limfocitelor-B, care se diferențiază până la stadiul de plasmocit, și secretă Ig monoclonală.

La bolnavii de mielom multiplu în celulele tumorale au fost depistate unele dereglări cromozomiale, dar încă nu este dovedit care din ele sunt specifice pentru această maladie. Una din cele mai frecvente anomalii este translocația (11;14) (q13;q32), care se depistează și în stadiile locale ale maladiei. Se consideră că translocația (11;14) este una din cauzele transformării maligne a celulelor plasmocitare. Această translocație (11;14) include în proces oncogenă BCL-1, care se întâlnește și în alte boli limfoproliferative. Ca și la alte tumori în mielomul multiplu se înregistrează mutația genei-supresoare a creșterii tumorale p53. Frecvența mutației p53 variază de la 10 până la 20% și se asociază cu formele generalizate și evoluție clinică agresivă. Această mutație nu a fost găsită în cazurile de gamapati monoclonale de genезă neclară. Se presupune că mutația p53 contribuie la progresia tumorală, dar nu la apariția mielomului multiplu.

Creșterea tumorii este influențată de un șir de IL (interleukine), produse de celulele stromale ale măduvei oaselor și parțial de înseși celulele mielomice. Stimulatorul principal de proliferare și diferențiere a celulelor mielomice este IL-6. Nivelul înalt al IL-6 în ser și un număr mare de receptori pentru IL-6 pe suprafața plasmocitelor se asociază cu evoluția agresivă și progresarea mielomului multiplu. S-a demonstrat că administrarea anticorpilor monoclonali anti IL-6 și a receptorilor IL-6 are eficacitate antitumorală la bolnavii de mielom multiplu.

S-a constatat că și alte citokine (GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5), de asemenea, stimulează proliferarea celulelor mielomice. GM-CSF și IL-1 sporește eficacitatea IL-6, iar IL-3 și IL-5 stimulează producerea de către celulele mielomice a receptorilor pentru IL-6.

IL-1<sub>β</sub> secretată de celulele mielomice participă în procesele de adezivitate moleculară, activează osteoclaștii și producerea IL-6, contribuie la diseminarea celulelor mielomice. IL-1<sub>β</sub> este unul din componenții de bază ai factorului osteoclastoactivator, care mai include TNF<sub>β</sub>, TNF<sub>α</sub>, metaloproteinazele 1, 2, 9, proteina 1α.

Sunt și citokine care inhibă proliferarea celulelor mielomice. Cel mai puternic inhibitor al proliferării celulelor mielomice *in vitro* este INF-γ. IL-4 reduce proliferarea celulelor mielomice *in vivo*. IL-2 stimulează limfocitele T-citotoxice care distrug celulele mielomice.

Se poate maligniza primar o celulă B-predecesoare în măduva oaselor sau extramedular (foarte rar). Sunt cunoscute focare primare extramedulare în gan-

glionii limfatici, trahee, stomac, amigdala lingvală etc. În aceste cazuri se dezvoltă mielomul (plasmocitom) solitar, ale cărui semne clinice sunt determinate de dimensiunile și localizarea focarului tumoral. Ulterior maladia, nefiind tratată, se poate generaliza.

La pacienții cu afectarea primară a măduvei oaselor celulele maligne plasmocitare (celulele mielomice) treptat infiltrază măduva oaselor. În legătură cu aceasta se reduce hemopoieza normală, ce are ca urmare dezvoltarea anemiei, iar în stadiile avansate și a leucopeniei și trombocitopeniei. Celulele mielomice secretă o substanță, numită factorul osteoclastoactivator, care activează funcția celulelor osteoclastice. Ultimele provoacă distrucția oaselor cu eliminarea din ele a ionilor de calciu. Afectarea măduvei oaselor cu dezvoltarea anemiei, cu distrucția oaselor, cu fracturi patologice, hipercalcemie formează sindromul osteomedular cu anumite simptome clinice.

Celulele mielomice continuă să producă imunoglobulinele, care le sintetizau până la malignizare. Aproximativ în 80% din cazuri clona malignă de celule mielomice secretă molecule complete de Imunoglobulină, iar în 20% din cazuri secretă numai lanțuri ușoare. Foarte rar (1–2%) se întâlnește mielom fără secreție de imunoglobuline. Majorarea masei totale a celulelor mielomice are ca urmare creșterea conținutului în sânge a proteinei generale din contul Imunoglobulinei respective (hiperparaproteinemie). Hiperproteinemia este dăunătoare pentru organism și reprezintă cauza dezvoltării unui șir de dereglări patologice, care constituie sindromul patologiei proteice. El include: hiperviscositatea, insuficiența renală, hemoragii, neuropatia senzorială, insuficiența de anticorpi.

Aceste două sindroame principale – osteomedular și patologia proteică – formează tabloul clinic al mielomului multiplu.

**Tabloul clinic.** Multe simptome clinice sunt determinate de distrucția oaselor. Apar dureri în proiecția oaselor distruse. La 70% din pacienți durerile în oase prezintă unul din semnele clinice inițiale ale mielomului multiplu. Cel mai frecvent se afectează vertebrelor și coastele cu dezvoltarea fracturilor compresionale ale vertebrelor și fracturilor patologice ale coastelor. Predomină afectarea vertebrelor lombare, ce se manifestă clinic prin radiculopatie. În cazurile de fractură compresională a vertebrelor poate suferi schimbări profunde măduva spinării cu apariția paraparezei inferioare. Mai rar au loc fracturi patologice ale femurului, sternului, claviculelor, oaselor humeral și pubian. La oasele tubulare (femur, osul humeral) mai frecvent se afectează părțile proximale.

În zonele de afectare a oaselor la palpație se determină o sensibilitate dure-roasă, în unele cazuri se observă și tumefiere locală cu fracturi. Durerea, tumefierea și fracturile formează triada clasică numită triada Kahler.

Anemia de diferit grad se manifestă prin slăbiciune generală, cefalee, vertige, dispnee, palpitații, paliditate.

Hipercalcemia ca un component al sindromului osteomedular se depistează la 20–40% din bolnavi. Nivelul calciului în sânge crește considerabil la bolnavii imobilizați de sindromul algic și de fracturi. Hipercalcemia provoacă grețuri, vomă, somnolență, pierdere de orientare. Se poate dezvolta stare de sopor și comă. Hipercalcemia contribuie și la instalarea insuficienței renale.

La 5–13% din bolnavi se depistează afecțiuni viscerale. Mai frecvent se observă hepatosplenomegalie. La o jumătate din acești bolnavi splina este infiltrată de celule mielomice, la restul se constată o proliferare mixtă cu celule mielomice și mieloide ori numai mieloide (celule din toate cele trei rânduri mieloide – eritrocariocite, celule granulare, megacariocite). În aceste cazuri în tabloul sângelui periferic se depistează mielocite, metamielocite, eritrocariocite. În variantele agresive și în stadiul terminal se poate depista o afectare specifică în toate organele interne.

Limfadenopatia se întâlnește foarte rar, de obicei în perioada terminală a mielomului multiplu când are loc sarcomatizarea procesului.

Concomitent cu sindromul osteomedular se observă simptome determinate de sindromul patologiei proteice. În primul rând hiperproteinemia provoacă hiperviscositate, care se manifestă prin retinopatie (fundus paraproteinemicus), dereglări de microcirculație periferică cu dureri de tipul sindromului Reino, iar în unele cazuri cu dezvoltarea gangrenei părților distale ale extremităților. În urma dereglării microcirculației cerebrale se poate dezvolta coma paraproteinică. De menționat, că sindromul de hiperviscositate se dezvoltă nu numai la un conținut înalt de proteine, deoarece proteina monoclonală are înclinație de a forma agregate. Cea mai pronunțată hiperviscositate se observă în cazurile de IgM și IgA. Hiperparaproteinemia și hiperviscositatea se află la baza dezvoltării nefropatiei mielomice cu insuficiență renală, de care decedează aproximativ  $\frac{1}{3}$  din pacienții cu mielom multiplu.

Paraproteina trece prin glomerul în urina provizorie și ajungând în tubii renali obturează o parte din ei cu retenția urinei în nefronul respectiv, care ulterior se atrofiază și devine afuncțional. În unii tubi paraproteina se reabsoarbe cu pătrunderea în capilarele limfatice, în care din cauza hiperviscosității se dereglează circulația cu apariția stazei. Ultima contribuie la dezvoltarea țesutului conjunctiv, care conduce la nefroscleroză.

Un rol suplimentar în dezvoltarea insuficienței renale au infecțiile căilor urinare, hiperurichemia cu formarea cristalelor de acid uric, care conduc la obturarea tubilor renali, și hipercalcemie, care provoacă necroza epitelului tubilor renali. În final se instalează insuficiența renală ireversibilă cu semnele clinice caracteristice pentru uremie.

Insuficiența renală cronică se poate complica cu insuficiență renală acută, oligo- sau anurie. Cele mai frecvente cazuri ale insuficienței renale acute

sunt deshidratarea bolnavilor, scăderea tensiunii arteriale în cazurile de dureri intensive, infecțiile acute, voma repetată după folosirea citostaticelor, urografia excretorie, aortografia.

Mielomul multiplu se caracterizează prin insuficiență de anticorpi ca rezultat al micșorării masei celulelor plasmocitare normale prin mecanismul de metaplazie. Se presupune de asemenea că celulele mielomice secretă o substanță care inhibă dezvoltarea celulelor plasmocitare normale și reacția policlonală normală a limfocitelor B la stimularea cu antigeni. Ultimii nu provoacă la acești bolnavi formarea anticorpilor. Din această cauză pe fundalul de mielom multiplu deseori apar complicații infecțioase. Imunosupresia după chimio- și radioterapie, imobilizarea bolnavilor cauzată de osalgii, fracturi la fel contribuie la dezvoltarea complicațiilor infecțioase.

La 5% din bolnavi se dezvoltă neuropatie senzorială ca rezultat al demielinizării fibrelor nervoase sub acțiunea paraproteinelor.

La 15% din bolnavi se dezvoltă paraamiloidoza, care, spre deosebire de amiloidoza secundară, afectează în primul rând organele bogate în collagen: adventiția vaselor, mușchii (inima, limba), derma, tendoanele, articulațiile. Ficatul, splina, rinichii de obicei nu sunt afectate. În funcție de organele afectate clinic se depistează tahicardie, insuficiență cardiacă, macroglosie, diverse dermatoze, artralgii cu deformarea articulațiilor, dereglări din partea tractului gastrointestinal. Pentru confirmarea amiloidozei se practică biopsia pielii, mucoasei cavității bucale ori a rectului.

În stadiul terminal al mielomului multiplu se accelerează osteodistrucția cu concreștere în țesuturile moi, apar metastaze în organele interne, se modifică morfologia celulelor mielomice (sarcomatizare), în unele cazuri procesul se leucemizează, progresează anemia, în sângele periferic apar eritrocariocitoză, mielemie sau granulocitopenie, trombocitopenie. Starea generală a bolnavilor se agravează, ei pierd în pondere, apare transpirație abundentă, febră fără focare de infecție și ineficacitate de la tratamentul antibacterian. Boala devine rezistentă la tratament.

Tabloul clinic al mielomului solitar se reduce la apariția formațiunii tumorale extramedulare. Examenul citologic ori histologic al acestei formațiuni confirmă diagnosticul de mielom prin depistarea celulelor mielomice.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic se observă anemie, în unele cazuri leucopenie și trombocitopenie moderată. Leucopenia și trombocitopenia sunt mai pronunțate și mai frecvente în faza mai avansată a maladiei. VSH în majoritatea cazurilor este accelerată. La pacienții cu afectarea specifică a splinei în hemogramă apare un procent mic de mielocite și metamielocite. În 2-10% din cazuri în sângele periferic se depistează celule mielomice, ce se interpretează ca leucemizarea mielomului multiplu. Apariția acestor celule în sângele

periferic se consideră ca semn de accelerare a procesului sau faza agresivă a mielomului multiplu.

În punctatul sternal aproximativ în 90% din cazuri la prima investigație se constată infiltrația măduvei oaselor cu celule mielomice care depășesc 30–40%. Rareori, de obicei în formele cu afectare în focar, apare necesitatea de a repeta puncția măduvei oaselor, deoarece ultima va fi normală în caz de obținerea materialului citologic dintr-un loc neafectat. Dacă nu se reușește de a primi informație calitativă de la puncții medulare repetate, iar datele clinice sunt suspecte la mielom multiplu, se efectuează trepanobiopsia măduvei oaselor. Deseori în aceste cazuri în preparatul histologic al măduvei oaselor se observă proliferare difuză a celulelor mielomice de rând cu focare de celule mielomice. În unele cazuri se depistează focare de celule mielomice bine delimitate de țesutul hematopoietic normal (*fig. 14 de pe planșă*).

La analiza biochimică se depistează majorarea conținutului proteinei, care poate atinge nivel înalt (120 g/l și mai mult). La electroforeza serului se evidențiază imunoglobulina patologică în formă de gradientul M. Imunoelectroforeza permite de a identifica Imunoglobulina, care formează gradientul M. S-a dovedit, că predomină variantele imunochimice IgG și IgA. Formele de mielom IgE și IgM se întâlnesc foarte rar (*tabelul 22*).

Tabelul 22

### Variantele imunochimice ale mielomului multiplu

Varianta imunologică	Frecvența, %
Mielomul G	55–65
Mielomul A	20–25
Mielomul D	2–5
Mielomul E	?
Mielomul Bence-Jones	12–20
Mielomul fără secreție	1–4
Mielomul biclonal	1–2
Mielomul M	0,5

În diagnosticul clinic este necesar de a indica tipul imunologic al mielomului multiplu. Cea mai favorabilă variantă imunologică este varianta cu IgG.

Importante sunt investigațiile concentrației calciului în ser, a ureei și creatininei.

În analiza urinei se atrage atenția asupra proteinuriei Bence-Jones.

În toate cazurile obligatoriu este examenul radiologic al oaselor, care depistează osteoporoză și focare de distrucție a oaselor. Modificările radiologice ale oaselor nu sunt patognomonice. Rezultatele radiologice permit de a determina

formele clinico-anatomice ale mielomului multiplu: difuză (24%), focare multiple (15%), difuză cu focare (60%), forme rar întâlnite (sclerozantă, cu afecțiuni viscerale) (tabelul 23).

Tabelul 23

### Clasificarea clinico-anatomică a mielomului multiplu

Forma anatomică	Frecvența, %
Difuză cu focare	60
Difuză	24
Focare multiple	15
Sclerozantă	< 1
Predominant viscerală	< 0,5

De menționat, că în 10% din cazuri la stabilirea diagnosticului distrucția oaselor lipsește (forme radionegative).

Prezintă interes investigațiile imunologice în scopul determinării pe suprafața celulelor mielomice a antigenilor caracteristici care contribuie la identificarea acestor celule și corelează cu evoluția bolii. Celulele mielomice se deosebesc de celulele plasmocitare normale din măduva oaselor prin exprimarea CD138 în asociere cu exprimarea înaltă a CD38 și absența exprimării CD19. În majoritatea cazurilor celulele mielomice au o exprimare înaltă a CD56 care lipsește pe membrana celulelor plasmocitare normale. Pierderea CD56 se asociază cu o evoluție mai agresivă a mielomului multiplu și o tendință de diseminare a celulelor mielomice în sângele periferic. CD56 lipsește pe membrana celulelor mielomice ale măduvei oaselor și din sângele periferic în caz de leucemie plasmocitară. CD28 este un marker de progresare a bolii. Exprimarea lui crește în timpul progresării maladiei și recidivelor. Cel mai înalt nivel al CD28 se observă în recidivele extramedulare.

Așadar, la bolnavii de mielom multiplu în măduva oaselor pot fi evidențiate două variante de celulele mielomice care diferă conform nivelului de exprimare CD 56: primul – cu imunofenotipul CD138+++ , CD38+++ , CD19-, exprimare slabă CD40 și exprimare înaltă CD56+++; al doilea – cu același fenotip CD138, CD38, CD19, CD40, dar cu exprimare slabă CD56+. În procesul de progresare a bolii crește exprimarea CD28. Celulele mielomice extramedulare au un fenotip care puțin diferă: CD138+++ , CD38+++ , CD19-, CD28+ și exprimare slabă CD56. Fenotipul leucemiei plasmocitare: CD20(+++), CD56(-), CD28(++).

**Diagnostic pozitiv.** Durerile în oase, în particular radiculare, asociate cu anemie, permit de a suspecta mielomul multiplu. Hiperproteinemia și depistarea gradientului M face diagnosticul de mielom multiplu și mai probabil. În stabilirea diagnosticului au importanță osteoporoza și (sau) osteoliza, proteinuria, insuficiența renală, VSH accelerată, polineuropatia, infecțiile recidivante.

De menționat, că nici unul din aceste semne clinice și de laborator nu sunt specifice numai pentru această maladie. Gradientul M se întâlnește și în alte procese patologice (reacții la medicamente, hepatite, diverse infecții, leucemie limfocitară cronică, alte maladii maligne, în stadiul de vindecare a pneumoniei, după transplant medular).

Diagnosticul pozitiv se confirmă numai prin examenul morfologic al punctatului măduvei oaselor, în care se depistează celulele mielomice, ce constituie substratul morfologic al acesteia. Dacă prin puncția sternală nu se obține material informativ, atunci se efectuează trepanobiopsia. În cazurile cu forma anatomică de afectare în focare se recomandă de a folosi puncția sau trepanobiopsia unuia din focarele existente și accesibile pentru aceste procedee de diagnostic.

Pentru confirmarea diagnosticului celulele mielomice trebuie să depășească 10%, dacă este și osteodistrucție. În lipsa osteodistrucției celulele mielomice trebuie să constituie mai mult de 20%.

De menționat, că există plasmocitoză reactivă în cazurile de hepatită, cancer, maladii reumatice, agranulocitoză. Celulele plasmaticice în aceste patologii sunt mature și se asociază cu simptomele clinice și datele de laborator caracteristice pentru patologii enumerate.

După confirmarea diagnosticului se determină stadiul clinic al mielomului multiplu în conformitate cu clasificarea propusă de Durie și Salmon în anul 1975, bazată pe gradul de avansare a maladii și starea funcțională a sistemului renal (tabelul 24).

Tabelul 24

### Stadiile mielomului multiplu (Durie, Salmon, 1975)

Stadiul	Criteriile
<b>I.</b>	Toate semnele enumerate: - Hb > 100 g/l - concentrația normală a calciului în ser - radiologic - structura normală a oaselor sau un focar solitar de afectare - nivelul jos al componentului M: IgG - < 50 g/l IgA - < 30 g/l BJ - în urină mai puțin de 4 g/zi
<b>II.</b>	Indicii nu corespund stadiului I și III
<b>III.</b>	Unul sau câteva semne din cele enumerate: - Hb < 85 g/l - concentrația calciului în ser > 12 mg/100 ml - proces osteodistructiv pronunțat - nivelul înalt al componentului M: IgG - > 70 g/l IgA - > 50 g/l BJ - în urină mai mult de 12 g/zi

Fiecare stadiu se împarte în A și B în funcție de prezența (B) sau lipsa (A) insuficienței renale.

După confirmarea diagnosticului de mielom multiplu se recomandă următorul volum de investigații:

### I. Examinările obligatorii

#### 1. Radiografia oaselor scheletului:

– craniul, oasele bazinului, coastele, omoplatul, claviculele, osul sternal, toate compartimentele coloanei vertebrale, părțile proximale ale osului humeral și femurului;

– restul oaselor la apariția manifestărilor clinice.

#### 2. Determinarea proteinei totale și a calciului în ser.

3. Determinarea cantitativă a gradientului M în serul sangvin și (sau) în urina colectată în timp de 24 de ore.

#### 4. Determinarea nivelului imunoglobulinelor în serul sangvin.

5. Determinarea tipului de imunoglobulină monoclonală în ser și (sau) în urină prin metoda de imunodifuzie și imunofixare cu seruri monoclonale.

#### 6. Examinarea morfologică a măduvei oaselor sau a țesuturilor tumorale.

#### 7. Analiza generală a sângelui cu determinarea trombocitelor.

#### 8. Analiza generală a urinei, analiza urinei după Zimnițchi.

9. Analiza biochimică a sângelui cu determinarea nivelului creatininei, acidului uric, probelor hepatice.

### II. Examinările neobligatorii

1. Determinarea în serul sangvin a  $\beta_2$ -macroglobulinei, proteinei C-reactive, LDH.

2. Determinarea indexului proliferativ (LI) și numărul celulelor plasmatice Ki-67-pozitive.

3. Tomografia cu rezonanță magnetică la suspiciunea de compresie a măduvei spinării.

Sunt recomandabile investigațiile citogenetice ale celulelor mielomice și determinarea imunofenotipului acestor celule.

**Diagnostic diferențial.** Este necesar de a ține cont că există plasmocitoză reactivă la pacienții cu cancer, hepatite, maladiile reumatice, hipernefroză, agranulocitoză. În asemenea cazuri lipsa paraproteinemiei, osteolizei și simptomaticele maladii de bază permit de a exclude mielomul multiplu.

Mielomul multiplu trebuie diferențiat de gamapatia esențială monoclonală. Ultima nu este însoțită de plasmocitoză, de osteodistrucție și cantitativ nu depășește 30 g/l. Acești bolnavi necesită supraveghere, deoarece cu timpul gamapatia monoclonală esențială se transformă în proces malign. S-a constatat, că peste 10 ani transformarea malignă a avut loc la 16% din bolnavii cu gamapatie esențială, peste 20 de ani – la 33%, peste 25 de ani – la 40%. Cel mai frecvent (68%) ea s-a transformat în



mielom multiplu, mai rar (11%) s-a dezvoltat boala Waldenstrom și limfoame (8%), tot rar s-a depistat boala lanțurilor grele (8%). La pacienții cu alte maladii limfoproliferative nivelul gradientului M de asemenea este mai jos de 30 g/l.

Mielomul multiplu în cazurile de leucemizare necesită diagnostic diferențial cu leucemia acută plasmoblastică. Ultima, spre deosebire de mielom multiplu, se caracterizează prin prezența hepato-splenomegaliei (50% din cazuri), limfadenopatiei, anemiei profunde, sindromului hemoragic, lipsa distrucției oaselor. Leucemia acută plasmoblastică este complet rezistentă la tratament.

**Tratament.** Mielomul multiplu la momentul stabilirii diagnosticului este de obicei o tumoare diseminată. Din acest punct de vedere și tratamentul trebuie să fie sistemic, dar nu de caracter local. La determinarea tacticii de tratament trebuie să fie luate în considerare sindromul algic, gradul de hiperviscositate, insuficiența renală, hipercalemia, compresia măduvei spinării, prezența fracturilor patologice și focarelor de osteodistrucție.

Pentru acțiunea asupra clonei de celule maligne se folosește chimioterapia – unul din componenții principali în tratamentul complex al mielomului multiplu. Mai frecvent se aplică monochimioterapia cu Ciclofosfamidă sau Melphalan, care după eficacitate puțin diferă. Ele se administrează după două metode: 1) tratament prolongat și 2) tratament intensiv în doze mai mari. Prin criterii obiective de apreciere a eficacității acestor două metode, a fost dovedit, că nu există o diferență esențială în rezultatele obținute. Metoda în doze mai mari în timp scurt este convenabilă pentru tratamentul în condiții de ambulatoriu. În afară de aceasta a doua metodă mai rar este însoțită de mielosupresie.

Una din cele mai reușite scheme de tratament include Melphalanul cu Prednisolon (MP), fiind considerată terapie de standard de prima linie. Mai frecvent ea se realizează în următorul regim: Melphalan câte 0,25 mg/kg (9 mg/m<sup>2</sup>) per os până la masă zilnic timp de 4 zile, Prednisolon – 1–2 mg/kg per os după masă zilnic timp de 4 zile cu micșorarea dozei din ziua a 5-a și suspendarea la ziua a 9-a. Intervalul dintre aceste cicluri de tratament este de 4–6 săptămâni. Melphalanul poate fi utilizat și în regim prolongat câte 10 mg per os zilnic sau câte 10 mg peste o zi până la dezvoltarea leucopeniei și trombocitopeniei. Doza sumară constituie 200–250 mg. Prednisolonul în acest regim se utilizează în primele 7–10 zile câte 60 mg/zi per os cu micșorarea ulterioară a dozei câte 5 mg/zi până la doza de 15 mg/zi care se păstrează până la finisarea curei de tratament. Eficacitatea globală a acestui tratament constituie 50–60% cu mediana de supraviețuire de 2–3 ani.

Ciclofosfamida, de asemenea, se utilizează în conformitate cu cele două metode. În regimul intensiv el se administrează câte 400 mg/zi i.v. timp de 4 zile cu întrerupere de 3–4 săptămâni. În regim prolongat Ciclofosfamida se administrează câte 400 mg i.v. peste o zi în doza sumară de 8–10 g. În ambele metode Ciclofosfamida se asociază cu Prednisolon (CP), ale cărui doze corespund celor din schema MP.

Ciclofosfamida are prioritate în cazurile cu tendință spre leucopenie și trombocitopenie, deoarece are o acțiune de hemodopresie mai puțin pronunțată și mai puțin stabilă în comparație cu Melphalanul. Ciclofosfamida este mai preferată în cazurile de insuficiență renală. Melphalanul este eliminat preponderent prin rinichi și la pacienții cu insuficiență renală se poate acumula în organism și provoca hemodopresie (efect mielotoxic).

Însă cardiotoxicitatea și hepatotoxicitatea Ciclofosfamidei este mai înaltă comparativ cu Melphalanul. Ciclofosfamida poate provoca și cistită hemoragică. Din cele expuse rezultă că preparatul trebuie selectat în fiecare caz individual.

Au fost propuse și diferite scheme de polichimioterapie în scopul majorării eficacității tratamentului mielomului multiplu (tabelul 25).

Tabelul 25

### Schemele principale de polichimioterapie și hormonoterapie ale mielomului multiplu

Schema	Preparatul	Doza mg/m <sup>2</sup>	Zile de administrare	Periodicitatea
VMCP	Vincristin Melphalan Ciclofosfan Prednisolon	1, i.v. 6, per os 125, i.v. 60, per os	prima 1-4 1-4 1-4	Fiecare 21-28 zile
VBAP	Vincristin Carmustin Adriablastin Prednisolon	1, i.v. 30, i.v. 30, i.v. 60, per os	prima prima prima 1-4	Aceeași
VBMCP (M-2)	Vincristin Carmustin Melphalan Ciclofosfan Prednisolon	1, 4, i.v. 20, i.v. 8, per os 400, i.v. 40, per os	prima prima 1-7 prima 1-7	Fiecare 35-42 zile
ABCM	Adriablastin Carmustin Ciclofosfan Melphalan	30, i.v. 30, i.v. 100, i.v. 6, i.v.	prima prima 22-25 22-25	Fiecare 46 zile
VAD	Vincristin Adriablastin Dexametason	0,2, i.v. 9, i.v. 20, per os	1-4 1-4 1-4 9-12 17-20	Fiecare 28 zile
Dexametason	Dexametason	20, per os	1-4 9-12 17-20	Fiecare 35 zile

A fost stabilit că la bolnavii primari eficacitatea programei MP și a diferitor scheme de polichimioterapie nu se deosebește esențial, însă s-a observat o eficacitate mai înaltă de la polichimioterapie în grupa bolnavilor cu prognostic nefavorabil. De aceea se consideră că polichimioterapia este indicată bolnavilor primari cu factori prognostici nefavorabili, în cazurile de recidivă a bolii și de rezistență secundară la protocolul MP.

Din multiplele scheme de polichimioterapie mai pe larg sunt folosite schema  $M_2$  și regimul de alternare VMCP/VBAP. Programa ABCM este preferată pentru tratamentul bolnavilor cu diabet zaharat și neuropatie cauzată de Oncovin, deoarece ea nu include corticosteroizi și Oncovin. Schema VAD este indicată mai frecvent în mielomul multiplu cu evoluție agresivă, în cazurile când este necesară eficacitatea rapidă și la bolnavii cu insuficiență renală. Protocolul  $M_2$  se repetă la fiecare 4–5 săptămâni. Programele VMCP, VBAP se alternează cu intervalul de 21 de zile, ABCM – la fiecare 3 săptămâni. Schema VAD se repetă peste fiecare 28 de zile de la prima zi a ciclului precedent. Dexametasonul se administrează în tablete. Însă la apariția durerilor în epigastru, pirozității se recomandă de a indica preparatul intravenos într-o priză dimineața (fără a majora doza). În cazurile de insuficiență renală dozele preparatelor în schema VAD nu se micșorează.

Durata tratamentului depinde de timpul obținerii fazei stabile de plato. Ca regulă sunt necesare minimum 6–12 cicluri de polichimioterapie. După obținerea fazei de plato tratamentul se prelungește încă 4–6 luni.

Un component necesar al tratamentului mielomului multiplu este Prednisolonul în doză de 15–20 mg/zi, care micșorează osteoliza prin inhibarea factorului activator al celulelor osteoclastice. Prednisolonul este eficace și în cazurile de hipercalcemie. Corticosteroizii în doze mari se utilizează ca metodă de sine stătătoare de tratament, ceea ce este foarte important pentru posibilitatea de a efectua tratamentul la pacienții cu mielosupresie. Este cunoscut regimul și dozele de administrare a Dexametasonului (tabelul 25), care asigură eficacitate la 25–30% din bolnavi. În 25–40% din cazuri au eficacitate dozele mari de Metipred (2 g de 3 ori/săptămână, minimum 4 săptămâni).

La bolnavii fără contraindicații se folosește tratamentul cu doze mari de chimiopreparate cu autotransplant al măduvei oaselor sau a celulelor stem din sângele periferic.

În tratamentul mielomului multiplu pe larg se folosește radioterapia locală, care este indicată în toate cazurile de risc al fracturilor patologice (coloana vertebrală, oasele bazinului, femur, osul humeral etc.) chiar și în cazurile când sindromul algic lipsește. Radioterapia locală se utilizează în cazurile de focare tumorale localizate în oase și țesuturile moi, de radiculoalgii cauzate de compresia rădăcinilor nervilor spinali de concreșterea tumorală, la etapele inițiale

de compresie a măduvei spinării. Generalizarea procesului nu poate servi ca argument de a nu folosi radioterapia locală. În stadiile terminale rezistente la chimioterapie și la bolnavii primar rezistenți la chimioterapie radioterapia locală este unica posibilitate de a acorda ajutor real. Doza sumară la focar trebuie să fie de 50 Gy sau și mai mare. Nu se recomandă de a efectua concomitent chimio- și radioterapia. După chimioterapie până la alipirea radioterapiei este necesară o întrerupere de 3–4 săptămâni. Același termen este necesar după radioterapie până la administrarea chimioterapiei.

Până vor acționa chimioterapie și radioterapie pentru jugularea sindromului algic se recomandă remedii antiinflamatorii nesteroidiene.

De menționat, că imobilizarea bolnavului majorează demineralizarea oaselor. Din această cauză se recomandă un regim activ al pacienților.

În combaterea hipercalcemiei și osteodistrucției în ultimii ani se folosesc bisfosfonatele: Bonefos (clodronat), Aredia (pamindronat), Bondronat (Ibandronat), Fasomax (Alendronat), Esidifon (Etindronat). Ele inhibă activitatea celulelor osteoclastice și procesul de osteoliză, micșorează osalgiile. Recent a fost stabilit că unul din bisfosfonate (Aredia) blochează sinteza IL-6 și IL-1b, provocând astfel apoptoza celulelor mielomice.

Bonefosul se administrează în perfuzie intravenoasă 300 mg (o fiolă de 5 ml/zi) diluată în 500 ml de soluție salină (clorură de sodiu 9 mg/ml) sau soluție de glucoză 5% (50 mg/ml). Soluția preparată se va injecta în perfuzie timp de minimum 2 ore câteva zile consecutiv, până când se normalizează calcemia, de obicei după o perioadă de 5 zile. Există Bonefos și pentru administrare pe cale orală, care este indicat timp de câteva luni.

Aredia se indică în infuzie i.v. în doză de 60–90 mg/zi o dată în lună. Se dizolvă în 500 ml de ser fiziologic și se infuzează în timp nu mai puțin de 3–4 ore. Ea se utilizează cu succes în mielomul indolent și prezintă preparatul de bază de menținere a procesului în stadiul plato. Pentru prevenirea hipocalcemiei cu o săptămână până la administrarea preparatului și timp de 3 zile – după se recomandă de a utiliza comprimate  $\text{CaD}_3$  Nicomed (2 tablete în zi).

Durata tratamentului cu Bonefos și Aredia este de 6–8–10 luni.

În scopul accelerării osteoreparației în tratament se includ steroizii anabolici (Nerobol, Retabolil).

Pentru jugularea complicațiilor provocate de sindromul patologiei proteice se efectuează plasmafereza până la normalizarea proteinei generale. În caz de comă paraproteinemică se recomandă plasmafereze masive.

Tratamentul insuficienței renale se efectuează în conformitate cu principiile generale de tratament al insuficienței renale de altă origine. Ele includ dieta cu limitarea proteinelor până la 0,5–1 g/kg/zi, folosirea lichidului în cantități mari, utilizarea diureticelor, Hemodezului, Cofitolului, Lespenefrilului, anabolicilor,

enterosorbentelor. Sunt indicate ședințe repetate de plasmafereză cu înlăturarea a câte 1–1,5 l de plasmă de 2–3 ori/ săptămână, hemosorbția, în cazuri grave hemodializa.

Pentru combaterea hipercalcemiei se recomandă hiperhidratarea (nu mai puțin de 3 l de lichid în zi), administrarea chimioterapiei („VAD”) obligatoriu cu Dexametason, administrarea bifosfonatelor.

Pentru profilaxia hiperuricemiei este indicat Alopurinolul în doza de 300–400 mg/zi, utilizarea lichidelor alcaline.

Tratamentul fracturilor patologice la bolnavii de mielom multiplu nu trebuie să difere de principiile generale de tratament al fracturilor la persoanele sănătoase.

Este important de a lichida sindromul anemic care se reflectă negativ îndeosebi la persoanele în vârstă și la cele cu patologii ale sistemului cardiovascular. În acest scop se folosesc transfuziile de masă eritrocitară care prezintă pericol de a molipsi pacientul de infecții hemotransmisibile. O metodă de alternativă inofensivă și cu eficacitate înaltă constă în utilizarea eritropoietinei recombinante. În observațiile noastre administrarea unuia din aceste preparate (Eprex, subcutan, în doză de 2000 UI/zi de 3 ori/săptămână) a avut eficacitate antianemică în 70% din cazuri.

Tratamentul de bază al plasmocitomului (mielom solitar) este radioterapia locală în doza 45–50 Gy. Rolul chimioterapiei suplimentare în aceste cazuri nu este studiat.

Tratamentul modern al mielomului multiplu considerabil prelungește durata vieții bolnavilor. Mediana duratei vieții bolnavilor supuși tratamentului adecvat atinge cifra de 50 de luni (7–13 luni fără tratament).

### **Macroglobulinemia Waldenstrom**

În anul 1944 Waldenstrom a descris doi pacienți cu patologie malignă limfoplasmocitară, caracterizată prin limfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrația măduvei oaselor cu celule limfoplasmocitare și cu majorarea semnificativă în ser a conținutului macroglobulinei monoclonale IgM. Ulterior au fost publicate multe cazuri de această maladie.

Macroglobulinemia Waldenstrom constituie aproximativ 12% din gamapatiile monoclonale primare maligne. Incidența acestei boli este de 7–10 ori mai joasă decât incidența mielomului multiplu. Se întâlnește mai frecvent la persoanele în vârstă de peste 50 de ani, cu predominare la bărbați. Vârsta medie a bolnavilor constituie 63 de ani.

**Patogenie.** La pacienții cu macroglobulinemia Waldenstrom primar se malignizează o celulă predecesoare a limfocitelor B cu păstrarea proprietăților sale

de a se diferenția până la faza de celule limfoplasmocitare, din care în condiții normale se formează celule plasmocitare. Celulele limfoplasmocitare reprezintă clona de celule maligne, care infiltrază măduva oaselor, ganglionii limfatici, ficatul, splina și alte organe, ceea ce conduce la dezvoltarea anemiei, limfadenopatiei, hepatosplenomegaliei. La un anumit grad de afectare a măduvei oaselor în sângele periferic se observă leucocitoză cu limfocitoză. Limfocitele din măduva oaselor și din sângele periferic au semne de plasmatizare a citoplasmei. Clona de celule maligne secretă în cantitate sporită imunoglobulina monoclonală M (IgM). Din contul ei crește conținutul proteinei generale în ser. Ca urmare se dezvoltă starea de hiperviscositate, care are consecințe similare celor observate în cazurile de mielom multiplu.

Modificările citogenetice și imunologice ale celulelor tumorale în această boală sunt slab studiate.

**Tabloul clinic.** Macroglobulinemia Waldenstrom se desfășoară lent și mult timp este asimptomatică. La un anumit grad de avansare se dezvoltă sindromul anemic de caracter metaplastic cu toate simptomele clinice – slăbiciune generală, palpitații, dispnee, paliditatea tegumentelor.

Examenul fizic al bolnavilor pune în evidență echimoze, gingivoragii, hemoragii nazale, gastrointestinale. Sindromul hemoragic este cauzat de nivelul înalt al IgM, care fiind absorbit pe membrana trombocitelor, diminuează funcția lor. IgM, de asemenea, poate forma complexe cu unii factori de coagulare a sângelui (VIII, II, V, VII, XI) cu micșorarea activității lor și dereglarea hemostazei secundare.

Ganglionii limfatici se măresc moderat. Oasele, spre deosebire de mielomul multiplu, se afectează foarte rar. Infiltrația specifică a plămânilor nu este frecventă. Se palpează ficatul și splina.

O parte din semnele clinice sunt consecința viscozității majorate a sângelui, care poate provoca schimbări ca și la mielomul multiplu. La ele se referă retinopatia, cerebropatia. Hiperviscositatea dereglează circulația în capilarele retinei. Cerebropatia evoluează clinic asemănător insuficienței vasculare cerebrale, ce se explică prin dereglarea circulației sangvine cauzată de hiperviscositate. Bolnavii acuză cefalee, amețeli, somnolență. Se poate dezvolta comă paraproteinemică. În unele cazuri se constată accese de convulsii epileptiforme. Sunt înregistrate cazuri de diminuare a auzului, chiar și surzenie, deoarece hiperviscositatea uneori conduce la tromboză în sistemul nervos al urechii interne. Ca rezultat al demielinizării fibrelor nervoase sub influența IgM apar semne de polineuropatie periferică.

Insuficiența renală nu este caracteristică pentru macroglobulinemia Waldenstrom. Complicațiile infecțioase sunt frecvente din cauza micșorării nivelului imunoglobulinelor normale, care nu se formează în cantitate suficientă.

**Investigații de laborator.** În stadiile avansate ale maladiei la 70% din pacienți se depistează anemie, cauzată de infiltrația măduvei oaselor de celulele limfoplasmocitare. Numărul de leucocite este normal sau majorat. În unele cazuri se înregistrează leucopenie. La o parte din pacienți este scăzut numărul de trombocite. În hemogramă se observă o tendință spre limfocitoză. Limfocitele sunt mature cu semne de plasmatizare a citoplasmei, VSH este accelerată.

Limfocitoza mai frecvent se depistează în punctatul măduvei oaselor și se observă la 90% din bolnavi. Majoritatea din celulele limfoide sunt de caracter limfoplasmocitoid. Se întâlnesc și celule plasmatiche.

În ser este hiperproteinemie din contul imunoglobulinei M, al cărei nivel constituie 20–70% din cantitatea totală a proteinei din plasmă. La ultracentrifugare se depistează IgM cu constanta de sedimentare 19S.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul macroglobulinemiei Waldenstrom se bazează pe datele clinice (sindromul anemic, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, semne de hiperviscositate) și modificările hematologice (anemie, limfocitoză în hemogramă, infiltrație limfoplasmocitară a măduvei oaselor). Nivelul înalt al IgM (30 g/l) în asociere cu semnele clinico-hematologice enumerate confirmă pe deplin diagnosticul.

**Diagnostic diferențial.** În cazurile de prezență a sindromului proliferativ (hepatosplenomegalie, limfadenopatie) infiltrația măduvei oaselor cu celule limfoplasmocitare și nivelul majorat al IgM nu sunt dificultăți în stabilirea diagnosticului. Ele apar în stadiile mai precoce ale maladiei când la examinarea pacientului se depistează creșterea conținutului de IgM în ser. De menționat, că gamapatia monoclonală IgM se întâlnește și la alte maladii (hepatite, anemii hemolitice, limfoame non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică). Există și gamapatie monoclonală IgM benignă (esențială). Deseori este necesară o examinare minuțioasă pentru a depista maladia de bază asociată cu nivelul înalt al IgM. Spre deosebire de gamapatia IgM benignă, în cazurile de macroglobulinemie Waldenstrom conținutul IgM depășește 30 g/l. Dacă se observă numai gamapatie IgM bolnavul va fi supravegheat în dinamică până la apariția semnelor clinice caracteristice pentru una din maladiile ce pot fi însoțite de această gamapatie.

**Tratament.** În perioada incipientă a maladiei fără semne de progresare nu se administrează tratament specific. La dezvoltarea sindromului proliferativ și de hiperviscositate este indicat tratamentul citostatic. Mai frecvent sunt folosite Ciclofosfamida sau Leukeranul. Ultimul se recomandă câte 4–12 mg/zi sub controlul analizei sângelui periferic. Doza sumară a Leukeranului constituie aproximativ 300 mg. Ulterior acest preparat este utilizat în calitate de tratament de menținere câte 2–6 mg peste o zi. În cazurile de hepatosplenomegalie și limfadenopatie pronunțată cu succes tratamentul se efectuează cu Ciclofosfamidă în doza de 200 mg/zi.

Criteriile de eficacitate se manifestă prin micșorarea formațiunilor tumorale, scăderea în ser a nivelului IgM.

Dacă maladia evoluează cu citopenie sau se complică cu hemopatii autoimune se administrează Prednisolon 30–60 mg/zi.

În cazurile de hiperviscozitate mărită se efectuează plasmafereza câte 400–1000 ml la o ședință. În total se fac 7–14 proceduri de plasmafereză.

În formele rezistente ale maladii se aplică diverse scheme de polichimioterapie, care se folosesc în tratamentul mielomului multiplu sau al limfoamelor non-Hodgkin.

**Prognostic.** În majoritatea cazurilor evoluția clinică a macroglobulinemiei Waldenstrom este favorabilă. Supraviețuirea pacienților variază de la 36 până la 117 luni, constituind în medie 82 de luni. Sunt înregistrate cazuri de sarcomatizare a procesului, care se manifestă prin creșterea pronunțată a unei grupe de ganglioni limfatici sau a splinei. În același timp scade conținutul IgM. Ulterior maladia parcurge asemănător limfoamelor non-Hodgkin.

### Limfoamele maligne

Numim limfoame maligne tumorile, care se dezvoltă din celulele limfoide situate extramedular. Termenul de limfom malign a fost propus de Billroth în anul 1871.

Limfoamele maligne ocupă un loc semnificativ în cadrul hemoblastozelor, constituind în majoritatea țărilor 40% din toată grupa de hemoblastoze. În Republica Moldova limfoamelor maligne le revine 50% din toate formele de hemoblastoze.

În ultimii 25–30 de ani au fost obținute succese considerabile în tratamentul limfoamelor maligne. Mare importanță în acest aspect a avut teoria nouă de patogenie a limfoamelor maligne, conform căreia ele se dezvoltă unifocal. Focarul primar tumoral apare în ganglionii limfatici sau extranodal (inelul limfatic Waldeyer, tractul gastrointestinal, oasele, splina etc.), din care procesul patologic se răspândește în organism în anumită consecutivitate. Aceste date au fost folosite în elaborarea unor principii noi de tratament, care în stadiile incipiente asigură vindecarea pacienților.

Limfoamele maligne includ limfomul Hodgkin și limfoamele non-Hodgkin.



## Limfomul Hodgkin

Maladia Hodgkin sau limfogranulomatoza este o tumoare malignă a țesutului limfatic. Ca unitate nosologică limfogranulomatoza pentru prima dată a fost descrisă de medicul englez Thomas Hodgkin în anul 1832. În anul 1865 Wilks a propus ca această patologie să fie numită maladia Hodgkin, a cărei denumire în prezent se folosește foarte frecvent. În anul 1998, la cel de al patrulea Simpozion internațional consacrat limfogranulomatozei, s-a hotărât de a schimba denumirea "Maladia Hodgkin" (Hodgkin's disease) în "limfomul Hodgkin" (Hodgkin's lymphoma).

Limfomul Hodgkin se dezvoltă la persoanele de orice vârstă, inclusiv la nou-născuți. Sunt publicate cazuri de limfomul Hodgkin la câțiva membri din aceeași familie. Boala se întâlnește de 3 ori mai frecvent în familiile în care sunt înregistrate cazuri de limfom Hodgkin comparativ cu familiile în care astfel de bolnavi nu au fost. Morbiditatea acestei patologii nu variază esențial în diferite zone geografice de pe Glob. În S.U.A. morbiditatea este 2,8 la 100 000 de locuitori, în Federația Rusă - 2,3. Excepție face Japonia, unde maladia Hodgkin se înregistrează mai rar. Indicele morbidității în Republica Moldova constituie 1,47 cazuri la 100 000 de locuitori, la bărbați (1,53) fiind mai înalt decât la femei (1,06). El crește cu vârsta, atingând cifre maxime după vârsta de 60 de ani. Pe fundalul tendinței de creștere a morbidității cu vârsta se remarcă apogeul afectării mai frecvente: 5-9 de ani, 40-49 de ani și 60-69 de ani la bărbați și 20-29 și 60-69 de ani la femei.

**Patogenie.** Timp îndelungat au existat diverse opinii despre originea celulelor tumorale Sternberg-Reed care constituie substratul morfologic al limfomului Hodgkin. În ultimii ani au fost obținute date convingătoare despre provenirea celulelor Sternberg-Reed în 80% din cazuri din limfocitele B mature ale centrelor germinative din ganglionii limfatici, iar în 20% din cazuri din limfocitele T. Transformarea tumorală a limfocitelor are loc ca urmare a blocadei apoptozei acestor celule, fiind mecanismul principal care determină începutul proliferării maligne necontrolate.

A fost dovedit că celulele tumorale Sternberg-Reed au markeri imunologici specifici CD15 și CD30 de o importanță deosebită în diagnosticul diferențial al limfomului Hodgkin.

În 1960-1966 s-a schimbat radical concepția despre patogenia limfomului Hodgkin. Astfel s-a dovedit că limfomul Hodgkin nu este o patologie de sistem (primar generalizată), dar se dezvoltă unifocal (unicentric). Cazurile de vindecare a bolnavilor de limfomul Hodgkin după extirparea chirurgicală a unicului ganglion limfatic afectat pot fi explicate numai ținând cont de dezvoltarea unicentrică a acestei maladii. Extinderea procesului patologic din focarul primar are

loc prin metastazare la început pe cale limfatică, ulterior în faza de generalizare și pe cale hematogenă.

Această teorie nouă de patogenie a asigurat toate succesele în diagnosticul și tratamentul limfomului Hodgkin.

A fost dovedit, că inițial se afectează un singur ganglion limfatic. Pe măsura creșterii dimensiunilor lui se include în proces alt ganglion limfatic din aceeași zonă anatomică, apoi sunt incluși consecutiv în proces alți ganglioni limfatici tot din aceeași zonă și în așa fel se formează zona tumorală primară. Ulterior procesul tumoral se extinde la alte zone de ganglioni limfatici, ca regulă, la zonele vecine celei primare. S-a stabilit, că dacă primar sunt afectați ganglionii limfatici cervicali sau supraclaviculari procesul se răspândește de sus în jos și invers – după afectarea primară a ganglionilor limfatici inghinali, femorali – de jos în sus. Aceste date clinice confirmă teoria unifocală de dezvoltare a maladiei Hodgkin și au o importanță practică foarte mare. Ele au servit ca bază pentru elaborarea metodelor moderne de tratament al maladiei Hodgkin în primul rând al programului radical de radioterapie, care prevede lichidarea focarului de afecțiune primară și iradierea zonelor de ganglioni limfatici de posibilă metastazare, unde se presupune că există metastaze subclinice.

Datele expuse sunt importante și în diagnosticul diferențial al limfomului Hodgkin cu alte limfadenopatii, îndeosebi cu cele de hiperplazie reactivă a ganglionilor limfatici. În cazurile de hiperplazie reactivă consecutivitatea de afectare a ganglionilor limfatici lipsește, ultimii se măresc concomitent într-o zonă sau în mai multe zone anatomice. Aceste date ne obligă ca la adresarea bolnavului cu ocazia limfadenopatiei să concretizăm dinamica evoluției procesului patologic. Afectarea consecutivă a ganglionilor limfatici în zona primară și extinderea consecutivă a maladiei în alte zone de ganglioni limfatici denotă despre un proces specific, inclusiv despre limfomul Hodgkin.

Pe baza răspândirii consecutive și a gradului de extindere a procesului patologic în organism a fost elaborată Clasificarea clinică internațională a maladiei Hodgkin, acceptată în anul 1965 la Conferința Rye, care ulterior a fost modificată și definitivată în anul 1971 la simpozionul din Ann Arbor S.U.A. (Carbone et al., 1971).

Așadar, concepția modernă de patogenie a limfomului Hodgkin a contribuit la perfecționarea tratamentului, elaborarea Clasificării clinice internaționale a limfomului Hodgkin și evidențierea unor semne clinice de diagnostic diferențial al acestei maladii cu alte limfadenopatii.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale limfomului Hodgkin depind de localizarea focarelor de afectare specifică și gradul de răspândire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic). Gradul de extindere a procesului tumoral în organism este reflectat în Clasificarea clinică internațională a limfomului Hod-

gkin, definitivată în Ann Arbor S.U.A. în anul 1971, și care până în prezent nu a suferit modificări esențiale. În conformitate cu această clasificare deosebim 4 stadii clinice ale limfomului Hodgkin.

**Stadiul I.** Afectarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unui singur organ extralimfatic (IE).

**Stadiul II.** Afectarea a două sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II) sau afectarea localizată a unui organ extralimfatic și a unui sau a mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (IIE). Numărul de zone ganglionare afectate trebuie de indicat cu cifre arabe: II2, II3.

**Stadiul III.** Afectarea regiunilor ganglionare pe ambele părți ale diafragmului (III), care poate fi însoțită de afectarea localizată a unui organ extralimfatic (IIIE) sau de afectarea splinei (IIIS) ori a ambelor (IIISE).

**Stadiul IV.** Afectarea difuză sau diseminată a unui ori a mai multor organe extralimfatică sau țesuturi cu ori fără afectarea ganglionilor limfatici. Metastazele în ficat și în măduva oaselor întotdeauna prezintă stadiul IV.

Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit, în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală, în A (fără simptome de intoxicare generală) și B (cu simptome de intoxicare generală, febră mai înaltă de 38°C, transpirație nocturnă pronunțată, pierdere ponderală de 10% și mai mult în ultimele 6 luni).

Prezența simptomelor de intoxicare generală presupune un prognostic nefavorabil și o evoluție mai agresivă a bolii. Frecvența acestor simptome corelează cu gradul de răspândire a procesului patologic în organism. Ele au fost observate la 11,4% din bolnavi în stadiul I, la 32,3% – în stadiul II, la 47,1% – în stadiul III și la 74,6% – în stadiul IV.

La simpozionul din Ann Arbor (1971) Teillet, Bouiron și Bernard (1971) au propus ca să fie luate în considerare nu numai simptomele de intoxicare generală a maladiei, dar și semnele biologice de activitate a procesului patologic – accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (> 30 mm/oră), hiperfibrinogenemia (> 5,0 g/l),  $\alpha_2$  – hiperglobulinemia (> 10 g/l), mărirea concentrației haptoglobinei (> 1,5 mg%) și a ceruloplasminei (> 0,4 Un). Pentru constatarea activității maladiei Hodgkin e suficient ca cel puțin doi din acești indici să depășească cifrele indicate.

Absența acestor semne – “a” sau prezența lor – “b” se folosește atât pentru prognosticarea evoluției limfomului Hodgkin, cât și în scopul depistării precoce a recidivelor, deoarece semnele biologice apar mai devreme decât manifestările clinice. Semnele biologice de asemenea denotă că gradul de extindere a procesului tumoral este mai mare decât cel determinat (sunt focare care nu pot fi depistate).

În ultimii ani au fost evidențiați și alți factori care se reflectă negativ asupra prognosticului:

1) vârsta > 50 de ani;

2) lărgirea umbrei mediastinului din contul măririi ganglionilor limfatici mai mult decât  $\frac{1}{3}$  din diametrul cutiei toracice (așa-numitul index mediastinal-toracal > 0,35);

3) afectarea a 4 și mai multor regiuni de ganglioni limfatici;

4) accelerarea VSH mai mult de 50 mm/oră sau mai mult de 30 mm/oră în cazurile cu simptome de intoxicare generală (stadiul B).

În conformitate cu acești factori de importanță prognostică se formează 3 grupe de bolnavi: cu evoluție favorabilă, nefavorabilă și progresantă.

Evoluție favorabilă – stadiile I și II fără factori nefavorabili 1–4.

Evoluție nefavorabilă – stadiile I și II cu prezența factorilor 1–4 sau stadiul IIIA cu ori fără prezența factorilor prognostici 1–4.

Evoluție progresantă – stadiile IIIB și IV.

În prezent se recomandă de a fixa în diagnostic nu numai stadiul inițial al bolii, dar și stadiul recidivelor, ultimele fiind clasificate în recidive precoce și tardive. Recidivele precoce se dezvoltă în primele 12 luni, cele tardive – peste 12 luni de la finisarea tratamentului. Caracterul (precoce, tardiv) și stadiul recidivelor permit de a individualiza tratamentul, deoarece recidivele precoce sunt un semn nefavorabil al evoluției limfomului Hodgkin.

După cum a fost menționat deja tabloul clinic al limfomului Hodgkin depinde de localizarea inițială a focarului tumoral și de gradul de extindere a procesului patologic în organism la momentul stabilirii diagnosticului.

S-a dovedit că aproximativ în 95–98% din cazuri focarul primar al maladiei Hodgkin se dezvoltă în ganglionii limfatici. Mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici este cel mai precoce și timp îndelungat unicul simptom al limfomului Hodgkin. Cel mai frecvent primul focar tumoral apare în ganglionii limfatici cervicali (50%) și supraclaviculari (25%). Ganglionii limfatici cervicali din stânga se afectează mai frecvent decât cei din dreapta. Ganglionii limfatici axilari și mediastinali servesc ca punct de plecare a maladiei mai rar – în 13 și 10 cazuri din 100 respectiv. Foarte rar primul focar se dezvoltă în ganglionii limfatici inghinali (1–3%), retroperitoneali și abdominali (0,6–7,5%). De asemenea, în foarte puține cazuri are loc debutul maladiei cu afectarea ganglionilor limfatici submandibulari și a inelului limfatic Waldeyer. Prin urmare, predomină dezvoltarea limfomului Hodgkin în ganglionii limfatici, preponderent în cei periferici (80–85%). Așadar, în majoritatea cazurilor limfomul Hodgkin poate fi considerat ca o tumoare cu focar primar vizual, ce permite să depistăm această maladie în stadiile precoce.

Ganglionii limfatici afectați sunt indolori și neaderenți la țesuturile adiacente. La o parte din bolnavi (5–25%) apar dureri în ganglionii limfatici afectați după folosirea băuturilor alcoolice.

În stadiile I–II–III la examenul obiectiv se depistează numai limfadenopatie. Numărul de zone anatomice de ganglioni limfatici afectate este diferit și corespunde stadiului clinic (vezi *Clasificarea clinică internațională a maladiei Hodgkin*). Organele interne sunt fără modificări patologice cauzate de această maladie. De rând cu limfadenopatia în aceste stadii pot fi prezente simptome de intoxicare generală și simptome provocate de compresia țesuturilor și organelor adiacente cu dezvoltarea sindromului algic sau cu dereglarea funcțiilor acestor organe. Mărirea ganglionilor limfatici mediastinali poate provoca tuse, de obicei uscată, și poate conduce la sindromul de compresie a venei cava superioară. Aceste simptome servesc ca motiv pentru examinarea radiologică, care depistează afectarea ganglionilor limfatici mediastinali. Ganglionii limfatici retroperitoneali pot concrește rădăcinile nervilor spinali și măduva spinală cu dureri în regiunea respectivă, pareză sau paraplegie.

Afectarea primară a plămânilor, pleurei, oaselor, tractului gastrointestinal, ficatului, sistemului nervos central are loc foarte rar. Tabloul clinic al limfomului Hodgkin cu dezvoltarea primară în organele enumerate nu se deosebește de manifestările clinice ale tumorii maligne a acestor organe.

Organele menționate în majoritatea cazurilor sunt incluse în proces ca rezultat al generalizării limfomului Hodgkin (stadiul IV). Frecvent la diseminarea maladiei se afectează ficatul (30–80%), splina (65–80%), țesutul pulmonar (20–44,8%). Pleurezia exsudativă se caracterizează prin tendința de dezvoltare și acumulare accelerată a lichidului după evacuare. Poate fi concreștere în pericard cu pericardită exsudativă. Oasele se afectează în 20–25% din cazuri, iar măduva oaselor – în 10%. Tractul gastrointestinal este inclus în proces foarte rar.

Pe măsura generalizării maladiei Hodgkin apar și simptomele de intoxicare generală – febră, pierdere ponderală, transpirație abundentă, prurit cutanat.

Rareori febra este primul simptom, care îl face pe bolnav să se adreseze la medic. În aceste cazuri, dacă nu sunt măriți ganglionii limfatici periferici, trebuie de examinat minuțios bolnavul pentru a depista focarul tumoral, care poate fi localizat în ganglionii limfatici mediastinali, retroperitoneali, abdominali. Dificultăți mari prezintă depistarea formațiunilor tumorale în aceste zone la pacienții cu variantele de depleție limfoidă (fibroza difuză și varianta reticulară), când febra poate fi înaltă și istovitoare, iar ganglionii limfatici sunt de dimensiuni comparativ mici.

Febra are un caracter variat (septic, remitent, ondulant), dar nici unul nu este tipic pentru limfomul Hodgkin. Prezența sau absența febrei are mai mare importanță pentru determinarea prognosticului decât pentru confirmarea diagnosticului.

Pruritul cutanat (regional sau generalizat) de obicei apare în stadiile avansate ale maladiei și se observă circa la 30% din bolnavi, iar la copii practic lipsește.

La pacienții cu limfomul Hodgkin se depistează schimbări din partea sistemului imun. S-a constatat dereglarea funcțiilor T-limfocitelor. Acești bolnavi sunt predispuși la dezvoltarea diferitor infecții bacteriene. La ei, de exemplu, herpes zoster se manifestă printr-o evoluție clinică gravă.

**Investigații de laborator.** Analiza sângelui periferic la etapele inițiale ale maladiei esențial nu se schimbă. În cazurile de generalizare a procesului patologic se pot observa anemie și leucocitoză moderată, limfocitopenie. Monocitoza și eozinofilia se întâlnesc foarte rar. Este majorată viteza de sedimentare a hematiilor. Dar trebuie de menționat, că aceste modificări hematologice nu sunt constante și specifice pentru limfomul Hodgkin și ele nu contribuie la stabilirea diagnosticului. Importanța practică are creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, care caracterizează activitatea procesului tumoral.

Din testele biochimice merită atenție creșterea nivelului conținutului fibrinogenului, globulinelor  $\alpha_2$ , haptoglobinei, ceruloplasminei, care la fel ca și VSH nu sunt specifice pentru limfomul Hodgkin, dar reflectă activitatea procesului.

La o parte din bolnavi (până la 10%) prin metoda de trepanobiopsie se constată afectarea specifică a măduvei oaselor, care deseori se manifestă prin panhemocitopenie. Dezvoltarea panhemocitopeniei neadecvate tratamentului este suspectă pentru prezența metastazelor limfomului Hodgkin în măduva oaselor.

**Diagnostic pozitiv.** Pe baza depistării limfadenopatiei cu includerea consecutivă în proces a ganglionilor limfatici în una din zonele anatomice se poate presupune diagnosticul de limfom Hodgkin. Însă diagnosticul acestei maladii se consideră confirmat numai după investigarea morfologică a ganglionilor limfatici afectați. Diagnosticul este veridic numai dacă în preparat se depistează celulele specifice cu mulți nuclei, care au fost descrise de Березовский С.Я. (1890), ulterior de Paltauf (1897), Sternberg (1898), Reed (1902). În literatură ele mai frecvent figurează sub denumirea de celule Sternberg-Reed și Березовский-Штернберг.

Trebuie de menționat, că deși diagnosticul de limfomul Hodgkin în multe cazuri poate fi confirmat citologic, este strict necesară și investigarea histologică pentru identificarea corectă a variantei morfologice, care de rând cu alți factori permite de a determina prognosticul evoluției clinice a procesului tumoral.

Pentru biopsie trebuie de înlăturat ganglionul limfatic de durată cea mai mare, deoarece în ganglionii limfatici cu termen mic de afectare poate să nu fie formată structura morfologică tipică a maladiei. În cazurile de mărire a ganglionilor limfatici periferici din câteva regiuni e mai bine de punctat sau de luat la biopsie ganglionii limfatici cervicali, supraclaviculari și axilari, fiindcă în ganglionii limfatici submandibulari și inghinali deseori se dezvoltă și schimbări nespecifice determinate de acțiunea infecției secundare. Acești ganglionii limfatici pot fi supuși examinării morfologice atunci, când are loc afectarea lor izolată.

Este foarte important ca ganglionii limfatici să fie înlăturați împreună cu capsula și cu țesutul adipos perinodal. Pentru ușurarea diagnosticării și determinării mai precise a variantei morfologice este rațional de a înlătura, dacă e posibil, câțiva ganglioni limfatici adiacenți din aceeași zonă.

În cazurile de afectare izolată a ganglionilor limfatici mediastinali ori abdominali se recomandă intervenție chirurgicală (toracotomie, laparotomie explorativă) pentru a obține materia necesară pentru examinare histologică.

În anul 1966 Lukes, Butler și Hicks au propus Clasificarea morfologică a maladii Hodgkin, care până la etapa actuală nu a fost supusă unor schimbări esențiale ce se observă din sistematizarea comparativă cronologică a variantelor morfologice publicată de H.A.Пробарова (2001) (tabelul 26).

Tabelul 26

### Clasificările morfologice ale maladii Hodgkin

Clasificarea	Variantele morfologice			
Lukes-Butler-Hicks (1966)	Limfoidă și (sau) histiocitară (nodulară, difuză)	Scleroză nodulară	Celularitate mixtă	Fibroză difuză, de tip reticular
Modificarea Rye (1966)	Predominare limfoidă	Aceeași	Celularitate mixtă	Depleție limfoidă
Poppema-Lennert-Kaiserling (1979)	Paragranulom nodular. Paragranulom difuz. Predominare limfoidă	„„	Aceeași	Aceeași
REAL (1994)	Predominare limfoidă (paragranulom)	„„	„„	Depleție limfoidă
				Varianta condițională: boala Hodgkin clasică bogată în limfocite

La început ea conținea 6 variante – limfohistiocitară cu predominarea limfocitelor, limfohistiocitară cu predominarea histiocitelor, scleroză nodulară, celularitate mixtă, fibroză și reticulară. Această Clasificare a fost modificată la Conferința Internațională de la Rye (1966) și prevede 4 variante histologice ale limfomului Hodgkin: predominare limfoidă, scleroză nodulară, celularitate mixtă și depleție limfoidă.

Identificarea variantelor morfologice se bazează nu numai după componența generală celulară, dar în mare măsură și după particularitățile citologice ale celulelor Sternberg-Reed, bine studiate de Г.А.Франк (1981), Н.А.Краевский și coaut. (1982).

Varianta cu predominare limfoidă se caracterizează prin proliferarea difuză sau nodulară a limfocitelor, uneori în asociere cu histiocite. Numărul celulelor Sternberg-Reed este mic și de aceea pentru depistarea lor sunt necesare multe frotiuri. Deseori se observă celule Hodgkin. Se întâlnesc eozinofile și celule plasmatică, dar nu multe. Fibroza și necroza lipsesc. Prognosticul acestei variante este cel mai favorabil.

Varianta de scleroză nodulară se caracterizează prin benzi de structură colagenică, care circumscriu noduli de țesut patologic în ganglionii limfatici. Elementele celulare în acești noduli sunt prezentate de celulele Sternberg-Reed, limfocite, plasmocite, histiocite, eozinofile, neutrofile. Pentru această variantă sunt foarte caracteristice anumite particularități ale structurii celulelor Sternberg-Reed, care se manifestă prin citoplasmă abundentă slab vopsită. Ele poartă denumirea de celulele Sternberg-Reed lacunare. Prezența celulelor Sternberg-Reed de tip lacunar permite de a stabili diagnosticul variantei de scleroză nodulară în faza celulară până la formarea benzilor de fibroză care împart ganglionul în noduli.

Investigațiile efectuate în clinica noastră (A.Lișinchi) au demonstrat că există două subvariante ale limfomului Hodgkin: varianta scleroză nodulară – subvariante scleroză nodulară propriu-zisă și subvariante celulară. Fiecare din aceste două subvariante poate fi cu multe sau puține celule Sternberg-Reed. Prognosticul este mai favorabil în cazurile cu puține celule Sternberg-Reed și în subvariante scleroză nodulară propriu-zisă. Compoziția celulară în noduli poate fi cu predominare limfoidă, celularitate mixtă și depleție limfoidă. În cadrul cazurilor cu depleție limfoidă se separă “variante sincițială”, când celulele lacunare formează câmpuri compacte și focare analogice metastazelor cancerului, melanomului. Reieșind din aceste date, deosebim două tipuri de limfom Hodgkin variante scleroză nodulară – NSI și NSII. Ultima include cazurile când mai mult de 25% din noduli se caracterizează prin depleție limfoidă.

Variante cu celularitate mixtă se caracterizează prin celularitatea foarte polimorfă prezentată de histiocite, eozinofile, neutrofile, plasmocite, numeroase celule tipice Sternberg-Reed. Frecvent se observă câmpuri de fibroză, focare de necroză. Prognosticul este mai puțin favorabil decât în primele două variante.

Variante cu depleție limfoidă se caracterizează prin micșorarea considerabilă a numărului de celule limfoide până la dispariția lor completă. Există două tipuri ale acestei variante. Primul este numai fibroza difuză – pe fundalul de fibroză se observă focare mici de histiocite, celule Sternberg-Reed. Al doilea tip, numit reticular, se caracterizează prin prezența de celule Sternberg-Reed în număr foarte mare cu morfologie tipică și atipică (lobulară, configurație bizară, hiperchromatism). Evoluția clinică este agresivă cu prognostic nefavorabil. Comparativ forma reticulară este mai favorabilă decât fibroza difuză, din care cauză



e necesar de a concretiza în diagnostic tipul de depleție limfoidă – fibroză difuză sau reticular.

Mai frecvent se întâlnesc variantele: scleroză nodulară și mixt celulară, care prezintă variante favorabile. Variantele morfologice ale maladii Hodgkin sunt stabile, se dezvoltă ca variante de sine stătătoare de la apariția maladii și nu corelează cu stadiul ei clinic.

După cum s-a menționat, evoluția clinică și prognosticul maladii Hodgkin în mare măsură depinde de varianta morfologică.

După confirmarea histologică a diagnosticului sunt necesare investigații paraclinice pentru determinarea stadiului clinic.

Dintre investigațiile de laborator obligatorii fac parte: analiza sângelui periferic, probele biochimice (fosfataza alcalină, bilirubina, activitatea transaminazelor, conținutul fibrinogenului, globulinei  $\alpha_2$ , haptoglobinei, ceruloplasminei), trepanobiopsia măduvei oaselor.

În toate cazurile este indicată radiografia cutiei toracice în două proiecții cu tomografia la nivelul bifurcației traheii pentru a aprecia afectarea ganglionilor limfatici mediastinali, a țesutului pulmonar și a pleurei. Dacă la această examinare modificări nu se depistează, se recurge la tomografia computerizată, care permite de a depista ganglionii limfatici afectați, microfocare în țesutul pulmonar care la radiografia standard nu se depistează.

Ultrasonografia ficatului, splinei, ganglionilor limfatici intraabdominali și retroperitoneali confirmă sau exclude proces specific în aceste organe. În situațiile suspecte se efectuează tomografia computerizată a organelor cavității abdominale. Este rațională ultrasonografia și a unor grupe de ganglioni limfatici la care în primul rând se referă ganglionii limfatici, subclaviculari dificili la palpare.

Semnificativă este și scanarea cu izotopi a oaselor care depistează focare de afectare subclinică a scheletului. Zonele de acumulare a radiofarmaceutului trebuie investigate radiologic.

După indicații se efectuează gastroscopia, fibrofarinoscopia, bronhoscopia, laparoscopia. Odată cu implementarea în practică a metodelor de diagnostic neinvazive, laparotomia de diagnostic cu splenectomie, limfografia în ultimii ani practic nu se utilizează pentru determinarea gradului de răspândire a procesului în organism.

Diagnosticul diferențial al maladii Hodgkin se efectuează cu multe alte patologii, al căror simptom clinic de bază este limfadenopatia (vezi *Diagnosticul limfadenopatiilor*). De menționat că în cazurile dificile de diagnostic importantă este investigația la exprimarea antigenilor CD15 și CD30 pe membrana celulelor Sternberg-Reed.

**Tratament.** Concepția modernă de dezvoltare unifocală a limfomului Hodgkin a determinat elaborarea unor noi metode de tratament.

Scopul tratamentului prevede vindecarea completă a bolnavilor de această maladie, îndeosebi în stadiile locale.

Metodele principale de tratament includ radioterapia și chimioterapia. Aceste metode nu concurează între ele, pentru fiecare fiind elaborate indicații de utilizare. În majoritatea cazurilor se efectuează tratament combinat, care include polichimioterapia și radioterapia.

Dintre chimiopreparate în tratamentul limfomului Hodgkin mai frecvent se aplică Vinblastinul, Vincristinul, Clorbutina, Mustargenul, Ciclofosfamida, Natulanul, Adriablastina, Błeomicina și altele. Dar trebuie de menționat, că folosirea unui singur preparat (monochimioterapia) este puțin eficace. Remisiunile complete se înregistrează numai în 12–35% din cazuri cu o durată medie de 2–3 luni. Vindecarea completă are loc în cazuri unicele. De aceea monochimioterapia se aplică numai la persoanele în vârstă avansată, cu patologii concomitente grave, cu hemodepresie după tratamentul precedent.

În anul 1970 De Vita și coaut., au publicat primele rezultate ale polichimioterapiei după schema MOPP. Remisiunile complete la bolnavii cu stadii generalizate au constituit 81%. Ulterior au fost propuse câteva modificări ale schemei MOPP cu înlocuirea Mustargenului cu Ciclofosfamidă sau Chlorambucil (Leukeran) și a Vincristinului cu Vinblastinul (*tabelul 27*). Eficacitatea acestor scheme nu diferă esențial, însă toxicitatea hematologică se reduce în schemele fără Mustargen. Rezultatele la distanță de la utilizarea programei ABVD sunt analogice celor obținute după schema MOPP. Schemele incluse în tabel până în prezent se consideră scheme de prima linie și se folosesc pe larg.

Metoda de tratament în primul rând depinde de stadiul bolii. În stadiile locale (I–II) se efectuează tratament combinat chimioradio-terapeutic, care include 6 cicluri de polichimioterapie și radioterapie după programul radical.

Radioterapia în programul radical prevede iradierea nu numai a zonelor de afectare, dar și iradierea tuturor regiunilor sistemului limfatic din vecinătatea focarelor tumorii, adică iradierea profilactică a zonelor unde se poate extinde procesul tumoral. Iradierea se efectuează pe etape în regim fracționat câte 2 Gy pe zi de 5 ori pe săptămână. Doza sumară în focar este de 40–45 Gy, iar în zonele iradiate cu scop de profilaxie este de 30–35 Gy.

Două sau trei cicluri de polichimioterapie se aplică până la radioterapie, restul după radioterapie. Acest tratament asigură supraviețuirea de 5 ani la 95,6% din bolnavi și evoluția bolii fără recidivă timp de 5 ani în 89,8% din cazuri (С.В.Шахтарина, 1986) în timp ce numai după radioterapie conform programului radical recidive în primii 5 ani apăreau la 23–50% din bolnavi (Kaplan și Rozenberg, 1975).

Tabelul 27

**Schemele principale de polichimioterapie de prima linie  
utilizate în tratamentul limfomului Hodgkin**

<b>Schema și durata ciclului</b>	<b>Denumirea preparatului</b>	<b>Doza și metoda de administrare</b>	<b>Zilele de administrare</b>
MOPP 14 zile	Mustargen (embihin)	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Oncovin	1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Procarbazină	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
	Prednisolon	40 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
MVPP 14 zile	Mustargen	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Procarbazină	100 mg/m <sup>2</sup> i.v.	în fiecare zi
	Prednisolon	40 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
COPP 14 zile	Ciclofosamidă	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Oncovin	1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Procarbazină	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
	Prednisolon	40 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
CVPP 14 zile	Ciclofosamidă	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Procarbazină	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
	Prednisolon	40 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
LVPP 14 zile	Leukeran	6 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Procarbazină	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
	Prednisolon	40 mg/m <sup>2</sup> p.o.	în fiecare zi
ABV	Adriamicină	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Bleomicină	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
ABVD	Adriamicină	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,15
	Bleomicină	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,15
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,15
	Dacarbazină	375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,15
MOPP/ABVD	Mustargen	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Oncovin	1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1,8
	Procarbazină	100 mg/m <sup>2</sup> p.o.	1-14
	Prednisolon	40 mg/m <sup>2</sup> p.o.	1-14
	Adriamicină	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	29,43
	Bleomicină	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	29,43
	Vinblastin	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	29,43
	Dacarbazină	375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	29,43

În stadiul III de asemenea este indicat tratamentul combinat chimio-radioterapeutic, care constă în aplicarea inițială a 6 cure de polichimioterapie, apoi radioterapia după programul desfășurat (iradierea zonelor afectate și a celor adiacente).

În același timp în stadiile I-II-IIIa fără semne de prognostic nefavorabil apare tendința de a micșora doza de radioterapie și de a limita radioterapia numai a zonelor foste inițial afectate. Aceste programe se află la etapa de acumulare a materialului.

În stadiul IV se aplică preponderent polichimioterapia (6-12 cicluri) cu iradierea focarelor reziduale.

Radioterapia se folosește în toate cazurile de afectare a oaselor, mai ales a coloanei vertebrale, la bolnavii cu afectarea în focar a țesutului pulmonar, a ganglionilor limfatici mediastinali.

Pentru stadiile IIB, IIIA, IIIB și IV, considerate nefavorabile, se elaborează programe intensive de polichimioterapie cu radioterapie la focarele tumorale masive și zonele reziduale de afectare. Realizarea acestor programe intensive de polichimioterapie au devenit reale odată cu implementarea factorilor de creștere (G-CSF, GM-CSF) în stimularea granulopoiezei. Una din aceste programe este programa BEACOPP amplificată:

Ciclofosfan	- 650 mg/m <sup>2</sup> i.v. în prima zi
Doxorubicină	- 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. în prima zi
Etopozid	- 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. în zilele 1-3
Procarbazină	- 100 mg/m <sup>2</sup> p.o. în zilele 1-7
Prednisolon	- 40 mg/m <sup>2</sup> p.o. în zilele 1-14
Vincristin	- 1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v. în ziua a 8-a
Bleomicină	- 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. în ziua a 8-a

Ciclurile BEACOPP se repetă peste 21 de zile de la începutul ciclului precedent. După 8 cicluri de polichimioterapie se efectuează radioterapie în doza sumară la focar de 36-40 Gy la zonele reziduale de afectare și la fostele inițial formațiuni tumorale masive, însă acest tratament nu poate fi suportat de toți pacienții, îndeosebi de cei în etate, cu patologii concomitente.

În toate stadiile după obținerea remisiunii complete timp de 2 ani, odată în fiecare 3 luni, se efectuează câte un ciclu de polichimioterapie în scop de menținere a remisiunii.

Tratamentul recidivelor tardive se bazează pe principiile tratamentului bolnavilor primari depistați în conformitate cu stadiul recidivei. De obicei, se folosesc schemele de polichimioterapie de prima linie.

Pentru bolnavii primari rezistenți la tratament și cu recidive repetate se folosește chimioterapia în doze mari cu autotransplant medular sau celule stem hematopoietice.

Tratamentul chirurgical se efectuează în cazurile de afectare a tractului gastrointestinal, de afectare a splinei cu semne de hipersplenism. Se practică și înlăturarea ganglionilor limfatici, care nu reacționează la chimio- și radioterapie, ceea ce se întâmplă foarte rar.

### Limfoamele nehodgkiniene

Limfoamele nehodgkiniene (LNH) sunt tumori maligne, care se dezvoltă din celulele hematopoietice situate extramedular. Ele prezintă una din cele mai frecvente forme de hemoblastoze. În ultimii ani se observă o tendință de creștere a morbidității LNH. În S.U.A. această tendință depășește toate celelalte tumori maligne și se mărește cu 3% anual la femei și cu 4% la bărbați. LNH se dezvoltă la persoanele de toate vârstele. Morbiditatea LNH crește cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele de vârsta de peste 50 de ani.

Indicele morbidității a LNH în Republica Moldova constituie 4,1. Morbiditatea este mai înaltă la bărbați (4,7) decât la femei (3,6). Se observă unele particularități de răspândire teritorială a LNH. Cel mai înalt indice al morbidității LNH s-a înregistrat în Israel – 7,5 – la bărbați și 5,3 – la femei. Foarte demonstrative sunt datele despre răspândirea teritorială a limfoamelor T-celulare, care cel mai frecvent se întâlnesc în Japonia, unde ele constituie aproximativ 40% din toate limfoamele maligne. Din limfoamele nehodgkiniene cu particularități de răspândire teritorială face parte și limfomul Burkitt, care prima dată a fost înregistrat în Africa. În prezent sunt descrise cazuri de acest limfom în țările din Europa și America.

Concepțiile despre LHN s-au schimbat de multe ori în funcție de interpretarea originii celulelor care formează substratul morfologic al tumorii, ceea ce a avut ca urmare și modificări în terminologie.

Printre primele denumiri ale acestei patologii figurează termenul "limfosarcom" propus de Virchow în anul 1863 în descrierea maladiilor maligne ale ganglionilor limfatici.

În anul 1928 Oberling a folosit termenul "reticulosarcom" pentru denumirea uneia din formele de tumori ale oaselor, care, după părerea lui, nu se deosebesc de aceleași tumori ale ganglionilor limfatici. Ulterior au apărut multe publicații despre tumorile ganglionilor limfatici sub denumirea de reticulosarcom. Acest diagnostic a început să fie folosit mult mai frecvent decât cel de limfosarcom. Р.Д.Штерн (1960, 1970) a propus să nu se mai folosească denumirea de limfosarcom, deoarece ea a pierdut sensul histogenetic. Н.А.Краевский cu coaut.

(1965) au ajuns la concluzia de identitate a reticulosarcomului și limfosarcomului și au propus ca ele să fie incluse în grupa reticulozelor. Aceste propuneri au fost bazate pe concepția despre celula reticulară ca celulă de tulpină pentru celulele hematopoietice.

Observațiile clinice au demonstrat că această patologie este foarte diversă și că folosirea noțiunilor de „reticulosarcom” și „reticuloză” limitează posibilitățile de efectuare a corelărilor clinico-morfologice.

Printre primele clasificări care au permis de a explica particularitățile evoluției clinice a LNH poate fi menționată clasificarea elaborată de Rappaport (1966) (tabelul 28). El a numit tumorile țesutului limfatic prin termenul „limfoame maligne”, propus încă în anul 1883 de Billroth. Acest termen se folosește pe larg în ultimii 40–60 de ani în S.U.A., Marea Britanie și în alte țări europene.

Noțiunea de limfoame ne Hodgkiniene în mai mare măsură caracterizează diversitatea formelor acestei patologii și poate fi folosită pentru denumirea tumorilor, care se dezvoltă în ganglionii limfatici și în alte organe nu numai din celulele limfatice, dar și din alte celule – histiocite, celule reticulare. Însă unii autori (Г.В.Круглова, 1975; А.И.Воробьев și coaut., 1976) folosesc termenul „limfosarcom” sau „hematosarcom” propus de savanții francezi (Mathe, Seman, 1963).

Clasificarea elaborată de Rappaport (1966) se bazează pe particularitățile morfologice: variantele LNH sunt elaborate în funcție de conținutul celular al tumorii, gradul de diferențiere a celulelor și caracterul de creștere a lor (nodulară sau difuză). Importanța clinică a clasificării lui Rappaport (1966) a fost confirmată prin studierea clinico-morfologică a LNH. Prognosticul LNH depinde de componența celulară și caracterul creșterii celulelor – difuz sau nodular. Durata medie a vieții bolnavilor cu același tip de celule este mai mare în variantele nodulare decât în cele difuze (Frizera et al., 1979; Hoppe, 1981).

O mare importanță în perfecționarea clasificărilor LNH au avut datele despre corelațiile dintre schimbările morfologice în ganglionul limfatic și funcția imunologică a elementelor lui celulare. O însemnătate deosebită au investigațiile lui Lukes și Collins (1973), care au demonstrat, că multe semne morfologice ale celulelor limfoide reflectă diferite etape ale fenomenului de blasttransformare.

Lukes și Collins (1973) au constatat, că blasttransformarea B-limfocitelor are loc în centrele germinative ale foliculilor ganglionilor limfatici. Conform datelor acestor autori, B-limfocitele mici, sosite din măduva oaselor și situate lângă foliculi, sub influența celulelor perifoliculare dendritice purtătoare de antigen se mișcă spre centrul foliculului. Concomitent cu aceasta nucleul limfocitului mic se clivează și se formează așa-numitele celule mici clivate (small cleaved cells), care, mărindu-se în dimensiuni, se transformă în celule mari cu nucleu clivat (large cleaved cells). Citoplasma acestor celule este îngustă. La stadiul următor nucleul devine de o formă rotundă sau puțin ovală, apar nucleoli, citoplasma

devine mai pronunțată și pironinofilă (celule mici neclivate). Aceste celule prelungesc să se mărească și ating dimensiunea de 4 și mai multe ori mai mare comparativ cu limfocitul mic primar și se numesc celule mari cu nucleu neclivat, în care nucleolii se văd clar. Celulele mari neclivate din nou nimeresc în zona interfoliculară sub formă de imunoblast de origine B-celulară. Aici ele pot să prolifereze ca imunoblaști din B-celule sau să se transforme în B-limfocit mic, celule plasmatică. T-limfocitele mici de asemenea sunt supuse blasttransformării, dar ultima are loc în țesutul interfolicular și fără stadiul de clivare a nucleului.

Conform datelor lui Lukes și Collins (1974, 1975), LNH se dezvoltă din celulele limfatice de diferite etape de blasttransformare a B- și T-limfocitelor în urma blocului transformării lor la nivelul uneia din celule (limfocitul mic, celule mici și mari clivate, celule mici și mari neclivate, imunoblastul, celula limfoplasmocitară). Oricare din celulele enumerate poate deveni substratul morfologic al tumorii, din care se formează unul din variantele LNH. Ținând cont de principiul morfofuncțional și particularitățile imunologice ale limfocitelor, Lukes și Collins (1974, 1975) au propus o clasificare proprie a LNH (*tabelul 28*).

Această concepție în mare măsură coincide cu datele prezentate în lucrările lui Lennert (1973), care a ajuns la concluzia că centrele foliculilor constau din două tipuri principale de celule – germinoblaști și germinocite, care se deosebesc după structura nucleului și particularitățile citoplasmei. Lennert menționează, că germinoblaștii și germinocitele nu sunt histiocite și limfoblaști, dar sunt celule limfoide care reprezintă limfocite transformate; celulele maligne ale limfoamelor foliculare se dezvoltă din germinoblaști și germinocite, pe care ulterior le-a numit corespunzător centroblaști și centrocite.

Utilizând datele investigațiilor citologice, histologice, citochimice, electromicroscopice și imunologice, Lennert (1975), Lukes și Collins (1974, 1975) au confirmat originea B-celulară la cea mai mare parte de LNH. Recunoașterea, că majoritatea LNH se dezvoltă din celulele centrelor foliculilor și că aceste tumori pot fi foliculare și difuze, a asigurat progresul principal în însușirea și elaborarea clasificărilor limfoamelor, permițând de asemenea înțelegerea variațiilor morfologice ale LNH.

Toate clasificările propuse ulterior după clasificarea lui Rappaport (1966) se bazează pe datele expuse mai sus și sunt elaborate pe un principiu unic. Denumirea diferită a celulelor limfoide în diverse stadii de blasttransformare a avut ca urmare o diversitate de denumire de variante ale LNH, și prin urmare o diferență formală terminologică în clasificările LNH. De aceasta ne putem convinge prin exemplul Clasificării Kill (după numirea orașului Kill, unde a fost elaborată) a LNH, unul din autorii căreia este Lennert. Conform clasificării date (*tabelul 28*), LNH după caracterul evoluției clinice și a prognosticului se împart în limfoame cu malignitate redusă și sporită. Primele includ variantele limfocitară, limfoplas-

## CLASIFICĂRILE PRINCIPALE ALE LNH

<b>RAPPAPORT (1966)</b>	<b>LUKES, COLLINS (1974, 1975)</b>	<b>LENNERT (1974)</b>
Limfocitar bine diferențiat nodular sau difuz Limfocitar slab diferențiat nodular sau difuz Histiocitar nodular sau difuz Mixt limfocitar-histiocitar nodular sau difuz Nediferențiat pleomorf Limfom nediferențiat de tip Burkitt	Tip U - celular Tip T - celular micosis fungoid și sindromul Sezary limfom din limfocite convolute sarcom imunoblastic din T-celule Tip B - celular limfocite mici (leucemie limfocitară cronică) limfocite plasmocitoide celulele centrului folicular (foliculare, difuze, foliculare și difuze cu scleroză): mici cu nuclee clivate mari cu nuclee clivate mici cu nuclee neclivate mari cu nuclee neclivate Sarcom imunoblastic din B-celule Tip histiocitar Neclasificabile	Limfoame cu grad redus de malignizare: limfom limfocitar (leucemie limfocitară cronică) limfom limfoplasmocitar (imunocitar) Limfom centrocitar, limfom centroblastic centrocitar: folicular folicular și difuz difuz cu scleroză și fără ea Limfoame cu grad sporit de malignizare: limfom centroblastic limfom limfoblastic de tip Burkitt de tip convolut celular limfom imunoblastic limfoame neclasificabile
<b>BRITANICĂ (1974)</b> Limfom folicular celule foliculare, preponderent mici celule foliculare mici și mari	<b>DORFMAN (1974)</b> Limfoame foliculare (sau foliculare și difuze), celule mici limfoide  Celule mici și mari limfoide mixte Celule mari limfoide	<b>O.M.S. (1976)</b>  Limfosarcoame  limfosarcom nodular: prolimfocitar prolimfocitar-limfoblastic



continuare

<p>celule foliculare, preponderant mari</p> <p>Limfom difuz</p> <p>limfocitar, bine diferențiat (limfocite mici rotunde)</p> <p>limfocitar, diferențiat de grad intermediar (limfocite mici foliculare)</p> <p>limfocitar, slab diferențiat (limfoblastic):</p> <p>limfom non-Burkitt</p> <p>limfom Burkitt</p> <p>limfom mediastinal convolut celular</p> <p>limfocitar, mixt</p> <p>celule mici și mari (celule foliculare mixte) nediferențiate</p> <p>celule mari (celule limfoide mari)</p> <p>celule histiocitare (celule fagocitare mononucleare)</p> <p>celule plasmactice (celule plasmactice extramedulare)</p> <p>Neclasificabile</p>	<p>Limfoame difuze</p> <p>limfocite mici</p> <p>limfocite mici atipice</p> <p>limfoblastic (convolut și neconvolut)</p> <p>Celule mari limfoide</p> <p>Celule mari și mici</p> <p>Limfoide mixte</p> <p>Histiocitar</p> <p>Limfom Burkitt</p> <p>Micosis fungoid</p> <p>Neclasificabile</p>	<p>limfosarcom difuz:</p> <p>limfoplasmocitar</p> <p>limfocitar</p> <p>prolimfocitar</p> <p>prolimfocitar-limfoblastic</p> <p>limfoblastic</p> <p>imunoblastic</p> <p>tumoare Burkitt</p> <p>Micosis fungoid</p> <p>Plasmocitom</p> <p>Reticulosarcom</p> <p>Limfoame maligne neclasificabile</p>
--	---	---

nocitară (imunocitară), centrocitară și centroblastică-centrocitară. Limfoamele cu malignitate sporită includ variantele – centroblastică, limfoblastică (timp Burkitt și convolutcelulară), imunoblastică, limfoblastică și neclasificabilă. Celulele clivate mici și mari ale centrelor foliculilor în clasificarea Kill se numesc centrocite, iar cele mici și mari cu nucleu neclivat – centroblaști. Dacă vom lua în considerare aceste sinonime și vom compara Clasificarea Kill și americană a lui Lukes și Collins (1974, 1975), atunci ne vom convinge că variantele principale ale LNH în ele sunt analogice. Coinciderea acestor două clasificări ca cele mai răspândite peste hotare denotă despre apropierea maximală a opiniilor lui Lennert, Collins și Lukes (1983).

Variantele morfologice principale ale LNH din clasificarea Britanică (Bennet et al., 1974) și clasificarea lui Dorfman (1974) coincid în fond cu variantele propuse de alți autori (tabelul 28).

În anul 1976 Organizația Mondială a Sănătății a publicat "Clasificarea internațională histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hemopoietic și limfoid" (tabelul 28). În această clasificare în denumirea variantelor LNH este folosită terminologia hematologică: limfoblast, prolimfocit (în alte clasificări lipsește), limfocit. Clinicienii, care consideră aceste celule ca celule la diferite stadii de maturare și le privesc numai în sensul hematologic, pot fi siguri că Clasificarea O.M.S. are puțin comun cu celelalte clasificări. Însă este necesar de a menționa, că noțiunea de limfoblast, prolimfocit etc. în Clasificarea O.M.S. nu reflectă stadiul de maturare a celulelor limfatice, dar se au în vedere etapele lor de blasttransformare. Vorbind despre prolimfocite și celulele limfoblastice în cazurile de LNH, cu acești termeni sunt numite celulele care se deosebesc de prolimfocite și limfoblaști în schema hemopoiezei normale printr-o diversitate morfologică mai mare. Drept confirmare a celor spuse poate servi includerea în noțiunea de prolimfocit nu numai a prolimfocitelor cu nucleu rotund, dar și a celulelor clivate mici și mari ale centrelor foliculilor, care după proprietățile lor tinctoriale (îndeosebi în condițiile patologice) nu se includ în definiția clasică hematologică a prolimfocitului. În concluzie, trebuie să se țină cont de faptul că indiferent de nomenclatura hematologică a celulelor inclusă în Clasificarea O.M.S. se are în vedere morfologia celulelor în conformitate cu etapele de blasttransformare.

Clasificarea O.M.S., ce reflectă concepțiile moderne despre proprietățile funcționale ale limfocitelor și blasttransformarea lor în organe limfatice, nu poate fi contrapusă altor clasificări, inclusiv celei din Kill.

Prezintă interes lucrările lui H.A.Пробатова (1982), care au contribuit la unele modificări ale Clasificării O.M.S. Formele nodulare constau numai din celule cu nucleu clivat (tabelul 29). H.A.Пробатова n-a observat cazuri de LNH din limfocite mature, din care cauză varianta limfocitară este exclusă. De rând cu

aceasta autorul propune de a separa varianta prolimfocitară din celule cu nucleul rotund. Au fost detalizate particularitățile morfologice ale variantelor limfoplasmocitară și limfoblastică. În clasificarea lui H.A.Пробатова (1988) varianta prolimfocitară din celule cu nucleu clivat nu este împărțită în subvariantele din celule mici și celule mari cu nuclee clivate și este de asemenea subvarianta prolimfocitară-limfoblastică.

Tabelul 29

**Datele comparative ale clasificării LNH propusă de O.M.S. (1976) și modificările din Clasificarea O.M.S. elaborate de H.A.Пробатова (1988)**

Clasificarea histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hemopoietic și limfatic (O.M.S., 1976)	Clasificarea histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hemopoietic și limfatic a O.M.S. în modificarea lui H.A.Пробатова (1988)
<p style="text-align: center;"><b>Limfosarcom</b></p> <p>1. Limfosarcom nodular</p> <p>2. Limfosarcom difuz</p> <p style="padding-left: 20px;">a) limfocitar</p> <p style="padding-left: 20px;">b) limfoplasmocitar</p> <p style="padding-left: 20px;">c) prolimfocitar</p> <p style="padding-left: 20px;">d) limfoblastic (convolut și neconvolut)</p> <p style="padding-left: 20px;">e) imunoblastic</p> <p style="padding-left: 20px;">f) tumora Burkitt</p>	<p style="text-align: center;"><b>Limfosarcom</b></p> <p>1. Prolimfocitar din celule cu nuclee clivate</p> <p>2. Prolimfocitar din celule cu nuclee rotunde</p> <p>3. Limfoplasmocitar</p> <p style="padding-left: 20px;">a) monomorfcelular</p> <p style="padding-left: 20px;">b) polimorfcelular</p> <p>4. Limfoblastic</p> <p style="padding-left: 20px;">a) din microlimfoblaști</p> <p style="padding-left: 20px;">b) din limfoblaști cu nuclee convolute</p> <p style="padding-left: 20px;">c) din macrolimfoblaști</p> <p>5. Imunoblastic</p> <p>6. Tumora Burkitt</p>

S-a constatat, că subvarianta prolimfocitară din celule mari cu nuclee clivate și varianta prolimfocitar-limfoblastică după evoluția lor clinică trebuie să fie considerate ca LNH cu grad sporit de malignitate (Корчмару И.Ф., 1988). De aceea în stabilirea diagnosticului de LNH trebuie identificate subvariantele limfomului prolimfocitar din celule cu nucleul rotund, din celule mici și mari cu nucleu clivat, prolimfocitar-limfoblastic, ținând cont de importanța lor clinică și necesitatea elaborării tratamentului diferențiat.

O mare importanță în perfecționarea clasificării LNH au avut investigațiile efectuate în Institutul Național de Cancer (S.U.A., 1982). Studiind preparatele histologice de la 1 153 de bolnavi primari de LNH, o grupă de specialiști experți

(Dorfman, Henry, Lennert, Lukes, O'Conor, Rappaport) a constatat anumite asemănări între variantele LNH și cele 6 clasificări mai frecvent folosite. Pe baza acestor investigații a fost elaborată "Formula de lucru internațională", care în presa medicală pe scurt este numită „Working Formulation” (tabelul 30).

*Tabelul 30*

**Formula de lucru a limfoamelor nehodgkiniene  
pentru aplicarea în clinică**

---

Grad redus de malignizare

Limfom malign

din limfocite mici care corespund elementelor leucemiei limfocitare cronice  
plasmocitoid

Limfom malign, folicular

preponderent din celule mici clivate

zone difuze

cleroză

Limfom malign, folicular

mixt din celule mici și mari clivate

zone difuze

scleroză

Grad intermediar de malignizare

Limfom malign, folicular

preponderent din celule mari

zone difuze

scleroză

Limfom malign, difuz

din celule mici clivate

scleroză

Limfom malign, difuz

mixt din celule mici și mari

scleroză

component epitelioidcelular

Limfom malign, difuz

din celule mari

celule clivate

celule neclivate

scleroză

---

Grad sporit de malignizare  
Limfom malign  
din celule mari, imunoblaști  
plasmacitoide  
celule clare  
polimorf  
component epitelioidcelular

Limfom malign  
Limfoblastic  
celule convolute (răsucite)  
celule neconvolute (nerăsucite)

Limfom malign  
din celule mici neclivate  
tip Burkitt  
zone foliculare  
Diverse  
Mixte  
Micosis fungoid  
Histiocitar  
Plasmocitom extramedular  
Neclasificabilă  
Altele

Importantă în această Clasificare este determinarea celor trei grupe de LNH în conformitate cu gradul de agresivitate clinică – redusă, intermediară și sporită. În locul termenului „nodular” este folosit termenul limfom „folicular”. Autorii „Formulei de lucru internațională” consideră că importanța investigațiilor efectuate în elaborarea denumirilor echivalente ale variantelor histologice ale LNH permit de a compara rezultatele tratamentului indiferent de clasificarea folosită.

Experiența acumulată ulterior, folosirea metodelor moderne de investigare (imunologice, citochimice, citogenetice) au permis celor 19 hematopatologi din Grupa Internațională de Studiu al limfoamelor să elaboreze și să publice în anul 1994 o sistematizare modificată a limfoamelor maligne (tabelul 31). Autorii consideră că „Clasificarea Europeană-Americană revizuită a neoplaziilor limfoide” (A Revise European-American Classification of Lymphoid Neoplasms – REAL) va influența pozitiv și asupra perfecționării tratamentului.

În forma definitivă Clasificarea REAL a fost prezentată la Conferința a VI-a Internațională din Lugano (Elveția) în anul 1996.

**Sistematizarea tumorilor limfoide în conformitate  
cu Clasificarea REAL**

**TUMORILE DIN B-CELULE**

**Tumori din B-celule precursorare**

Leucemie / limfom limfoblastic din B-celule precursorare

**Tumori din B-celule periferice**

1. Leucemie limfocitară cronică / leucemie prolimfocitară / limfom din limfocite mici B-celulare

2. Imunocitom / limfom limfoplasmocitar

3. Limfom din celule din zona mantalei

4. Limfom din celulele centrului folicular, tip folicular  
grade citologice provizorii:

I (cu celulă mică)

II (mixt, cu celulă mică și celulă mare)

III (cu celulă mare)

Subtip provizoriu: difuz, cu celulă mică predominant

5. Limfomul celulelor zonei marginale tip B

Extranodal (tip MALT) (Limfom generat de proliferarea țesutului limfoid al mucoaselor ± celule monocitoide B).

Subtip provizoriu: Nodal (± celule monocitoide B).

6. Entitate provizorie – Limfomul splenic al zonei marginale (± limfocite vilozose)

7. Leucemia cu limfocite păroase (Hairy cell)

8. Plasmocitom / mielom plasmocelular

9. Limfomul difuz cu celulă mare tip B

Subtip: limfomul primar mediastinal (timic) – tip B

10. Limfomul Burkitt

11. Entitate provizorie – Limfomul de malignitate mare (High grade) tip B, Burkitt-line

**TUMORILE DE IMUNOFENOTIP T și NK**

**Tumorile T cu celule puțin diferențiate – precursorare**

Limfomul limfoblastic T / Leucemia limfoblastică T

**Tumorile cu celulă T periferice și NK:**

1. Leucemia limfocitară cronică tip T / Leucemia prolimfocitară T

2. Leucemia cu celule mari granulare

Tip T

Tip NK

3. Mycosis fungoides / Sindromul Sezary
4. Limfoamele T periferice nespecificate
  - Categori citologice provizorii:
    - cu celulă de mărime medie
    - mixtă cu celulă de mărime medie și mare
    - cu celulă mare
    - cu celule tip limfoepitelioide
  - Subtip provizoriu: Limfomul hepatosplenic gama/delta tip T
  - Subtip provizoriu: Limfomul subcutanat tip paniculitic T
5. Limfomul T tip angioimunoblastic (AILD)
6. Limfomul angiocentric
7. Limfomul intestinal tip T ( $\pm$  asociat cu enteropatie)
8. Limfomul / Leucemia tip T adult (ATL/L)
9. Limfomul cu celule mari anaplastice (ALCL), CD30 + tip T și nul
10. Entitate provizorie: limfomul cu celule mari anaplastice asemănător bolii Hodgkin

Analiza comparativă a Clasificării REAL și a Clasificării O.M.S., care până în prezent pe larg se folosește, denotă, că în Clasificarea REAL sunt incluse unele forme noi rar întâlnite (limfom din zona marginală, limfom din celulele mantalei etc.) de LNH, însă majoritatea variantelor frecvent întâlnite sunt în ambele clasificări.

În anul 1995 Asociația Europeană a Histopatologilor și Societatea pentru Hematopatologie au propus pentru Organizația Mondială a Sănătății o clasificare nouă a tumorilor hematologice. Proiectul acestei clasificări a fost discutat în noiembrie 1997 la Airlie House, Virginia. Clasificarea O.M.S. propusă pentru neoplaziile limfoide adoptă Clasificarea REAL (propusă de Grupul Internațional de Studiu al Limfoamelor). Clasificarea nouă publicată în 2001 conține câteva modificări obținute din experiența utilizării REAL. Acestea includ schimbări de nomenclatură, subîmpărțirea unor categorii heterogene, transformarea unor categorii provizorii în categorii definitive (tabelul 32).

Tabelul 32

### Clasificarea tumorilor țesutului limfoid (O.M.S., 2001)

#### **Tumori ale precursorului limfocitului B**

Leucemie acută limfoblastică cu precursor B

Limfom limfoblastic cu precursor B

#### **Tumori ale limfocitului B matur (periferic)**

Leucemie limfocitară cronică

Limfom limfocitic cu celulă mică  
Leucemie prolimfocitară cu celula B  
Limfom limfoplasmocitic  
Limfom splenic cu celula B din zona marginală ( $\pm$  limfocite vilozose)  
Leucemie cu celulă păroasă  
Mielom / plasmocitom  
Limfom extraganglionar cu celula B din zona marginală tip MALT  
Limfom ganglionar cu celula B din zona marginală ( $\pm$  celula B monocitoide)  
Limfom folicular  
Limfomul celulelor mantalei  
Limfom difuz cu celula mare B  
Limfom mediastinal cu celula mare B  
Limfom primar al seroaselor  
Limfom Burkitt / leucemie cu celule Burkitt

**Proliferarea celulelor B cu posibilitate de transformare tumorală**

Granulematoză limfomatoidă  
Deregări limfoproliferative polimorfe post-transplant

**Tumori ale celulelor T și NK cu precursor T**

Leucemie acută limfoblastică cu precursor T  
Limfom limfoblastic cu precursor T

**Tumori ale celulei T și NK mature (periferică)**

Leucemie prolimfocitară T  
Limfom limfocitar cu celulă T mare granulară  
Leucemie / limfom cu celulă T a adultului ATLL  
Leucemie agresivă cu celula NK  
Limfom extraganglionar, tip nazal, cu celulă T/NK  
Limfom tip enteropatie cu celulă T  
Limfom hepatosplenic cu celulă T gamma, delta  
Limfom tip paniculită subcutanată cu celula T  
Mycosis fungoides / Sindrom Sezary  
Limfom primar cutanat anaplazic cu celulă mare T sau celula nulă  
Limfom cu celulă T periferică  
Limfom anaplazic cu celulă mare T/nulă cu determinare primar sistemică  
Limfom angioimunoblastic cu celulă T

---

Atât Clasificarea REAL, cât și Clasificarea O.M.S. (a. 2001) necesită pentru identificarea variantelor LNH investigații ce țin de imunofenotipare și biologie moleculară, care în prezent nu pot fi utilizate în toate clinicile hematologice.



**Patogenie.** Este absolut dovedit, că LNH sunt tumori clonale. Toate celulele maligne provin dintr-o celulă primar malignizată, ce se confirmă prin identitatea particularităților cariotipului și molecular-genetice. Deja s-a menționat că fiecare din variantele morfologice ale LNH reflectate în Clasificările expuse are prototipul său de celulă normală, din care se dezvoltă limfomul respectiv după malignizarea acesteia.

Vorbind de importanța prognostică a variantelor morfologice ale LNH, apare întrebarea despre stabilitatea acestor variante. Sunt publicații despre posibilitatea transformării în unele cazuri a variantelor de malignitate redusă în cele de malignitate sporită. Schimbările tabloului morfologic al tumorii se referă atât la caracterul de creștere (nodular, folicular) al celulelor, cât și la tipul lor citologic. Formele nodulare se transformă în forme difuze. Deși este posibilă schimbarea tabloului morfologic al LNH, importanța practică a variantei morfologice nu se micșorează. În primul rând, varianta morfologică stabilită la începutul maladiei mult timp nu se schimbă. În al doilea rând, după cum menționează Г.А.Фрэнк (1974), caracteristica morfologică primară a tumorii, reflectând în anumită măsură gradul de progresie tumorală, este unul din semnele determinante ale evoluției clinice a maladiei. S-a dovedit, că pe măsura progresării maladiei, în multe celule tumorale se păstrează modificările inițiale ale cariotipului. Se păstrează, de asemenea, și markerii săi imunologici primari. Este clar, că în scopul determinării caracterului progresiei tumorale a LNH sunt necesare studii suplimentare.

S-a constatat, că LNH se dezvoltă unifocal. Cu alte cuvinte, prima celulă malignă, multiplicându-se, formează focarul tumoral primar, de unde procesul ulterior în majoritatea cazurilor se răspândește într-o anumită consecutivitate, îndeosebi în stadiile inițiale.

Dezvoltarea unifocală și caracterul generalizării procesului s-au aflat la baza perfecționării metodelor de tratament și a succeselor obținute în ameliorarea prognosticului LNH.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale LNH sunt determinate de varianta morfologică și localizarea primară a focarului tumoral.

Focarul primar al tumorii poate să se dezvolte în orice organ, care conține țesut limfatic. Cel mai frecvent LNH primar afectează ganglionii limfatici. Conform datelor noastre, care nu diferă esențial de observările altor autori, ganglionii limfatici, indiferent de varianta morfologică, au servit ca punct de plecare a tumorii în 51% din cazuri. Predomină afectarea ganglionilor limfatici periferici (33,9%), după ei urmează cei retroperitoneali și abdominali (7,6%). Destul de rar LNH se dezvoltă primar în ganglionii limfatici mediastinali (2,4%).

Ca și în cazurile de limfom Hodgkin, la bolnavii de LNH inițial se mărește un ganglion limfatic. Pe măsura creșterii dimensiunilor lui consecutiv se afec-

tează alți ganglionii limfatici din aceeași zonă, apoi procesul se extinde la una din zonele vecine de ganglioni limfatici. Consecutivitatea includerii în procesul patologic a ganglionilor limfatici este un argument important în favoarea originii tumorale a maladii.

Dezvoltarea extranodală a LNH în observațiile noastre a fost înregistrată în 42% din cazuri. Cele mai frecvente localizări extranodale ale LNH sunt inelul limfatic Waldeyer (15,7%) și tractul gastrointestinal (13,3%).

Dintre diferite compartimente ale inelului Waldeyer predomină afectarea amigdalelor palatine, care constituie 37–66%. Afectarea nazofaringelui variază de la 20 până la 31,3%. Cel mai rar se afectează amigdala lingvală (2,9–3,7%).

Diferă și frecvența afectării diferitor compartimente ale tractului gastrointestinal. Stomacul este afectat aproximativ în 70–75% din cazuri, intestinul subțire – în 11,8%, intestinul gros – în 8,8% din cazuri. Afectarea concomitentă a intestinului subțire și intestinului gros a fost depistată la 4,4% din pacienți.

Este descrisă afectarea primară a esofagului, duodenului, ficatului. Dezvoltarea primară a LNH în splină conform datelor prezentate de diferiți autori variază de la 1% până la 4,1%. Afectarea primară a splinei mai frecvent s-a înregistrat la bolnavii cu varianta prolimfocitară.

Comparativ frecvent primar se afectează oasele și pielea. Conform datelor prezentate de Г.В.Крылова (1979) afectarea primară a oaselor și pielii a constituit respectiv 8,6% și 7,4%. Cel mai frecvent se afectează oasele bazinului, femurul și oasele craniului facial (Parvinen et al., 1983).

Sunt publicații despre dezvoltarea LNH primar în pleură și țesutul pulmonar, ce se întâlnește în 0,34–3,6% din cazuri. S-au înregistrat cazuri de afectare primară a glandei mamare (0,8–1%), ovarului, corpului uterin, prostatei, orbitei, sistemului nervos central.

Tabloul clinic al LNH cu dezvoltarea extranodală este analogic manifestărilor clinice ale unei tumori maligne a organului respectiv – inelului Waldeyer, tractului gastrointestinal, oaselor, țesuturilor moi, plămânilor, sistemului nervos central etc.

S-a constatat că indiferent de varianta morfologică a LNH procesul patologic în majoritatea cazurilor (76,0%) se extinde în primul rând spre zonele vecine de ganglioni limfatici. O astfel de răspândire a LNH în organism la etapele inițiale îndeosebi este caracteristică pentru cele mai frecvente localizări primare ale focarului tumoral – ganglionii limfatici, inelul limfatic faringian, tractul gastrointestinal, la care afectarea grupelor adiacente de ganglioni limfatici a constituit respectiv 75,3%, 85,0% și 88,4%.

Acest caracter de metastazare inițială dictează necesitatea iradierii în scop profilactic a zonelor vecine de ganglioni limfatici în cazurile de afectare tumorală izolată.

În același timp, la 24% din bolnavi metastaze au apărut în grupele de ganglioni limfatici la distanță sau în zone anatomice extranodale. Metastazarea inițială extranodală a predominat în cazurile de afectare primară a oaselor, țesuturilor moi, pielii (63,2%) și splinei (52,6%). În 71,4% de LNH prolimfocitar al splinei metastazele au apărut în măduva oaselor.

La etapele de generalizare a LNH procesul tumoral poate afecta orice organ și țesut. Indiferent de varianta morfologică, cel mai frecvent procesul tumoral se răspândește în ganglionii limfatici periferici (75,2%), retroperitoneali și abdominali (40,3%). Ganglionii limfatici mediastinali și ai hilului pulmonar sunt incluși în proces mult mai rar (26,2%). Extinderea tumorii în ficat (43,0%) și splină (24,0%) mai frecvent are loc în LNH prolimfocitare. Afectarea secundară a sistemului nervos central predomină la bolnavii cu LNH limfoblastice.

Afectarea măduvei oaselor și leucemizarea cel mai frecvent se înregistrează la bolnavii de LNH prolimfocitare din celule cu nucleu rotund (56,3%) și celule mici cu nucleu clivat (42,9%). Incluziunea în proces a măduvei oaselor în cazurile de LNH limfoblastice constituie 21,6%.

S-a constatat o corelație dintre ritmul de generalizare a maladiei și varianta morfologică. Mărirea rapidă a dimensiunilor ganglionilor limfatici și ritmul înalt de generalizare se observă în cazurile de LNH blastice.

Pe măsura generalizării procesului tumoral în organism apar și simptome de intoxicație generală – febră, pierdere ponderală. Aceste simptome de asemenea sunt mai frecvente la pacienții cu LNH de malignitate sporită.

Pentru reflectarea gradului de generalizare a procesului tumoral a fost propusă Clasificarea clinică Internațională, care a fost adoptată în anul 1971 la simpozionul din Ann Arbor (S.U.A) (Carbone et al., 1971). Particularitatea acestei clasificări constă în aceea, că afectarea solitară a unui organ se consideră ca un stadiu local. Pentru LNH acest moment are mare importanță, deoarece el deseori se dezvoltă extranodal.

### **Clasificarea clinică Internațională a LNH din 1971 (Ann Arbor)**

**Stadiul I.** Afectarea ganglionilor limfatici dintr-o singură regiune sau a unui singur organ extralimfatic ori a unui sector al organului (IE).

**Stadiul II.** Afectarea a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmului ori afectarea localizată a unui organ extralimfatic sau a unui sector al organului și a ganglionilor limfatici de aceeași parte a diafragmului (IIE).

**Stadiul III.** Afectarea ganglionilor limfatici de ambele părți ale diafragmului, care poate fi însoțită de afectarea localizată a unui organ extralimfatic (IIIE), afectarea splinei (IIIS) ori ambele (IIISE).

**Stadiul IV.** Afectarea difuză sau diseminată a unui ori a mai multor organe extralimfactice sau țesuturi (afectarea măduvei oaselor, ficatului, oaselor, pielii etc.) cu ori fără afectarea ganglionilor limfatici.

La fiecare stadiu se indică absența (A) sau prezența (B) simptomelor de intoxicare generală (pierdere ponderală de 10% și mai mult în ultimele 6 luni, febră mai înaltă de 38°C, transpirație nocturnă abundentă).

Pentru determinarea gradului de extindere a procesului tumoral în organism se folosesc aceleași metode de investigație ca și la limfomul Hodgkin – radiografia plămânilor cu tomografia mediastinului, limfografia, scintigrafia oaselor, ficatului și splinei, examenul ultrasonor, tomografia computerizată, punctatul măduvei oaselor, trepanobiopsia, epifaringoscopia, fibrogastroscopia, fibrocologoscopia, laparoscopia.

**Investigații de laborator.** Analiza sângelui periferic în majoritatea cazurilor este fără schimbări. Complicarea LNH cu anemie hemolitică autoimună simptomatică are ca urmare micșorarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite, apariția reticulocitozei. Modificări în analiza sângelui apar de asemenea la pacienții cu afectarea măduvei oaselor și leucemizare. De obicei, în aceste cazuri în măduva oaselor și în hemogramă se observă celule caracteristice pentru varianta morfologică depistată la bolnav histologic sau citologic. În toate cazurile se recomandă de a efectua trepanobiopsia măduvei oaselor, care depistează focare de afectare a hemopoiezei până la apariția celulelor tumorale în sângele periferic (*fig. 15 de pe planșă*).

Restul metodelor de examinare se reduc la determinarea gradului de răspândire a procesului în organism.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul de LNH poate fi stabilit numai prin examinarea citologică și histologică a materialului obținut din tumoare. Aceste două investigații permit de a determina varianta morfologică în conformitate cu Clasificarea morfologică a LNH, caracterul nodular sau difuz al tumorii (*fig. 16–24 de pe planșă*).

O deosebită importanță în identificarea corectă a variantei morfologice au investigațiile de imunofenotipare, iar în unele cazuri și cele citogenetice (*tabelul 33*).

**Caractere imunofenotipice și aberații cromozomiale  
în tumorile țesutului limfatic**

Varianta morfologică	Markeri imunofenotipici	Aberații cromozomiale
1	2	3
Neoplaziile limfoblastice de imunofenotip B și T: limfomul limfoblastic și leucemia limfoblastică	<b>Imunofenotip T:</b> CD7+, CD3+; CD2±, CD5± inconstant. CD4/CD8 duble pozitive sau duble negative	<b>Imunofenotip T</b> t(14;7), t(9;17) (q34;23)
	<b>Imunofenotip B:</b> CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, CD34± <b>Imunofenotip NK:</b> CD16+ și CD56+	Pentru imunofenotipul B nu există
Leucemia limfocitară cronică – tip B Leucemia prolimfocitară B Limfomul limfocitar	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22±, CD79+. CD23+, CD43+, CD5+, CD10-, CD11±, CD18± CD22+ (leucemia prolimfocitară B)	Nu există anomalie genetică patognomonică, dar pot fi observate unele anomalii genetice t(11;14) (q13;q32)
Limfomul limfoplasmocitoid	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79+. CD5-, CD10-, CD43± CD25 și CD11c slab pozitive	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul celulelor mantalei	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+. CD5+ și CD10±. CD23-, CD43+, CD11c-, CD9±	Anomalie citogenetică patognomonică: translocația (11;14) (q13;q32)
Limfoamele foliculare	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+. CD5-, CD10±, CD23± (practic negative), CD11c-, CD43-	Translocația t(14;18) (q32;q21) se consideră specifică
Limfomul celulelor zonei marginale tip B	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+. CD5-, CD10-, CD23-, CD43±, CD11c±	Nu există anomalie citogenetică diagnostică. Pot apărea trisomii 3, translocații t(11;18) în formele extranodale

continuare

Limfomul splenic al zonei marginale (cu sau fără limfocite vilozase)	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43±, CD11c+, CD25-, CD103-	Nu există anomalii citogenetice diagnostice
Leucemia cu celule păroase – Hairy cell leukemia	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD25+, CD103+, CD11c+	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul difuz cu celulă mare tip B	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD45±, CD5±, CD10±	Translocația t(14;18) (q32;q21) cu hiperexpresia BCL-2 în 30–45% din cazuri
Limfomul Burkitt	Antigenii pan B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, CD5-, CD23-, CD25-, CD35-	Prezintă asociat una din trei translocații – considerate specifice: t(8;14) (q24;q32), t(8;22) (q24;q11), t(2;8) (p11-p13;q24). Translocația t(8;14) este considerată specifică fiind baza diagnosticului citogenetic
Tumorile de imunofenotip T Leucemia limfocitară cronică tip T Leucemia prolimfocitară tip T	Antigenii pan T: CD2+, CD3+, CD5+CD7+, CD4+ CD8+ (21%), puține CD4- CD8+, CD25-	Nu există anomalie citogenetică specifică
Leucemia cu limfocite mari granulare tip T și NK	Antigenii pan T: CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, CD- CD8+, CD16+ CD57± CD56- CD25- Tipul NK: CD2+, CD3-, CD4- CD+, CD16+ CD56± CD57±	Nu există anomalie citogenetică specifică
Mycosis fungoides / Sindromul Sezary	Antigenii pan T: CD2+, CD3+, CD5+, CD7+ în 1/3 cazuri, CD4+ CD8-, CD25-	Nu există anomalie citogenetică specifică

Continuare

Limfoamele T periferice nespecificate	CD3±, CD2±, CD5±, CD4+ CD8-, pot exprima CD25, CD38	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul T angioimunoblastic	Exprimă antigenii pan T: CD2+, CD3+, CD5+, CD4+, celulele dendritice exprimă CD21+, CD23+	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul angiocentric	CD19+, CD20+, CD5±, CD7±, CD3-, CD4+ CD8-, CD56+	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul intestinal tip T	CD3+ CD7+, CD+ CD4-, CD103+	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul / leucemia tip Adult (ATLL)	Antigenii pan T: CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD4+, CD25+	Nu există anomalie citogenetică specifică
Limfomul cu celule mari anaplazice (Anaplastic Large Cell Lymphoma) cu imunofenotip T și nul	Pierderea majorității antigenilor pan T, ei fiind CD3±, CD43±, CD4 și CD8, ei fiind CD4- CD8-. Celulele tumorale exprimă CD30+, CD25±, CD68-, CD14-, CD15-	Translocția t(2;5) (p23,q35) în 15-30% din cazuri

Determinarea variantelor limfoamelor periferice atât de tip B cât și de tip T pe baza studiului morfologic este dificil. Utile în aceste situații sunt investigațiile imunofenotipice. De exemplu, celulele limfomului zonei mantalei, spre deosebire de limfomul limfocitar, nu exprimă antigenul CD23. Expriarea antigenelor CD5 și CD10 de celulele din zona mantalei permite de a le diferenția de limfomul folicular și limfomul zonei marginale.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu alte limfadenopatii și hepatosplenomegalii în cazurile de afectare primară a splinei. Diagnosticul diferențial în acest aspect este reflectat în compartimentele "Diagnosticul limfadenopatiilor" și "Diagnosticul splenomegaliilor".

În cazurile de leucemizare a LNH prolimfocitare diagnosticul diferențial se efectuează cu leucemia limfocitară cronică. La pacienții cu leucemie limfocitară cronică se observă un paralelism dintre dimensiunile ganglionilor limfatici, ficatului, splinei și numărul de leucocite. Procentul limfocitelor în hemogramă corespunde celui din măduva oaselor. Limfocitele sunt mici, cu cromatina nucleului condensată, citoplasma foarte îngustă. Se observă umbre ale limfocitelor distruse numite umbre nucleare.

La bolnavii de LNH prolimfocitar dimensiunile ganglionilor limfatici, ale ficatului și splinei depășesc numărul de leucocite, care de obicei nu este mare.

Limfocitoza în sângele periferic deseori diferă de procentul limfocitelor în mie-logramă. Limfocitele sunt de dimensiuni mai mari, multe din ele morfologic au caracter de prolimfocite. Lipsesc umbrele nucleare. La majoritatea pacienților după tratament hemograma se normalizează cu dispariția limfocitozei, ceea ce nu se întâmplă în cazurile de leucemie limfocitară cronică.

**Prognostic.** Este important de a cunoaște factorii care influențează prognosticul, deoarece ei sunt luați în considerare la elaborarea programelor de tratament. Studiile efectuate în acest aspect au evidențiat următorii factori de prognostic nefavorabil: vârsta mai mare de 60 de ani, nivelul majorat (de 2 ori și mai mult) al lacticodehidrogenazei serice, stadiile III și IV ale LNH, afectarea măduvei oaselor, prezența a mai mult de un focar extranodal, semnele de intoxicare generală.

O deosebită importanță prognostică au variantele morfologice ale LNH, pe care majoritatea clinicienilor le împart în două categorii – variante cu grad jos de malignitate și cu grad înalt de malignitate (agresive). Prin grad jos de malignitate se caracterizează limfomul folicular (I și II), limfomul limfocitar cu celulă mică și prolimfocitar cu celulă B, limfomul din celulele zonei marginale, unele variante ale limfomului celulelor mantalei, limfomul limfoplasmocitoid. LNH agresive includ limfomul difuz cu celulă mare, limfomul limfoblastic, limfomul Burkitt, limfomul anaplazic cu celulă mare, limfoamele periferice T-celulare, limfomul angioimunoblastic.

**Tratament.** Tactica tratamentului LNH depinde de stadiul clinic, varianta morfologică a maladiei, localizarea primară a focarului tumoral și alți factori prognostici.

În stadiile locale (I–II) ale LNH cu grad jos de malignitate se efectuează tratament combinat chimioradioterapeutic, care include 2–3 cicluri de polichimioterapie COP până la radioterapie și 2–3 cicluri COP după radioterapie. Ultima se aplică la focarele de afecțiune în doza 40–45 Gy. Tratamentul chimioradioterapeutic se utilizează și în stadiile locale (I–II) ale LNH cu evoluție agresivă cu deosebirea polichimioterapiei, care include antracicline (CHOP), regimul fiind același – 3 cicluri CHOP până la radioterapie și 3 cicluri CHOP după radioterapie. Iradierii la fel se supun numai zonele afectate. Cinci ani fără recidivă supraviețuiesc 63–82% din bolnavi.

În cazurile de afectare primară a tractului gastrointestinal (stadiile I–II) se recomandă înlăturarea chirurgicală a sectorului afectat, apoi urmează tratamentul chimio-radioterapeutic combinat. Supraviețuirea de 5 ani conform datelor proprii constituie 95,5%. La bolnavii cu afectarea primară a splinei este indicată splenectomia după ce se aplică tratamentul chimio-radioterapeutic.

În stadiile generalizate (III–IV) ale LNH metoda optimă de tratament este polichimioterapia. Scopul principal al tratamentului constă în obținerea remisi-



unii complete. Una din primele scheme de polichimioterapie a fost schema COP (Ciclofosfamidă, Oncovin, Prednisolon), propusă de Bagley și coaut. (1972). Ulterior au fost elaborate și alte scheme de polichimioterapie mai intensive decât schema COP.

Există trei generații de programe chimioterapeutice (Skarin, 1986; Coiffier et al., 1987; Coleman et al., 1987). Comunicarea lui De Vitta și coaut. (1975) despre 41% din remisiunile complete după aplicarea schemelor MOPP și C-MOPP (ciclofosfamidă + MOPP) a constituit începutul implementării programelor chimioterapeutice din prima generație (tabelul 34).

Cea mai populară a devenit schema CHOP (Ciclofosfamidă, Doxorubicină, Vincristin, Prednisolon) din cauza suportării satisfăcătoare și a procentului mare de remisiuni complete (58%).

Tabelul 34

### Prima generație a programelor chimioterapeutice

Autorii (anul)	Programa	Numărul bolnavi- lor	Procentul de remisi- uni complete	Procentul bolna- vilor cu remisi- uni complete peste 2 ani
De Vitta et al. (1975)	C-MOPP MOPP	17 10	41	30
Mc Kelkey et al. (1976)	CHOP	53	58	39
Skarin, et al. (1977)	BACOP	18	56	–
Sweet et al. (1980)	COMLA	42	55	–

Eficacitatea schemelor CHOP-Bleo (CHOP+Bleomicină) și COMLA (Ciclofosfamidă, Vincristin, Metotrexat, Leukovorin, Citarabin) a fost analogică rezultatelor tratamentului după schema CHOP (Coleman et al., 1987).

Programele chimioterapeutice din generația a 2-a (tabelul 35) – COP-BLAM (Ciclofosfamidă, Vincristin, Prednisolon, Bleomicină, Doxorubicină, Procarbazin), ProMACE-MOPP (Prednisolon, Metotrexat, Doxorubicină, Ciclofosfamidă, Etopozid + MOPP), M-BACOD (Metotrexat, Bleomicină, Doxorubicină, Ciclofosfamidă, Vincristin, Dexametason) și m-BACOD (aceeași M-BACOD, dar doza de Metotrexat e mai mică și sunt schimbate zilele de aplicare a Leukovorinei) se caracterizează prin folosirea unui număr mai mare de preparate. Procentul remisiunilor complete s-a mărit până la 70 și mai mult.

Tabelul 35

**Generația a doua a programelor chimioterapeutice**

Autorii (anul)	Programa	Numărul bolnavilor	Procentul de remisiuni complete	Procentul bolnavilor în remisiuni complete peste 2 ani
Laurence et al. (1982)	COP-BLAM	33	73	—
Fisher et al. (1983)	ProMACE-MOPP	52	73	55
Skarin et al. (1983)	M-BACOD	82	77	50-60
Skarin et al. (1984)	m-BACOD	34	76	—

S-au mărit și indicii supraviețuirii. Neajunsul acestor scheme de polichimioterapie este creșterea toxicității de mielodepresie, afectarea mucoaselor, țesutului pulmonar.

Frecvența remisiunilor complete după aplicarea programelor chimioterapeutice din generația a treia (tabelul 36) – COP-BLAM (schema COP-BLAM modificată), MACOP-B (Metotrexat, Doxorubicină, Ciclofosfamidă, Vincristin, Prednisolon, Bleomicină), ProMACE-CytaBOM (ProMACE + Citarabin, Bleomicină, Vincristin, Metotrexat) s-a mărit până la 84-98%. În primii doi ani recidivele lipsesc în 65-70% din cazuri. Vârsta bolnavilor (peste 65 de ani) limitează aplicarea acestor programe terapeutice.

Tabelul 36

**Generația a treia a programelor chimioterapeutice**

Autorii (anul)	Programa	Numărul bolnavilor	Procentul de remisiuni complete	Procentul bolnavilor în remisiuni complete peste 2 ani
Coleman et al. (1986)	COP-BLAM	51	84	70
Fisher et al. (1984)	ProMACE-CytaBOM	35	80	65
Connors, Klimo (1985)	MACOP-B	97	84	70

Aceste programe intensive se aplică preponderent la bolnavii cu variantele blastice ale LNH primar rezistente ori în cazurile de recidivă a bolii.

După cum a fost menționat, metoda de bază de tratament al LNH în stadiile generalizate (III-IV) este chimioterapia, care, de obicei, se efectuează în conformitate cu gradul de agresivitate a neoplaziei.

Pentru LNH cu grad jos de malignitate nu este elaborată o tactică unică de chimioterapie. Se încearcă a individualiza tratamentul în funcție de evoluția bolii și prezența factorilor de prognostic. O parte de autori consideră, că tratamentul nu trebuie efectuat până la apariția semnelor de progresare a maladiei și a simptomelor de intoxicare generală. Alți autori recomandă tratament chimioterapeutic, dar mai puțin intensiv decât în LNH cu grad sporit de malignitate.

În cazurile de evoluție clinică indolentă se recomandă monochimioterapia cu Leukeran sau Ciclofosfamidă. Leukeranul se utilizează câte 10 mg zilnic până la doza sumară de 400–500 mg. Ciclofosfamida se indică câte 200 mg zilnic sau câte 400 mg peste o zi i.v. până la doza sumară de 6–8 g. Tratamentul cu aceste preparate se repetă peste fiecare 4–6 luni. Aceste preparate pot fi asociate cu Prednisolon câte 7 zile de 2 ori în lună.

Pentru LNH foliculare gradul I cu formațiuni tumorale mari cu compresia organelor și țesuturilor adiacente, infiltrarea pronunțată a măduvei oaselor (>50% de celule limfoide) și LNH foliculare gradul II cu sau fără astfel de manifestări clinice se recomandă polichimioterapia ca prima linie de tratament. Mai frecvent se folosesc schemele LVPP și COP. În cazurile cu evoluție clinică nefavorabilă se recomandă scheme mai intensive de tratament: CHOP, MCP (Mitoxantron, Leukeran, Prednisolon), MAP (Mitoxantron, Citarabin, Prednisolon), OPEN (Oncovin, Prednisolon, Etopozid, Novantron), MVLP (Mitoxantron, Tenipozid, Leukeran, Prednisolon). Aceste scheme de polichimioterapie pot fi folosite în toate variantele LNH (nu numai în cele foliculare) cu grad jos de malignitate.

După obținerea remisiunii complete se recomandă tratament de menținere cu  $\alpha$ -interferon câte 9 000 000 UI în săptămână (3 000 000 UI de 3 ori) timp de 18 luni. În remisiunile parțiale eficacitatea  $\alpha$ -interferonului lipsește. Nu se recomandă utilizarea  $\alpha$ -interferonului și în perioada de inducere a remisiunii, deoarece el nu sporește eficacitatea.

În tratamentul LNH cu grad jos de malignitate se conturează perspectiva de utilizare a Fludarabinei în calitate de monochimioterapie (25 mg/m<sup>2</sup> i.v. în perfuzie de 30 min 5 zile la rând în fiecare 28 zile, în total 8–10 cicluri) sau în asociere cu Mitoxantron și Dexametason FMD (Fludarabină 25 mg/m<sup>2</sup> 3 zile, Mitoxantron 10 mg/m<sup>2</sup> în prima zi, Dexametason 5 zile). Acest tratament nu se recomandă persoanelor mai în vârstă de 60 ani din cauza toxicității sporite.

În ultimii ani în tratamentul LNH indolente se implementează folosirea anticorpilor monoclonali care au în țintă clasterii de diferențiere caracteristici pentru LNH de tip B, provocând astfel inducerea directă a apoptozei celulelor neoplazice. Un remediu cu anticorpi monoclonali anti-CD20 este preparatul Rituximab (denumirea comercială Mabthera), care a fost primul medicament de acest tip folosit în tratamentul neoplaziilor. Doza curativă în calitate de monoterapie este

de 375 mg/m<sup>2</sup> o dată în săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni. Mai frecvent Mabthera se administrează în asociere cu schema CHOP (R-CHOP).

După obținerea remisiunii complete, indiferent de varianta morfologică, se efectuează tratament de reinducere timp de 3-5 ani (Мустяцэ Л.З., Корчмару И.Ф., 1986). Cu acest scop se aplică cicluri de polichimioterapie la fiecare 3 luni.

LNH cu grad sporit de malignitate au evoluție clinică agresivă din care cauză necesită tratament intensiv. Monochimioterapia se folosește numai în cazurile când există contraindicații pentru administrarea polichimioterapiei. Monochimioterapia cu ciclofosfamidă în doza de 40-45 mg/kg poate fi folosită și în calitate de tratament de urgență la pacienții cu tumori masive care dereglează funcția organelor adiacente și prezintă pericol pentru viață (compresia căilor respiratorii, sindromul venei cava superioare, compresia ureterelor, căilor biliare etc).

În calitate de tratament de prima linie a LNH agresive se recomandă schema CHOP care este considerată ca "standardul de aur" în tratamentul acestor limfoame (tabelul 37). Schema CHOP asigură eficacitate înaltă cu toxicitate mult mai redusă comparativ cu schemele de polichimioterapie din generațiile a doua, a treia și a multor altor scheme de polichimioterapie care au apărut în ultimii ani. Aceste scheme pot fi indicate în cazurile primar rezistente și de recidivă precoce. Polichimioterapia în doze mari necesită anumite condiții și tratament de susținere cu includerea factorilor de creștere (G-CSF, GM-CSF) pentru stimularea leucopoiezei.

În cazurile cu afectarea oaselor, indiferent de varianta morfologică, la focarul de distrucție se aplică radioterapia în doza de 45-50 Gy.

În stadiile generalizate ale LNH cu afectarea tractului gastrointestinal este rațional de a efectua rezecția sectorului afectat cu tratamentul ulterior chimioterapeutic după principiile generale (И.Ф.Корчмару cu coaut., 1987). Splenectomia în LNH splenice cu chimioterapia ulterioară după operație sporește eficacitatea tratamentului.

În perioada de leucemizare a LNH blastice tratamentul se efectuează după principiile tratamentului leucemiilor acute. Afectarea sistemului nervos central necesită tratament analogic celui care se aplică în cazurile de neuroleucemie.

Așadar, tratamentul LNH se aplică în conformitate cu gradul de extindere a procesului patologic în organism și varianta morfologică a maladiei. Se ia în considerare de asemenea și localizarea primară a tumorii cu scopul de acțiune cât mai radicală asupra focarului tumoral primar – rezecția stomacului, intestinului în LNH ale tractului gastrointestinal, splenectomia în LNH cu afectarea primară a splinei, tratamentul radiant în LNH ale inelului Waldeyer, oaselor etc. Tactica terapeutică principală însă trebuie să includă și alte metode, în primul rând, polichimioterapia, indiferent de faptul unde s-a dezvoltat tumoarea.

Tabelul 37

**Schemele principale de polichimioterapie utilizate  
în tratamentul limfoamelor nehodgkiniene**

Schema și durata ciclului, periodicitatea	Denumirea preparatelor	Doza și metoda de administrare	Zilele de administrare
1	2	3	4
COP 5 zile, 21-28 de zile	Ciclofosamidă	400 mg/mp, i.v.	1-5
	Vincristin (Oncovin)	1,4 mg/mp, i.v.	1
	Prednisolon	100 mg/zi, p.o.	1-5
CHOP 5 zile, 21-28 de zile	Ciclofosamidă	750 mg/mp, i.v.	1
	Doxorubicină (Adriamicină)	50 mg/mp, i.v.	1
	Vincristin (Oncovin)	1,4 mg/mp, i.v.	1
	Prednisolon	100 mg/zi, p.o.	1-5
BACOP 21-28 de zile	Bleomicină	5 un/mp, i.v.	15, 22
	Doxorubicină (Adriamicină)	25 mg/mp, i.v.	1, 8
	Ciclofosamidă	650 mg/mp, i.v.	1, 8
	Vincristin (Oncovin)	1,4 mg/mp, i.v.	1, 8
	Prednisolon	60 mg/zi, p.o.	15-28
COMLA 91 de zile	Ciclofosamidă	1500 mg/mp, i.v.	1
	Vincristin (Oncovin)	1,4 mg/mp, i.v.	1, 8
	Metotrexat	120 mg/mp, i.v.	22
	Leucovorin	25 mg/mp, p.o.	fiecare 6 ore peste 24 de ore după Me- totrexat
	Cytarabin (Ara-C)	300 mg/mp, i.v.	22
BACOD 21 de zile	Metotrexat	3 gr/mp, i.v.	14
	Leucovorin	10 mg/mp	fiecare 6 ore 13 doze pe- ste 24 de ore după Metro- trexat
	Bleomicină	4 un/mp, i.v.	
	Doxorubicină (Adriamicină)	45 mg/mp, i.v.	1
	Ciclofosamidă	600 mg/mp, i.v.	1
	Vincristin (Oncovin)	1 mg/mp, i.v.	1
	Dexametason	6 mg/mp, i.v.	1
			1-5

*continuare*

COP-BLAM 21 de zile	Ciclofosamidă	400 mg/mp, i.v.	1
	Vincristin (Oncovin)	1 mg/mp, i.v.	1
	Doxorubicină (Adriamicină)	40 mg/mp, i.v.	1
	Bleomicină	15 mg/mp, i.v.	14
	Procarbazin	100 mg/mp, p.o.	1-10
	Prednisolon	40 mg/mp, p.o.	1-10
LVPP, 14 zile	Leukeran	6 mg/mp, p.o.	1-14
	Vinblastin	6 mg/mp, i.v.	1, 8
	Natulan	100 mg/mp, p.o.	1-14
	Prednisolon	40 mg/mp, p.o.	1-14
MAP, 28 de zile	Mitoxantron	8 mg/mp, i.v.	1, 2
	Citarabin	100 mg/mp, sub- cutan	1-5
	Prednisolon	80 mg/mp, p.o.	1-5
MCP, 21-28 de zile	Mitoxantron	14 mg/mp, i.v.	1
	Chlorbutin (Leukeran)	6 mg/mp, p.o.	1-10
	Prednisolon	25 mg/mp, p.o.	1-10
MVLV, 28 de zile	Mitoxantron	10 mg/mp, i.v.	1
	Tenipozid (VM26)	100 mg/mp, i.v.	1
	Leukeran	13 mg/mp, p.o.	1-5
	Prednisolon	40 mg/mp, p.o.	1-5
OPEN, 28 de zile	Vincristin	1,4 mg/mp, i.v.	1
	Prednisolon	60 mg/mp, p.o.	1-5
	Etopozid	100 mg/mp, i.v.	1-3
	Novantron	10 mg/mp, i.v.	1
FMD, 28-36 de zile	Flutarabin	25 mg/mp, i.v.	1-3
	Mitoxantron	10 mg/mp, i.v.	1
	Dexametason	8 mg/mp, p.o.	1-5
CAP, 21 de zile	Ciclofosamidă	500 mg/mp, i.v.	1
	Adriablastin	50 mg/mp, i.v.	1
	Prednisolon	60 mg/mp, p.o.	1-5

În cazurile rezistente la tratament și de recidive se utilizează schemele intensive de polichimioterapie (chimioterapia de salvare), de obicei însoțite de hemodepresie pronunțată, din care cauză apare necesitatea de transplant medular și de folosire a factorilor stimulatori de creștere pentru seria granulocitară (G-CSF) și pentru monocite (GM-CSF).

## CAPITOLUL III

## HISTIOCITOZELE

Histiocitozele prezintă procese patologice ca rezultat al proliferării celulelor histiocitare cu infiltrarea și afectarea ganglionilor limfatici, splinei, ficatului, oaselor și a altor organe.

Din celulele histiocitare se dezvoltă procese reactive și tumorale. Ultimele pot fi benigne sau maligne.

Există diferite celule histiocitare, ce determină și diversitatea histiocitozelor. De aceea pentru a pune în discuție problema patologiilor histiocitare trebuie în primul rând să ne familiarizăm cu datele de bază despre originea celulelor histiocitare. Numai după aceasta vor fi înțelese dereglările reactive și maladiile neoplazice ale sistemului celular histiocitar.

Celulele histiocitare se dezvoltă în măduva oaselor și provin din rândul monocitar, care are următoarele etape de diferențiere: mielomonoblast, monoblast, promonocit și monocit.

Din promonocitul măduvei oaselor se dezvoltă două linii de celule: componentul celular mononuclear fagocitar și celulele dendritice.

Prima linie de celule este prezentată de monocite provenite din promonocite și care circulă puțin timp în sângele periferic după ce se întorc în țesuturile organismului, fixându-se în diferite organe sub denumirea de histiocit (fagocit macrofag). Structura histiocitelor se acomodează la organul unde s-au fixat, având diferite denumiri (celulele Kupfer în ficat, macrofag alveolar, peritoneal, pleural, macrofagi în măduva oaselor, splină, ganglionii limfatici, osteoclaști). În splină celulele macrofagale sunt situate în pulpa roșie și de-a lungul sinusoidelor. În ganglionii limfatici ele se observă predominant în sinusoid. Celulele microgliale din creier la fel se consideră derivate macrofagale, dar acest fapt încă nu este confirmat deplin.

Histiocitele fixate în țesuturi prezintă un stadiu de maturizare ulterioară a monocitelor. Ele sunt mai, mari cu o citoplasmă eozinofilică abundentă, au un număr mai ridicat de lizosomi. Macrofagele secretă multe substanțe biologice active și au o importanță imunoreglatorie, fagocitară, de distrugere a microbilor.

A doua linie de celule include celulele dendritice. Aceste celule sunt studiate mai puțin decât celulele macrofagale, deoarece metodele de separare și studiere a lor au fost elaborate mai târziu. Cunoștințele noastre despre celulele dendritice sunt mai sărace. Celulele dendritice ca și cele macrofagale provin din promonocitele măduvei oaselor și la fel ca și celulele macrofagale se distribuie în diferite organe. În conformitate cu localizarea lor deosebim trei categorii de celule dendritice:

1. Celule Langherhans situate preponderent în dermă.

2. Celule interdighitante, care se află în zona paracorticală a ganglionilor limfatici.

3. Celule dendritice foliculare, care înconjoară foliculii ganglionilor limfatici.

Aceste celule morfologic nu se deosebesc una de alta. Ele sunt numite dendritice, deoarece au structură dendritică. La microscopia obișnuită aceste celule vopsite cu hematoxin-eozin au citoplasmă roză și nucleu "încrêșit" cu cromatină granulară. Microscopia electronică a demonstrat că celulele dendritice au o membrană iregulară și un număr variabil de lizosomi, lipide și glicogen. Ele n-au microvili ca macrofagele. Celulele dendritice la microscopia electronică se mai deosebesc de histiocitele din prima linie prin depistarea în citoplasma lor a granulelor Birbeck, numite de asemenea și granulele Langherhans. Aceste granule au structuri caracteristice cu lungimea de 180–360 nm cu o linie centrală striată și cu o lărgire veziculară a membranei la unul din capete, ce-i redă forma de rachetă de tenis.

Celulele dendritice nu fagocitează, sunt antigendependente și acționează în reacții imune.

Așadar, sistemul histiocitar include două grupe principale de celule:

1. Celule care nu conțin în citoplasmă granule Birbeck (celule Cupfer etc.).

2. Celule care conțin granule Birbeck ori Langherhans – derivate ale celulelor dendritice.

Din aceste celule se dezvoltă maladii tumorale și procese histiocitare reactive. Prezentăm clasificarea tumorilor histiocitare.

### **Clasificarea tumorilor histiocitare**

#### ***Tumori din celule dendritice***

I. Histiocitozele X.

– granulomul eozinofilic

– maladia Hand-Schuller-Christian

– maladia Letterer-Siwe

II. Sarcom din celule interdighitante

#### ***Tumori din histiocite lipsite de granulele Birbeck (Langherhans)***

– Histiocitoza malignă

– Sarcomul histiocitar

Nu se exclude, că în viitor din grupa hemoblastozelor va fi separată o grupă de maladii numite procese tumorale ale sistemului monocitar-macrofagal, care vor include de rând cu histiocitozele leucemia acută monoblastică și leucemia monocitară cronică.



## Histiocitozele X

Termenul "histiocitoze X" reunește trei entități nosologice cu substrat morfologic comun, cu posibilitate evolutivă de trecere de la o formă la alta, individualizate pe baza gradului de extensie și a modalității evolutive, și anume:

- granulomul eozinofilic – forma localizată cronică;
- maladia Hand-Schuller-Christian – forma diseminată multifocală cronică;
- boala Letterer-Siwe – forma generalizată subacută sau acută.

Descrierea acestor patologii începe cu anul 1893. În anul 1940 s-a dovedit că aceste 3 patologii sunt unități nosologice, iar în anul 1953 Lichtenștein le-a reunit în același cadru sub termenul generic "histiocitoze X", menționând astfel cauza necunoscută a histiocitozelor. Majoritatea autorilor consideră că formele benigne ale acestor maladii – granulomul eozinofilic și maladia Hand-Schuller-Christian trebuie să fie separate de maladia Letterer-Siwe deseori fatală. În pofida acestor propuneri rămâne să fie acceptată clasificarea histiocitozelor elaborată de Lichtenștein (1953).

Histiocitoza X este o patologie rar întâlnită care afectează preponderent copiii. Boala Letterer-Siwe este forma de boală caracteristică sugarului și copilului mic, boala Hand-Schuller-Christian – preșcolarului, iar granulomul eozinofilic – copilului mare și adultului tânăr.

**Tabloul clinic.** *Granulomul eozinofilic* al oaselor a fost descris de Lichtenștein și Jaffe în anul 1940. Granulomul eozinofilic este cea mai benignă formă a histiocitozelor dezvoltate din celulele dendritice cu granule Birbeck. După cum a fost menționat, se întâlnește mai frecvent la copii și adolescenți.

Granulomul eozinofilic se caracterizează prin afectarea oaselor și de obicei se depistează prin apariția sindromului algic și tumefierii în zona afectată. Focarul patologic preponderent se dezvoltă în osul parietal, în mandibulă, coaste, femur, vertebre, oasele bazinului.

Sunt descrise și forme extraosale (viscerale) cu afectarea plămânilor, tractului digestiv, glandelor paratiroide, timusului, ficatului, a organelor genitale. Manifestările clinice sunt condiționate de localizarea afecțiunii: tuse și dispnee în afectarea pulmonară, dureri abdominale, constipații sau diaree în formele digestive etc. În tractul digestiv granulomul eozinofil solitar poate simula polip, cancer, ulcer gastric sau duodenal.

*Boala Hand-Schuller-Christian* afectează preponderent copiii de vârsta preșcolară. Descrierea clasică de manifestare prin triada (afectarea craniului, exoftalmie, diabet insipid prin infiltrația regiunii hipotalamo-hipofizare) bine cunoscută se întâlnește foarte rar. Unul sau două din aceste semne de obicei se asociază cu afectarea oaselor extracraniene (coloana vertebrală, membrele, oasele bazinului), plămânilor, pielii. Afectarea pielii este analogică ca și la ma-

lădia Letterer-Siwe și ca regulă este de tip seboreic ori exematos. Poate fi afectat sistemul nervos central cu disfuncții endocrine și cu complicații cerebrale și din partea cerebelului. Limfadenopatia și hepatosplenomegalia nu sunt frecvente.

Evoluția maladiei depinde de numărul focarelor, localizarea lor și severitatea (gradul) afecțiunii (focar mic, mare).

Prognosticul este de obicei favorabil, dar în majoritatea cazurilor rămân așa sechele ca reținerea în creștere și diabetul insipid. Dacă maladia se depistează precoce și tratamentul se efectuează la timp diabetul insipid și afecțiunile oaselor pot regresa.

*Maladia Letterer-Siwe* se manifestă ca o maladie cu debut acut cu febră, hepatosplenomegalie, afectarea plămânilor, adenopatie, focare de osteoliză, otomastoidită, stomatită. Frecvent se observă erupții cutanate maculopapuloase, de culoare roz-cărămizii, scuamoase, diseminate la nivelul feței și al trunchiului cu aspect seboreic la nivelul tegumentelor capului și al regiunii retroauriculare. Uneori leziunile pot avea un aspect purpuric, exematos sau ulcerativ.

Evoluția maladiei de obicei este fulminantă și fatală. În unele cazuri poate fi regresie spontană de lungă durată.

**Investigații de laborator.** Analiza sângelui periferic este în limite normale. Rareori poate fi accelerată viteza de sedimentare a hematiilor. Probele funcționale ale ficatului de obicei nu suferă modificări.

La examenul radiologic se depistează leziuni osoase bine delimitate, rotunde, unice sau multiple, lipsite de reacție condensată perilacunară și de sechestre situate mai frecvent în oasele craniene și în zonele metafizoepifizare ale oaselor lungi.

Cele mai caracteristice schimbări pentru histiocitoza X se depistează la examenul histopatologic al țesuturilor (cutanat, osos, ganglionar) afectate. Substratul morfologic al celor trei entități nosologice este comun. Majoritatea celulelor sunt celule mari mononucleare cu caracter de celule benigne, având citoplasma iregulară și nucleu "încrățit", cromatină fină. Se observă câte un nucleol. Citoplasma este abundentă și acidofilă. La microscopia electronică se depistează prezența celulelor Langherhans cu granule Birbeck. Afară de celulele Langherhans infiltratul tumoral conține eozinofile și alte celule inflamatorii.

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul definitiv al histiocitozei X poate fi stabilit numai prin examenul histologic, la care se depistează proliferarea histiocitară caracteristică descrisă mai sus. Pentru determinarea gradului de extensie a maladiei după stabilirea morfologică a diagnosticului se recomandă radiografia tuturor oaselor scheletului și examenul radiologic al plămânilor, examinarea ficatului, splinei și ganglionilor limfatici.

**Diagnostic diferențial.** În cazurile de granulom eozinofil diagnosticul diferențial se efectuează cu osteosarcomul, osteoblastomul benign, chondroblastomul

benign, chistele oaselor, mielomul multiplu, osteoza paratiroidiană, metastazele osoase osteolitice. În granulomul pulmonar diagnosticul diferențial se face cu tuberculoza pulmonară și cu tumorile pulmonare de altă natură.

Boala Hand-Schuller-Christian se diferențiază de neuroblastom, clorom, tumorile oaselor craniene ș.a.

În boala Letterer-Siwe diagnosticul diferențial se efectuează cu leucemiile acute, histiocitoza malignă, osteomiелita multicentrică, sindromul reactiv limfohistiocitar.

**Tratament.** Majoritatea autorilor în granulomul eozinofil al oaselor folosesc exereza chirurgicală cu radioterapie ulterioară locală (20–30Gy). Noi folosim tratament combinat chimioradioterapeutic, care include 3 cicluri de polichimioterapie CVPP (Ciclofosamidă, Vinblastin, Procarbazin, Prednisolon), radioterapia la focar (20–30Gy), după ce se administrează încă 3 cicluri CVPP.

Aceeași tactică de tratament se folosește în formele diseminate (boala Hand-Schuller-Christian). Radioterapia în aceste cazuri se efectuează pe toate focarele depistate (doza în focar este de 20–30Gy).

Pentru boala Letterer-Siwe sunt indicate diverse scheme de polichimioterapie (CVPP, COP ș.a.), care asigură o eficacitate minimală.

Pacienților cu diabet insipid li se indică Adiurecrin.

## **Tumorile din histiocite lipsite de granulele Birbeck**

### **Histiocitoza malignă**

Această maladie a fost descrisă de Scott și Robb Smith în anul 1939 sub denumirea de “reticuloză histiocitară medulară”. În comunicările ulterioare ea a avut diverse denumiri – reticuloză aleucemică, reticuloză histiocitară, reticulo-endotelioză leucemică, reticuloendotelioză malignă, reticuloză histiocitară, malignă, leucemie histiocitară, histiocitoză malignă.

Histiocitoza malignă, termen propus de Rappaport (1966), este cea mai reușită denumire a maladei, deoarece substratul morfologic al acestei tumori este format de histiocitele neoplazice. În Clasificarea Internațională histologică și citologică a tumorilor din țesutul hemopoietic și limfatic, propusă de O.M.S. (1976), “histiocitoza malignă” este inclusă în componența leucemiilor acute. Ea se întâlnește foarte rar. Afectează persoanele de toate vârstele. Cel mai tânăr pacient a fost un copil de 13 luni (Warnke et al., 1975). La bărbați maladia este înregistrată de două ori mai frecvent decât la femei.

**Tabloul clinic.** La majoritatea bolnavilor se observă o limfadenopatie generalizată. Pot fi afectate ficatul și splina, care ating uneori dimensiuni considerabile. Sunt înregistrate cazuri de afectare primară a pielii, țesuturilor moi, plămânilor. Sunt pronunțate simptomele de intoxicare generală (febră, pierdere ponderală, transpirație abundentă).

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui se observă anemie, leucopenie și trombocitopenie, îndeosebi în stadiile tardive. În același timp sunt descrise cazuri cu leucocitoză ( $30,0-70,0 \cdot 10^9/l$ ). La o parte din pacienți au fost depistate histiocite în sângele periferic.

**Diagnosticul pozitiv** este bazat pe rezultatele examinării histologice a țesuturilor afectate (ganglionii limfatici, ficatul, măduva oaselor, pielea etc.).

Diagnosticul mai ușor se poate stabili pe baza examinării biopstatului ganglionilor limfatici. Morfologia histiocitozei maligne constă în proliferarea neoplasică a histiocitelor și predecesorilor lor. La etapele incipiente histiocitele neoplastice se observă în sinusurile medulare și subcapsulare. Mai târziu infiltrația histiocitară se răspândește în parenchimul ganglionului limfatic cu dispariția arhitectonicii ganglionului limfatic (*fig. 25 de pe planșă*). Histiocitele neoplastice în toate cazurile au o atipie citologică. Numărul histiocitelor atipice și gradul de atipie citologică poate varia considerabil. Celulele maligne pot fi cu nuclee clivate și citoplasma abundentă. Aceste celule sunt mai bine diferențiate și conțin eritrocite, leucocite, lipide fagocitate. Majoritatea formelor anaplastice au un raport înalt nucleu/ citoplasmă, pot avea nucleoli bine evidențiați și un nivel înalt mitotic. De asemenea se observă celule anaplastice nucleare. Byrne și Rappaport (1966) au considerat fagocitoza ca un criteriu esențial pentru stabilirea diagnosticului. În studiile ulterioare s-a demonstrat, că diagnosticul de histiocitoză malignă poate fi stabilit și fără eritrofagocitoză, pe baza prezenței celulelor histiocitare neoplastice și a caracterului afectării tisulare. De menționat, că aceste celule sunt neoplastice, dar nu histiocite benigne reactive care fagocitează. În majoritatea cazurilor se observă un număr variabil de celule plasmatică. La unii pacienți pot fi depistate eozinofile, fibriblaști, zone de fibroză, focare de necroză.

**Diagnostic diferențial.** Tabloul clinic al histiocitozei maligne în mare măsură amintește tabloul clinic al unui proces limfoproliferativ, deoarece limfadenopatia este unul din simptomele de bază ale acestei maladii. La prima examinare a bolnavilor apare suspiciune la un limfom malign. Însă dezvoltarea limfadenopatiei generalizate într-un interval de timp mic, simptomele pronunțate de intoxicație generală (transpirație, febră înaltă, pierdere ponderală) în perioada inițială a maladii trezește dubii în diagnosticul limfomului Hodgkin și a limfoamelor non-Hodgkin. Anemia, leucopenia și trombocitopenia de asemenea foarte rar se observă la bolnavii de limfoame maligne cu o durată scurtă a maladii.

Diagnosticul diferențial în aceste cazuri se bazează pe datele examinării morfologice a ganglionilor limfatici afectați. La identificarea morfologică a diagnosticului de histiocitoză malignă trebuie să se aibă în vedere și diagnosticul diferențial cu limfomul histiocitar, histiocitozele X, histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă, cu limfomul Hodgkin, cu unele limfadenopatii virale.

Dereglarea structurii ganglionului limfatic la etapele inițiale ale procesului, extinderea procesului după limitele capsulei, formarea agregatelor din elementele histiocitare, absența celulelor plasmaticice sunt mai caracteristice pentru limfomul histiocitar.

Mai dificil este diagnosticul diferențial al histiocitozei maligne și histiocitozei X, deoarece multe semne (eritrofagocitoza, alte feluri de fagocitoză, caracterul distribuirii histiocitelor în ganglionul limfatic) se întâlnesc în ambele patologii. În același timp histiocitele în cazurile de histiocitoză X se deosebesc prin eozinofilia pronunțată a citoplasmei. Nucleele lor sunt încrețite cu cromatină uniform distribuită. Nucleolii de obicei sunt mici.

Diagnosticul diferențial al histiocitozei maligne cu limfomul Hodgkin se efectuează în temei pe depistarea celulelor Sternberg-Reed caracteristice pentru maladia Hodgkin.

Histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă se deosebește de histiocitoza malignă prin absența atipiei celulelor histiocitare, prin prezența multor celule plasmocitare, prin fagocitoza limfocitelor și a celulelor plasmaticice. Eritrofagia se observă mai rar decât în histiocitoza malignă.

Histiocitoza malignă se caracterizează printr-o evoluție clinică agresivă.

**Tratament.** În prezent pe larg se folosește chimioterapia. Mai frecvent și cu eficacitate înaltă se administrează antraciclinele împreună cu Ciclofosfamidă, Vincristin și Prednisolon. Sunt înregistrate remisiuni de lungă durată. În unele cazuri este indicat numai Prednisolonul.

### Sarcomul histiocitar

Mai frecvent este descris ca limfom histiocitar și este inclus în unele clasificări ale limfoamelor non-Hodgkin. Predomină publicațiile de localizări extranodale ale limfomului histiocitar (Jaffe et al., 1977; Dzutsu et al., 1980; Krishnan et al., 1983). Sunt numai câteva comunicări despre limfomul histiocitar cu afectarea primară a ganglionilor limfatici (Lukes et al., 1978; Vander Valk et al., 1981; Isaacson et al., 1983).

În cadrul limfoamelor non-Hodgkin varianta histiocitară constituie aproximativ 0,2% (Alavaikko, Aine, 1982). În observațiile noastre din 533 de pacienți cu limfoame non-Hodgkin a fost înregistrat un singur caz de limfom histiocitar.

Analiza acestui caz și a datelor din literatură denotă că manifestările clinice ale limfomului histiocitar sunt identice celor observate la limfoamele non-Hodgkin. Dintre diverse grupe de ganglioni limfatici predomină afectarea ganglionilor limfatici cervicali. Dintre localizările extranodale mai frecvent primar se afectează inelul limfatic Waldeyer, tractul gastrointestinal, oasele.

Diagnosticul se confirmă numai prin examenul histologic al țesutului afectat (fig. 26 a, b. de pe planșă).

Tratamentul se efectuează după principiile de tratament al limfoamelor non-Hodgkin folosind aceleași programe.

### Histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă

Histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă prezintă un proces patologic benign care se dezvoltă din histiocitele ce nu conțin în citoplasmă granule Birbeck.

În anul 1969 Rosai și Dorfman au descris 4 cazuri de afectare originală a ganglionilor limfatici cu denumirea de "histiocitoză sinusuală cu limfadenopatie masivă", iar în anul 1972 după analiza a încă 30 de cazuri analogice prezentate lor de morfologii și clinicienii din diferite țări au separat această patologie într-o entitate nosologică de sine stătătoare. În acest număr de observații au fost incluse cazurile publicate anterior de Destomber (1965), Azoury și Reed (1966), Marie (1966), Lennert și coaut. (1972) cu alte denumiri.

Ulterior au mai apărut publicații despre această patologie, însă numărul lor este comparativ mic (Kessler et al., 1976; Lampert, 1976; Quenum et al., 1977; Bancaci et al., 1978; И.А.Яковлева, И.Ф.Корчмару, 1977, 1978; И.Н.Потапова и соавт., 1978; И.Н.Потапова (1981).

Histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă se dezvoltă preponderent la copii de vârstă până la 10 ani. Cel mai tânăr pacient a fost în vârstă de 7 luni. Din 34 de pacienți, care s-au aflat sub observația lui Rosai și Dorfman (1972), maladia la vârsta de peste 20 de ani s-a dezvoltat numai în 3 cazuri. Foarte rar ea s-a înregistrat la persoane mai în vârstă de 50 de ani. Ambele sexe se afectează cu aceeași frecvență.

Cel mai caracteristic și permanent semn clinic al maladii este mărirea ganglionilor limfatici cervicali și submandibulari. Ganglionii limfatici se măresc lent. Pe măsura progresării bolii ganglionii limfatici ating dimensiuni mari și formează conglomerate tumorale care se mențin mult timp și ulterior fără tratament regresează. Includerea în proces a altor grupe de ganglioni limfatici (axilari, inghinali, mediastinali) se observă rar. În cazuri unice s-a depistat hepatosplenomegalie, afectarea orbitei, amigdalelor, dermei, țesutului pulmonar, oaselor, glandelor salivare. În majoritatea cazurilor temperatura se ridică până la 37,8–38°C Indiferent de dimensiunile mari ale ganglionilor limfatici și temperatura înaltă, starea generală a bolnavilor pe întreg parcursul maladii rămâne satisfăcătoare.

La o parte din ei se observă leucocitoză cu neutrofiloză, hipergamaglobulinemie. Viteza de sedimentare a hematiilor este accelerată și atinge 50 mm/oră.

În punctatul măduvei oaselor în cazuri unice se depistează un procent majorat de histiocite.

Conform datelor lui Rosai și Dorfman (1972), histiocitoza sinusuală cu limfadenopatie masivă evoluează benign și se termină cu vindecare în termen de la 6 luni până la câțiva ani.

Creșterea lentă progresantă a ganglionilor limfatici, absența eficacității la tratament permite în unele cazuri de a depista un proces tumoral. Diagnosticul diferențial este posibil numai după investigarea histologică a ganglionilor limfatici.

Esența schimbărilor patomorfologice în ganglionii limfatici se reduce la o proliferare a histiocitelor în temeii în sinusuri cu majorarea lor și substituirea țesutului limfatic (*fig. 27 a, b de pe planșă*). Histiocitele sunt fără semne de malignizare. În cazurile avansate foliculii limfatici nu se observă. Histiocitele sunt de dimensiuni mari de formă rotundă, ovală. Citoplasma este abundentă, clară, deseori vacuolizată. Nucleele sunt mari, cu nucleol bine evidențiat. Citoplasma unor histiocite conține eritrocite, limfocite, celule plasmatică fagocitate.

Gradul de infiltrare a ganglionilor limfatici cu histiocite depinde de durata procesului patologic.

Această boală simulează clinic un limfom malign, din care cauză trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al limfoamelor maligne.

## DIAGNOSTICUL LIMFADENOPATIILOR

Procesele patologice ale ganglionilor limfatici se întâlnesc foarte frecvent. În legătură cu diverse localizări ale ganglionilor limfatici afectați bolnavii se adresează la medici de diferite specialități (interniști, pediatri, stomatologi, otorinolaringologi). De aceea cunoașterea patologiei ganglionilor limfatici și abilitatea de a efectua diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor are mare însemnătate pentru majoritatea medicilor.

Pentru stabilirea entității nosologice care evoluează cu limfadenopatie și efectuarea diagnosticului diferențial al limfadenopatiilor e necesar de a cunoaște procesele patologice, care sunt însoțite de mărirea ganglionilor limfatici. Cele mai frecvente forme de limfadenopatii sunt sistematizate în următoarea clasificare.

## Clasificarea limfadenopatiilor

### *I. Afecțiunile maligne ale ganglionilor limfatici*

#### 1. Limfoamele maligne

A. Limfogranulematoza (limfomul Hodgkin)

B. Limfoamele nehodgkiniene

2. Afectarea ganglionilor limfatici în leucemii (leucemiile acute, leucemie limfocitară cronică, leucemia monocitară, stadiul terminal al mieloleucozei, mielomul multiplu, maladia Waldenstrom), histiocitoza malignă.

3. Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici.

### *II. Afecțiunile benigne ale ganglionilor limfatici*

1. Sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann)

2. Histiocitozele X

3. Histiocitoza sinusuală

4. Tezaurismozele (boala Gaucher, Niemann-Pick)

5. Hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici (limfomul Castleman)

6. Limfadenopatia angioimunoblastică

7. Hiperplaziile reactive

8. Infecțiile virale (mononucleoza infecțioasă, limfocitoza acută benignă Carl Smith, HIV/SIDA)

9. Hlamidiile (maladia ghearelor de pisică sau felinoza)

10. Infecțiile bacteriene (scarlatina, difteria, sepsisul, sifilisul, tularemia, pesta, bruceleza, antraxul, limfadenita tuberculoasă, limfadenopatia acută)

11. Maladiile protozoice (toxoplasmoza)

12. Colagenozele (artrita reumatoidă, lupusul eritematos de sistem)

13. Limfadenopatia dermatopoietică

14. Limfadenopatia postvaccinală

15. Limfadenopatiile medicamentoase

16. Oleogranulomul

17. Amiloidoza

Maladiile enumerate vor fi descrise din punctul de vedere al stabilirii diagnosticului.

Limfoamele maligne (limfogranulematoza și limfoamele nehodgkiniene) pot fi ușor diagnosticate în stadiile avansate cu simptomatologia clinică desfășurată (o mărire a multor grupe de ganglioni limfatici, hepatosplenomegalie, semne de intoxicație generală – febră, prurit, pierdere ponderală, transpirație). În așa cazuri deodată apare ideea despre una din formele limfoamelor maligne, în primul rând despre limfogranulematoză, și bolnavii sunt îndreptați în instituțiile medicale specializate unde se confirmă diagnosticul.



Dificultăți apar în diagnosticul formelor incipiente ale limfoamelor maligne, când procesul este local, iar dimensiunile ganglionilor limfatici nu sunt mari. La această etapă starea generală a bolnavilor este satisfăcătoare. Așa simptome ca slăbiciunea generală, febra, micșorarea capacității de muncă lipsesc.

În afară de aceasta, ganglionii limfatici în stadiile inițiale ale limfoamelor maligne după consistență și relațiile cu țesuturile adiacente nu se deosebesc de ganglionii limfatici în alte limfadenopatii, iar indicii de laborator, inclusiv analiza sângelui și punctatul măduvei oaselor, nu suferă modificări.

În stadiile precoce un limfom malign poate fi suspectat datorită particularităților dezvoltării acestor maladii, pe care le enumerăm mai jos.

La majoritatea bolnavilor cu limfoame maligne cel mai precoce și timp îndelungat unicul semn clinic este mărirea ganglionilor limfatici. Este foarte important de menționat, că de obicei la început se mărește un ganglion limfatic. Ulterior, pe măsura creșterii dimensiunilor lui, alături, în aceeași zonă se măresc alți ganglioni limfatici. În așa fel se formează regiunea de afecțiune tumorală primară, apoi procesul patologic trece în una din regiunile vecine, unde la început de asemenea se afectează unul – doi ganglioni limfatici. Focarul primar al bolii cel mai frecvent se depistează în ganglionii limfatici cervicali și supraclaviculari. Mai rar procesul patologic se începe în ganglionii limfatici axilari, mediastinali și mult mai rar în cei inghinali.

Consecutivitatea afectării ganglionilor limfatici în focarul primar și consecutivitatea includerii regiunilor noi de ganglioni limfatici servesc ca motiv de suspectare a unui limfom malign. În caz de limfogranulematoză procesul de formare a zonei primare decurge comparativ lent, uneori rămâne local timp de un an și mai mult, ceea ce nu trebuie să provoace îndoială despre dezvoltarea la pacient a limfogranulematozei.

Așadar, la interogarea bolnavului cu limfadenopatie trebuie de concretizat care ganglioni limfatici s-au mărit primar, consecutivitatea includerii în proces a altor ganglioni limfatici și dinamica dimensiunilor lor, dar nu de limitat numai la studierea particularităților fizicale ale ganglionilor limfatici (consistența, mobilitatea, sunt doli sau nu).

La un limfom malign este suspectă mărirea unilaterală a ganglionilor limfatici cervicali fără afectarea concomitentă a ganglionilor limfatici submandibulari.

Afectarea izolată a ganglionilor limfatici submandibulari, de asemenea, este suspectă la un proces specific, inclusiv la un limfom malign.

Existența îndelungată a unor ganglioni limfatici măriți solitari nu exclude una din formele de limfoame maligne. Acești ganglioni limfatici trebuie să fie înlăturați pentru o examinare morfologică.

Micșorarea spontană de scurtă durată a dimensiunilor ganglionilor limfatici afectați nu exclude diagnosticul de limfogranulematoză sau de limfom ne Hodgkinian.

Semnele clinice enumerate nu sunt caracteristice numai pentru limfoamele maligne. Ele pot fi observate în metastazele cancerului în ganglionii limfatici și limfadenita tuberculoasă. Dar ele, fără îndoială, denotă un proces specific. La așa bolnavi este obligatorie investigarea citologică și histologică a ganglionilor limfatici afectați pentru confirmarea definitivă a diagnosticului.

Dacă se depistează semnele enumerate mai sus, caracteristice pentru limfadenopatia specifică, atunci starea somatică complet compensată a bolnavilor, dimensiunile mici ale ganglionilor limfatici și lipsa semnelor generale ale maladiei nu pot servi drept motiv de negare a limfoamelor maligne și de examinare necompletă a bolnavului.

Disponem de toate posibilitățile de diagnosticare la timp a limfoamelor maligne, deoarece aproximativ la 80% din bolnavi primar sunt afectați ganglionii limfatici periferici. Așadar, în majoritatea cazurilor limfoamele maligne pot fi considerate ca tumori cu localizare vizuală, ce permite diagnosticul precoce.

În diagnosticarea limfadenopatiilor, care se dezvoltă la bolnavii de leucemii (leucemii acute, leucemie limfocitară cronică, leucemie granulocitară cronică în stadiul terminal, leucemie monocitară cronică, mielom multiplu, boala Waldenstrom), rolul decisiv aparține rezultatelor examenului sângelui periferic și al măduvei oaselor, care depistează substratul celular al maladiei.

Histiocitoza malignă a fost descrisă ca unitate nosologică de sine stătătoare în anul 1939 de către Scott și Robb Smith. În Clasificarea Internațională Histologică și Citologică a tumorilor țesutului hemopoietic și limfatic a Organizației Mondiale a Sănătății (1976) histiocitoza malignă este considerată ca leucemie acută.

În majoritatea cazurilor de histiocitoză malignă clinic se observă o mărire generalizată a ganglionilor limfatici. Frecvent în proces sunt incluse ficatul și splina, dimensiunile cărora pot fi considerabil mărite. Sunt comunicări despre afectarea pielii și țesuturilor moi. Maladia progresează rapid, evoluează cu febră, pierdere ponderală. În analiza sângelui se depistează anemie, leucopenie și trombocitopenie. Numai în unele cazuri numărul de leucocite este mărit. În hemogramă schimbările nu sunt omogene.

În așa fel, clinic histiocitoza malignă amintește o maladie limfoproliferativă, deoarece limfadenopatia este unul din simptomele de bază. La adresarea primară a bolnavilor este suspectă una din limfoamele maligne. Însă ritmul de dezvoltare a histiocitozei maligne cu o limfadenopatie generalizată într-un termen scurt, semnele generale pronunțate de intoxicare (transpirație, febră, pierdere ponderală) ne permit să punem la îndoială diagnosticul de limfogranulematoză sau limfoame ne Hodgkiniene. Anemia, leucopenia și trombocitopenia de asemenea rar se observă la limfoamele maligne nesupuse tratamentului.

Diagnosticul diferențial definitiv se face la nivel morfologic și se bazează

pe depistarea tabloului histologic caracteristic pentru histiocitoza malignă – infiltrarea țesutului ganglionului limfatic cu celule histiocitare maligne.

Metastazele cancerului în ganglionii limfatici de obicei se asociază cu manifestări clinice de afectare a organului în care s-a dezvoltat cancerul. Rareori afectarea metastatică a ganglionilor limfatici este unicul simptom clinic al maladiei, deși cea mai minuțioasă examinare a bolnavului nu depistează focarul primar al tumorii. Proprietățile fizice ale ganglionilor limfatici afectați de metastaze nu permit de a stabili diagnosticul. Sunt necesare puncția și biopsia ganglionului limfatic.

Limfadenita tuberculoasă în stadiul incipient al maladiei se caracterizează prin afectarea unui ori câtorva ganglioni limfatici într-o zonă anatomică. Diagnosticul definitiv e posibil pe baza examenelor citologic și histologic ale ganglionului limfatic.

Dintre procesele patologice, însoțite de limfadenopatie, face parte și sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann). Sarcoidoza mai frecvent se înregistrează la vârsta de 20–49 de ani, cu preponderență la femei.

La bolnavii cu sarcoidoză pot fi afectate toate organele și sistemele organismului. Primul loc după frecvența afectării îl ocupă ganglionii limfatici. Sunt date despre dezvoltarea limfadenopatiei în 100% din cazuri. Limfadenopatia periferică poate fi observată concomitent cu afectarea ganglionilor limfatici mediastinali sau poate fi unica manifestare a sarcoidozei. Cel mai frecvent se măresc ganglionii limfatici cervicali și supraclaviculari, mai rar – cei ulnari, axilari și inghinali. Limfadenopatia poate fi localizată sau generalizată. Dimensiunile ganglionilor limfatici variază de la 1 până la 3 cm în diametru. Ganglionii limfatici sunt indolori, de o consistență elastică, nu aderă între ei și cu pielea.

Semnele clinice descrise ale sarcoidozei practic nu se deosebesc de simptomele, care se observă la limfoamele maligne sau la tuberculoză.

O anumită importanță în diagnosticul diferențial au schimbările din partea pielii, ochilor, sistemului nervos. Sarcoidozele dermale sunt neomogene și se manifestă prin noduli de diverse dimensiuni, deseori dureroși la palpare. Deosebim sarcoidoză a pielii micronodulară, macronodulară, difuză-infiltrativă, eritematoasă, angiolupoidă și de afectare mixtă. Din partea ochilor se observă iridociclită, uveită. Tabloul sângelui periferic nu suferă modificări specifice. Se observă o neutrofiloză moderată, tendință spre leucopenie, uneori monocitoză, o eozinofilie nepronunțată.

Diagnosticul de sarcoidoză trebuie să fie confirmat prin examenul morfologic al ganglionilor limfatici sau al formațiunilor subcutane. În cazurile de localizare intratoracică se recomandă mediastinotomia pentru a înlătura un ganglion limfatic cu scopul examinării lui histologice.

Ganglioni limfatici măriți pot fi observați în histiocitozele X (granulom eozinofilic, maladia Hand-Christian-Shuller, maladia Letterer-Siwe). Aceste pro-

cese patologice se caracterizează prin proliferarea celulelor histiocitare în oase, piele, ganglionii limfatici, organele interne, măduva oaselor.

Histiocitoza sinusuală benignă a fost descrisă în anul 1969 de Rosai și Dorfman sub denumirea de histiocitoză sinusuală cu limfadenopatie masivă. Această maladie se întâlnește preponderent la copii, îndeosebi până la vârsta de 10 ani. Cel mai tânăr pacient a avut 7 luni. Din 34 de bolnavi descriși de Rosai și Dorfman (1972) histiocitoza sinusuală după vârsta de 20 de ani s-a dezvoltat numai în 3 cazuri.

Cel mai frecvent se măresc ganglionii limfatici cervicali și submandibulari. În cazuri unicele a avut loc afectarea orbitei, amigdalelor, plămânilor, ficatului, nazofaringelui, glandelor salivare, glandei tiroide, pielii. Din datele de laborator au fost observate leucocitoză (până la  $32,0 \cdot 10^9/l$ ) cu neutrofiloză, hipergamaglobulinemie, dar nu la toți bolnavii. Rareori în punctatul măduvei oaselor este mărit procentul de histiocite.

Maladia parcurge benign și se vindecă în intervalele de la 6 luni până la câțiva ani.

Diagnosticul se stabilește pe baza examenului histologic al ganglionilor limfatici, care relevă proliferarea pronunțată a histiocitelor mature fără semne de malignizare.

Limfadenopatia la bolnavii de tezaurosisme (boala Gaucher, Niemann-Pick) se asociază cu afectarea splinei, oaselor, măduvei oaselor. Diagnosticul se confirmă prin depistarea celulelor specifice în ganglionii limfatici sau în măduva oaselor.

O formă originală de limfadenopatie prezintă limfomul anghiofolicular descris pentru prima dată de Castleman în anul 1954. Maladia este diagnosticată în toate grupele de vârstă. Această patologie poate să se dezvolte în diferite regiuni ale organismului. Este descrisă afectarea ganglionilor limfatici cervicali, mezenteriali, retroperitoneali. Sunt comunicări și despre dezvoltarea extranodală a maladii în țesuturile moi cervicale, mușchii scheletului, glanda mamară. Însă cel mai frecvent sunt afectați ganglionii limfatici mediastinali și ai hilului pulmonar.

Ganglionii limfatici se măresc încet. Sunt cazuri bine documentate, urmărite timp de mulți ani (de la 9 până la 20 de ani) fără schimbări esențiale ale dimensiunilor formațiunii tumorale.

În anul 1972 Keller cu coaut. au descris două variante histologice ale acestei maladii: varianta hialinovasculară și plasmaticocelulară. Varianta hialinovasculară, care constituie circa 90% din cazurile de limfom anghiofolicular, se caracterizează prin limfadenopatie localizată, care de obicei nu este însoțită de simptome de intoxicare. În tipul plasmaticocelular se observă afectarea câtorva grupe de ganglioni limfatici. Poate avea loc febră, pierdere ponderală, transpirație. Această variantă, într-o măsură mai mare decât varianta hialinovasculară, amintește unul din limfoamele maligne.

Însă progresarea lentă (timp de mulți ani), evoluția asimptomatică, tabloul histologic tipic (*fig. 28 a, b, c. de pe planșă*) permite de a deosebi această patologie de alte limfadenopatii inclusiv și de limfoamele maligne.

În a. 1974 Frizzera cu coaut. au descris limfadenopatia angio-imunoblastică, care în perioada desfășurată amintește foarte mult tabloul clinic al limfogra-nulematozei (febră până la 38–39°C, limfadenopatie generalizată, în 70–80% din cazuri hepatosplenomegalie, erupții cutanate cu prurit).

Rolul hotărâtor în stabilirea diagnosticului aparține examenului histologic, care depistează lipsa structurii normale a ganglionului limfatic, infiltrarea lui cu celule imunoblastice, plasmocitare, limfocite, histiocite, proliferare vasculară pronunțată.

Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici prezintă cea mai frecventă formă de limfadenopatii benigne. Ele pot avea un caracter de reacție regională a ganglionilor limfatici în caz de existență a unui focar de infecție în regiunea pielii, țesutului subcutanat, tunicilor mucoase, amigdalelor, dinților. În cazurile de limfadenopatie localizată poate fi observat locul de pătrundere a agentului infecțios, de obicei în zona drenată de ganglionii limfatici măriți, dar această "poartă" de infecție poate dispărea la momentul controlului medical.

Deseori hiperplazia reactivă a ganglionilor limfatici se întâlnește în infecțiile virale respiratorii acute.

Spre deosebire de limfoamele maligne și alte limfadenopatii specifice în caz de hiperplazie reactivă pot să se mărească în același timp și rapid toate grupele de ganglioni limfatici periferici sau câteva regiuni de ganglioni limfatici. Zona de afectare predominantă lipsește. Dimensiunile ganglionilor limfatici variază de la 1 până la 3 cm în diametru. Pe parcurs dimensiunile ganglionilor limfatici se micșorează sau timp îndelungat (până la un an) rămân stabile.

Limfadenopatia în mononucleoza infecțioasă este asociată cu schimbări caracteristice în analiza sângelui – prezența în hemogramă a limfocitelor cu citoplasmă abundentă bazofilă (până la 60–70%) caracteristice pentru această maladie. Puncția și biopsia ganglionilor limfatici la acești pacienți creează dificultăți mari în interpretarea datelor morfologice. Modificările histologice sunt foarte variabile începând cu hiperplazia foliculară în perioada inițială a bolii până la pierderea completă a arhitecturii ganglionului limfatic ca rezultat al răspândirii procesului în zonele interfoliculare. Proliferarea în zonele interfoliculare se caracterizează printr-un număr divers de celule imunoblastice, limfocite, celule plasmatică și limfocite plasmocitoide. Sinusurile de asemenea pot fi infiltrate cu aceleași elemente celulare. Aceste schimbări uneori cu greu pot fi deosebite de schimbările care se observă în alte procese maligne și benigne (limfoame ne-hodgkiniene, varianta cu predominarea limfocitelor a maladii Hodgkin, boala Waldenstrom, toxoplasmoza, sifilisul, limfadenopatia medicamentoasă).

Boala ghearelor de pisică (felinoza) este provocată de hlamidii, care ocupă un loc intermediar între rickettsii și viruși. Agentul infecțios, conținut în saliva pisicii, pătrunde prin pielea traumatată prin mușcături, zgârieturi. În funcție de localizarea porților infecției pot fi afectate diferite grupe de ganglioni limfatici. Mai frecvent sunt afectați ganglionii limfatici axilari și inghinali, deoarece mai des sunt zgâriate mâinile și picioarele, pe care se observă locul zgâriat în formă de papulă cu puroi. Limfadenopatia se menține și după dispariția focarului de pătrundere a agentului infecțios în organism. Suferă de această limfadenopatie copiii și persoanele tinere. Limfadenopatia poate fi și generalizată, uneori este însoțită de o febră îndelungată. Ganglionii limfatici sunt doli, de consistență moale.

Diagnosticul definitiv se stabilește prin examenul histologic al ganglionilor limfatici pe baza schimbărilor morfologice caracteristice pentru această maladie.

Limfadenopatia se întâlnește și la pacienții, care suferă de HIV/SIDA. O limfadenopatie de origine neclară necesită și o examinare serologică specială pentru a depista această patologie.

În cazurile de infecții bacteriene (scarlatina, difteria, sepsisul, sifilisul, bruceloza, tularemia, pesta, antraxul) în prim-plan se evidențiază simptomele clinice ale maladii infecțioase de bază. Limfadenopatia mai frecvent se manifestă în formă de micropoliadenie generalizată și nu servește drept cauză principală de adresare a bolnavului la medic.

Tot în așa fel poate fi caracterizată și limfadenopatia la bolnavii cu toxoplasmoză, colagenoză.

În maladiile dermatologice, care evoluează cu schimbări exematice ale pielii, se pot mări ganglionii limfatici regionali, ale căror dimensiuni variază de la 1 până la 2-2,5 cm fără o tendință stabilă de a se mări.

Rar se întâlnește limfadenopatia postvaccinală – mărirea ganglionilor limfatici regionali față de locul vaccinării. Limfadenopatia postvaccinală mai frecvent se dezvoltă după BCG. Mărirea ganglionilor limfatici este rezultatul afectării lor de bacilul slăbit al tuberculozei și se numește “becejid”.

Provoacă o limfadenopatie și unele medicamente, mai frecvent cele anti-convulsive (Dilantin, Mesantoin). În aceste cazuri pot fi prezente și unele simptome de alergie. Limfadenopatia regresează după suspendarea medicamentului. Tabloul histologic al limfadenopatiilor cauzate de medicamente se caracterizează prin lipsa arhitecturii normale a ganglionilor limfatici, prin proliferarea difuză a celulelor plasmatică, imunoblastice, ce simulează un limfom malign ori limfadenopatia angioimunoblastică. Antibioticele și sulfamidele la unii pacienți pot provoca asemenea limfadenopatie.

După administrarea intramusculară în regiunea fesieră a soluțiilor uleioase (vitamina E ș.a.), ultimele pătrund în anumită cantitate în ganglionii limfatici in-

ghinali și se rețin în ei, provocând o hiperplazie a țesutului limfatic cu depunerea sărurilor de calciu. Dimensiunile ganglionilor se măresc până la 2–3 cm și timp îndelungat nu se micșorează. Acest proces patologic se numește oleogranulom.

Foarte rar cauza măririi ganglionilor limfatici este substituirea țesutului ganglionului cu grăsime. Diagnosticul se confirmă numai prin biopsia ganglionului limfatic.

Ganglionii limfatici pot fi incluși în proces și la bolnavii cu amiloidoză. Foarte rar limfadenopatia amiloidă se evidențiază ca simptomul principal al amiloidozei. Ganglionii limfatici se măresc în urma acumulării maselor amiloide, care substituie țesutul limfatic normal.

Trebuie de menționat, că clarificarea definitivă a genezei limfadenopatiei poate fi efectuată numai la nivel celular prin examinarea punctatului sau prin biopsia ganglionului limfatic afectat. De aceea atitudinea față de bolnavul cu limfadenopatie trebuie să fie la fel ca și față de un bolnav cu tumoare, deoarece ganglionul limfatic mărit amintește o tumoare și într-un procent de cazuri este afectat de un proces malign. Prin urmare, bolnavii cu limfadenopatii trebuie să fie sub supravegherea medicului până la stabilirea diagnosticului precis. Examinarea lor trebuie să includă puncția, iar în caz de necesitate și biopsia ganglionului limfatic.

Nu se permite în nici un caz aplicarea oricărui tratament (antiinflamator, inclusiv fizioterapie, antituberculos etc.) numai pe baza datelor clinice fără examenul morfologic al ganglionilor limfatici afectați.

### **Etapale de diagnosticare a limfadenopatiilor**

În stabilirea corectă a formei de limfadenopatie importanță deosebită are respectarea anumitor etape de diagnosticare.

La adresarea bolnavului cu ocazia măririi ganglionilor limfatici în primul rând e necesar să se afirme că formațiunea tumorală care se palpează este un ganglion limfatic afectat.

Trebuie de menționat că există un șir de maladii, care se manifestă prin formațiuni asemănătoare cu o limfadenopatie. Cel mai frecvent astfel de formațiuni tumorale se dezvoltă în regiunea cervicală. Printre ele putem numi tumorile mixte ale glandelor salivare (parotide, submandibulare), care cresc încet, dar pot atinge dimensiuni mari. Simulează o limfadenopatie și unele anomalii și procese patologice ale glandei tiroide. Sunt descrise cazuri de glandă tiroidă suplimentară (aberantă) solitară sau multiplă, de localizare atipică a glandei tiroide în regiunea cervicală, adenom al acestei glande separat de ea (nu metastaze în ganglioni limfatici), care amintesc ganglionii limfatici afectați. Chisturile dermoide și branhiogene, care de obicei sunt solitare, pot fi confundate cu procese patologice ale ganglionilor limfatici cervicali.

Hemodectomul – tumoare, care se dezvoltă din glandele carotide situate în ambele părți ale regiunii cervicale în locul de ramificare a arterei carotis în artera carotis externă și internă, de asemenea necesită diagnostic diferențial cu limfadenopatie. Tumorile acestor glande cresc foarte încet și nu au dimensiuni mari. Însă uneori ele evoluează rapid, ating dimensiuni mari (6X7 cm) și comprimă artera carotis, trunchiul nervilor, provocând manifestări clinice respective.

Simulează afectarea ganglionilor limfatici și neurinomul de diferite dimensiuni, care de obicei parcurge asimptomatic.

Poate imita o limfadenopatie și lipomul, care se localizează nu numai în regiunea cervicală, dar și în cea axilară sau inghinală. În regiunea inghinală drept ganglion limfatic patologic pot fi considerate testiculul ectopic și hernia inghinală în stadiul incipient.

Despre toate aceste procese patologice trebuie de ținut cont în efectuarea diagnosticului diferențial al limfadenopatiilor. Rolul decisiv în aprecierea originii formațiunilor tumorale descrise aparține examenului citologic. Totodată trebuie de menționat, că pe baza puncției nu întotdeauna se poate determina histogeneza tumorii, deoarece deseori elementele celulare nu se absorb. În așa cazuri se consideră obligatoric înlăturarea tumorii cu examenul histologic, ce permite de a concretiza definitiv caracterul formațiunii patologice.

Așa se procedează atunci când este mărit un singur ganglion limfatic care necesită diagnosticul diferențial cu o tumoare solitară. Dar cel mai frecvent în practică se întâlnesc limfadenopatii cu mărirea multiplă a ganglionilor limfatici, când este ușor de determinat că formațiunile care se palpează prezintă ganglioni limfatici afectați. Totodată apare problema diagnosticului diferențial cu diferite forme de limfadenopatii.

În diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor la prima etapă e necesar de a concretiza dacă patologia ganglionilor limfatici este specifică pentru o unitate nosologică sau limfadenopatia are un caracter secundar.

După cum urmează din clasificarea limfadenopatiilor procesele specifice ale patologiei ganglionilor limfatici includ toate afecțiunile lor maligne (limfoamele maligne, leucemiile, metastazele cancerului în ganglionii limfatici) și un șir de procese benigne (limfadenita tuberculoasă, sarcoidoza, histiocitozele, limfomul angiofolicular Castleman, histiocitoza sinusuală) pentru care la o etapă anumită de dezvoltare a maladiei mărirea ganglionilor limfatici poate fi unicul semn clinic al maladiei.

În toate aceste cazuri poate fi observată mărirea unui ganglion limfatic sau a câtorva grupe de ganglioni limfatici. Importantă este includerea consecutivă a ganglionilor limfatici în procesul patologic în regiunea de afecțiune primară și includerea consecutivă a altor zone anatomice ale ganglionilor limfatici. Dimensiunile ganglionilor limfatici au tendința de creștere permanentă. Aceste aspecte de dezvoltare a bolii se clasifică la interogarea pacientului.



Din grupa limfadenopatiilor specifice enumerate este ușor de exclus afectarea ganglionilor limfatici în cazurile de leucemie pe baza analizei sângelui periferic care depistază modificări caracteristice pentru forma respectivă de leucemie. De aceea fiecărui bolnav cu limfadenopatie trebuie să i se efectueze examenul sângelui.

În toate celelalte cazuri de patologie specifică a ganglionilor limfatici diagnosticul diferențial definitiv se efectuează pe baza examenului citologic și histologic al ganglionilor limfatici afectați.

În procesele patologice secundare ale ganglionilor limfatici (vezi *clasificarea*) limfadenopatia rar se evidențiază ca o manifestare clinică de sine stătătoare a maladiei și ca regulă nu este un simptom de bază. Cele menționate se reflectă la limfadenopatiile în infecțiile bacteriene, colagenoze, maladiile dermei, infecțiile respiratorii acute virale, în cazurile de focare infecțioase față de care ganglionii limfatici sunt regionali (tonsilită, stomatită, furuncul, abces etc.).

La acești bolnavi pot să se mărească concomitent toate grupele de ganglioni limfatici sau câteva din ele. Zona dominantă de afecțiune tumorală primară nu se evidențiază. Dimensiunile ganglionilor limfatici variază de la 1 până la 3 cm în diametru. În dinamică dimensiunile ganglionilor limfatici se micșorează sau mult timp rămân stabile fără tendință de a se mări.

Mononucleoza infecțioasă și limfocitoza Carl Smith sunt diagnosticate veridic pe baza analizei sângelui.

În diagnosticul limfadenopatiei postvaccinale și oleogranulomului o importanță deosebită are anamnestical – vaccinarea precedentă sau folosirea medicamentelor uleioase.

Astfel, pe baza anamnesticalului cu precizarea modalității de dezvoltare a procesului patologic, datelor examenului obiectiv și analizei sângelui se poate determina grupa de limfadenopatii, conform căreia se elaborează tactica de examinare pentru concretizarea definitivă a formei de limfadenopatie.

Stabilirea genezei limfadenopatiilor specifice, cu excepția celor cauzate de leucemie, se realizează numai la nivel celular, prin studierea punctatului sau biopsiei ganglionului limfatic afectat.

Prin urmare, examinarea bolnavului cu limfadenopatie în afară de analiza sângelui trebuie să includă punctia, iar în caz de necesitate și biopsia ganglionului limfatic.

Dacă apar anumite suspiciuni în diagnosticul unei limfadenopatii nespecifice, de asemenea e necesar examenul morfologic al ganglionilor limfatici afectați.

Până când nu va fi clarificată originea limfadenopatiei bolnavul totuși trebuie urmărit și abia după normalizarea dimensiunilor ganglionilor el poate fi scos de la evidență.

## Cerințele diagnosticului morfologic

O condiție importantă în diagnosticarea cu succes a patologiei ganglionilor limfatici constă în efectuarea tehnică corectă a puncției și biopsiei pentru a obține material informativ pentru examinare. De regulă, pentru examenul morfologic se alege ganglionul cu durata cea mai mare, deoarece ganglionii limfatici cu termen mic de afectare pot să nu aibă structura morfologică tipică maladiei.

În cazurile de mărire a ganglionilor limfatici periferici din toate grupele sau din câteva regiuni se recomandă de a face puncție sau de a înlătura la biopsie ganglioni limfatici cervicali, supraclaviculari și axilari, deoarece în cei submandibulari și inghinali deseori se dezvoltă și schimbări nespecifice determinate de acțiunea infecției secundare. Acești ganglioni limfatici pot fi supuși examenului morfologic atunci când are loc afectarea lor izolată.

La efectuarea biopsiei chirurgul trebuie să țină cont de faptul că țesutul limfatic este fragil și ușor se traumează. Multe dificultăți în stabilirea diagnosticului provoacă artefactele ca urmare a traumării ganglionului limfatic în timpul înlăturării chirurgicale. După cum ne demonstrează experiența acumulată, chirurgul, dacă nu este prevenit, înlătură ganglionul limfatic mai ușor operabil deseori de dimensiuni mici, puțin caracteristic pentru o maladie. Este foarte important ca ganglionul limfatic să fie înlăturat împreună cu capsula și cu țesutul adipos perinodal.

Nu se permite de a lua doar o bucățică din ganglionul limfatic, fiindcă în acest caz este imposibil de a studia corelațiile structurilor histologice ale ganglionului. Așadar, chirurgul trebuie să înlătore complet ganglionul limfatic cu durata cea mai mare, deci împreună cu capsula intactă și cu țesutul adipos care îl înconjoară.

Pentru ușurarea diagnosticării și determinarea mai corectă a variantei morfologice a maladiei este rațional de a efectua biopsia din câțiva ganglioni limfatici situați unul lângă altul.

Interpretarea preparatelor citologice și histologice pregătite din ganglionii limfatici prezintă mari dificultăți mai cu seamă în stadiile incipiente ale proceselor patologice.

De obicei, experiență în diagnosticul morfologic al limfadenopatiilor poate fi acumulată în centrele specializate în acest domeniu.

Centralizarea serviciului de diagnosticare a limfadenopatiilor va contribui la creșterea nivelului de examinare, la reducerea greșelilor de diagnosticare și, în cele din urmă, la depistarea precoce a proceselor patologice însoțite de limfadenopatie.

## DIAGNOSTICUL SPLENOMEGALIILOR

Prin splenomegalie patologică subînțelegem mărirea splinei de așa dimensiuni încât ea devine palpabilă la rebordul costal. Gradul de splenomegalie variază în limite mari. Splina poate fi determinată la rebordul costal, la nivelul liniei ombilicale, iar uneori ea ocupă toată partea stângă a cavității abdominale.

De menționat că splina este situată în hipocondrul stâng în proiecția dintre coastele IX și XI cu axul mare de-a lungul coastei X. Masa splinei la persoanele sănătoase constituie aproximativ 150 g. În stare normală splina nu se palpează, cu excepție de 14% la nou-născuți și 17% la copiii în vârstă până la 10 ani. Dacă la adulți splina se palpează la rebordul costal, înseamnă că ea depășește dimensiunile normale de 2-3 ori. Majorarea splinei de așa grad denotă despre afecțiunea ei patologică. Palparea splinei în adâncul hipocondrului nu poate fi un argument convingător despre o patologie a splinei îndeosebi la copii. În aceste cazuri se recomandă supravegherea bolnavilor în dinamică. Cu atât mai mult nu se poate trage concluzie despre o splenomegalie patologică atunci când splina mărită este depistată numai la examenul ultrasonografic fără a fi palpabilă. În așa situații bolnavul la fel trebuie examinat fizic și ultrasonografic în dinamică.

Splenomegalia în practica medicilor interniști se întâlnește frecvent, deoarece splina este un organ care reacționează prin hiperplazia limfoidă cu mărirea dimensiunilor sale în diverse procese patologice.

Splenomegalia poate fi o manifestare a patologiei primare a splinei sau un simptom al altor maladii. Determinarea originii splenomegaliei are importanță în elaborarea tacticii corecte de tratament.

Deseori stabilirea cauzei splenomegaliei prezintă dificultăți și necesită folosirea unui șir de metode de investigație. Dacă metodele de examinare nu se folosesc consecutiv bolnavul va fi supus unui șir de investigații fără necesitate, cu comiterea erorilor în diagnostic, ceea ce poate avea ca urmare efectuarea nejustificată a splenectomiei cu consecințe negative pentru organism. Pentru a selecta metodele informative de diagnostic este necesar de a cunoaște maladiile însoțite de splenomegalie.

De menționat că în unele cazuri apar dificultăți și în aprecierea originii splinei a formațiunii tumorale cu sediul în hipocondrul stâng. Din aceste considerente medicul la examinarea pacienților cu suspiciune la splenomegalie trebuie mai întâi să fie convins de prezența ei și apoi să efectueze diagnosticul diferențial pentru a determina natura maladiiei.

## Diagnosticul diferențial al splenomegaliilor cu formațiuni tumorale cu sediul în hipocondrul stâng

La prima etapă este necesar de a dovedi că formațiunea tumorală depistată în hipocondrul stâng este o splenomegalie. În acest aspect se efectuează diagnosticul diferențial cu alte formațiuni, care se dezvoltă în hipocondrul stâng și simulează o splenomegalie. Este vorba de hidronefroză, polichistoză și tumori renale, feocromocitom, cancer al unghiului lienal al colonului, chist ori cancer al cozii pancreasului, conglomerat de ganglioni limfatici retroperitoneali, tumori din țesuturile moi retroperitoneale (fibrom, fibrosarcom, miosarcom).

Tabloul clinic al splenomegaliei este nespecific. Dacă dimensiunile splinei nu sunt voluminoase, bolnavul este asimptomatic și splenomegalia se depistază ocazional în timpul examenului medical în legătură cu alte maladii. Uneori singuri pacienții își palpează splina mărită. Ei observă o formațiune tumorală în partea stângă a abdomenului, ce se întâmplă de obicei atunci când splina se mărește lent, fără extinderea rapidă a capsulei, datorită cărui fapt nu apar dureri sau senzații neplăcute. În alte cazuri bolnavii acuză o senzație de greutate, disconfort sau dureri în hipocondrul stâng și se adresează la medic.

La examenul obiectiv al pacientului se atrage atenția asupra caracterului suprafeței formațiunii, mobilității ei în timpul actului de respirație, prezenței incizurii lienale. Suprafața splinei afectate de obicei este netedă. Rareori la bolnavii cu limfoame maligne splina mărită are o suprafață noduroasă. În timpul inspirației splina se deplasează în jos.

Determinarea incizurii lienale de asemenea denotă că formațiunea din hipocondrul stâng este splina. În cazurile de splenomegalie masivă sau perisplenită nu totdeauna se palpează incizura lienală și splina nu se deplasează în funcție de actul de respirație, ceea ce face dificilă confirmarea originii splenice a formațiunii palpate.

În analiza obligatorie a sângelui în caz de suspiciune la splenomegalie pot fi depistate schimbări caracteristice pentru o maladie a sistemului hemopoietic, care evoluează cu afectarea splinei. Deseori se observă pancitopenie ca rezultat al hypersplenismului. Prezența concomitentă a hepatomegaliei și limfadenopatiei indirect la fel confirmă că formațiunea din hipocondrul stâng este splina mărită.

Formațiunile tumorale enumerate mai sus, care pot simula o splenomegalie, nu se deplasează în funcție de actul de respirație, ele de obicei sunt imobile, lipsite de incizura lienală. Analiza generală a sângelui este în limite normale sau cu modificări nespecifice ce nu se includ în schimbările caracteristice pentru unele maladii cu afectarea splinei.

În majoritatea cazurilor aceste date clinico-hematologice sunt suficiente pentru a diferenția o splenomegalie de formațiunile tumorale cu localizare în hipocondrul stâng.

Dacă semnele clinice descrise și rezultatul analizei sângelui nu stabilesc cu precizie diagnosticul diferențial al splenomegaliei cu altă formațiune tumorală, atunci se recurge la irigoscopie, ultrasonografie, urografie cu retroperitoneu, scintigrafie cu tehneta ( $^{99}\text{Tc}$ ), crom radioactiv ( $^{51}\text{Cr}$ ).

La pacienții cu splenomegalie la irigoscopie unghiul lienal al colonului se deplasează în jos și medial împreună cu polul inferior al splinei, în timp ce în cazurile altor formațiuni tumorale unghiul lienal al colonului este situat deasupra formațiunii și se află la locul său obișnuit. Prin această metodă simplă și accesibilă pentru majoritatea instituțiilor medicale se exclude în același timp și cancerul colonului. Urografia cu retroperitoneu depistează patologii renale. Destul de informativă este scintigrafia cu eritrocite prelucrate termic și marcate cu crom radioactiv ( $^{51}\text{Cr}$ ), care se distruge preponderent în splină cu acumularea în ea a izotopului. În alte formațiuni tumorale radiofarmpreparatul nu se acumulează. Această metodă nu numai confirmă splenomegalia, dar indică și dimensiunile ei.

Experiența noastră demonstrează că examenul ultrasonografic este destul de informativ, iar în unele cazuri nu permite de a diferenția formațiunile tumorale localizate în hipocondrul stâng.

Dacă prin metodele enumerate nu s-a obținut informație suficientă pentru a deosebi splenomegalia de tumorile din această zonă, atunci e necesar de a efectua laparoscopie sau și laparotomie, care permit de a stabili definitiv originea tumorii.

În diagnosticul diferențial al splenomegaliei trebuie de ținut cont de unele date, care nefiind luate în considerare pot cauza erori de diagnostic. Rareori splina este mobilă și se palpează la rebordul costal fără majorarea dimensiunilor ei. Splina mobilă este rezultatul insuficienței sistemului de ligamente și se întâlnește mai frecvent la femei în legătură cu graviditatea. După naștere sau după o pierdere ponderală pronunțată splina deplasată creează impresie de splenomegalie. Ptoza splinei în aceste situații este un caz particular al ptozei generale.

Poziția splinei se schimbă și din alte cauze. În cazurile de ectopie și distopie ea poate fi în spațiul retroperitoneal. În caz de situare gastrodiafragmală splina se găsește între fundul stomacului și diafragm. Examenul radiologic al acestor persoane relevă o distanță mare între stomac și diafragm. În situs viscerus inversus splina se află în partea dreaptă a abdomenului.

Despre aceste anomalii de localizare a splinei trebuie să se țină cont, deoarece mărirea splinei situate în zone anatomice neobișnuite creează dificultăți de diagnostic. Deseori în așa cazuri diagnosticul se confirmă numai prin laparotomie.

E necesar de avut în vedere și existența splinei duble. Splina suplimentară se înregistrează conform datelor clinicii Mayo la 25% din bolnavii supuși splenectomiei, iar conform publicațiilor altor autori – în 10% din cazuri. Splina suplimentară ca regulă este rezultatul dereglării de organogeneză și poate fi situată

în diverse regiuni ale abdomenului, dar cel mai frecvent ea este depistată în hilul splinei, în omentum și în spațiul Douglas. Uneori ea este unită cu splina principală printr-un tendon. Splina suplimentară la fel ca și anomaliile de localizare a splinei prezintă dificultăți de diagnostic la etapa de determinare a originii tumorii depistate cu suspiciune la splenomegalie.

Rolul decisiv în diagnosticarea splinei suplimentare aparține laparotomiei. Așadar, la etapa de confirmare a splenomegaliei pot fi dificultăți serioase de diagnostic. Pentru prevenirea erorilor de diagnostic este necesară o investigație clinico-instrumentală complexă cu efectuarea în unele cazuri a laparoscopiei sau chiar și a laparotomiei.

### **Determinarea originii splenomegaliei**

După confirmarea originii splenice a formațiunii tumorale din hipocondrul stâng se realizează a doua etapă de diagnostic, care prevede determinarea naturii splenomegaliei. Pentru a stabili cauza măririi splinei este necesar de a cunoaște procesele patologice însoțite de splenomegalie.

În scopul sistematizării maladiilor care evoluează cu splenomegalie au fost elaborate diverse clasificări ale splenomegaliilor. De menționat că clasificările anterioare ale splenomegaliilor nu reflectă schimbări esențiale în concepțiile moderne despre unele maladii, în particular despre maladiile sistemului hemopoetic cu modificări terminologice ale multor unități nosologice.

Pe baza experienței noastre propunem o clasificare de lucru a splenomegaliilor, luând în considerare realizările obținute în ultimii ani, ce contribuie la identificarea mai logică a patologiei splinei.

### **Clasificarea splenomegaliilor**

#### ***I. Splenomegalii primare (izolate)***

##### ***A. Splenomegalii de origine tumorală:***

1. Tumori benigne (hemangiomul, limfangiomul, hamartomul).
2. Tumori maligne (angiosarcomul, fibrosarcomul, maladia Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, plasmocitomul, histiocitoza malignă).

***B. Splenomegalii de origine netumorală (chist, abces, echinococoză, ruptura splinei cu hematom subcapsular, amiloidoza primară).***

#### ***II. Splenomegalii secundare***

##### ***A. De origine infecțioasă:***

1. Infecții bacteriene (endocardita bacteriană subacută, tuberculoza splinei sau tuberculoza cu diseminare hematogenă, tularemia, bruceloza, febra tifoidă, sifilisul congenital).

2. Infecții virale (mononucleoza infecțioasă, limfocitoza acută benignă Carl Smith, hepatitele virale, citomegalia).

3. Hlamidiile (boala ghearelor de pisică sau felinoza).

4. Maladiile protozoice (malaria, toxoplasmoza, amibiaza).

5. Micozele.

*B. Hemopatiile:*

2. Hemopatiile benigne (anemiile hemolitice, anemia fierodeficitară, anemia B<sub>12</sub>-deficitară, neutropenia splenogenă Wiseman-Doan, anemia Fanconi, eritroblastopenia congenitală, trombocitopenia autoimună, histiocitozele X).

3. Hemopatiile maligne (leucemia acută, mieloleucoza cronică, leucoza monocitară cronică, mielofibroza idiopatică, eritremia, maladia Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, mielomul multiplu, histiocitoza malignă, limfadenopatia angioimunoblastică).

*C. Splenomegaliile determinate de dereglări ale circulației sângelui în sistemul venei portale (circulatorii).*

1. Dereglarea circulației sângelui cu caracter de stază.

2. Hipertensiunea portală:

– bloc subhepatic (tromboza și stenoza venei lienale, tromboza și stenoza venei portale);

– bloc intrahepatic (cirozele hepatice);

– bloc suprahepatic (sindromul Budd-Chiari, boala venoocluzivă).

*D. Splenomegaliile metabolice:*

1. Tezaurismozele (maladia Gaucher, maladia Niemann-Pick).

2. Amiloidoza.

*E. Splenomegaliile în procesele imunoalergice (lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, sindromul Felty, sarcoidoza Begnier-Boeck-Schaumann).*

Este necesar de a deosebi sensul splenomegaliei de hipersplenism. Noțiunea de hipersplenism include: mărirea splinei (splenomegalie), citopenie în sângele periferic, măduva oaselor bogată în celule și dispariția citopeniei după splenectomie.

Din clasificarea prezentată deducem că splenomegaliile pot fi primare (izolate), cu dezvoltarea procesului patologic inițial în splină, și secundare, când splina se mărește fiind un simptom al altor maladii. De aceea, depistând o splenomegalie, în primul rând e necesar de a determina dacă este o afectare primară sau secundară a splinei. Absența limfadenopatiei și schimbărilor din partea organelor interne, analiza normală a sângelui permit de a trage concluzia despre o splenomegalie de sine stătătoare. Determinarea originii splenomegaliei în aceste cazuri prezintă mari dificultăți, deoarece afectarea splinei, spre deosebire de alte

organe, nu este însoțită de manifestări clinice și funcționale specifice.

Izolată în splină se dezvoltă tumori benigne (hemangiom, limfangiom, hamartom, fibrom) ori maligne (maladia Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, histiocitoză malignă, plasmacitom, angiosarcom, fibrosarcom). Unicul simptom care se depistează în aceste cazuri la examenul obiectiv este splenomegalia. La pacienții cu tumori maligne splina crește mai repede, cauzând dureri în hipocondrul stâng. Tot la acești bolnavi splenomegalia poate fi însoțită de semne de intoxicare generală (febră, pierdere ponderală, slăbiciune pronunțată și transpirație abundentă). Din tumorile maligne cu apariția focarului primar în splină cele mai frecvente sunt limfoamele non-Hodgkin, care deseori într-un timp comparativ scurt includ în proces și măduva oaselor fără modificări în sângele periferic. Puncția sternală și trepanobiopsia pot depista focare de celule limfoide specifice în măduva oaselor, confirmând astfel originea splenomegaliei. La trepanobiopsie poate fi depistat și tabloul histologic caracteristic pentru mielofibroza idiopatică la etapa când această maladie se manifestă numai prin splenomegalie fără schimbări în analiza sângelui.

Aceste două investigații sunt obligatorii la examinarea pacienților cu splenomegalii izolate. Dacă măduva oaselor este intactă unica metodă de stabilire a diagnosticului este laparotomia cu splenectomie. Examenul histologic al splinei înlăturate confirmă diagnosticul definitiv. Splenectomia permite nu numai de a stabili diagnosticul, dar este și o etapă importantă de tratament al limfoamelor non-Hodgkin și celorlalte tumori maligne sau benigne cu afectarea primară a splinei. Laparotomia cu splenectomie poate fi precedată de laparoscopie la care pot fi observate focare patologice (tumoraie) situate în splină subcapsular, ceea ce face și mai justificată intervenția chirurgicală cu scop de splenectomie.

Afecțiunile netumorale ale splinei (chist ne parazitar, abces, echinococoză, hematom subcapsular ca rezultat al rupturii splinei) se întâlnesc rar și sunt diagnosticate mai ușor. Abcesele și chisturile splinei se pot forma după traumatisme, în urma supurației hematoamelor intrasplenice. Mai frecvent se întâlnesc chisturile hidatice, care pot fi asimptomatice sau se manifestă prin dureri surde în hipocondrul stâng și prin creșterea splinei. Informativă este reacția Cassoni. Chisturile parazitare și ne parazitare, abcesul splinei pot fi depistate cu ajutorul examenului ultrasonor. Abcesul este însoțit de obicei de febră și leucocitoză.

Ruptura splinei este diagnosticată pe baza manifestărilor clinice ale unei maladii chirurgicale acute. Simptomele corespund tabloului clinic al hemoragiei interne cu dezvoltarea stării de șoc. Caracteristice sunt durerile cu iradiere în umărul stâng. Bolnavii notează traumatism în antecedente. Pot fi și rupturi spontane ale splinei schimbată patologic. Trebuie reținut faptul că rupturile splinei rareori se manifestă peste câteva zile după traumatism, din cauza că în timpul lui poate avea loc numai ruptura parenchimului, capsula mai rezistentă rămânând



întreagă. Apoi se formează un hematom subcapsular, care distinde capsula treptat până la ruperea ei.

Amiloidoza izolată a splinei se întâlnește foarte rar și nu are o simptomatică specifică. Ea este diagnosticată ocazional după splenectomie.

Puncția splinei deseori este neinformativă și în același timp prezintă pericol de hemoragie și ruptură a splinei, din care cauză aproape că nu se aplică în practică.

Așadar, în cazurile de splenomegalie izolată neidentificată este rațională splenectomia, care permite nu numai stabilirea diagnosticului definitiv cu confirmarea morfologică, dar și o etapă de tratament al afecțiunii tumorale a splinei.

Diagnosticul diferențial al splenomegaliilor secundare prezintă mai puține dificultăți, deoarece mărirea splinei se asociază cu semnele clinice ale maladiei principale.

În infecțiile bacteriene dimensiunile splinei nu sunt mari, ea mai frecvent se palpează la rebordul costal, având o consistență moale, elastică. Splenomegalia în aceste cazuri este rezultatul hiperplaziei limfoide a splinei ca reacție la agentul infecțios.

Splenomegalie moderată se depistează la 30–50% din pacienții cu endocardită bacteriană subacută. Mărirea splinei este asociată cu febră, uneori cu frisoane, transpirații nocturne. Se observă semne de vascularită cu hemoragii cutanate. Poate fi microhematurie ca urmare a afectării rinichilor (nefrită în focar). Vegetațiile microbiene de pe valve embolizează și cauzează diverse dereglări vasculare în funcție de zona emboliei.

În analiza sângelui se poate depista anemie, VSH accelerată, leucocitoză moderată cu deviere în stânga. Uneori apar semne de hipersplenism (leucopenie, trombocitopenie).

La interogarea pacienților trebuie să se țină cont că endocardita bacteriană subacută se dezvoltă mai ușor la pacienții cu vicii cardiace congenitale sau dobândite. Microorganismul pătrunde în circulație după proceduri dentare, diverse investigații chirurgicale. Însă nu în toate cazurile se evidențiază poarta de intrare a agentului infecțios. Importantă pentru diagnostic este apariția suflurilor cardiace în funcție de valvele afectate și schimbarea caracterului suflurilor existente până la dezvoltarea endocarditei.

Diagnosticul se confirmă prin hemocultură cu depistarea streptococului, stafilococului, bacteriilor gramnegative, fungilor. La stabilirea diagnosticului contribuie și ecocardiografia repetată, care relevă vegetații pe valvele cardiace.

Bruceleza afectează inițial ganglionii limfatici și organele ce conțin celule ale sistemului reticulohistiocitar (splina, ficatul). Ulterior apar schimbări în diverse organe și sisteme. Splenomegalia la acești bolnavi se asociază cu micropliadenie, hepatomegalie, artrite, miozite, polineurite, orhită, orhoepididimită, ooforită. Diagnosticul se confirmă prin probe speciale de investigare.

Splenomegalie cu hepatomegalie, limfadenopatie se întâlnește și în cazurile de tularemie. Starea generală a acestor pacienți este foarte gravă, cu febră înaltă, frisoane. Pot fi afectate și alte organe în funcție de poarta de pătrundere a agentului infecțios în organism (pielea, mucoasa bucală, a căilor respiratorii, țesutul pulmonar, tractul gastrointestinal, conjunctiva).

Febra tifoidă la fel poate fi însoțită de splenomegalie moderată. Însă în tabloul clinic predomină febra, cefaleea, simptomele de intoxicare generală. Pe burtă apare o erupție rozeolică caracteristică. Se observă bradicardie relativă, hipotonie. Semnificative sunt constipațiile, simptomul pozitiv Паделко, Филипович, meteorismul. În perioada desfășurată a maladiei se micșorează numărul de leucocite din contul neutrofilelor și eozinofilelor.

Splenomegalie se depistează și în cazurile de rickettsioze, de tuberculoză a splinei sau de tuberculoză miliară (cu diseminare hematogenă), la persoanele cu sifilis congenital.

Din cadrul infecțiilor virale cel mai frecvent splina se mărește în mononucleoză infecțioasă, care se manifestă cu splenomegalie, limfadenopatie, angină. Se măresc de obicei ganglionii limfatici cervicali posteriori. La debutul maladiei este și febră. Diagnosticul în majoritatea cazurilor se stabilește pe baza tabloului sangvin, care se caracterizează prin leucocitoză și majorarea în hemogramă a procentului de celule limfoide cu o structură morfologică specifică. Ele sunt mai mari decât limfocitele, au o citoplasmă bazofilă cu contur bine evidențiat. Nucleul acestor celule are cromatină mai fină decât de cea a limfocitelor. Apariția în sângele periferic a celulelor descrise este rezultatul intensificării reacției de blasttransformare a B-limfocitelor în ganglionii limfatici sub influența virusului Epstein-Bar. Dificultăți în determinarea originii splenomegaliei la pacienții cu mononucleoză infecțioasă apar în cazurile de depistare a splinei mărite ocazional, la adresarea tardivă a pacienților cu altă patologie, când schimbări în sângele periferic nu sunt. Splenomegalia în mononucleoza infecțioasă poate să persiste timp de 4–6 luni. În aceste situații e necesar să se ia în considerare anamnestical, să se revadă rezultatele precedente ale analizei sângelui și să se supravegheze pacientul pentru a aprecia dinamica dimensiunilor splinei.

Splenomegalia poate fi observată și în limfocitoza acută benignă Carl Smith. Starea generală a acestor pacienți este satisfăcătoare. În analiza sângelui numărul de leucocite atinge cifra de câteva zeci de mii, iar în hemogramă limfocitele mature de o mărime și structură foarte omogenă constituie 80–90%.

Boala ghearelor de pisică (felinoza) provocată de *Chlamydia* (agent infecțios situat la granița dintre viruși și bacterii) se manifestă mai frecvent prin limfadenopatie regională față de poarta de intrare a agentului infecțios (locul zgârieturii de pisică). Deseori la adresarea pacientului la medic se depistează numai limfadenopatia. Formele generalizate se manifestă prin simptome de intoxicare

generală, mărirea ficatului și a splinei. Splenomegalia și limfadenopatia pot persista câteva luni cu tendința de micșorare. La biopsia ganglionilor limfatici se depistează un tablou histologic specific.

În hepatitele virale acute splina se mărește mai rar. Pe prim-plan se evidențiază manifestările hepatitei cu modificări respective în probele funcționale ale ficatului, fiind confirmată prin markerii virali în funcție de etiologie.

La pacienții cu malarie splenomegalia se depistează pe fundalul evoluției clinice recidivante a maladiei cu alternarea acceselor de febră și perioadelor de apirexie. Se observă anemie de caracter hemolitic și hemoglobinurie în timpul crizelor. Diagnosticul se confirmă prin depistarea plasmodiului malariei la examinarea frotiurilor și picăturii groase de sânge până la începutul tratamentului specific.

În toxoplasmoză splenomegalia se asociază cu limfadenopatie, afectarea sistemului nervos, a mușchilor și ochilor. Diagnosticul se stabilește pe baza tabloului clinic al maladiei, țesutului intracutanat cu toxoplasmină și reacțiilor serologice (mai frecvent reacția de fixare a complementului, reacția imunofluorescentă și reacția imunoenzimatică).

În diagnosticarea ultimilor două maladii se ia în considerare și situația epidemiologică.

Prin urmare, se poate spune că efectuând diagnosticul diferențial al splenomegaliilor este necesar să se țină cont de faptul că splenomegaliile există în maladii infecțioase și să se știe care din ele sunt însoțite de mărirea splinei. De menționat că nici la una din aceste maladii infecțioase splenomegalia nu este simptomul de bază. Din cauza stării grave și a simptomelor de intoxicare generală (mai frecvent febră) la bolnavi este suspectată o maladie infecțioasă, iar splenomegalia se depistează la examinarea pacienților ca un simptom suplimentar.

Destul de frecvent splenomegalia se dezvoltă în maladiile benigne și maligne ale sistemului hemopoietic (microsferocitară, ovalocitară, stomatocitoză, hemoglobinopatii anemia autoimună hemolitică), evoluează cu mărirea splinei, ale cărei dimensiuni depind de intensitatea hemolizei și de durata ei. Originea splenomegaliei în aceste cazuri se confirmă pe baza manifestărilor clinice (asocierea splenomegaliei cu icter al tegumentelor și sclerelor) și datelor de laborator (micșorarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite, reticulocitozei, bilirubinemiei din contul bilirubinei indirecte, urobilinurie, activitatea normală a aminotransferazelor) ale hemolizei. La pacienții cu hemoliză ocultă și bilirubină normală reticulocitoza denotă despre anemia hemolitică și clarifică caracterul splenomegaliei. Poate fi însoțită de splenomegalie și maladia Marchiafava-Micheli (hemoglobinuria paroxistică nocturnă) ca rezultat al trombozelor și infarctelor repetate în splină. Forma de anemie hemolitică se determină prin studierea morfologică a eritrocitelor cu depistarea microsferocitelor, ovalocite-

lor, stomatocitelor ce constituie peste 25–30%, a eritrocitelor “de tras în țință” la talasemie, testul Coombs la anemia autoimună, hemoliză intravasculară și testul Ham la maladia Marchiafava-Micheli.

O majorare moderată a splinei se poate observa și în unele cazuri de anemie  $B_{12}$ -deficitară. Diagnosticul se stabilește pe baza sindromului neurologic asociat cu sindroamele anemic și gastroenterologic și pe caracterul modificărilor hematologice. În punctatul măduvei oaselor se depistează hemopoieză megaloblastică (asincronism în dezvoltarea citoplasmei și nucleului eritrocariocitelor), iar în analiza sângelui periferic se observă schimbări cantitative și calitative ale eritrocitelor (poichilocitoză, anizocitoză, prezența megalocitelor, eritrocite cu corpusculi Joli, inele Kebot), hipersegmentarea nucleelor neutrofilelor. Criza reticulocitară la a 4-a – a 5-a zi după administrarea vitaminei  $B_{12}$  confirmă definitiv diagnosticul acestei anemii.

La o parte din pacienții cu anemie fierodeficitară de asemenea se mărește moderat splina. Splenomegalia la ei se asociază cu sindromul anemic și sideropenic, hipocromia eritrocitelor și nivelul scăzut al fierului seric. Dimensiunile splinei se micșorează după tratamentul anemiei cu preparate de fier.

O splenomegalie moderată se depistează la o treime din pacienții cu purpură trombocitopenică. Simptomele principale ale maladiei se manifestă prin sindromul hemoragic (peteșii și echimoze cutanate, hemoragii gingivale, nazale etc.), determinat de trombocitopenie ce confirmă originea splenomegaliei.

Dimensiuni mari ale splinei se observă în neutropenia primară splenogenă (maladia Wiserman-Doan), care se caracterizează prin anemie, neutropenie și trombocitopenie. În punctatul măduvei oaselor se depistează dereglarea maturăției celulelor granulocitare la nivelul mielocitelor și metamielocitelor. Aceste date hematologice identifică originea splenomegaliei. Din grupa hemopatiilor benigne pot fi însoțite de splenomegalie și histiocitele X (granulom eozinofilic, boala Hand-Christian-Shuller, boala Letterer-Șiwe), care se dezvoltă preponderent la copii. Cel mai frecvent splenomegalia se întâlnește la copiii cu maladia Letterer-Șiwe. Starea generală a pacienților este de obicei gravă. Splenomegalia se asociază cu leziuni cutanate maculopapuloase de culoare roz-cărămizii, scuamoase cu aspect seboreic la nivelul tegumentelor scalpului și al regiunii retroauriculare. Uneori leziunile pot căpăta un aspect purpuric, exematos sau ulcerativ, de limfadenopatie generalizată, hepatomegalie, afectare pulmonară, a oaselor. Diagnosticul se confirmă prin investigarea histologică a ganglionilor limfatici sau a altor țesuturi afectate, în care se depistează proliferarea celulelor histiocitare caracteristice pentru histiocitozele X.

Majoritatea maladiilor maligne ale sistemului hemopoietic (hemoblastozele) evoluează cu splenomegalie de diverse dimensiuni, care depind de durata și particularitățile formei concrete de hemoblastoză. La pacienții cu leucemii

mărirea splinei se asociază cu schimbări specifice în sângele periferic și măduva oaselor.

În cazurile de leucemie acută în tabloul sangvin și punctatul medular predomină celulele blastice.

La bolnavii cu leucemie granulocitară cronică (mieloleucoză cronică) în analiza sângelui periferic se depistează majorarea numărului de leucocite din contul granulocitelor la toate stadiile de dezvoltare (promielocite, mielocite, metamielocite, nesegmentate, segmentate). Dimensiunile splinei corelează cu numărul de leucocite. La 50% din pacienți se observă și hepatomegalie.

Splenomegalia este simptomul clinic principal al mielofibrozei idiopatice, ale cărei modificări ale tabloului sangvin amintesc de cele din leucemia granulocitară cronică, însă cu lipsa de corelare dintre dimensiunile splinei și numărul de leucocite. Splenomegalia depășește gradul leucocitozei. Devierea în stânga în hemogramă la fel este mai slab pronunțată. Trepanobiopsia măduvei oaselor obligatorie în aceste cazuri confirmă diagnosticul de mielofibroză idiopatică, prin urmare și originea splenomegaliei.

La pacienții cu leucemie limfocitară cronică (limfoleucoză cronică) splenomegalia se asociază cu limfadenopatie, hepatomegalie, leucocitoză din contul limfocitelor mature, care ating cifra de 80–90%.

Leucemia monocitară cronică se manifestă prin splenomegalie însoțită de limfadenopatie moderată, uneori hepatomegalie și schimbări în analiza sângelui (leucocitoză cu monocitoză în hemogramă și mielogramă).

În caz de eritremie are loc majorarea considerabilă a conținutului hemoglobinei (180–220 g/l) și numărului de eritrocite ( $6,0 \cdot 10^{12}/l$ ), leucocitoză și trombocitoză moderată. Aceste date împreună cu tabloul histologic al măduvei oaselor examinat prin trepanobiopsie confirmă diagnosticul de eritremie și concretizează natura splenomegaliei.

La bolnavii de mielom multiplu mărirea splinei se întâlnește foarte rar, de obicei când procesul tumoral este avansat. Diagnosticul de mielom multiplu se stabilește prin depistarea celulelor mielomice în punctatul măduvei oaselor.

Splenomegalia se dezvoltă și în cazurile de maladie Waldenstrom. Confirmarea acestui diagnostic și prin urmare identificarea originii măririi splinei, care poate fi asociată cu hepatomegalie, limfadenopatie, se efectuează pe baza analizei sângelui (limfocitoză în hemogramă), punctatului măduvei oaselor (depistarea celulelor limfoplasmocitare caracteristice) și hiperproteinemiei din contul IgM.

În majoritatea cazurilor de limfoame maligne (maladia Hodgkin și limfoamele non-Hodgkin) splina este inclusă în procesul patologic la etapa de generalizare a maladiei când predomină limfadenopatia și diagnosticul este stabilit prin biopsia ganglionilor limfatici. Un argument important de afectare specifică

a splinei în aceste cazuri este micșorarea dimensiunilor ei după tratamentul specific.

Splenomegalia la pacienții cu histiocitoză malignă se asociază cu limfadenopatie, hepatomegalie, febră. Diagnosticul se confirmă histologic la examinarea ganglionilor limfatici afectați.

Așadar, în cazurile de hemoblastoză mărirea splinei este asociată cu limfadenopatie, hepatomegalie, modificări în hemogramă și mielogramă, care permit de a stabili originea splenomegaliei fără dificultăți.

Printre procesele patologice care evoluează cu splenomegalie un loc important îl ocupă dereglările de circulație sangvină în sistemul venei portale cu dezvoltarea hipertensiunii portale. În așa cazuri la început trebuie confirmată existența hipertensiunii portale. În acest scop se folosește examenul ultrasonografic care relevă dilatarea venei lienale, scintigrafia ficatului și splinei cu tehneta radioactiv ( $^{99}\text{Tc}$ ) care în hipertensiunea portală intensiv se acumulează în splină, spre deosebire de afectarea ei la bolnavii cu hemoblastoze, când preparatul radiofarmaceutic nu se acumulează în splină. Despre hipertensiunea portală ne denotă de asemenea dilatarea venelor esofagiene depistate prin metode radiologice și endoscopice.

După ce s-a confirmat că splenomegalia este cauzată de hipertensiunea portală se stabilește nivelul blocului de dereglare a circulației (subhepatic, intrahepatic, suprahepatic) pe baza evoluției clinice a maladiei, examinării stării funcționale a ficatului, splenoportografiei.

Dereglarea circulației sangvine portale poate avea caracter local sau general.

În cazurile de insuficiență circulatorie generală cardiacă staza în ficat poate provoca stază în sistemul portal, iar apoi și în splină. Însă splina rar se mărește în așa măsură ca să fie palpată. Splenomegalia de obicei apare la etapa de dezvoltare a cirozei cardiace a ficatului și atunci când deplasarea sângelui din venele hepatice este dereglată din cauza pericarditei sau mediastinopericarditei (pseudociroza ficatului Pick). Diagnosticul în astfel de cazuri se bazează pe depistarea mării splinei, apariției ascitei, hepatomegaliei, edemelor periferice, manifestărilor patologice cardiace.

Cel mai frecvent splenomegalia se dezvoltă în procesele patologice însoțite de hipertensiunea portală-subhepatică, intrahepatică și suprahepatică.

Una din cauzele hipertensiunii prehepatice este tromboza și stenoza venei lienale. Stenoza poate fi congenitală sau provocată de o compresie de conglomerate de ganglioni limfatici, de o gumă sifilitică, de o tumoră. În tabloul clinic se determină splenomegalie pronunțată cu fenomene de hipersplenism (leuco-, trombocitopenie), colaterale venoase, hemoragie din venele esofagiene dilatare. Scintigrafia indică acumularea preparatului radiofarmaceutic în splină. Locul stenozei poate fi precizat cu ajutorul splenoportografiei.

Există și stenoza congenitală (hipoplazia) a venei portale cu dezvoltarea hipertensiunii portale și mărirea splinei. Rareori poate avea loc compresia venei portale de către o tumoare a pancreasului, conglomerate de ganglioni limfatici.

Dereglaarea circulației în sistemul venei portale cu splenomegalie se poate întâlni de asemenea în cazurile de fistulă arterio-venoasă dintre artera și vena lienală. Dat fiind faptul că sângele arterial trece în venă, presiunea portală se mărește, se dezvoltă o rețea pronunțată de colaterale, apare splenomegalie. Fistula poate fi depistată cu ajutorul angiografiei. Această patologie se întâlnește rar.

În hipertensiunea prehepatică, indiferent de cauza ei, se observă o splenomegalie voluminoasă, dilatarea venelor abdominale și a venelor esofagiene, dimensiuni normale ale ficatului fără dereglări funcționale. Ascita se dezvoltă rar. În aceste situații splenoportografia permite de a stabili localizarea stenozei în sistemul venei portale.

Hipertensiunea portală prehepatică este cea mai frecventă cauză a dereglării circulației în sistemul portal. Primul loc în această formă de hipertensiune portală îl ocupă ciroza hepatică. Pentru hipertensiunea intrahepatică sunt caracteristice splenomegalia, ficatul mărit sau de dimensiuni normale, ascita la anumită etapă a maladiei, schimbarea probelor hepatice, hemoragiile tardive, semne de hipersplenism etc. Pentru confirmarea diagnosticului în așa cazuri au importanță scintigrafia ficatului și a splinei, dereglarea probelor funcționale hepatice, laparoscopia, biopsia ficatului.

Hipertensiunea portală suprahepatică e prezentă prin sindromul Budd-Chiari (endoflebită obliterantă a venelor hepatice), care se dezvoltă ca urmare a inflamației sau a trombozei venelor hepatice. Suspiciune la această maladie poate apărea atunci când în timp scurt se mărește considerabil ficatul, care devine sensibil la palpare, iar pe părțile laterale ale toracelui apar vene dilatate. Se mărește splina, se dilată venele esofagiene, se poate dezvolta ascită. Probele ficatului sunt fără modificări.

Există și splenomegalii de teaurizare (de origine metabolică). Esența acestor maladii constă în deficitul ereditar al enzimelor care participă în metabolismul lipidelor. Ultimele fiind nemetabolizate se acumulează în celulele macrofagale din splină, ficat, măduva oaselor, mai rar în ganglionii limfatici. Proliferarea acestor celule are ca urmare mărirea splinei, ficatului, infiltrarea măduvei oaselor cu dereglarea hemopoiezei. Din splenomegalii de teaurizare mai frecvent se întâlnesc maladiile Gaucher și Niemann-Pick.

În maladia Gaucher în celulele macrofagale se acumulează cerebrozide. Manifestările clinice includ hepatosplenomegalie, uneori limfadenopatie moderată, afectarea oaselor.

În tabloul sangvin se observă pancitopenie cauzată de afectarea măduvei

oaselor și de hipersplenism. Diagnosticul se stabilește pe baza depistării celulelor Gaucher în punctatul măduvei oaselor ori al splinei.

Maladia Niemann-Pick (deficit de sfinngomielinază) se caracterizează prin acumularea în celulele macrofagale de sfinngomieline cu dezvoltarea hepatosplenomegaliei. În sângele periferic se constată limfocite vacuolizate și în măduva oaselor – celule voluminoase Pick a căror citoplasmă are aspect spumos.

Ambele maladii sunt ereditare și afectează preponderent copiii.

Pot fi însoțite de splenomegalie și unele patologii imunoalergice ca lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, sindromul Felty, sarcoidoza Besnier-Boeck-Schaumann.

Splenomegalia la pacienții cu LES nu este frecventă. În tabloul clinic predomină alte simptome (artralgii, mialgii, febră, afecțiuni cutanate, renale, pulmonare, cardiovasculare, modificări ale sistemului nervos central), a căror prezență presupune acest diagnostic ce se confirmă prin probe de laborator speciale. LES deseori se complică cu anemie și trombocitopenie autoimună.

În artrita reumatoidă splenomegalia se observă rar (5% cazuri), de rând cu alte manifestări extraarticulare (limfadenopatie, vasculită, neuropatie periferică, sclerită, keratoconjunctivită sicca, pleurezie, pericardită, fibroză pulmonară etc.). Splenomegalia este mai pronunțată în cazurile sindromului Felty, care constă în asocierea artritei reumatoide cu splenomegalie și leucopenie. Poate fi și limfadenopatie. În analiza sângelui periferic se observă anemie hipocromă cu neutropenie, precum și trombocitopenie (ambele cauzate de hipersplenism).

Din procesele patologice, însoțite de splenomegalie, face parte și sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann), care mai frecvent se înregistrează la vârsta de 20–49 de ani, cu preponderență la persoanele de sex feminin. La bolnavii cu sarcoidoză pot fi afectate toate organele și sistemele organismului. Schimbări specifice în ficat și splină se depistează, conform ultimelor date, în 60% din cazuri, dar acestea clinic se manifestă numai prin hepatosplenomegalie moderată. În cazurile de splenomegalie mai pronunțată pot fi semne de hipersplenism. Splenomegalia la pacienții cu sarcoidoză se asociază cu limfadenopatie (cel mai frecvent simptom), schimbări din partea pielii, sistemului nervos, uveită, iridoclită. Diagnosticul de sarcoidoză se confirmă prin examenul morfologic al ganglionilor limfatici sau al formațiunilor subcutane.



## Tactica de investigare a pacienților cu splenomegalii

Datele expuse demonstrează diversitatea mare a originii splenomegaliilor și necesitatea medicului de a fi competent în multe aspecte ale medicinei interne pentru a efectua diagnosticul diferențial al splenomegaliilor.

Pentru stabilirea diagnosticului corect atât de important în elaborarea programului de tratament trebuie să se țină cont de clasificarea splenomegaliilor în funcție de cauzele ce au condus la mărirea splinei și de examinarea pacientului în anumită consecutivitate. Respectarea acestor principii permite de a folosi cât mai puține, mai simple și mai informative metode de investigare.

După cum a fost menționat mai sus, în primul rând se confirmă originea splenică a formațiunii tumorale cu sediul în hipocondrul stâng. În majoritatea cazurilor sunt suficiente datele obținute la examenul obiectiv al pacientului – deplasarea formațiunii tumorale în funcție de actul de respirație, prezența incizurii lienale caracteristice pentru splenomegalie.

O importanță deosebită în confirmarea splenomegaliei și în determinarea naturii ei are interogarea și examinarea minuțioasă pe sisteme și organe. Din anamnezic se concretizează dacă nu s-a înregistrat splenomegalie și icter la alți membri ai familiei, prezența febrei, durere în abdomen, artralгии, traumatism abdominal, hepatită virală și alte maladii infecțioase în antecedente. La examenul obiectiv se acordă atenție schimbărilor din partea tuturor sistemelor și organelor. Limfadenopatia și hepatomegalia vor fi un argument suplimentar indirect în favoarea splenomegaliei, ușurând stabilirea diagnosticului.

Una din primele investigații indicată la fiecare pacient cu suspiciune la splenomegalie este analiza generală a sângelui cu determinarea în mod obligatoriu a reticulocitozei și numărului de trombocite. Analiza sângelui în multe cazuri permite de a identifica originea splenomegaliei.

Această investigație simplă poate depista hemopatii benigne (anemiile hemolitice, anemia B<sub>12</sub>-deficitară, anemia fierodeficitară, neutropenia splenogenă, trombocitopenia autoimună) și maligne (leucemie acută, leucemie granulocitară cronică, mielofibroză idiopatică, leucemie limfocitară cronică, leucemie monocitară cronică, eritremie), însoțite de splenomegalie.

Analiza sângelui permite de asemenea de a diagnostica mononucleoza infecțioasă, limfocitoza acută benignă Carl Smith. Semnele hematologice de hipersplenism (anemie, leucopenie, trombocitopenie) confirmă originea splenică a formațiunii tumorale din hipocondrul stâng și ne orientează la examinarea pacienților pentru a identifica procesele patologice care evoluează cu splenomegalie și hipersplenism (splenomegaliile dismetabolice, sindromul Felty, maladiile însoțite de hipertensiune portală, mai frecvent ciroza hepatică).

Tabloul sangvin și absența altor simptome clinice exclud hemopatiile enumerate, maladiile de tezurizare și ne obligă să presupunem o splenomegalie metainfecțioasă ori o afecțiune primară izolată a splinei de origine tumorală sau netumorală. Despre o splenomegalie metainfecțioasă care poate persista câteva luni ne vom gândi atunci când splina este mărită moderat (se palpează în hipocondrul stâng ori la rebordul costal), de consistență moale elastică la un pacient care a suportat o maladie infecțioasă (vezi *clasificarea*). În aceste cazuri nu se întreprind investigații suplimentare, dar se recomandă supraveghere. Micșorarea în dimensiuni a splinei confirmă diagnosticul de splenomegalie reactivă metainfecțioasă. În perioada desfășurată a maladiilor infecțioase predomină simptomele infecției respective și splenomegalia nu prezintă probleme de identificare.

Dimensiunile mai mari ale splinei fără antecedente infecțioase necesită metode suplimentare de investigare pentru a determina procesul patologic izolat al splinei. Examenul ultrasonor poate depista chisturi parazitare și neparazitare ale splinei, focare tumorale în splină. În aceste situații sunt necesare puncția sternală și trepanobiopsia care pot depista focare de celule limfoide în măduva oaselor ce se observă în cazurile de dezvoltare primară în splină a limfoamelor non-Hodgkin. Dacă aceste metode nu rezolvă problema de diagnostic, atunci se recurge la laparoscopie, care poate depista focare tumorale subcapsulare în splină ori ganglioni limfatici măriți în hilul lienal ce ne orientează spre limfom malign al splinei. În aceste cazuri și în situațiile când n-au fost obținute date informative la laparoscopie se recomandă laparotomia cu splenectomie, care permite de a stabili diagnosticul definitiv pe baza cercetării histologice a splinei.

Dacă splenomegalia este asociată cu hepatomegalie trebuie să se efectueze probele funcționale ale ficatului pentru a concretiza patologia acestuia care a condus la mărirea splinei. Deoarece ciroza hepatică contribuie la splenomegalie prin hipertensiune portală sunt indicate investigații pentru confirmarea hipertensiunii portale:

- examenul radiologic al esofagului și stomacului, esofagoscopia pentru depistarea venelor esofagiene dilatate;
- scintigrafia ficatului și splinei cu  $^{99}\text{Tc}$ , acumularea intensivă a izotopului în splină fiind un semn de hipertensiune portală;
- examenul ultrasonografic depistează dilatarea venei lienale ca simptom de hipertensiune portală.

Aceste rezultate și dereglările funcționale ale ficatului sunt argumente despre patologia primară a ficatului asociată cu splenomegalie secundară.

La pacienții cu splenomegalie și limfadenopatie concomitentă se efectuează biopsia ganglionilor limfatici care permite de a diagnostica limfoamele maligne,

tuberculoza, sarcoidoza, histiocitoza malignă, histiocitoza X. În așa fel se clarifică și originea splenomegaliei.

Examenul minuțios obiectiv al pacienților, la care pot fi depistate schimbări din partea diferitor organe și sisteme, permite de a aprecia originea secundară a splenomegaliei și de a suspecta patologia de bază care poate fi confirmată ulterior prin probe speciale de laborator.

Există situații când la un pacient cu ciroză hepatică sau cu artrită reumatoidă ori cu alte maladii imunoalergice se dezvoltă și limfomul non-Hodgkin cu afectare primară a splinei. Determinarea originii splenomegaliei în aceste cazuri este destul de complicată. Așa bolnavi trebuie spitalizați în secții hematologice specializate, unde sunt posibilități de stabilire a diagnosticului.

## CAPITOLUL IV

## DIATEZELE HEMORAGICE

Diatezele hemoragice sunt patologii caracterizate prin sângerare sporită.

Există diverse forme nosologice de diateze hemoragice, care se deosebesc prin etiologie, patogenie și manifestările clinice, pe baza cărora a fost elaborată clasificarea lor. În fiecare caz trebuie identificată entitatea nosologică în scopul efectuării tratamentului respectiv.

Pentru a înțelege Clasificarea diatezelor hemoragice și pentru a interpreta corect rezultatele investigațiilor de laborator, care în diagnosticul acestor patologii sunt cele mai importante, e necesar de a cunoaște hemostaza normală, deoarece diatezele hemoragice nu prezintă altceva decât dereglări ale hemostazei fiziologice.

Vom expune numai cele mai principale date despre hemostază, care au atribuție directă la aspectele de patogenie și tratament ale diatezelor hemoragice. Dereglările hemostazei ce țin de dezvoltarea hipercoagulării în acest compartiment nu vor fi elucidate.

Hemostaza fiziologică este asigurată de acțiunea reciprocă a 3 componente funcțional-structurale: vascular, trombocitar și plasmatic (sistemul de coagulare, fibrinoliza ș.a.).

Dereglarea funcției unuia din aceste componente are ca urmare dereglarea hemostazei în întregime. De aceea neaprecierea unui component poate avea consecințe incorecte în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul.

Vorbind de vasele sangvine și rolul lor în hemostază, în primul rând se au în vedere microvasele – capilarele. Structura capilarului este simplă. Peretele capilarului constă dintr-un strat de celule endoteliale, așezate pe membrana bazală, care se sprijină pe țesutul conjunctiv pericapilar de susținere, bogat în fibre de colagen. Celulele endoteliale sunt unite între ele cu ciment interendotelial, care umple spațiile interendoteliale. Lângă celulele endoteliale din partea lumenului se află o peliculă de fibrină care permanent se reînnoește. Pe toată suprafața internă a capilarului este absorbit un strat fin de plasmă cu circulație foarte lentă, care formează atmosfera plasmatică endotelială. La găurile spațiilor intercelulare din partea lumenului capilarului sunt lipite trombocite, care se află de gardă. Peste fiecare 5 zile ele se schimbă, deoarece cu "îmbătrânirea" își pierd funcția de adezivitate, locul lor fiind ocupat de trombocite mai tinere (fig. 29).

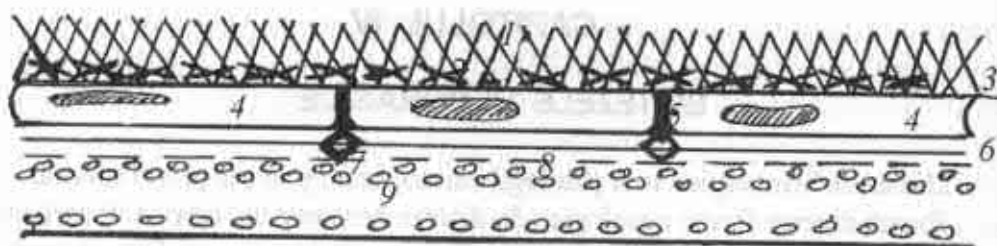


Fig. 29. Structura capilarului: 1 – țesutul de susținere pericapilar; 2 – fibre de colagen; 3 – membrana bazală; 4 – celulă endotelială; 5 – spațiul interendotelial; 6 – pelicula de fibrină; 7 – trombocite; 8 – atmosfera endotelială plasmatică; 9 – trombocite în circulație.

(După C. Popa, Florica Enache "Tratat de medicină internă. Hematologie". Partea I, 1977)

Toate elementele structurale ale capilarului numai ce descrise contribuie nemijlocit la hemostază. Structura normală morfofuncțională a peretelui capilarelor nu permite eritrocitelor și altor elemente figurate ale sângelui să pătrundă în afara capilarelor. Elasticitatea le permite vaselor să reziste nu numai la presiunea sângelui, dar și la acțiuni exterioare traumatiche, prevenind astfel dezvoltarea hemoragiilor.

Proprietățile funcționale ale vaselor sangvine în mare măsură depind de trombocite – cantitatea și calitatea lor. În caz de micșorare a numărului de trombocite și de defecte calitative ale lor se intensifică fragilitatea microvaselor și se creează condiții de sângerare prin diapedeză: ușor apar peteșii și echimoze, devin pozitive probele de fragilitate a capilarelor.

Prin ce se explică aceste schimbări? S-a dovedit că trombocitele în capilare ocupă poziție de margine în apropierea nemijlocită de endoteliu. După cum s-a menționat, ele închid fisurile interendoteliale din partea lumenului capilarelor și în așa fel previn ieșirea eritrocitelor din capilare. În afară de aceasta trombocitele alimentează endoteliul, adică îndeplinesc funcția angiotrofică și contribuie la menținerea structurii și funcției normale a microvaselor.

Folosind microscopia electronică și microautoradiografia, s-a constatat, că trombocitele periodic se unesc cu celulele endoteliale și "revarsă" în ele conținutul lor. Acest proces de înghițire a trombocitelor de către celulele endoteliale are loc deosebit de intensiv după o trombocitopenie pronunțată. În astfel de condiții de acum peste 30 min după transfuzia trombocitelor marcate aproximativ 80% din masa lor se depistează în endoteliu. De aceea s-a ajuns la concluzia, că trombocitele sunt „alimentatori” fiziologici ai endoteliului, care nu asimilează substanțele necesare direct din plasmă (Johnson, 1971). Pentru funcția angiotro-

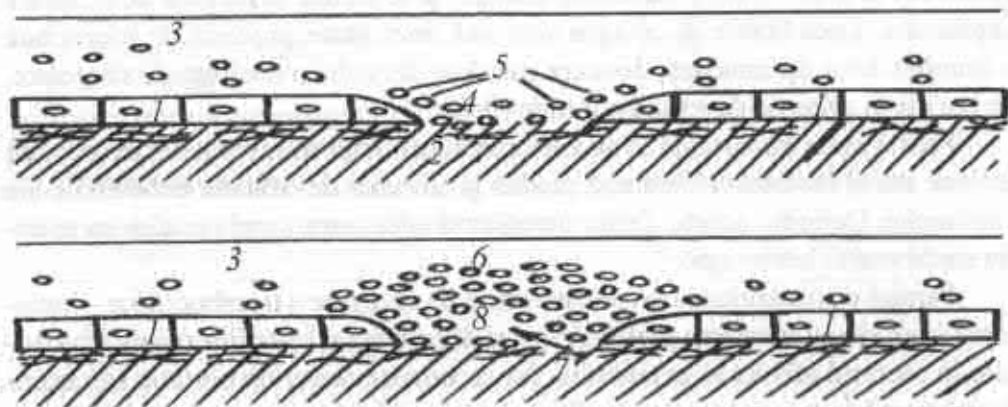
fică zilnic se consumă aproximativ 15% din trombocitele care se află în circulație (adică endoteliul zilnic consumă în medie 35 000 de trombocite din fiecare microlitru de sânge). Dacă celulele endoteliale sunt lipsite de alimentația trombocitară, ele se supun unui proces de distrofie și se creează condiții de pătrundere a eritrocitelor în afara capilarelor.

Așadar, starea peretelui microvaselor în mare măsură depinde de cantitatea și calitatea trombocitelor. Ele mențin structura și funcția microvaselor sangvine.

În fiecare zi prin diverse microtraumatisme se produc multiple leziuni ale capilarelor cu dereglarea integrității peretelui vascular, însă semne hemoragice nu apar, deoarece hemostaza normală previne dezvoltarea lor.

Cum se realizează hemostaza în aceste cazuri?

Primul se încadrează în procesul de hemostază capilarul lezat care răspunde la afectare prin vasoconstricție (spasm) reflexă locală pronunțată, ce duce la îngustarea lumenului lor, scăderea vitezei de circulație și micșorarea sângerării. Spasmul capilarelor se intensifică și în urma eliberării din peretele lor și din trombocite a adrenalinei, noradrenalinei, serotoninei și a altor substanțe biologice active.



**Fig. 30.** Fazele hemostazei vasculo-trombocitare: 1 – celulă endotelială; 2 – fibre de colagen; 3 – trombocite în circulație; 4 – trombocite aderate la fibrele de colagen; 5 – agreganți eliberați din trombocite adezive; 6 – trombocite agregante; 7 – eliberarea de tromboplasma tisulară; 8 – trombină formată pe calea extrinsecă.

(După C. Poppa, Florica Enache "Tratat de medicină internă. Hematologie". Partea I, 1977)

Intensitatea vasoconstricției depinde și de calitatea membranei bazale, anume de conținutul acidului hialuronic în componența ei, care se sintetizează cu participarea activă a vitaminelor C, P, glucocorticoizilor, ionilor de calciu și catecolaminelor (adrenalină, noradrenalină). Deficitul acestor elemente cauzează creșterea sângerării, observată, de exemplu, în cazurile de scorbut (deficit al vitaminei C).

Prin mecanismul de acțiune menționat mai sus se pot explica nu numai indicațiile pentru administrarea acestor substanțe în diatezele hemoragice cu dereglarea componentului vascular, dar și micșorarea sindromului hemoragic sau dispariția lui completă în cazurile de trombocitopenie până la creșterea numărului de trombocite.

Micșorarea vitezei circulației sangvine ca rezultat al spasmului capilarului permite trombocitelor să contacteze mai ușor cu fibrele de collagen golite în locul de leziune a vaselor (*fig. 30*). Mecanismul de aderare a trombocitelor la fibrele de collagen se realizează printr-un fenomen electrostatic de cuplare, în cadrul căruia trombocitele (încărcate negativ grație bogăției membranei lor în acid N-acetilneuraminic) aderă la încărcăturile pozitive ale grupelor aminice din molecula de collagen. Collagenul este stimulatorul principal al adezivității trombocitelor, care se măresc în dimensiuni, formează prelungiri și se încheie în locurile de leziune a capilarului. Dacă fibrele de collagen sunt slab dezvoltate, procesul de adezivitate a trombocitelor diminuează, din care cauză se dezvoltă o tendință de sângerare, ce are loc în cazurile de maladie Rendu-Osler.

Foarte mare importanță în accelerarea adezivității trombocitelor în locul de leziune are și factorul Willebrand produs și eliminat de celulele endoteliale ale capilarelor. Deficitul acestui factor dereglează adeziunea trombocitelor cu apariția sindromului hemoragic.

Paralel cu adezivitatea are loc procesul de agregare a trombocitelor – încheierea între ele cu formarea prelungirilor și depunerea porțiunilor noi de trombocite în sectorul afectat al capilarului, iar ca urmare dopul hemostatic sau trombusul trombocitar crește repede. Stimularea primară de agregare o fac fibrele de collagen și cu un grad și mai mare, ADP, catecolaminele și serotonina, care se elimină din peretele vasului sangvin, din eritrocitele ce se hemolizează în zona lezării vasului și din trombocitele care primar s-au supus procesului de adezivitate.

Din trombocite în procesul de adezivitate și agregabilitate activ are loc eliminarea granulelor, care conțin substanțe ce accelerează agregabilitatea trombocitelor și formează a doua undă de agregare. Aceste substanțe includ granule, care conțin în cantitate mare ADP, adrenalină, noradrenalină, serotonină,  $\alpha$ -granule, în care se află factorul 4 antiheparinic,  $\beta$ -tromboglobulina, stimulatorul trombocitar de creștere ș.a. (reacția de eliberare I).

În așa fel, procesul de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor se auto-catalizează de către înseși trombocite prin eliminarea stimulatoarelor de adezivitate și agregabilitate.

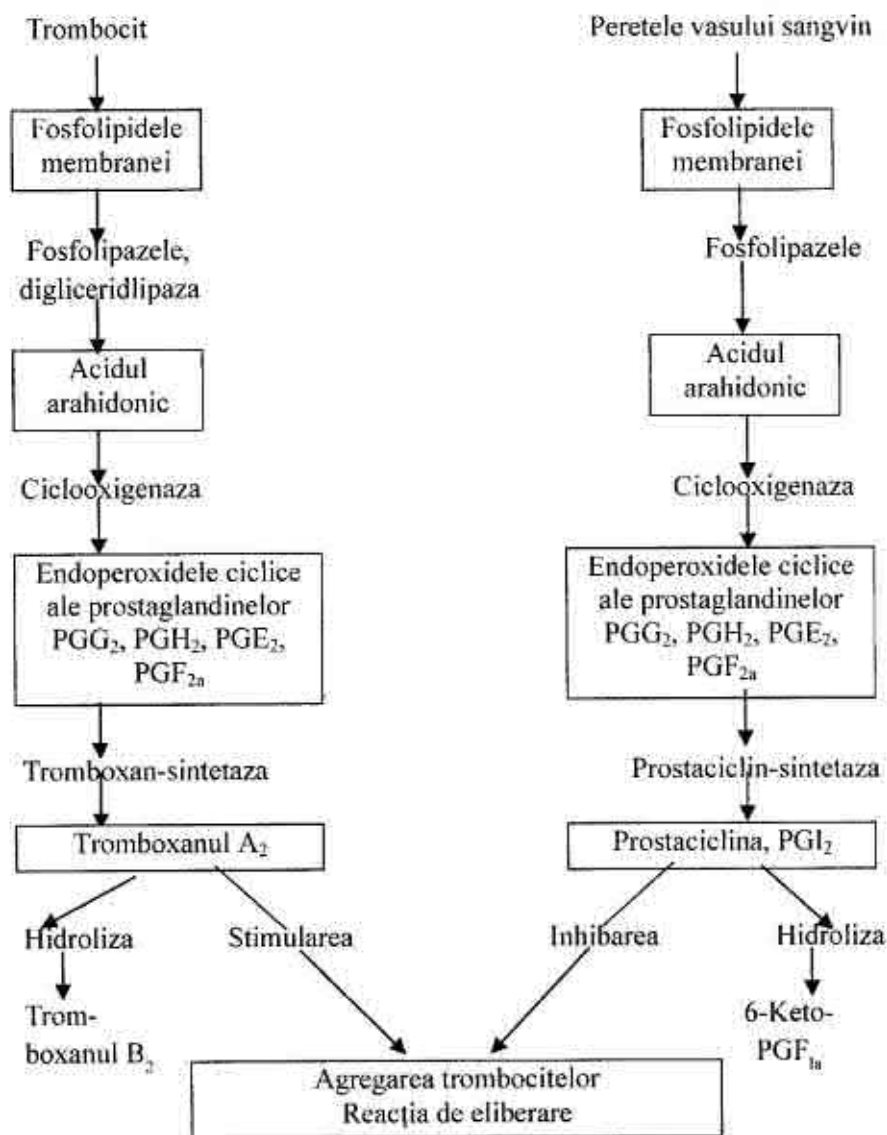


Fig. 31. Influența metaboliților acidului arahidonic asupra funcțiilor trombocitelor.



De rând cu adezivitatea și agregabilitatea trombocitelor în zona de leziune a capilarelor din țesuturile traumatate și celulele endoteliale se elimină trombo-plastină tisulară (factorul III de coagulare), care prin calea extrinsecă formează doze mici de trombină. Ultima brusc intensifică și finisează procesul de agregare a trombocitelor și concomitent local inițiază coagularea sângelui cu formarea fibrinei. Fibrele de fibrină servesc ca armatură pentru trombul trombocitar, care devine mai compact.

După acțiunea trombinei agregarea trombocitelor devine ireversibilă și este însoțită de reacția de eliberare II. Ca rezultat apar hidrolaze, fibrinogen, factorul V, ADP în concentrație înaltă de substanțe vasoactive (serotonina, adrenalina, noradrenalina), fibrinectin, factorul Willebrand. Sub acțiunea acestor substanțe se finisează formarea trombului trombocitar care blochează hemoragia din vasele microcirculației lezate.

Așadar, primar hemoragia a fost oprită de microvasele sangvine și trombocite prin spasmul capilarelor și formarea trombului trombocitar. Această hemostază este numită hemostază primară sau hemostază vasculo-trombocitară.

Funcției de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor îi aparține rolul principal în realizarea hemostazei primare. Importanța trombocitelor pentru hemostază este invers proporțională dimensiunii lor, fapt pentru care ele au fost numite "pitici ai circulației, giganți ai hemostazei".

Un rol important în hemostaza trombocitară îl au derivatele acidului arahidonic, care se formează din fosfolipidele membranei trombocitelor în urma activării fosfolipazelor ("cascada arahidonică") (fig. 31). Ulterior, sub influența ciclooxigenazei din acidul arahidonic se formează prostaglandine ( $PGG_2$ ,  $PGH_2$ ). Din acestea, în trombocite, sub acțiunea tromboxansintetazei, se formează un agregant foarte puternic – tromboxan  $A_2$ , care are totodată acțiune de vasoconstrictor datorită însușirii lui de a contracta fibrele mușchilor netezi.

Dereglarea formării tromboxanului  $A_2$  în urma scăderii activității sau blocajului ciclooxigenazei sau tromboxansintetazei duce la diminuarea pronunțată a funcției trombocitelor, predispune la dezvoltarea hemoragiei ce se observă la un șir de trombocitopatii ereditare sau dobândite.

În trombocite se formează și alți stimulatori activi de agregare. În ultimii ani o deosebită atenție se acordă factorului fosfolipidic de agregare a trombocitelor, glicoproteinei G (trombospondin, lectin endogen) din  $\alpha$ -granulele trombocitelor. Acest factor se eliberează din trombocite împreună cu  $\alpha$ -granulele, se fixează pe suprafața trombocitelor activate, formând un complex cu fibrinogenul, și în așa mod participă în trombinoagregare. În legătură cu aceasta, în trombocitopatiile cu absența  $\alpha$ -granulelor (de exemplu, în sindromul trombocitelor cenușii) se deglează agregarea trombocitelor provocată de trombină.

Pentru realizarea funcției de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor

sunt necesari un șir de cofactori ai agregării din plasmă – ionii de calciu și magneziu, fibrinogenul, albumina și doi cofactori proteici denumiți în literatura din ultimii ani agrexonii A și B, cofactorul fosfolipidic ș.a. Pentru realizarea funcției de agregare, de asemenea, sunt foarte importante glicoproteinele membranei trombocitelor ce interacționează cu agenții de agregare.

Un rol la fel important în consolidarea trombului hemostatic și în realizarea trombului alb (trombocitar) hemostatic revine trombosteninei, o actomiozină trombocitară, care prin contracție realizează fenomenul de retracție a cheagului. Cheagul devine mai mic și dens, el se numește cheag retractat sau ferm, spre deosebire de cheagul lax care a fost până la retracție. Acest fenomen de retracție contribuie și la apropierea capetelor peretelui lezat al capilarului, restabilind integritatea acestuia.

Așadar, pentru asigurarea hemostazei primare însemnătate deosebită are calitatea structural-funcțională a capilarelor de care depinde formarea trombului primar trombocitar în urma funcției de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor.

În cazurile de vasopatii, trombocitopenii sau trombocitopatii se va deregla hemostaza primară ce se va manifesta prin sângerare sporită. Din această cauză în clasificarea diatezelor hemoragice vom deosebi o grupă de maladii ca rezultat al dereglării hemostazei primare vasculo-trombocitare.

Examinarea hemostazei primare se efectuează prin determinarea timpului de sângerare, numărului de trombocite, retracției chiagului, adezivității și agregabilității trombocitelor. Aceste teste de laborator permit de a clarifica patologia hemostazei primare.

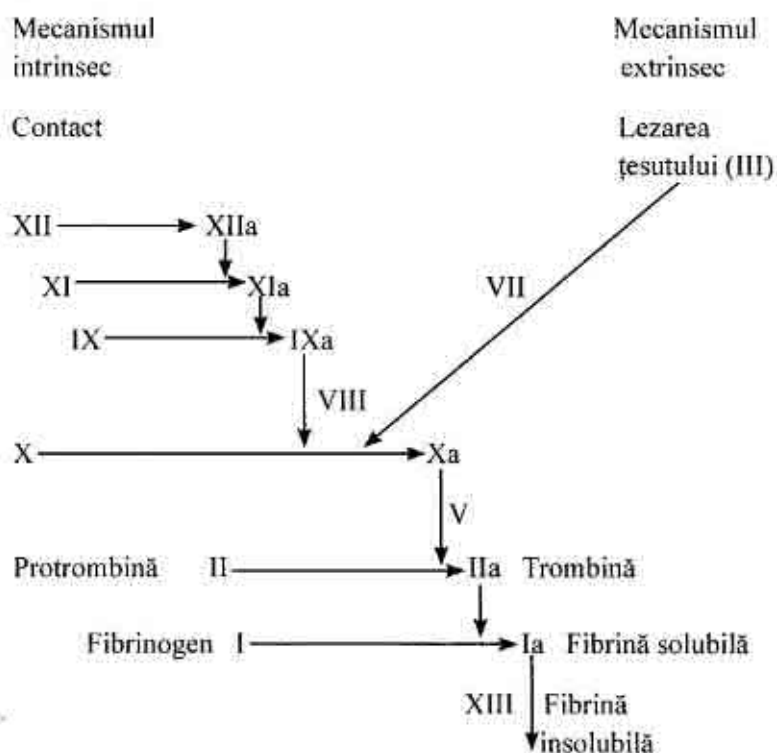
Hemostaza vasculo-trombocitară este suficientă pentru oprirea completă a hemoragiei în zona de microcirculație. Însă în vasele de calibru mai mare decât capilarele (venule și arteriole) trombul trombocitar nu este în stare să mențină marginile peretelui traumat în timpul dilatării vaselor și se rupe. Chiar dacă aceasta nu are loc trombul trombocitar în vasele cu tensiunea sângelui ridicată nu este de nădejde, deoarece prin el ca prin sită trec plasma și elementele figurate. Astfel, hemoragia, deși este mai mică, continuă. Pentru o hemostază definitivă trombul format primar din trombocite este insuficient. La persoanele sănătoase pe baza trombului primar (alb) trombocitar se formează trombul roșu, al cărui bază o constituie fibrina.

În cazul valorilor normale, concomitent cu instalarea trombului primar trombocitar, începe să acționeze și procesul de coagulare. Dat fiind faptul că hemostaza de coagulare se include puțin mai târziu decât inițierea hemostazei primare vasculo-trombocitare, ea este interpretată ca hemostază secundară.

Coagularea sângelui este un proces fermentativ alcătuit din multe etape, în care participă un șir de proteine-proteaze, de asemenea și proteine-acce-

leratoare nefermentative ce asigură interacțiunea factorilor de coagulare pe matrițele fosfolipide (factorul trombocitar 3, micromembranele altor celule), ionii de calciu.

În procesul de coagulare participă 13 factori: fibrinogenul (factorul I), protrombina (factorul II), tromboplastina tisulară (factorul III), ionii de calciu (factorul IV), proaccelerina (factorul V), factorul VI (anulat), proconvertina (factorul VII), globulina antihemofilică A (factorul VIII), factorul Christmas, PTC (factorul IX), factorul Stuart-Prower (factorul X), factorul Rosenthal PTA (factorul XI), factorul de contact, factorul Hageman (factorul XII), factorul fibrin-stabilizator, fibrinaza (factorul XIII). În coagularea sângelui participă kalikreinogenul (F.Fletcher), kininogenul cu moleculă mare (HMWK) (F.Fitzgerald) și alți factori.



**Fig. 32.** Schema de cascadă a coagulării sângelui (Mac Farlane, 1966, 1976).

Se observă că factorii coagulării se nominalizează prin numere romane, spre deosebire de factorii trombocitari, nominalizați prin cifre arabe. Această nomenclatură a fost stabilită în raport cu cronologia descoperirii factorilor și nu cu ordinea participării lor în mecanismul coagulării.

Mecanismul coagulării este complex și constă dintr-o serie de reacții etajate în cascadă, care încep cu leziunea vasculo-tisulară și sfârșesc cu formarea cheagului, ce asigură hemostaza definitivă în teritoriul în care s-a produs efracția vasculară. Termenul "cascadă" exprimă mersul în trepte al procesului, în care reacția din treapta inferioară este condiționată de procesul final al treptei superioare (fig. 32).

Mecanismul coagulării se desfășoară pe două căi: extrinsecă și intrinsecă, deosebite după originea tisulară sau sangvină a factorului de start. Neavând însă același număr de trepte, calea extrinsecă este mai scurtă (secunde) decât cea intrinsecă (minute).

Condițional, procesul de coagulare a sângelui poate fi împărțit în două faze:

1) etapa cu multe trepte care duce la activarea protrombinei cu transformarea ei în trombină;

2) etapa finală, când sub influența trombinei fibrinogenul se transformă în monomeri de fibrină, iar ulterior în polimer, care se stabilizează de către factorul XIII activat.

O parte din autori (E.П.Иванов, 1980, 1983), prima fază o împart suplimentar, în 2 subfaze – formarea protrombinazei și formarea trombinei. De asemenea suplimentar deosebesc faza de postcoagulare – stabilizarea fibrinei și retracția cheagului.

Formarea fibrinei prezintă produsul final al reacțiilor biochimice, în care participă numeroși factori ai coagulării.

Deși există deosebire între diversele faze ale procesului de coagulare a sângelui, acesta se reduce la transformarea fibrinogenului în fibrină sub influența trombinei. În condiții fiziologice normale organismul conține o cantitate minimă de trombină, ce nu provoacă transformarea fibrinogenului în fibrină.

Prin urmare, formarea trombinei ocupă locul central în procesul compus de coagulare a sângelui. Trombina se formează din protrombină sub influența factorului X activat. Din cele expuse putem deduce că pentru a întrerupe procesul de coagulare a sângelui este necesar de a întrerupe formarea trombinei și de a inactiva trombina, care a dovedit să se formeze din protrombină. Aceste date stau la baza tratamentului modern de anticoagulare. Pentru a obține eficacitatea rapidă se începe cu neutralizarea excesului de trombină prin transfuzia crioplasmei (sursa de antitrombină III) în asociere cu heparină. Micșorarea formării trombinei se poate obține prin administrarea anticoagulantelor cu acțiune indirectă, care frânează formarea în organism a protrombinei, adică a substratului de formare a trombinei.

Ținând cont că anticoagulantele de acțiune indirectă acționează peste 24–48 de ore, ele nu pot fi folosite în calitate de tratament de urgență, ci doar pentru prevenirea formării trombinei timp îndelungat (luni și ani la rând).

Tratamentul cu remedii fibrinolitice este un component de măsuri terapeutice de urgență în cazurile de tromboze acute. Însă el nu este îndreptat spre combaterea formării fibrinei și nu întrerupe procesul de formare a ei. Din această cauză remediile de fibrinoliză nu se recomandă ca metodă de sine stătătoare de tratament, dar numai în complex cu preparatele care inactivează trombina.

După cum a fost menționat, există două mecanisme de activare a sistemului de coagulare: extrinsec și intrinsec.

În mecanismul extrinsec coagularea sângelui este stimulată de pătrunderea în plasmă a tromboplastinei tisulare eliberată din celulele țesutului lezat – factorul III sau a complexului fosfolipidapoproteina III. Formarea activatorului extrinsec se începe cu formarea complexului factorului tisular (tromboplastina tisulară) și a factorului VII care în prezența ionilor de calciu activează factorul X. Stadiile ulterioare ale mecanismelor extrinsec și intrinsec sunt comune.

În mecanismul intrinsec coagularea sângelui se realizează fără participarea tromboplastinei tisulare. Factorul de inițiere al acestui mecanism este factorul XII, care se activează prin contactul sângelui cu o suprafață heterogenă (sticlă, metal, caolină etc.) sau prin contactul sângelui cu subendoteliu (colagenul) și alți componenți ai țesutului conjunctiv, ce are loc în cazurile de traumatism al pereților vaselor sangvine (traumatisme mecanice, vasculite, ateroscleroză etc.). În afară de aceasta, activarea factorului XII se poate realiza și prin fragmentarea lui fermentativă cu participarea kininogenului cu moleculă mare (HMWK) (F. Fitzgerald), kalikreinogenului (F. Fletcher) și altor proteaze.

După factorul XII consecutiv se activează factorii XI, IX și VIII. Ultimii doi factori formează produsul care activează factorul X. Factorul X activat singur posedă activitate slabă de protrombinază, care se intensifică de 1 000 de ori de factorul accelerator V.

Ulterior factorul X consecutiv rupe de la protrombină două fragmente și ca rezultat se formează trombina, care transformă fibrinogenul în fibrină.

Conform concepțiilor moderne activarea factorilor enumerați ai coagulării se desfășoară în formă de transformări enzimatică consecutivă care decurg în așa fel, că fiecare factor precedent este activatorul următorului factor. Are loc o reacție în lanț și dacă lipsește sau scade activitatea doar a unuia din acești factori imediat suferă tot procesul de coagulare a sângelui.

Așadar, procesul de coagulare a sângelui are loc sub formă de cascadă, pe etape. De aceea schema de coagulare a sângelui este numită schema de cascadă.

După etapa de activizare a factorului X ambele mecanisme (extrinsec și intrinsec) se produc la fel, ceea ce are importanță pentru interpretarea rezultatelor investigațiilor de laborator. Factorii X, V, II, I și calciul sunt comuni ambelor căi. Dacă indicii ambelor căi sunt schimbați, înseamnă că dereglarea coagulării s-a făcut din cauza unuia din acești factori (X, V, II, I).

Atât în mecanismul extrinsec, cât și în cel intrinsec de coagulare a sângelui interacțiunea și activarea factorilor se face pe fosfolipidele membranei celulare, ce joacă rolul de matrițe pe care se fixează cu ajutorul ionilor de calciu factorii proteici și intensiv reacționează unul cu altul. Rolul acestor matrițe îl îndeplinesc membranele peliculelor și granulelor trombocitelor (factorul trombocitar III) și componentele din membranele altor celule (eritrocite ș.a.). Este clar de ce hemoliza (eliberarea membranelor eritrocitare) accelerează foarte mult coagularea și schimbă rezultatele testelor de coagulare (din această cauză sângele hemolizat nu este bun pentru examinarea sistemului de coagulare a sângelui).

Factorul VIII: K este un accelerator nefermentativ de activare a factorului IX și al interacțiunii lui cu factorul X cu care el formează un complex pe matrița de fosfolipide.

În mod analogic devine activ și se inactivează alt accelerator nefermentativ de coagulare – factorul V, ce interacționează cu factorul X în alt complex și formează complexul activ Xa-II, în care protrombina (II) se transformă în trombină (IIa). Pe matrița fosfolipidică (de exemplu, pe membrana trombocitului) activitatea acestui complex e de 1 000 de ori mai mare decât în absența fosfolipidelor, iar complexul Va-Xa – de 3 000 ori mai activ decât însuși factorul Xa.

Așadar, factorul Va și matrița de fosfolipide împreună măresc activitatea sumară a protrombinazei comparativ cu factorul Xa izolat de 300 000 de ori. Pe suprafața fiecărui trombocit se află aproximativ 3 000 de receptori de fosfolipide pentru factorii Va-Xa din cei circa 1 000 de receptori cu activitate înaltă.

După activarea protrombinei de către factorul Xa ea se transformă în  $\alpha$ -trombină activă.

La interpretarea rezultatelor testelor principale de coagulare trebuie de luat în considerare următoarele:

1) Din factorii de coagulare a plasmei numai factorul VII participă în mecanismul extern al acestui proces, din care cauză în deficitul lui se mărește numai timpul protrombinei.

2) Factorii VIII, XI, IX, XII participă numai la mecanismul intern de activare a coagulării din care cauză în caz de deficit se dereglează timpul tromboplastinei parțial activate și testul de autocoagulare, iar timpul protrombinei este normal.

3) În cazurile de deficit al factorilor I, II, V, X comuni pentru ambele mecanisme de coagulare patologia se depistează în toate testele enumerate mai sus.

Mare importanță practică are cunoașterea mecanismului de transformare a fibrinogenului în fibrină. Esența acestei transformări constă în faptul că enzima proteolitică trombina, care se formează din protrombină, rupe de la molecula fibrinogenului 4 peptide: respectiv două peptide A și două peptide B. Ca rezultat se formează monomeri ai fibrinei, fiecare din ei având 4 legături libere. Unindu-

se prin aceste legături unul cu altul la început câte 2 (dimeri), apoi în polimeri (unirea se face după tipul terminal-terminală și latero-laterală), ei formează fibrele de fibrină.

Fibrina, care se formează, la început este instabilă (solubilă). Sub influența factorului XIII, care la fel se activează de către trombină în prezența ionilor de calciu, în fibrină se formează legături suplimentare disulfidice și ea devine stabilă (fibrina insolubilă). În caz de deficit al factorului XIII se dezvoltă sindromul hemoragic, care preponderent se manifestă prin apariția hematoamelor.

Cheagul stabilizat începe să fie colonizat de fibroblaștii țesutului conjunctiv din jur; acest fenomen are loc tot cu participarea factorului XIII. Cercetări recente au arătat mecanismul intim de fixare a fibroblaștilor pe fibrele de fibrină. Fibroblastul sintetizează în membrana sa o proteină denumită "cold insoluble globulin", care este fixată pe fibra de fibrină numai prin acțiunea transpeptidazică a factorului XIII-B<sub>2</sub>. După colonizare, factorul XIII-B<sub>2</sub> exercită o stimulare puternică a proliferării fibroblaștilor care, prin sinteza sporită de collagen (componentul de bază al țesutului de susținere), contribuie activ la creșterea rapidității și calității vindecării plăgii. Fibroblaștii din culturi au o creștere slabă, dacă nu au în mediul de cultură factorul XIII. La adăugarea acestuia creșterea se multiplică de 4-6 ori. Pacienții cu deficit ereditar de factorul XIII după intervenții chirurgicale prezintă o vindecare dificilă a plăgii; fiind tratați cu factorul XIII, ei au o vindecare normală.

În condiții de coagulare intravasculară a sângelui sensibilitatea fibrinogenului față de trombină se micșorează și se dereglează procesul de polimerizare a fibrinmonomerilor, din care cauză timpul trombinei crește. S-a stabilit că aceasta are loc din cauza că o parte din fibrinmonomerii compleți și incompleți formează complecși cu fibrinogenul și cu produsele precoce de degradare ale fibrinogenului/fibrinei din plasmă, care în literatură se mai numesc și "fibrină ce se coagulează slab", "fibrinogen blocat". Ei se coagulează slab sub influența trombinei (sunt relativ trombinrezistente), dar formează jelu după adăugarea la plasmă a etanolului de 50% (testul cu etanol), a unor derivate de protaminsulfat sau soluție de β-naftol în alcool de 50%.

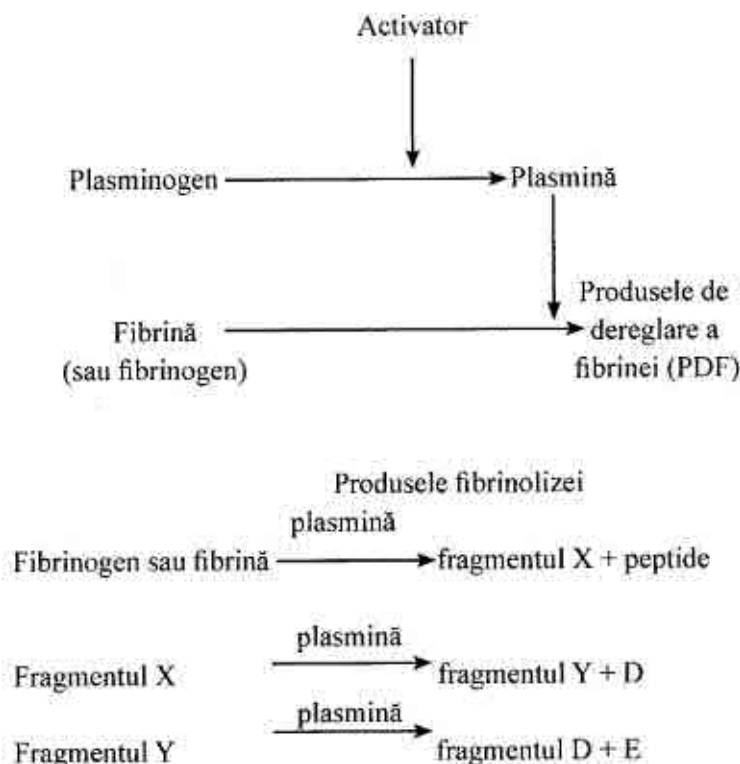
Acest fenomen de coagulare nefermentativă a complecșilor solubili de fibrinmonomeri (fibrinogenul blocat) se numește fenomen de paracoagulare și este utilizat pe larg în diagnosticul de laborator al trombinemiei și coagulării intravasculare a sângelui. Complecșii dați se depistează, după cum a fost deja indicat cu probele de etanol, β-naftol, protaminsulfat.

Optimală se consideră folosirea lor în complex, deoarece în fiecare test se coagulează diferiți componenți care sunt incluși în complexe macromoleculare solubile de fibrinmonomeri, iar cu testul protaminsulfat – și produsele precoce ale fibrinolizei. De aceea în diferite forme și la diferite etape de dezvoltare a sin-

dromului de coagulare intravasculară diseminată sau de trombembolie masivă ambele teste pot fi pozitive concomitent sau pe rând.

Aprecierea sumară a etapei finale a procesului de coagulare se face prin testul "timpul trombinei", adică prin determinarea timpului de coagulare a plasmei cu citrat prin adăugarea unei cantități standard de trombină. Testul este important pentru diagnosticarea multor dereglări de coagulare a sângelui și pentru interpretarea corectă a datelor obținute cu alte probe de coagulare, deoarece frânarea etapei finale a procesului de coagulare prelungește timpul de coagulare în toate celelalte investigații.

Imediat după inițierea coagulării se activează câteva mecanisme, care inhibă ulterior coagularea. Printre ele pot fi numite anticoagulantele fiziologice (antitrombina III,  $\alpha_2$ -macroglobulina, proteina C, proteina S) și sistemul de fibrinoliză.



**Fig. 33.** Sistemul fibrinolic: X – inhibă formarea cheagului; Y – cel mai puternic anticoagulant; D – inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină; E – inhibă complet coagularea fibrinogenului sub influența trombinei și agregarea trombocitelor.



Deficitul anticoagulantelor fiziologice nu este însoțit de sângerare sporită, dar dimpotrivă poate avea ca rezultat tromboze generalizate.

Activarea fibrinolizei poate provoca dezvoltarea sindromului hemoragic. Esența fibrinolizei se reduce la descompunerea fibrinei/fibrinogenului în produse de degradare (PDF) (X, Y, D, E), care nu se coagulează sub influența trombinei și posedă o activitate anticoagulantă, conjugă fibrinmonomerii, împiedicând polimerizarea lor. Conținutul sporit în sânge al produselor de degradare denotă că fibrinoliza este activată (fig. 33).

Componentul principal al acestui sistem este fermentul plasmă (fibrinolizina), care există în plasmă în formă de proenzimă plasminogen (profibrinolizina). În sânge ea se întâlnește în două forme principale:

a) proenzimă nativă cu  $\text{NH}_2$ -terminală a acidului glutaminic – glu-plasminogen;

b) liz-plasminogen parțial supus proteolizei, care de 10-20 ori mai repede decât glu-plasminogenul se transformă de către activatorii fiziologici în plasmină. Acesta, de asemenea, cu mai mare atracție este absorbit de fibrină și mai repede se metabolizează decât glu-plasminogenul.

Activarea fibrinolizei ca și activarea coagulării sângelui se poate realiza prin calea extrinsecă și intrinsecă.

Activarea intrinsecă a fibrinolizei poate fi determinată de aceiași factori ca și coagularea sângelui – de complexul XIIa sau XIIb cu kaliceina și kininogenul macromolecular. Activitatea acestui mecanism se apreciază după viteza de lizis a fracției euglobulinice obținută în condițiile metabolismului de bază din sânge, preventiv activată prin contact. Așadar, acest test de laborator – lizisul euglobulinei – reflectă numai starea de activare intrinsecă a fibrinolizei.

Activarea extrinsecă a fibrinolizei se înfăptuește în temei de activatorul tisular al fibrinolizei care se sintetizează în endoteliul vascular. Eliminarea intensivă a acestui activator are loc în toate cazurile de ocluzie a vaselor, inclusiv și în cazurile de compresie mecanică a vaselor, la eforturi fizice, sub influența substanțelor vasoactive și a medicamentelor – acidul nicotinic, adrenalina, noradrenalina, analogi ai vasopresinei.

Activatori puternici ai plasminogenului există, de asemenea, în celulele sangvine – eritrocite, trombocite, leucocite, în diferite țesuturi, secrete și excrete – urină, bilă, salivă ș.a. O cantitate foarte mare de activatori produc și celulele unor tumori (melanomul).

Fibrinoliza este inhibată de antiplasmine. În sânge plasmină liberă nu este, deoarece  $\alpha_2$ -antiplasma conjugă și inactivează complet plasmă. Însă în sânge există plasminogen, care se poate transfera repede în plasmină în caz de apariție a activatorilor respectivi.

Plasmă activă contribuie la descompunerea consecutivă asimetrică a fibri-

nogenului (fibrinei). La început de la  $\alpha$  și  $\beta$  – lanțuri din plasmă rămâne fragmentul macromolecular X, care își mai păstrează capacitatea de a forma fibrină (de a se coagula) sub influența trombinei. Ulterior, sub influența plasminei fragmentul X se descompune în fragmentele Y și D, iar fragmentul Y – în D și E.

Produsele macromoleculare ale fibrinolizei (fragmentele X și Y) în literatură sunt numite produse “precoce”, iar fragmentele D și E – produse “tardive”. Produsele precoce de degradare a fibrinogenului/fibrinei sunt biologic foarte active – măresc permeabilitatea vaselor, acționează negativ asupra hemostazei trombotice. Produsele tardive de degradare la fel au o influență multilaterală asupra sistemului de hemostază – inhibă agregarea trombocitelor, au acțiune anticoagulantă.

O parte din fragmentele X și Y formează cu monomerii de fibrină ce circulă în sânge în cazurile de trombinemie unul din complexe solubile ale monomerilor de fibrină, care pierd capacitatea de polimerizare și de formare a fibrinei (vezi mai sus).

Trebuie de menționat, că creșterea activității fibrinolitice fără coagularea precedentă a sângelui este un fenomen foarte rar. În majoritatea cazurilor această activare este secundară și cauzată de sindromul de coagulare intravasculară diseminată sau de trombembolii masive, de asemenea, și de o hemocoagulare intensivă locală în organe sau angiom. În cazurile de coagulare intravasculară diseminată acută de rând cu consumul intensiv al factorilor de coagulare se activează și sistemul fibrinolitic care contribuie la aprofundarea defibrinării și la dezvoltarea sindromului hemoragic.

Conținutul majorat în sânge al PDF confirmă că fibrinoliza este activată. Însă nu întotdeauna există o corelație între activitatea fibrinolitică a sângelui și conținutul în sânge al PDE, deoarece PDF uneori apar în sânge în urma proteolizei intravasculare locale, dar nu numai ca rezultat al activării generalizate a fibrinolizei.

Pentru aprecierea sistemului de coagulare a sângelui nu este necesar de a determina activitatea tuturor factorilor de coagulare a sângelui. În primul rând trebuie de determinat care etapă a hemostazei este dereglată. În acest scop se folosesc trei teste de bază cu ajutorul cărora se poate obține informație despre cascada de coagulare în întregime și de a efectua diferențierea primară dintre dereglările mecanismelor intrinsec și extrinsec de coagulare, dintre formarea protrombinazei unde se intersectează ambele mecanisme și dereglările etapei finale a procesului de coagulare – formarea fibrinei.

O apreciere destul de exactă a tuturor mecanismelor și etapelor de coagulare poate fi realizată cu ajutorul timpului tromboplastinei parțial activată (norma 37–50 s), testului de autoagulare (norma 9–11 s), timpului protrombinei (norma 16–18 s) și timpului trombinei (norma 28–32 s).

La interpretarea acestor indici de laborator trebuie să se țină cont de schema hemostazei (etapele de bază în care participă factorii de coagulare a sângelui).

Factorul VII participă numai în mecanismul extrinsec al procesului de coagulare, din care cauză în caz de deficit al acestui factor se schimbă numai timpul protrombinei, iar cel al tromboplastinei parțial activată, testul de autocoagulare și timpul trombinei rămân în limite normale.

Factorii VIII, IX, XI, XII participă numai în mecanismul intrinsec de activare. De aceea în caz de deficit al lor se dereglează timpul tromboplastinei parțial activată și testul de autocoagulare, pe când timpul protrombinei rămâne normal. În cazurile de deficit al acestor factori se mărește și timpul de coagulare, care trebuie determinat după Lee-Wait (norma 8–12 min). Timpul de coagulare depistează de obicei dereglări pronunțate în sistemul de coagulare, se folosește pentru control la tratamentul cu heparină. Însă acest test permite de a depista schimbări mari în hemocoagulare. Așa, de exemplu, în hemofilie timpul de coagulare se normalizează când nivelul factorului VIII sau IX se ridică până la 4–5%, în timp ce hemostaza bună în intervențiile chirurgicale poate fi asigurată atunci când activitatea acestor factori e mai mare de 20–30%. Prin urmare, normalizarea timpului de coagulare nu denotă despre o pregătire suficientă preoperatorie a bolnavului. Timpul de coagulare se folosește pentru o examinare de orientare a coagulării nemijlocit la patul pacientului.

În cazurile de deficit al factorilor I, II, V, X, la care se intersectează ambele mecanisme de coagulare, se constată schimbări în toate probele enumerate mai sus.

Timpul trombinei caracterizează etapa finală de coagulare a sângelui – transformarea fibrinogenului în fibrină. Mărirea timpului de trombină indică dereglare de transformare a fibrinogenului în fibrină. Pentru precizarea cauzei acestei dereglări se efectuează testele cu etanol, protaminsulfat, proba cu  $\beta$ -naftol, se determină conținutul fibrinogenului și produselor de degradare a fibrinogenului / fibrinei.

Fibrinoliza se examinează prin determinarea lizisului cuglobulinei după Ковальский, a PDF.

Pe baza examinării testelor de laborator expuse mai sus se poate aprecia starea hemostazei și determina etapa principală unde sunt dereglări.

Pornind de la concepțiile moderne despre existența hemostazei primare vasculo-trombocitare și hemostazei secundare (cascada de coagulare a sângelui), despre patogenia dereglărilor hemostazei, poate fi clară clasificarea diatezelor hemoragice.

## Clasificarea diatezelor hemoragice

### *I. Diateze hemoragice ca rezultat al dereglării hemostazei primare vasculo-trombocitare:*

1. Trombocitopenii
2. Trombocitopatii
3. Vasopatii
  - Telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler-Weber)
  - Purpura Schonlein-Henoch
  - Vasculite hemoragice

### *II. Diateze hemoragice ca rezultat al dereglării hemostazei secundare (coagulopatiile):*

1. Hipofibrinogenemie, afibrinogenemie
2. Hipoprotrombinemie
3. Hipoproaccelerinemie
4. Hipoproconvertinemie
5. Hemofilia A (deficit al factorului VIII)
6. Hemofilia B (deficit al factorului IX, boala Christmas)
7. Deficit al factorului X, factorul Stuart-Prower
8. Hemofilia C, sindromul Rosenthal, deficit al factorului XI
9. Boala Hageman (deficit al factorului XII)
10. Deficit al factorului XIII (factor stabilizator de fibrină)

### *III. Diateze hemoragice mixte ca rezultat al dereglării hemostazei primare și secundare*

- Maladia Willebrand
- Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (Sindromul CID)
- Deficit al factorilor VII, X, V, II

În această clasificare sunt prezentate cele mai frecvente forme de diateze hemoragice.

Mecanismele de dezvoltare a sindromului hemoragic în aceste trei grupe de diateze hemoragice sunt diverse, din care cauză se deosebesc și manifestările clinice ale sindromului hemoragic în fiecare grupă.

Pe baza caracterului semnelor hemoragice la prima examinare a pacientului se poate presupune în ce grupă se include diateza hemoragică cu care s-a prezentat pacientul. Ulterior, prin investigații speciale de laborator, se confirmă unitatea nosologică a diatezei hemoragice din grupa suspectată.

Examinarea bolnavului trebuie să fie bine gândită, începând cu anamneșticul.

La interogare în scopul depistării semnelor de sângerare sporită sunt necesare răspunsuri la un șir de întrebări:

1) bolnavul a avut hemoragii peteșiale pe tot corpul sau pe mâini și picioare, în locurile unde îmbrăcămintea e strâns lipită de piele;

2) au fost sau se observă hemoragii gingivale, nazale, renale, gastrointestinale, hemartroze;

3) în cât timp s-a cicatrizat plaga ombilicală și cât timp s-a prelungit hemoragia în perioada schimbării dinților, după traumatisme și după investigații chirurgicale (extracția dinților, tonsilectomie, apendectomie etc.);

4) au avut loc asemenea manifestări la rudele apropiate (mai ales la bărbați) ale bolnavului pe linia mamei;

5) particularitățile menstruațiilor, volumul sângelui pierdut.

Dacă răspunsurile la aceste întrebări au fost negative, cu mare probabilitate se poate presupune, că la bolnavul examinat sunt normale funcțiile sistemului de hemostază. La 95–99% din cei interogați nu este necesar să se examineze detaliat hemostaza (determinarea funcțiilor trombocitelor, coagulograma).

Bolnavii cu datele anamnestice suspecte la dereglarea hemostazei necesită o investigație detaliată a hemostazei primare și secundare.

Pentru clarificarea genezei de sângerare nu este obligatoriu de a determina toți componenții hemostazei. Dereglările hemostazei primare sau secundare se manifestă clinic prin diverse semne. De aceea în primul rând e necesar de a diagnostica tipul sângerării și în funcție de aceasta de a alege calea cea mai rațională de examinare a hemostazei.

Deosebim 5 tipuri clinice de sângerare:

1. De tip hematom ce se caracterizază prin formarea hematoamelor în țesuturile moi și prin hemoragii în articulații, patologie pronunțată a aparatului locomotor. Acest tip se întâlnește la bolnavii de hemofilie.

2. De tip peteșial-echimatos, ce se observă în cazurile de trombocitopenii, trombocitopatii și în unele dereglări ale coagulării sângelui (deficitul ereditar al factorilor II, V, X, uneori VII).

3. De tip mixt echimatos-hematom ce se caracterizează prin asocierea tipurilor de sângerare peteșial-echimatoasă cu apariția hematoamelor retroperitoneale, în peretele intestinului și cu absența afectării articulațiilor (spre deosebire de tipul hematom) sau cu hemoragii solitare în articulații. Echimozele pot fi pronunțate și dureroase. Așa tip de sângerare se dezvoltă în cazurile de deficit profund al factorilor din complexul protrombinic și al factorului XIII, maladiei Willebrand, sindromului CID, de supradozare a anticoagulantelor și tromboliticilor, în cazurile de apariție a inhibitorilor imuni împotriva factorilor VIII și IX.

4. De tip vasculită-purpurie ce se caracterizează prin hemoragii cutanate în formă de erupții sau eritem (pe bază inflamatorie), e posibilă dezvoltarea nefritei și hemoragiilor intestinale. Se observă în vasculitele infecțioase și imune, ușor se transformă în sindromul CID.

5. De tip angiomasos ce are loc la pacienții cu telangiectazii și se caracterizează prin hemoragii locale în funcție de localizarea patologiei vasculare.

Așadar, studierea particularităților manifestărilor clinice ale sângerării sporite permite de a presupune momentul principal de patogenie a patologiei hemostazei și, prin urmare, grupa de diateze hemoragice.

La interogare se mai clarifică dacă patologia hemostazei la bolnav nu este ereditară, aceasta contribuind de asemenea la stabilirea cu anumită probabilitate a diagnosticului. În acest aspect e necesar să se ia în considerare frecvența unor forme de diateze hemoragice. E cunoscut faptul că unele diateze hemoragice sunt frecvente, altele sunt rare sau foarte rare. Din dereglările ereditare ale hemostazei cele mai frecvente sunt hemofilia A și B, boala Willebrand, iar din formele vasculare – telangiectazia. Acestor forme de patologie a hemostazei le revine mai mult de 99% din toate formele de sângerare determinate genetic. Din diatezele hemoragice dobândite predomină trombocitopeniile, trombocitopatiile, sindromul CID, deficitul și inhibare a factorilor din complexul de protrombină (patologia ficatului, icterul mecanic, supradozarea anticoagulantelor directe) și vasculita hemoragică. Toate celelalte forme de diateze hemoragice se întâlnesc rar. Bineînțeles, că procesul de diagnosticare în primul rând trebuie să fie orientat spre depistarea formelor întâlnite mai frecvent.

La interogare se concretizează prezența patologiilor concomitente care pot influența hemostaza, folosirea unor medicamente ce pot deregla hemostaza.

Pe baza datelor enumerate se stabilește diagnosticul prezumptiv, apoi se alcătuiește planul investigațiilor de laborator pentru confirmarea sau excluderea grupei suspecte de diateze hemoragice.

Această etapă de examinare a bolnavului include testele de laborator ce caracterizează starea hemostazei în grupa presupusă de diateze hemoragice. În acest scop se folosesc teste simple (de orientare).

În caz de suspiciune a uneia din formele diatezelor hemoragice cu dereglarea hemostazei vasculo-trombocitare se examinează probele de fragilitate a capilarelor, timpul de sângerare, se determină numărul de trombocite.

Din diferite probe ale rezistenței capilarelor cea mai accesibilă și informativă este proba Rumpel-Leede. Ea se apreciază după numărul și dimensiunile hemoragiilor, formate în partea superioară pe suprafața anterioară a antebrăului (într-un cerc cu diametrul de 5 cm) după comprimarea brațului timp de 5 min cu manșeta la presiunea de 90–100 mm ai coloanei de mercur. Peteșiile se numără peste 5 min după înlăturarea manșetei. Numărul de peteșii în cerc mai mare de 10 indică o fragilitate majorată a capilarelor, frecvent cauzată de trombocitopenii sau trombocitopatie.

Timpul de sângerare se determină după metoda Duke (norma 2–5 min). Timpul de sângerare considerabil se mărește în cazurile de trombocitopenii, trombocitopatii, boala Willebrand.

Testele de laborator enumerate permit de a aprecia prezența sau absența patologiei hemostazei primare.

În caz de suspiciune la patologia hemostazei secundare (de coagulare) e necesar în primul rând de a determina timpul de coagulare a sângelui ca un indice sumar al coagulării. Timpul de coagulare se determină după metoda Lee-Wait. Nu se recomandă de a folosi metodele de determinare a coagulării pe sticlă cu colectarea sângelui din deget în legătură cu pătrunderea în sânge a tromboplastinei tisulare care efectuează începutul coagulării sângelui pe cale extrinsecă, ce dereglează starea hemostazei de coagulare. De menționat că determinarea timpului de coagulare a sângelui, efectuată nemijlocit la patul bolnavului, depistează numai schimbări considerabile în sistemul de coagulare. El permite de a depista numai dereglările pronunțate ale coagulării sângelui. De exemplu, în caz de hemofilie indicii timpului de coagulare se normalizează la mărirea nivelului factorului VIII sau IX până la 4–5%. Prin urmare, formele ușoare și latente ale hemofiliei nu pot fi depistate numai prin examinarea timpului de coagulare. Mult mai sensibile sunt timpul tromboplastinei parțial activate și testul de autocoagulare. Dacă la bolnav sunt semne clinice de dereglare a hemostazei de coagulare care nu se depistează prin timpul de coagulare Lee-Wait este necesar de a efectua testul de autocoagulare sau timpul tromboplastinei parțial activate.

Pe baza acestor investigații se confirmă sau se exclude patologia hemostazei de coagulare.

La următoarea etapă se determină nivelul principal de dereglare a hemostazei în grupa confirmată de diateze hemoragice.

Dacă este depistată patologia hemostazei primare vasculo-trombocitare la această etapă se concretizează dereglarea de bază.

În caz de majorare a timpului de sângerare concomitent cu numărul de trombocite scăzut se deduce că principala cauză a sângerării sporite este trombocitopenia. Dacă timpul de sângerare este mărit, iar numărul de trombocite este normal se poate presupune una din formele de trombocitopatii. În asemenea cazuri se examinează retracția cheagului, adezivitatea și agregabilitatea trombocitelor. Datele obținute prin aceste probe definitiv confirmă diagnosticul de trombocitopatie.

Pentru concretizarea formei de trombocitopatie se efectuează investigații speciale. Printre ele poate fi menționată studierea cu ajutorul microscopiei electronice a ultrastructurii trombocitelor care depistează un șir de trombocitopatii pe baza lipsei diverselor granule, vacuolizării, defectelor aparatului contractil (sistemul de microtubușoare) ale acestor celule etc. De asemenea se efectuează examenul particularităților biochimice ale trombocitelor și formațiunilor structurii lor – stroma, granulele, mitocondriile și altele. Se studiază capacitatea contractilă a trombocitelor pe baza gradului de retracție a cheagului.

Dacă la etapa precedentă a fost depistată patologia hemostazei e necesar în primul rând de a determina care mecanism de activare a coagulării este dereglat – cel extrinsec ori cel intrinsec sau calea lor comună ce începe cu activarea factorului X. E necesar de asemenea de a obține informație despre etapa finală a coagulării sângelui – formarea fibrinei.

În acest scop se folosesc trei teste de bază – timpul tromboplastinei parțial activate sau testul de autocoagulare, timpul trombinei și protrombinei. Cu ajutorul acestor trei probe de bază este posibilă orientarea în întreaga cascadă de coagulare și de diferențiere a dereglărilor mecanismelor intrinsec și extrinsec de activare a coagulării, insuficiența formării activității de protrombinază, unde se îmbină ambele mecanisme de activare a procesului de coagulare și dereglările etapei finale – de formare a fibrinei.

La interpretarea rezultatelor probelor enumerate trebuie să se ia în considerare următoarele:

1. Din factorii plasmatici de coagulare numai factorul VII participă în mecanismul extrinsec al procesului de coagulare din care cauză în caz de deficit al acestui factor se mărește numai timpul protrombinei.

2. Factorii XII, XI, IX, VIII participă numai în mecanismul intrinsec de activare a coagulării, din care cauză în caz de deficit al acestor factori se dereglează timpul tromboplastinei parțial activate și testul de autocoagulare, totodată timpul protrombinei rămânând normal.

3. În caz de deficit al factorilor X, V, II, I, la care se îmbină ambele mecanisme de coagulare, patologia se depistează în toate probele enumerate.

Prin urmare, dacă timpul protrombinei este mărit, iar testul de autocoagulare și timpul trombinei sunt normale, trebuie să se suspecteze dereglarea mecanismului extrinsec de activare a coagulării sângelui, ce se observă la deficitul factorului VII. Timpul normal al protrombinei și trombinei concomitent cu mărirea timpului-tromboplastinei parțial activate și testului de autocoagulare denotă despre dereglarea mecanismului intrinsec de activare a coagulării sângelui din contul factorilor VIII, XI, IX și XII.

În caz de mărire concomitentă a timpului protrombinei, tromboplastinei parțial activate și testului de autocoagulare se poate presupune dereglarea în calea comună de coagulare a sângelui la nivelul factorilor X, V, II și I sau la etapa finală de formare a fibrinei. În ultimul caz se mărește și timpul trombinei.

Ulterior, în conformitate cu etapa depistată de dereglare a hemostazei secundare se determină prin probe speciale de diferențiere activitatea factorilor respectivi de coagulare a sângelui, stabilindu-se astfel diagnosticul definitiv.

Respectarea consecutivă a tuturor etapelor de examinare descrise mai sus permite de a identifica formele nosologice ale diatezelor hemoragice și de a efectua tratamentul respectiv.



## Trombocitopenii

Trombocitopeniile prezintă o grupă de maladii și sindroame ce evoluează cu numărul scăzut de trombocite.

Pentru un tratament respectiv în fiecare caz trebuie determinată unitatea nosologică însoțită de trombocitopenie ce necesită cunoașterea clasificării trombocitopeniilor.

În condiții fiziologice există un echilibru dintre numărul de trombocite formate în măduva oaselor și numărul de trombocite ce se distrug într-o unitate de timp. S-a dovedit că într-o secundă se produc și se distrug aproximativ 5 mln de trombocite. Durata de supraviețuire a trombocitelor constituie 7–10 zile. Echilibrul proceselor descrise asigură cifrele normale ale trombocitelor care variază de la  $150,0 \cdot 10^9/l$  până la  $400,0 \cdot 10^9/l$ .

Acest echilibru fiziologic al trombocitopoiezei poate fi dereglat prin formarea insuficientă a trombocitelor, prin distrucția excesivă ori prin consumul lor sporit.

Clasificarea trombocitopeniilor se bazează pe caracterul de dereglare a proceselor de formare și distrucție a trombocitelor.

Astfel, deosebim 3 grupe de trombocitopenii.

***I. Trombocitopenii ca rezultat al formării insuficiente a trombocitelor în măduva oaselor (trombocitopenii amegacariocitare), ce se observă în următoarele patologii:***

1. Anemie aplastică
2. Pancitopenie constituțională Fanconi
3. Hemodepresie după administrarea chimiopreparatelor
4. Acțiunea iradierii ionizante (boala actinică acută și cronică)
5. Trombocitopenie metaplastică
  - hemoblastoze
  - metastaze ale cancerului în măduva oaselor
6. Anemie B<sub>12</sub>-deficitară
7. Anemie prin deficit de acid folic
8. Maladia Marchiafava-Micheli

***II. Trombocitopenii ca rezultat al distrucției excesive a trombocitelor (trombocitopenii megacariocitare):***

1. Distrucție mecanică
  - splenomegalii masive de diversă origine (sechestrare splenică)
  - hemangiom cavernos gigant
  - hemangioame multiple
  - proteze valvulare cardiace

2. Distrucție imună
  - trombocitopenii izoimune
  - trombocitopenii heteroimune
  - trombocitopenii autoimune
  - trombocitopenii transimune

### **III. Trombocitopenii ca rezultat al consumării excesive a trombocitelor:**

- sindromul de coagulare intravasculară diseminată (sindromul CID)
- purpura trombocitopenică trombotică Moschowitz
- tromboze masive

În această clasificare sunt incluse cele mai frecvente forme de trombocitopenii care se întâlnesc în practica medicală.

Diagnosticul trombocitopeniilor din prima grupă nu prezintă dificultăți, deoarece micșorarea numărului de trombocite în patologii enumerate reprezintă numai unul din semnele hematologice ale lor.

Nu trebuie de uitat de distrucția mecanică a trombocitelor. În cazurile de splenomegalie masivă mecanismul distrucției trombocitelor este următorul. Diametrul trombocitelor variază de la 1 până la 3 $\mu$ . Spațiile intersinusuale ale splinei au diametrul de 0,5  $\mu$ . Splenomegalia majorează lungimea totală a spațiilor intersinusuale. Trecând prin această cale lungă și îngustă, trombocitele având diametrul mai mare se distrug. Distrucția lor parțial este cauzată și de dereglarea metabolismului trombocitelor din cauza hipoxiei în aceste spații intersinusuale.

În hemangiom se formează mișcare turbulentă ce contribuie la distrucția trombocitelor. La pacienții cu plastia valvelor cardiace trombocitele se distrug lovindu-se de protezele valvulare.

Cele mai frecvente sunt trombocitopeniile imune. La copii predomină trombocitopeniile heteroimune, iar la adulți - varianta autoimună. În genere trombocitopeniile autoimune sunt cele mai frecvente.

### **Trombocitopenia autoimună**

Se numesc autoimune trombocitopeniile care se dezvoltă în urma formării anticorpilor împotriva trombocitelor proprii cu structura antigenică normală.

Deosebim trombocitopenii autoimune idiopatice și simptomatice. Ultimele se dezvoltă pe fondul altor maladii (lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, hepatitele cronice, ciroza ficatului, leucemia limfocitară cronică, maladia Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin).

Predomină trombocitopeniile autoimune idiopatice. Ele se întâlnesc mai frecvent la femei. Conform datelor Müller-Eckhardt (1976) la 100 000 de locu-

itori se înregistrează 4,5 bărbați și 7,5 femei cu purpură trombocitopenică, care în majoritatea cazurilor este autoimună.

**Patogenie.** La pacienții cu trombocitopenie autoimună se formează nu numai autoanticorpi cu caracter antitrombocitar, dar și antimegacariocitar. În majoritatea cazurilor aceștia prezintă o imunoglobulină G. Autoanticorpii anti-trombocitari se fixează prin fragmentul lor Fc pe o glicoproteină de tip IIb/IIIa membranală trombocitară și megacariocitară. Trombocitele cu anticorpi fixați pe ele sunt fagocitate predominant de macrofagele splenice. Fragmentele Fc ale autoanticorpilor și componenta C<sub>3</sub> de pe trombocit se fixează pe receptorii corespondenți ai macrofagelor, inițiind astfel fagocitoza. În această patologie splina joacă un rol important atât ca sediu de formare de anticorpi, cât și ca organ principal de distrucție a trombocitelor lezate.

S-a dovedit că în trombocitopenia autoimună are loc o deteriorare a mecanismelor imunoreglatoare, constând din diminuarea efectului supresor al limfocitelor T. Limfocitele B în aceste situații încep a produce anticorpi, în unele cazuri antitrombocitari, iar în alte cazuri antieritrocitari cu dezvoltarea anemiei hemolitice autoimune. Rareori se dezvoltă concomitent anticorpi atât antitrombocitari, cât și antieritrocitari. La aceste persoane purpura trombocitopenică este asociată cu anemie hemolitică autoimună (sindromul Fișer-Evans).

În situațiile de trombocitopenie suferă asigurarea celulelor endoteliale cu produse metabolice necesare, nu sunt trombocite pentru a se fixa pe cimentul interendotelial din partea lumenului capilarelor și nu sunt trombocite pentru formarea trombului trombocitar în locurile de leziune a capilarelor. Ca urmare, se dereglează hemostaza primară vasculo-trombocitară ce se manifestă prin sindromul hemoragic.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ale trombocitopeniei autoimune se caracterizează prin hemoragii cutanate spontane de tip peteșial sau echimotic. Ele pot fi localizate la nivelul zonelor de presiune și fricțiune sau generalizate. Le putem observa pe piele sau mucoase (peteșii și bule endobucale hemoragice). Hematoamele și hemartrozele sunt excepționale și se dezvoltă după traumatisme pronunțate. Se observă hemoragii nazale, gingivale. În formele severe pot avea loc hemoragii meningo-cerebrale, retiniene, digestive, renale în formă de hematurie.

Hemoragiile pe piele în regiunea feței și hemoragiile în sclere sunt un semn nefavorabil, deoarece ele denotă despre posibilitatea dezvoltării hemoragiilor cerebrale, care sunt foarte periculoase.

În majoritatea cazurilor purpura trombocitopenică autoimună are un debut acut sau subacut.

Ganglionii limfatici nu sunt măriți. Sistemul respirator și cardiovascular sunt fără schimbări. Ficatul nu se mărește. Splenomegalie moderată poate fi observată în 30% din cazuri.

**Investigații de laborator.** În analiza sângelui periferic se depistează trombocitopenie. Numărul de trombocite în majoritatea cazurilor scade până la trombocite solitare.

Anemia se poate dezvolta ca rezultat al hemoragiilor repetate, îndeosebi a metroragiilor. Numărul de leucocite și formula leucocitară nu se schimbă. Timpul de sângerare este prelungit. Retracția cheagului este redusă. Timpul de coagulare și alte probe de laborator ce caracterizează hemostaza secundară sunt normale.

În medulogramă la majoritatea pacienților numărul de megacariocite este mărit ca rezultat al hiperplaziei compensatorii a acestor celule. În jurul megacariocitelor trombocite nu se observă, deoarece ele sunt repede distruse de anticorpi. La pacienții cu anticorpi nu numai împotriva trombocitelor, dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite în măduva oaselor. Probele imunologice de depistare a anticorpilor antitrombocitari sunt complicate și inaccesibile în prezent pentru a fi implementate pe larg în instituțiile medicale. Caracterul autoimun al trombocitopeniei se confirmă prin normalizarea numărului de trombocite după tratamentul cu corticosteroizi.

**Diagnosticul pozitiv** al trombocitopeniei autoimune idiopatice se bazează pe semnele clinice (hemoragii peteșiale cutanate și pe mucoasă, lipsa adenohepatomegaliei și prezența splenomegaliei moderate numai la o treime din pacienți), criteriul hematologic (trombocitopenie izolată fără modificări în seria granulocitară și eritocitară, megacariocite în măduva oaselor în cantitate normală sau în exces) și prin excluderea altor cauze de distrucție excesivă trombocitară (hipersplenism, CID, sechestrare mecanică).

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu trombocitopeniile amegacariocitare dezvoltate în alte procese patologice (hemoblastozele, anemia aplastică, maladia Marchiafava-Micheli, metastaze canceroase în măduva oaselor, anemia B<sub>12</sub>-deficitară). În toate aceste cazuri trombocitopenia nu este unicul semn hematologic. Pe baza analizei sângelui periferic, punctatului medular și trepanobiopsiei diagnosticul diferențial nu prezintă dificultăți.

**Tratament.** În majoritatea cazurilor pacienții cu purpură trombocitopenică trebuie spitalizați. Dacă sindromul hemoragic este pronunțat se recomandă repaus la pat.

Tratamentul de bază include administrarea corticosteroizilor, splenectomia și folosirea în unele cazuri a remediilor imunodepresante. Concomitent se indică medicamente vasoprotectoare (acid ascorbic, Rutin, Diținon, preparate de calciu).

În primul rând se folosesc corticosteroizii. Mai frecvent se recomandă Prednisolon în doză de 1 mg/kg/zi. Dacă sindromul hemoragic se menține ori se intensifică, doza acestui preparat poate fi majorată de 2-3 ori și după micșorarea sindromului hemoragic se revine la doza inițială. Tratamentul cu corticosteroizi

de obicei decurge 4–5 săptămâni, când la majoritatea pacienților se normalizează numărul de trombocite după ce doza de Prednisolon se micșorează treptat până la suspendare.

Tratamentul descris asigură eficacitate clinico-hematologică în circa 90% din cazuri, însă se vindecă complet numai 10% din pacienți. În celelalte cazuri se dezvoltă recidive.

Apariția primei recidive este considerată ca indicație pentru splenectomie, care se efectuează după jugularea sindromului hemoragic prin administrarea corticosteroizilor, care majorează numărul de trombocite. Splenectomia asigură vindecare în 86–96% din cazuri. Rareori splenectomia poate fi efectuată de urgență, deoarece apare pericol de hemoragie cerebrală, hemoragii digestive, uterine care nu se micșorează în urma tratamentului conservator, inclusiv și cu folosirea masei trombocitare în cantitate de 6–8 doze la o transfuzie. Mecanismul de eficacitate a splenectomiei se explică prin înlăturarea organului unde se produc anticorpi antitrombocitari și în care se distrug trombocitele cu anticorpi fixați pe membrana lor. Prognosticul după splenectomie este mai favorabil în cazurile de răspuns înalt la corticosteroizi și de majorare considerabilă a numărului de trombocite ( $>500,0 \cdot 10^9/l$ ) în zilele a 7-a – a 10-a după operație.

Dacă splenectomia nu este eficace, se administrează tratament cu imunodepresante. În acest scop mai frecvent se folosesc Imuran câte 2–3 mg/kg/zi timp de 3–5 luni, Ciclofosamidă câte 200 mg/zi (6–8 g la o cură), Vincristin câte 2 mg/săptămână timp de 1,5–2 luni.

### **Trombocitopenia izoimună**

Trombocitopenia izoimună se dezvoltă la nou-născuți în legătură cu incompatibilitatea antigenilor trombocitari ai copilului și mamei. Ea se întâlnește la un nou-născut din 5 000 de copii. Anticorpii antitrombocitari la mamă pot apărea și în cazurile de transfuzii de trombocite ale donatorului incompatibil cu structura antigenică a trombocitelor mamei. Acești anticorpi pot distruge trombocitele copilului.

Sindromul hemoragic se manifestă peste câteva ore după naștere. Sunt descrise hemoragii gastrointestinale și cerebrale.

Numărul de trombocite este scăzut deodată după naștere. În unele cazuri el se normalizează peste 2–3 zile, dar poate să rămână micșorat timp de 2–3 săptămâni.

Tratamentul are caracter simptomatic. Se poate efectua transfuzie de masă trombocitară (în caz de sindrom hemoragic grav). Pot fi administrați corticosteroizi.

### Trombocitopenia heteroimună

Se numesc heteroimune trombocitopeniile ce se dezvoltă în urma formării anticorpilor împotriva trombocitelor pe care sunt fixate unele medicamente sau viruși. Dintre medicamente frecvent pe trombocite se fixează Chinidina, Dighitoxina, sulfanilamidele, Hipotiazida. Dintre infecțiile virale cu fixarea virusului pe trombocite pot fi numite gripa, varicela, infecțiile adenovirotice.

Trombocitopeniile heteroimune cu fixarea virusului pe membrana trombocitelor se întâlnesc mai frecvent la copii.

Manifestările clinice ale trombocitopeniei cauzate de medicamente se dezvoltă peste 2-3 zile de la administrarea medicamentului, iar în cazurile infecției virale - peste 2-3 săptămâni după debutul maladiei infecțioase.

În ambele situații patologice sindromul hemoragic se manifestă prin hemoragii peteșiale, echimoze, hemoragii nazale, metroragii. Pot avea loc hemoragii cerebrale. Prognosticul în majoritatea cazurilor este favorabil cu vindecarea completă. După suspendarea medicamentului și jugularea infecției virale numărul de trombocite se restabilește. Rareori apare necesitatea de transfuzii de masă trombocitară și de administrare a corticosteroidilor.

### Trombocitopenia transimună

Această formă de trombocitopenie se întâlnește la nou-născuții care se nasc de la mame cu trombocitopenie autoimună. Anticorpii antitrombocitari pătrund în organismul fătului prin placentă. La 34-75% din copiii născuți de la mame cu trombocitopenie autoimună nemijlocit după naștere se micșorează numărul de trombocite. Manifestările clinice depind de gradul de trombocitopenie. În majoritatea cazurilor sindromul hemoragic nu se dezvoltă, însă în analiza sângelui se depistează trombocitopenie moderată. Dacă numărul de trombocite este micșorat considerabil, atunci apar peteșii, echimoze, mai rar hemoragii digestive și hemoragii cerebrale. Semnele hemoragice se dezvoltă peste câteva ore sau peste 2-3 zile după naștere.

De obicei, nu este necesar tratamentul. Sindromul hemoragic treptat dispare. În cazurile grave sunt indicate transfuziile de masă trombocitară. Pot fi administrați și corticosteroidii.

### Telangiectazia hemoragică ereditară

Telangiectazia hemoragică ereditară a fost descrisă în anul 1896 de Rendu și în anul 1901 de Osler, fapt pentru care este numită și boala Rendu-Osler. Această maladie este una din cele mai frecvente vasopatii. Se transmite autosomal dominant și se întâlnește la persoanele de toate vârstele.

**Patogenie.** La baza dezvoltării manifestărilor clinice ale bolii Rendu-Osler se află conținutul insuficient sau lipsa fibrelor de colagen în țesutul conjunctiv pericapilar de sprijin. În condiții fiziologice fibrele de colagen fiind încărcate pozitiv și golite în urma leziunii capilarelor atrag spre sine trombocitele cu încărcătura electrică negativă ce contribuie la lipirea trombocitelor în acest loc. În același timp fibrele de colagen activează funcția de adezivitate a trombocitelor și stimulează în așa fel formarea trombului trombocitar. În caz de absență a fibrelor de colagen atragerea trombocitelor în locul lezat al capilarului nu are loc. Trombocitele nu sunt activate și suferă funcția lor de adezivitate, având drept consecință întârzierea formării trombului trombocitar. Din această cauză traumarea peretelui vascular în zonele de telangiectazie este urmată de sângerare prelungită.

**Tabloul clinic.** Boala Rendu-Osler se manifestă prin prezența în diferite zone anatomice ale organismului a telangiectaziilor de formă rotundă sau stelară care dispar la vitropresiune. Cel mai frecvent telangiectaziile se observă pe față, pe buze, pe picioare, pe pavilionul urechii, pe mucoasa nazală, pe mucoasa tubului digestiv (stomac, intestine), pe mucoasa traheii și a bronhiilor, pe mucoasa bazinetului rinichilor și a vezicii urinare. Semnele descrise ale acestei patologii se evidențiază peste 6–10 ani de la naștere, dar devin mai exprimate la adulți.

După traumarea vaselor schimbate morfologic se dezvoltă hemoragiile în funcție de locul leziunii vaselor – nazale, gastrointestinale, hematurie, hemoptizie. Hemoragiile nazale mai frecvent apar în timpul infecțiilor respiratorii acute, uneori sunt abundente cu o durată de câteva ore sau câteva zile. De obicei hemoragiile nazale sunt unilaterale. Foarte periculoase sunt hemoragiile pulmonare și digestive care se pot termina cu decesul bolnavului.

Organele interne sunt fără modificări specifice. Ficatul și splina nu se palpează.

**Investigații de laborator.** Analiza sângelui periferic este în limite normale. Ca rezultat al hemoragiilor repetate se poate dezvolta anemie fierodeficitară. Schimbări patologice ale procesului de coagulare nu se depistează.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe depistarea telangiectaziilor. Dificultăți apar în cazurile de localizare a telangiectaziilor pe mucoasa tractului digestiv, căilor respiratorii și a mucoasei tractului urinar. Rolul decisiv în aceste situații aparține metodelor de investigare endoscopică.

**Tratamentul** telangiectaziei hemoragice ereditare se reduce la efectuarea măsurilor locale de hemostază. De menționat că tamponada obișnuită, electrocoagularea zonelor de telangiectazie nu sunt eficace. Hemoragiile nazale pot fi ușor jugulate prin folosirea tamponului îmbibat cu soluție de Adrenalină 0,1% 1 ml, Trombină și acid aminocaproic de 5%. Adrenalina asigură nu numai vasoconstricție, dar și activizarea funcției de adezivitate a trombocitelor, compen-

sând astfel lipsa fibrelor de colagen. Trombina contribuie la coagularea locală a sângelui prin transformarea fibrinogenului în fibrină, iar acidul aminocapronic apără fibrina de acțiunea fibrinolitică a plasmei păstrând astfel trombul. În acest scop acidul aminocapronic se picură pe tampon peste fiecare 3 ore.

Hemoragiile digestive, bronhopulmonare și renale pot impune rezecția segmentară. Măsurile terapeutice trebuie să includă și tratamentul anemiilor fiero-deficitare ce se dezvoltă în urma hemoragiilor repetate.

### Hemofilia

Hemofilia prezintă una dintre cele mai frecvente forme de coagulopatii, constituind 96–98% din toate coagulopatiile ereditare. Se îmbolnăvesc bărbații, fiicele lor fiind conductoare. În majoritatea țărilor la 1 mln de locuitori revin 50 de bolnavi de hemofilie.

Deosebim hemofilia A (deficitul factorului VIII), hemofilia B sau maladia Christmas (deficitul factorului IX) și hemofilia C sau boala Rosenthal (deficitul factorului XI). Cea mai răspândită este hemofilia A (80–85%). Mai rar se întâlnește hemofilia B, căreia îi revin 15–20%. Hemofilia C se înregistrează în cazuri unice.

**Patogenie.** Hemofilia se caracterizează prin dereglarea mecanismului intrinsec de coagulare a sângelui cauzată de deficitul ereditar al unuia din factorii numiți (VIII, IX, XI). Ca rezultat factorul X nu se activează și nu se formează trombină din protrombină, din care cauză fibrinogenul nu se transformă în fibrină. Cu alte cuvinte, nu se realizează la timp coagularea sângelui.

**Tabloul clinic.** Toate formele de hemofilie se manifestă analogic. În tabloul clinic predomină hemartrozele cu afectarea articulațiilor mari. Frecvent se dezvoltă hematoame în țesuturile moi (subcutanate, musculare), hematoame retroperitoneale. Mai rar se înregistrează hemoragii nazale, hemoragii gastrointestinale. Periculoase sunt investigațiile chirurgicale și traumatismele după care pot avea loc hemoragii abundente și de lungă durată. În timpul nașterii la copil se pot dezvolta cefalhematoame, hemoragii tardive din cordonul ombilical, hematoame subcutanate.

Pe prim-plan se evidențiază hemartrozele, sursa de hemoragie fiind membrana sinovială. Cel mai frecvent se afectează articulațiile genunchiului, talocrurale și ulnare. Hemartroza acută se caracterizează prin dureri severe în articulație, care se mărește în volum, iar țesuturile periarticulare sunt dureroase și calde la palpare. Artropatiile prezintă afecțiunea de bază și cea mai frecventă a hemofiliei care în mare măsură invalidizează bolnavii. De menționat că modificările patologice se dezvoltă în toate componentele articulațiilor. Suferă țesuturile moi periarticulare, se distruge cartilagiul, se dezvoltă osteoporoza



oaselor în jurul articulației. Hemoragia în articulație inițiază diferite mecanisme patogenetice care provoacă componentele patologice ale artropatiilor. Aceste mecanisme de patogenie includ inflamația posthemoragică, autosensibilizarea, activarea fermenților hondro- și osteolitici, formarea depunerilor de hemosiderină etc. Utilizarea metodelor radiologice moderne a demonstrat că hemosiderina se depune nu numai pe membrana sinovială, dar și pe suprafața cartilagiului și în țesutul periarticular. Hemosideroza considerabil intensifică procesul inflamator și modificările degenerative în țesuturi, agravând disfuncția articulațiilor.

Drept consecință a hemartrozelor repetate se dezvoltă osteoartroză cu diminuarea funcției articulației și atrofie musculară.

Deseori sunt grave hematoamele subcutanate, musculare și retroperitoneale. În unele cazuri hematoamele conțin 0,5–3 l de sânge cu anemizarea pacientului, cu compresiune și distrucția țesuturilor adiacente și a vaselor sangvine ulterior cu dezvoltarea necrozei țesuturilor. În urma compresiunii nervilor și mușchilor apar paralizii, contracturi, atrofie musculară. Hematoamele excesive în țesuturile moi din regiunea cervicală prezintă pericol din cauza compresiunii și stenozării căilor de respirație până la apariția asfixiei. Hematoamele se pot infecta.

La 14–30% din pacienți se dezvoltă hematurie care apare spontan sau după traumatisme în regiunea lombară. Hematuria poate fi însoțită de dizurie, accese de colică renală. Hematuria cu recidive frecvente poate provoca și schimbări distructive în rinichi, amiloidoză, insuficiență renală.

Destul de masive sunt hemoragiile digestive care se observă de obicei la pacienții cu hemofilia în cazurile de boală ulceroasă sau gastrite erozive.

Excepționale sunt hemoragiile cerebrale și din măduva spinării.

Hemoragiile după intervențiile chirurgicale, inclusiv și cele postextracționale dentare, de obicei apar peste câteva ore după operație și pot fi severe. Nu se recomandă de a efectua bolnavilor de hemofilia injecții intramusculare care pot provoca hematoame masive.

Organele interne sunt fără modificări specifice.

Gravitatea hemofiliei depinde de gradul de deficit al factorului respectiv de coagulare. Dacă nivelul factorilor antihemofilici (VIII și IX) constituie de la 0 până la 1% se dezvoltă forma foarte gravă, de la 1 până la 2% – forma gravă, de la 2 până la 5% – forma de gravitate medie, mai înalt de 5% – forma ușoară, care se manifestă după intervenții chirurgicale.

**Investigații de laborator.** Analiza sângelui periferic este normală. Timpul de sângerare, retracția cheagului sunt fără modificări. Timpul de coagulare Lee-White este prelungit. De menționat că acest test depistează hemofilia cu activitatea factorului respectiv (VIII sau IX) mai mică de 5%. Mai sensibile sunt timpul parțial de tromboplastină activată și testul de autocoagulare care pot depista de-

ficitul acestor factori până la 25–30%. De aceea în pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale gradul de corecție a hemostazei se determină cu ajutorul ultimelor două probe de laborator.

**Diagnostic pozitiv.** Hemofilia poate fi suspectată pe baza caracterului de hematom al sindromului hemoragic și de hemartroze. Prin metoda de screening folosind 3 teste de laborator (timpul protrombinei, timpul trombinei și timpul parțial de tromboplastină activată ori testul de autocoagulare) se determină dereglarea mecanismului intrinsec de activare a coagulării unde participă factorii VIII, IX, XI și XII. Ulterior, prin probe speciale se determină deficitul al cărui factor este la pacient.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu alte coagulopatii dintre care și cu maladia Willebrand. Rolul decisiv în diagnosticul diferențial al hemofiliei aparține investigațiilor de laborator ale hemostazei.

Diagnosticul diferențial în primul rând se efectuează cu maladia Willebrand similară din punct de vedere clinic și biologic. Această maladie este o patologie ereditară transmisă autosomal dominant. La baza ei se află o anomalie a complexului macromolecular de factor VIII, responsabilă de micșorarea activității coagulante a factorului VIII, de dereglarea adeziunii trombocitare și de afectarea agregabilității trombocitare induse de ristocetin.

Tabloul clinic este variabil. Spre deosebire de hemofilie, afectează și femeile, și se caracterizează prin prezența sângerărilor cutaneo-mucoase (echimoze, epistaxis, gingivoragii, metroragii). Se pot dezvolta și hematoame. Hemartrozele nu sunt frecvente. Investigațiile de laborator depistează o dereglare complexă a hemostazei primare (prelungirea timpului de sângerare, reducerea adeziunii trombocitare și a agregabilității induse de ristocetin) și celei secundare (reducerea activității coagulante a factorului VIII). Retracția chiagului este normală.

**Tratament.** Metoda de bază de tratament al hemofiliei constă în substituția factorului deficitar de coagulare.

Factorul VIII este labil, activitatea lui se păstrează numai în plasmă proaspăt congelată și în crioprecipitat.

De menționat că tratamentul transfuzional cu crioplasmă nu poate fi apreciat ca optimal.

În primele zile de manifestări clinice acute (hemartroze, hematoame) ale hemofiliei A cantitatea de crioplasmă constituie 30 ml/kg masă pe zi. Volumul total de plasmă se transfuzează în 4 prize, deoarece peste 6 ore după transfuzie activitatea factorului VIII se reduce considerabil. Transfuzia trebuie efectuată în jet imediat după dezghețarea crioplasmei. În fiecare zi doza de plasmă se determină în funcție de timpul de coagulare Lee-Wait. Normalizarea acestui indice are loc când concentrația factorului VIII va fi mai înaltă de 5%. După normaliza-

rea timpului de coagulare Lee-Wait eficacitatea tratamentului se determină prin timpul parțial de tromboplastină activată.

Pentru un pacient cu masa corpului de 60 kg trebuie utilizate 1 800 ml de crioplasmă. Acest volum de crioplasmă conține 540 UI ale factorului VIII – cantitate suficientă pentru jugularea hemoragiilor ușoare, reieșind din necesitatea de 10 UI la kg/masă în astfel de cazuri.

Tratamentul cu crioplasmă devine practic nereal în hemoragiile grave care prezintă risc pentru viață (hemoragii în sistemul nervos central, hematoame retroperitoneale, retrofaringeale) când doza inițială a factorului VIII constituie 40–50 UI/kg/masă. Cantitatea de crioplasmă în prima zi pentru o persoană cu masa corpului de 60 kg la acești bolnavi va fi de 8–9 l în zi.

Tratamentul transfuzional în funcție de situație are durata de la 5–7 până la 14 zile. Transfuzia zilnică a plasmelor poate avea ca urmare o supraîncărcare a circulației sangvine și dezvoltarea edemului pulmonar din cauza acțiunii oncotice a albuminei conținută în plasmă. Pentru a evita această complicație este preferată transfuzia de crioprecipitat care conține o concentrație înaltă a factorului VIII și puțină albumină. Crioprecipitatul poate fi folosit în cantități mari fără pericol de dezvoltare a edemului pulmonar.

Dintr-un litru de plasmă pregătim 4 doze de crioprecipitat care conțin 300 UI ale factorului VIII. Cei 8–9 l de plasmă necesari pentru cazurile grave (vezi *mai sus*) conțin 32–36 doze de crioprecipitat, volumul total al cărora este de 960–1 000 ml. Astfel, crioprecipitatul poate fi folosit în cantități mari fără pericol de suprasolicitare a circulației sangvine.

În tratamentul hemofiliei B se poate folosi nu numai crioplasma, dar și plasma nativă, deoarece factorul IX este stabil. Tot din aceste considerente transfuziile de plasmă se efectuează de 2 ori/zi în doza de 15–20 ml/kg/masă.

Utilizarea crioplasmei și a crioprecipitatului este însoțită de un șir de complicații serioase care includ și infecțiile hemotransmisibile (hepatita B, C, SIDA etc.), formarea anticorpilor (inhibitorilor) contra factorilor VIII și IX, reacțiile alergice.

Succesele obținute în transfuziologie au permis de a pregăti preparate moderne pure care prezintă concentrate ale factorilor VIII, IX, utilizate pe larg în prezent în tratamentul hemofiliei. Aceste preparate sunt supuse unei duble inactivări a virușilor hemotransmisibili și nu prezintă risc de infectare (*tabelul 38*).

Tabelul 38

**Concentratele factorilor de coagulare utilizate  
în tratamentul hemofiliei**

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de ambalare	Factorul de coagulare	Firma, țara de origine
1.	Hemofil M	Fl. 200–300 UI 400–600 UI 300–1 200 UI	VIII	Baxter, Germania
2.	Immunate (Immunat)	Fl. 250, 500 și 1 000 UI	VIII + factorul Willebrand	Baxter, Germania
3.	Koate - DVI	Fl. 250, 500 și 1 000 UI	VIII + factorul Willebrand	Bayer, Germania
4.	Emoclat D.U.	Fl. 250, 500 și 1 000 UI	VIII	Kedrion, Italia
5.	Octanyne	Fl. 250, 500 UI	IX	Bayer, Germania
6.	Immunine (Imunin)	Fl. 200, 600 și 1 200 UI	IX	Baxter, Germania
7.	Benefix	Fl. 250, 500 și 1 000 UI	IX	
8.	Aimafix D.U.	Fl. 250, 500 și 1 000 UI	IX	Kedrion, Italia
9.	Uman Complex D.U.	Fl. 200 și 500 UI 200 și 500 UI 160 și 400 UI	IX II X	Kedrion, Italia
10.	FEIBA TIM 4	Fl. 500 și 1 000 UI	Cantități egale ale fact. II, VII, IX și X	Immuno, Austria
11.	Novo Seven	Fl. 60 (1,2 mg), 120 (2,4 mg), 240 (4,8 mg).	VIIa	AO, Novo Nordix, Danemarca

Sunt elaborate metode pentru determinarea dozei curative a concentratelor factorilor VIII și IX. Doza necesară se calculează în funcție de gradul sângerării, de localizarea hemoragiei, de volumul intervenției chirurgicale (tabelul 39).

Concentratele factorilor VIII și IX se folosesc și în scop de profilaxie a hemoragiilor, îndeosebi la pacienții cu forma gravă a hemofiliei. În aceste cazuri

preparatul se administrează câte 20-30 UI/kg de 2 ori în săptămână. Concentratele factorilor VIII și IX permit de a începe tratamentul foarte precoce în condiții casnice, asigurând astfel minimalizarea volumului manifestărilor hemoragice cu ameliorarea considerabilă a calității vieții hemofilicilor. Concentratele acestor factori transformă hemofilia din boală în mod de viață.

Tabelul 39

**Doza inițială zilnică de concentrat al factorului VIII  
în funcție de gradul sângerării, localizarea hemoragiei, de volumul  
intervențiilor chirurgicale**

Gravitatea sindromului hemoragic	Procentul așteptat de creștere a concentrației factorului VIII sau IX	Doza necesară în UI la kg/masă
Hemoragii incipiente și superficiale	20 %	10 UI
Hemoragii moderate (hemartroze, traumatisme ușoare)	30-50 %	15-25 UI
Hemoragii periculoase pentru viață sau hemoragii în organele de importanță vitală (sistemul nervos central, hematoame retroperitoneale etc.)	80-100 %	40-50 UI
Intervenții chirurgicale voluminoase	100 %	50 UI

O situație dificilă în tratamentul hemofiliei se creează în cazurile de apariție a anticorpilor împotriva factorilor VIII și IX cu dezvoltarea hemofiliei cu inhibitori. S-a constatat că la 5-15% din bolnavii de hemofilie A și la 1-3% de hemofilie B se dezvoltă inhibitori. Forma gravă a hemofiliei se complică cu inhibitori, în unele țări în 21-53% din cazuri.

Prezența inhibitorilor poate fi suspectată când este necesară o doză mare de concentrat al factorului respectiv de coagulare pentru a jugula hemoragia sau când bolnavul nu răspunde la tratament. În aceste situații se folosesc doze de concentrat al factorilor VIII și IX care depășesc titrul de inhibitor și creează cel puțin un nivel minimal de hemostază.

Eficacitate asigură și crioprecipitatul. S-a dovedit că crioprecipitatul, în afară de factorul VIII, fibrinogen, factorul Willebrand, factorul fibrinstabilizator, conține în cantități mici și alți factori de coagulare a sângelui, inclusiv și factorii VII și X. În legătură cu particularitățile tehnologice de pregătire a crioprecipitatului o parte din factorii de coagulare se află în formă activă. Astfel, e posibilă includerea mecanismelor de șunt de hemocoagulare. În afară de aceasta crioprecipitatul poate fi considerat și ca preparat al  $\gamma$ -globulinelor pentru admi-

nistrare intravenoasă. Administrarea lui în doze mari presupune posibilitatea de acțiune asupra sistemului de imunitate în particular de blocare a anticorpilor antiidiopatici.

Există și preparate (FEIBA TIM4), care conțin în formă activă factorii II, VII, IX și X și realizează hemostaza preponderent pe calea extrinsecă.

O deosebită importanță în tratamentul hemofiliei A și B cu inhibitori îi aparține preparatului Novo-Seven (firma Novo Nordix, Danemarca) care conține factorul VIIa. Preparatul, ocolind calea intrinsecă, activează factorul X care transformă fibrinogenul în fibrină, asigurând astfel coagularea sângelui. Preparatul se administrează intravenos. Este ambalat în flacoane în formă de pulbere a câte 1, 2, 2,4 și 4,8 mg în flacon cu anexarea diluantului. Doza preparatului depinde de situația clinică și variază de la 6 până la 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{masă}$ . Intervalul dintre administrări în primele zile este de 2–3 ore, ulterior de 4–12 ore.

Există și alte metode de tratament al hemofiliei cu inhibitori utilizate în complex cu preparatele antihemofilice. Ele se reduc la micșorarea titrului de anticorpi și la diminuarea formării lor împotriva factorilor VIII și IX. Micșorarea titrului de inhibitori se obține prin plasmafereză, iar în scopul reducerii formării anticorpilor se administrează corticosteroizi sau se efectuează tratament imunosupresiv cu citostatice (Ciclofosfamidă).

Pentru a utiliza mai puțin tratamentul transfuzional sau a-l evita complet în cazurile posibile se elaborează și alte scheme de terapie a hemofiliei. Ele includ administrarea activatorilor nespecifici ai hemostazei și a remediilor antifibrinolitice. În prezent în corecția hemostazei la pacienții cu hemofilie A forma ușoară se folosește pe larg analogul sintetic al vasopresinei – Desmopresinul. Desmopresinul (DDAVP) pentru prima dată a fost sintetizat în calitate de hormon antidiuretic. Structura lui chimică este 1-dezamino-8-D-arginin-vasopresin. Preparatul în temeii se folosește în tratamentul diabetului insipid.

În anii 1974–1975 două grupe științifice (Cash et al., 1974; Mannucci et al., 1975), independent una de alta, au constatat că infuzia DDAVP persoanelor sănătoase majorează în plasma lor concentrația factorului VIII:C, factorului Willebrand și a activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) fără a acționa asupra altor componente ale hemostazei. Mannucci cu coaut. (1977) primii au folosit efectul stimulator al DDAVP în tratamentul formei ușoare și moderate a hemofiliei A și a bolii Willebrand. Concentrația acestor factori crește foarte repede, ceea ce poate fi posibil în urma eliberării lor din rezervoarele endogene, dar nu a stimulării sintezei lor. Se consideră, că acest preparat contribuie la eliminarea factorilor de coagulare menționați din granulele celulelor endoteliale și din trombocite.

Administrarea preparatului DDAVP trebuie limitată până la o doză în zi nu mai mult de 3 zile la rând pentru prevenirea epuizării complete a rezervelor factorului Willebrand. Există forme medicamentoase ale preparatului de ad-

ministrare intravenoasă, subcutană și intranasală. După utilizarea intravenoasă apogeul concentrației factorului VIII și Willebrand se constată peste 30 min, intranasal – peste 60 min. Concentrația factorului VIII:C în plasmă crește de 2–6 ori, a factorului Willebrand – de 2–4 ori în comparație cu nivelul inițial. Pacienții cu forma gravă de hemofilie nu reacționează la acest preparat. Deoarece DDAVP stimulează și factorul t-PA este rațional de a administra concomitent inhibitori ai fibrinolizei.

Preparatul DDAVP este produs de diferite firme. Firma Kedrion (Italia) produce acest preparat sub denumirea „Emosint” pentru administrare intravenoasă, intramusculară și subcutan în fiole a câte 4  $\mu\text{g}/0,5$  ml, 20  $\mu\text{g}/1$  ml, 40  $\mu\text{g}/1$  ml. În Federația Rusă se produce un analog al Vasopresinei – Degliținamid-vasopresin, care se administrează intranasal câte 1 ml o dată în zi timp de 3 zile.

După cum a fost menționat, în calitate de alternativă a tratamentului transfuzional se folosesc și remediile antifibrinolitice. Din grupa acestor preparate pe larg se utilizează acidul aminocaproic și tranexamic, care blochează activatorii plasminogenului și parțial inhibă activitatea plasminei. Ele sunt contraindicate în cazurile de hematurie și tendință spre tromboză. Unul din derivatele acidului tranexamic este preparatul Exacyl (Franța), care se produce în pastile a câte 0,25 și 0,5 g și în soluție injectabilă a câte 5 ml în fiole. Se administrează câte 0,5–1,0 g de 3–4 ori în zi timp de 1-3 zile.

Tratamentul hemofiliei de rând cu cel transfuzional include un șir de măsuri de combatere a complicațiilor enumerate ale artropatiilor. Se recomandă cât mai precoce pe fond de tratament transfuzional adecvat cu preparate antihemofilice de a evacua sângele din cavitatea atriculară cu administrarea ulterioară intraatriculară a corticosteroizilor cu acțiune prolongată sau a Hidrocortizonului în doză de 2–3 mg/kg/masă (5–10 injecții). În caz de cronicizare a sinovitei utilizarea intraatriculară a corticosteroizilor trebuie repetată cu intervalul de 5–10 zile. În scopul diminuării distrucției cartilagiului concomitent în cavitatea atriculațiilor se introduce Polivinilpiralidon sau preparatele Hondroitinsulfatului.

Ținând cont de consecințele negative ale hemosiderozei, se practică artroscopia cu rezecția sectoarelor de depunere a hemosiderinei. З.С.Баркарану cu coaut. (2002) au folosit farmacoterapia hemosiderozei cu chelați. În acest scop au fost utilizate infuzii intravenoase cu Desferal în doză de 25 mg la kg/masă. O infuzie durează 5–6 ore. Preparatul se administrează zilnic timp de 10 zile. Acest tratament poate fi repetat la un interval de o lună. Eficacitatea lui a fost confirmată clinic (diminuarea sindromului algic, majorarea volumului de mișcări în atriculație, reducerea frecvenței hemartrozelor repetate) și radiologic (reducerea depunerilor de hemosiderină).

Astfel, utilizarea combinată a tratamentului de substituție, a remediilor cu acțiune imunosupresivă, evacuarea sângelui din atriculație, eliminarea hemo-

siderinei cu ajutorul chelaților sporește considerabil eficacitatea tratamentului artropatiilor hemofilice.

Rămân în vigoare și metodele chirurgicale de reabilitare a bolnavilor de hemofilie (sinovectomia, artroplastica, endoprotezarea) și cele semiconservatoare (sinovectomia chimică – sinovioartez în scopul sclerozării membranei sinoviale) (Ю.Н.Андреев, 2002). În ultimii ani se implementează operațiile artroscopice care evident au perspectivă.

Importante sunt și măsurile de hemostază locală care includ aplicații de trombină și acid aminocaproic de 5%. Aceste măsuri sunt indicate în hemoragii nazale sau hemoragii dentare postextractionale.

La pacienții cu hematurie se recomandă de a folosi crioprecipitat în doze mari sau concentratele factorilor VIII și IX și Prednisolon (20–30 mg/zi). Prednisolonul în doze de 0,5–1 mg/kg/zi pe o perioadă de 3–4 zile se folosește și în manifestările articulare, hematoame, hemoragii postextractionale dentare.

În tratamentul hemofiliei se folosește și radioterapia în doze de 2,5–5 Gy la hemartrozele acute, până la 5–10 Gy în osteoartroza cronică.

O deosebită importanță au măsurile de profilaxie a traumatismelor, organizarea unei îngrijiri optime la creșe și cămine speciale (cu amenajări netraumatizante) a copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, pregătirea pentru școală și orientarea profesională adecvată a copilului mai mare, bolnavul fiind îndrumat spre alegerea profesiei fără risc de traumatisme și fără solicitare fizică excesivă (bibliotecar, desenator, traducător, fotograf, ceasornic etc.).

O măsură profilactică radicală constituie examenul genetic cu indicația de întrerupere a sarcinilor cu risc sporit de hemofilie.

### **Boala von Willebrand**

Boala von Willebrand prezintă o patologie ereditară a hemostazei descrisă de von Willebrand între anii 1926–1933. Ea se transmite autosomal dominant. Boala von Willebrand se întâlnește aproximativ cu aceeași frecvență ca și hemofilia, fiind una din cele mai răspândite forme ereditare ale diatezelor hemoragice. Spre deosebire de hemofilie, ea afectează nu numai bărbații, dar și femeile. Se dezvoltă ca urmare a deficitului sau a anomaliei structurale a factorului von Willebrand, care prezintă o proteină constituită din multimeri heterogeni cu greutatea moleculară foarte diferită. Factorul von Willebrand este prezent în plasmă și în trombocite. El este produs de celulele endoteliale vasculare și de megacariocite. Se consideră că celulele endoteliale produc factorul von Willebrand care se află în plasmă, iar megacariocitele produc acest factor pentru trombocite. Concentrația factorului von Willebrand în plasmă este de 10 mg/l.



În plasmă factorul von Willebrand este conjugat cu factorul VIII și servește în calitate de proteină purtătoare a factorului VIII de coagulare, protejându-l de proteoliză și participând astfel în procesul de coagulare a sângelui. Factorul von Willebrand participă, de asemenea, în hemostaza primară prin stimularea adezivității trombocitelor de țesutul subendotelial. Această funcție se realizează prin interacțiunea factorului von Willebrand cu glicoproteina Ib (GP Ib) a membranei trombocitelor. Așadar, factorul von Willebrand participă atât în hemostaza primară prin stimularea adezivității trombocitelor, cât și în procesul de coagulare a sângelui, fiind cofactor al factorului VIII. Este clar, că deficitul factorului von Willebrand poate cauza dereglarea hemostazei primare (vasculotrombocitară) și a celei secundare.

Boala von Willebrand nu este omogenă, deoarece poate exista un deficit al factorului von Willebrand sau poate fi dereglată structura lui de multimeri. Modificările menționate ale factorului von Willebrand se pot referi atât la factorul von Willebrand din plasmă, cât și la cel din trombocite. În conformitate cu cele relatate, deosebim câteva tipuri de bază ale bolii von Willebrand (tabelul 40).

Tabelul 40

#### Clasificarea bolii von Willebrand

Tipul bolii von Willebrand	Factorul von Willebrand	
	În plasmă	În trombocite
I	Depleție severă a tuturor multimerilor	Sunt prezenți toți multimerii normali
II A	Este micșorată cantitatea multimerilor cu masa moleculară înaltă și intermediară	Este micșorată cantitatea multimerilor cu masa moleculară înaltă și intermediară
II B	Este redusă cantitatea multimerilor cu masa moleculară înaltă	Sunt prezenți toți multimerii normali
II C	Multimerii sunt anormali	Multimerii sunt anormali
III	Deficit sever al tuturor multimerilor	Deficit sever al tuturor multimerilor

Tipul I se caracterizează prin depleția severă a tuturor multimerilor factorului von Willebrand în plasmă cu conținutul lor normal în trombocite. Acest tip este cel mai frecvent (constituie 70%), fiind considerat ca varianta clasică a bolii von Willebrand, care se dezvoltă ca urmare a sintezei insuficiente a factorului von Willebrand în celulele endoteliale.

Tipul IIA este al doilea după frecvență (constituie 10–12%). La pacienții cu acest tip este diminuată formarea multimerilor cu masa moleculară înaltă și intermediară în plasmă, pe suprafața și în granulele trombocitelor.

Tipul IIB se întâlnește mult mai rar comparativ cu tipul IIA. El se caracterizează prin scăderea foarte pronunțată a conținutului multimerilor cu masa moleculară înaltă numai în plasmă. Pe suprafața trombocitelor și în granulele trombocitare conținutul acestor multimeri este în limite normale sau majorat. S-a dovedit că multimerii factorului von Willebrand din plasmă la acești bolnavi sunt anormali, din care cauză ei sunt atrași de receptorii trombocitelor (GP Ib), unde se concentrează, și ca urmare conținutul lor în plasmă se micșorează.

În tipul II C multimerii sunt distribuiți în mod obișnuit în plasmă și trombocite, dar sunt anormali după structură.

Tipul III în unele cazuri este considerat ca formă gravă a tipului I și se caracterizează prin deficit sever al tuturor multimerilor factorului von Willebrand atât în plasmă, cât și în trombocite.

**Tabloul clinic.** Sindromul hemoragic la pacienții cu boala von Willebrand de obicei este moderat exprimat și se manifestă preponderent prin hemoragii de tip microcirculator. Primele două tipuri ale bolii von Willebrand se caracterizează prin evoluție clinică de gravitate medie-gravă. Sindromul hemoragic se dezvoltă în primii ani (1-5 ani) de viață și se manifestă prin hemoragii nazale, gingivale, gastrointestinale, renale (hematurie). La femei menstrele evoluează prin menoragii. La o parte de bolnavi se observă forme ușoare și subclinice. Acutizările hemoragice se repetă de câteva ori pe an. Hemoragiile apar după extracția dentară și după alte intervenții chirurgicale. Hematoamele și hemartrozele, spre deosebire de hemofilie, sunt rare.

Cea mai gravă evoluție clinică se observă la pacienții cu tipul III al bolii von Willebrand. Hemoragiile nazale recidivează frecvent, sunt abundente și cauzează dezvoltarea anemiei fierodeficitare. La femei menstruațiile sunt abundente. Ușor se dezvoltă peteșii și echimoze.

Organele interne nu suferă modificări specifice.

**Investigații de laborator.** Existența diferitor tipuri ale bolii von Willebrand cu diverse dereglări ale factorului von Willebrand (cantitative și calitative în plasmă sau în trombocite) creează dificultăți în diagnosticul de laborator al acestei boli. În afară de aceasta modificările hemostazei pe parcurs nu sunt stabile: în unele perioade ale bolii ele sunt evidente, în altele pot fi exprimate slab sau lipsesc. Din aceste considerente concluzia despre prezența bolii von Willebrand și despre varianta ei trebuie făcută după câteva investigații de laborator repetate.

Mai ușor se confirmă diagnosticul în tipurile I și IIA, care și mai frecvent se întâlnesc. Pentru toate tipurile bolii von Willebrand în faza de acutizare a sindromului hemoragic este prelungit timpul de sângerare după Duke. De asemenea, pentru toate tipurile bolii von Willebrand, cu excepția variantei IIB, este diminuată agregarea trombocitelor sub influența ristocetinei. În toate variantele bolii von Willebrand, în afară de tipul III, este scăzută activitatea factorului von

Willebrand în plasmă. Este diminuată activitatea de coagulare și conținutul factorului VIII:C.

În analiza sângelui periferic modificări specifice nu se depistează. Poate să se dezvolte anemie fierodeficitară ca urmare a sângerărilor repetate.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe baza datelor clinice și de laborator. După cum a fost menționat, în tabloul clinic la acești bolnavi predomină caracterul microcirculator al sindromului hemoragic. Foarte rar apar hemartroze. Diagnosticul bolii von Willebrand trebuie confirmat prin metode de laborator (vezi *investigațiile de laborator*).

**Diagnosticul diferențial** al bolii von Willebrand în primul rând se efectuează cu hemofilia. Datele principale în acest aspect sunt prezentate în *tabelul 41*.

De menționat, că în diagnosticul diferențial are importanță efectuarea concomitentă a testelor incluse în *tabelul 41*. Importante sunt și semnele clinice. La pacienții cu hemofilie lipsesc semne de dereglare a hemostazei primare (peteșii, echimoze etc.), predomină hemartrozele și hematoamele.

*Tabelul 41*

**Diagnosticul diferențial de laborator al bolii  
von Willebrand cu hemofilia A**

Testul de laborator	Rezultatul	
	Hemofilia A	Boala von Willebrand
Timpul de sângerare	Normal	Prelungit
Factorul VIII: coagulant (VIII:C)	Redus	Redus
Factorul VIII: antigen (VIII:Ag)	Normal	Redus
Factorul VIII: ristocetin cofactor (VIII:RCof)	Normal	Redus

**Tratament.** Metoda de bază în tratamentul bolii von Willebrand constă în corecția deficitului factorului von Willebrand din plasmă. Tradițional, în acest scop se utilizează crioplasma și crioprecipitatul care conține toate formele moleculare ale factorului von Willebrand. Este preferat crioprecipitatul care conține factorul von Willebrand de 10 ori mai mult decât în crioplasma.

Durata circulației factorului von Willebrand este mai mare decât cea a factorului VIII:C și de aceea crioplasma și crioprecipitatul pacienților cu boala von Willebrand se transfuzează mai rar și în cantități mai mici. Însă crioplasma și crioprecipitatul prezintă risc de transmitere a infecțiilor hemotransmisibile (hepatitele virale, SIDA etc.). Pacienții cu boala von Willebrand nu reacționează în același mod la tratamentul de substituție. Bolnavii cu tipurile I și II în 56% din cazuri necesită tratament transfuzional cu concentratul factorului VIII, iar cei cu tipul III – în 100% din cazuri. Pentru tratamentul chirurgical pe fond de boala von Wil-

lebrand tipul III doza factorului VIII se calculează ca și la hemofilie. În timpul operației se utilizează doza de 50 UI/kg/zi, în perioada postoperatorie – doza de 20 UI/kg/zi.

În prezent există concentrate ale factorilor de coagulare a sângelui dublu inactivați în privința virusilor sus-numiți. O parte din aceste concentrate conțin și factorul von Willebrand. Este vorba de preparatul Koate-DVI și Imunat. Eficacitatea clinică a acestor concentrate depinde de conținutul în ele a multimerilor cu masă moleculară înaltă. Doza necesară a preparatelor numite se determină analogic dozei pentru tratamentul hemofiliei. Aceste preparate sunt foarte costisitoare, din care cauză nu fiecare bolnav le poate procura.

Pentru a utiliza mai puțin tratament transfuzional sau pentru a-l evita complet în cazurile posibile se elaborează metode alternative de tratament al bolii von Willebrand. Ele includ administrarea activatorilor nespecifici ai hemostazei și a remediilor antifibrinolitice.

Din rândul activatorilor nespecifici ai hemostazei accentul se pune pe preparatul Desmopresin (DDAVP) sintetizat în calitate de hormon antidiuretic pentru utilizarea în tratamentul diabetului insipid. Structura chimică a preparatului este 1-dezamino-8-D-arginin-vasopresin. Se consideră, că acest preparat contribuie la eliminarea factorului von Willebrand activ din celulele endoteliale și din trombocite.

S-a dovedit că eficacitatea preparatului DDAVP se manifestă numai la tipul I al bolii von Willebrand. Dozele acestui preparat, durata tratamentului și căile de administrare coincid cu cele utilizate în tratamentul hemofiliei (vezi *Tratamentul hemofiliei*).

După cum a fost menționat, în calitate de alternativă a tratamentului transfuzional se folosesc și remediile antifibrinolitice. Din grupa acestor preparate pe larg se folosesc acidul aminocaproic și tranexamic, care blochează activatorii plasminogenului și parțial inhibă activitatea plasminei. Ele sunt contraindicate în cazurile de hematurie. Unul din derivatele acidului tranexamic este preparatul Exacyl (Sanofi-Winthrop, Franța), care se produce în pastile a câte 0,25 și 0,5 g și în soluție injectabilă a câte 5 ml în fiole. Se utilizează câte 0,5–1 g de 3–4 ori în zi timp de 1–3 zile. O eficacitate destul de pronunțată a fost obținută în jugulara menoragiilor, care a avut loc în termeni mici – în 2–3 zile fără utilizarea medicamentelor specifice.

Totuși, în majoritatea cazurilor în tratamentul hemostatic la pacienții cu boala von Willebrand, din păcate, se utilizează crioprecipitatul. Acest preparat permite de a asigura o hemostază adecvată, însă durata tratamentului, comparativ cu concentratele factorului VIII, se mărește de 2 ori. Are prioritate tratamentul cu concentrate ale factorului VIII asociat cu activitatea factorului von Willebrand.

## Sindromul de coagulare intravasculară diseminată a sângelui

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată a sângelui (sindromul CID) prezintă o patologie a hemostazei, care se caracterizează prin coagularea intravasculară diseminată a sângelui cu formarea microchiagurilor de fibrină și celule sangvine, ce dereglează microcirculația cu dezvoltarea ischemiei și distrofiei celulelor organelor interne, cu diminuarea funcției lor, clinic manifestându-se prin insuficiență poliorganică (renală, pulmonară, hepatică, a sistemului nervos central etc.). În procesul CID se consumă factorii de coagulare și trombocitele cu crearea stării de hipocoagulare și a posibilității de apariție a hemoragiilor.

Sindromul CID nu se dezvoltă primar. Ca regulă el este secundar, cauzat de alte procese patologice. Deseori după declanșarea sindromului CID destinul bolnavului depinde de evoluția acestui sindrom. Diagnosticarea lui la timp și efectuarea măsurilor terapeutice respective salvează viața bolnavilor. Dar și mai importantă este profilaxia sindromului CID. Atât diagnosticul precoce, cât și prevenția sindromului CID depinde de datele despre etiologie. Cunoscând procesele patologice, ce se complică cu CID la depistarea uneia din aceste patologii, medicul trebuie să constate dacă maladia s-a complicat cu sindromul CID sau nu. Dacă sindromul CID se confirmă, se întreprind măsuri de combatere a lui, iar în caz contrar se efectuează măsuri de profilaxie a acestuia.

**Etiologie.** Procesele patologice frecvent complicate cu sindromul CID au fost foarte bine sistematizate de З.С.Баркараи (1988):

1. Infecțiile și stările septice (bacteriemia, virusemia).
2. Toate formele de șoc – traumatic, hemoragic, anafilactic, cardiogen, septic.
3. Intervenții chirurgicale voluminoase și traumatice (la pacienții cu tumori maligne, operații la organele parenchimatose, protezarea vaselor).
4. Toate stările terminale (în aceste situații CID se înregistrează în 100% din cazuri), stop cardiac cu măsuri de reanimare.
5. Criză hemolitică intravasculară și citoliză.
6. Patologia obstetricală – placenta praevia, hematumul retroplacentar, retenția prelungită de făt mort, embolia amniotică, infecția intrauterină, avortul septic, decolarea manuală a placentei, operația cezariană, gestozele tardive, masajul intensiv al uterului etc.
7. Tumorile maligne, în particular hemoblastozele. Frecvent se complică cu CID leucemia acută promielocitară.
8. Procesele distructive în ficat, rinichi, pancreas și în alte organe.
9. Maladiile cu complecși imuni, inclusiv lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă cu afecțiuni viscerale, vasculita hemoragică, glomerulonefrita.

10. Reacțiile alergice de origine medicamentoasă.
11. Sindromul hemolítico-uremic.
12. Purpura trombotică trombocitopenică.
13. Hemoragiile masive.
14. Hemotransfuziile masive și reinfuziile de sânge.
15. Otrăvirile cu venin de șarpe.
16. Folosirea medicamentelor, care provoacă agregarea trombocitelor, majorează coagulabilitatea sângelui și micșorează potențialul de anticoagulare, în-deosebi în cazurile de administrare asociată a lor ( $\alpha$ -adrenostimulatori, progestine sintetice, acidul aminocaproic și alți inhibitori ai fibrinolizei).
17. Administrarea incorectă a fibrinoliticelelor și anticoagulantelor, care pot epuiza rezervele antitrombinei III și sistemului fibrinolitic.
18. Angiome multiple și gigante de tipul Kazabach-Merrit.

În situațiile patologice enumerate se creează condiții de tulburări de hemostază cu dezvoltarea sindromului CID.

**Patogenie.** Sindromul CID se realizează prin două mecanisme principale: 1) activarea trombocitelor cu formarea trombilor trombocitari și 2) inițierea cascadei de coagulare cu dezvoltarea trombinemiei, ce contribuie la transformarea fibrinogenului în fibrină și formarea cheagurilor de fibrină.

Aceste mecanisme de dezvoltare a sindromului CID se includ în acțiune pe rând sau concomitent. Indiferent prin ce mecanism s-a inițiat sindromul CID, ulterior ambele mecanisme participă în desfășurarea tuturor etapelor acestui sindrom.

Este foarte important de a înțelege mecanismele de dezvoltare a sindromului CID, deoarece tratamentul va avea scop de combatere a trombinemiei și de micșorare a funcțiilor de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor.

În cazurile de infecții severe (bacteriemie, virusemie) se afectează endoteliul capilarelor. În urma alterărilor endoteliale se creează condiții de contact al trombocitelor cu fibrele de collagen subendoteliale, care stimulează funcțiile de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor cu aderarea lor în locurile de lezare a endoteliului și formarea trombilor trombocitari. În același timp, cu collagenul subendotelial contactează și factorul XII Hageman, care în continuare activează coagularea pe cale intrinsecă. Totodată în urma afecțiunii endoteliului se pierde potențialul lui antitrombotic, care contribuie la menținerea sângelui în stare lichidă (vezi *hemostaza normală*). Cele expuse ne conving, că în unele situații patologice factorii care inițiază sindromul CID sunt multipli și interacționează între ei.

Tot prin afectarea celulelor endoteliale în același mod se realizează CID în maladiile cu complecși imuni (lupusul eritematos de sistem, vasculita hemoragi-

că, artrita reumatoidă), reacțiile alergice, stările de intoxicare endo- și exogenă.

În situațiile de crize hemolitice, ce au loc în anemiile hemolitice, de hemoliză după transfuzii de sânge incompatibil din eritrocitele distruse se eliberează fosfolipide, care intervin în activarea coagulării pe ambele căi: intrinsecă și extrinsecă.

Intervențiile chirurgicale vaste cu traumarea țesuturilor, decolarea precoce a placentei și decolarea ei manuală, masajul intensiv al uterului, embolia amniotică, retenția prelungită de făt mort sunt însoțite de eliberarea din țesuturile lezate și necrozate a tromboplastinei tisulare, care în prezența factorului VII activează coagularea pe cale extrinsecă. Ulterior, în rețeaua de fibrină se vor reține și trombocitele, care, de asemenea, vor participa la formarea cheagurilor.

În unele procese patologice (vasculitele hemoragice) trombocitele primele aderă la subendoteliu și devin active, inițind procesul de agregare. Trombul trombocitar format creează o suprafață, pe care unii factori de coagulare devin activi și declanșează la rândul lor cascada de coagulare. Acest complex de reacții se termină cu formarea cheagului de fibrină.

Exemplele aduse sunt suficiente pentru a înțelege cum interacționează cele două mecanisme de bază în apariția sindromului CID.

După debutul sindromului CID mecanismele menționate se desfășoară în felul următor. În procesele de adezivitate și agregabilitate a trombocitelor au loc două reacții de eliberare din trombocite a serotoninei, noradrenalinei, adrenalinii, ADP, care stimulează și mai mult agregarea trombocitelor. În același timp, din fosfolipidele membranei trombocitare, prin carcasa arahidonică, se formează tromboxan, care intensifică agregarea trombocitelor. Așadar, formarea trombilor trombocitari se autocatalizează, consumul intensiv al trombocitelor în trombi are drept consecință dezvoltarea trombocitopeniei. Mai mult decât atât, în trombi se consumă trombocitele cele mai active (mai tinere), iar în circulație predomină trombocitele desprinse din trombi deja uzate și trombocitele din ultimele câteva zile de aflare în circulația sangvină, lipsite de funcțiile de adezivitate și agregabilitate. Prin urmare, la pacienți va fi constatată nu numai trombocitopenie, dar și trombocitopatie, ce se manifestă clinic prin sindromul hemoragic de caracter trombocitopenic. Din cauza trombocitopatiei el va apărea la cifre de trombocite mai înalte ( $60,0-70,0 \cdot 10^9/l$ ) decât numărul critic ( $<50,0 \cdot 10^9/l$ ).

Concomitent cu formarea trombilor trombocitari are loc procesul de hipercoagulare inițiat pe calea extrinsecă sau intrinsecă. Hipercoagularea este însoțită de consumarea factorilor plasmatici ai hemostazei secundare și de crearea stării de trombinemie. Utilizarea factorilor de coagulare se confirmă prin micșorarea indexului protrombinic și scăderea conținutului fibrinogenului. Trombina liberă patologic crescută transformă fibrinogenul în fibrină, ultima fiind stabilizată (devine insolubilă) de factorul XIII fibrin stabilizator activat de aceeași trombină.

Trombina liberă acționează și la componentul trombocitar al trombului, făcând agregarea trombocitelor ireversibilă. În așa mod în capilare se formează microchiaguri de fibrină, în care se rețin și trombocitele, dereglând esențial microcirculația.

Eritrocitele, ajungând în capilarele parțial blocate de microchiaguri, se traumează mecanic și o parte din ele se distrug, acest proces manifestându-se prin semne de hemoliză (micșorarea numărului de eritrocite și a conținutului hemoglobinei, reticulocitoză, bilirubinemie indirectă, hemoglobinemie în plasmă). În frotiul sângelui periferic se depistează schizocite, microcite, eritrocite fragmentate.

Hemoliza eritrocitelor are o influență mare în agravarea sindromului CID, deoarece din eritrocitele distruse se elimină tromboplastine și ADP, care accelerează procesul de coagulare și agregare a trombocitelor, contribuind astfel la progresarea CID și la blocada microcirculației. Ultima conduce la dezvoltarea proceselor pronunțate de distrofie și distrucție a celulelor în organele-țintă (plămâni, rinichi, ficat, sistemul nervos central, tractul gastrointestinal) cu diminuarea funcției lor, ce se manifestă prin insuficiență poliorganică. Trebuie de menționat, că în urma acestor schimbări profunde în țesuturi se dezvoltă o intoxicare secundară endogenă cu produsele de proteoliză și distrucție, care, de asemenea, agravează sindromul CID.

Totodată trebuie să se țină cont de faptul că trombinemia nu conduce imediat la coagularea intravasculară a sângelui, deoarece în organism se includ mecanismele de compensare a hemostazei. O importanță deosebită în acest aspect au anticoagulantele fiziologice: antitrombina III, proteina C, proteina S. Antitrombina III conjugă trombina cu formarea unui complex inactiv – trombină-antitrombină (TAT), care repede se elimină din circulație. Proteina C și S inactivează factorii de coagulare V și VIII. Însă în condițiile de coagulare intensivă anticoagulantele fiziologice se consumă și se epuizează. Din această cauză se prelungește procesul de coagulare cu consumarea excesivă a factorilor de coagulare, având ca urmare dezvoltarea stării de hipocoagulare.

Există și alt mecanism de reducere a formării fibrinei din fibrinogen. Sub acțiunea trombinei are loc scindarea fibrinogenului, fiind despicate de la el fibrinpeptidele A și B. Ca rezultat se formează monomeri de fibrină, care după polimerizare formează fire de fibrină. În condiții de hipercoagulare și trombinemie fibrinmonomerii blochează fibrinogenul, formând complexe solubile, care nu se transformă în fibrină și în așa fel se opun formării microchiagurilor de fibrină. Complexele solubile de fibrinogen+fibrinomonomer se evidențiază în laborator prin testele de paracoagulare (testul cu sulfat de protamină și testul cu etanol).

În procesul de hipercoagulare se activează și sistemul de fibrinoliză. Plasmina formată din plasminogen degradează firele de fibrină și fibrinogenul în pro-



duse de degradare a fibrinei/fibrinogenului (PDF) X, Y, D și E. Astfel se distrug firele de fibrină din microchiaguri. PDF nu numai că nu se coagulează, dar au și acțiune anticoagulantă, conjugându-se cu fibrinomonomerii, după ce ei nu se polimerizează și sunt lipsiți de posibilitatea de a forma microchiaguri. PDF în-deplinesc și funcția de dezagregant. Însă sistemul fibrinolitik pe măsura evoluării sindromului CID se epuizează, din care cauză funcția fibrinolică de combatere a hipercoagulării nu poate fi realizată.

În concluzie, menționăm, că activarea coagulării intravasculare, nestăpânită de inhibitori fiziologici, cu activarea și a fibrinolizei, produce, în final, epuizarea factorilor-substrat de coagulare și a trombocitelor, alterează hemostaza sangvină și favorizează apariția hemoragiei.

În evoluția sindromului CID deosebim 4 stadii (faze):

Stadiul I – hipercoagularea sângelui și agregarea trombocitelor.

Stadiul II – tranzitoriu cu coagulopatie și trombocitopenie, schimbări diverse în testele de coagulare.

Stadiul III – hipocoagulare pronunțată (până la absența coagulării).

Stadiul IV – de restabilire (în cazurile de evoluție nefavorabilă cu complicații sau deces).

Mecanismul de hipercoagulare și agregare a trombocitelor (stadiul I) a fost deja expus.

Dacă rezervele anticoagulantelor fiziologice vor neutraliza complet factorii activați ai coagulării și trombina, sistemul monocitar și reticular împreună cu sistemul fibrinolitik vor lichida trombii și depunerile de fibrină, se va opri activarea trombocitelor și va dispărea factorul etiologic al sindromului CID, sistemul de hemostază se va normaliza și sindromul CID se va întrerupe. Faza de hipercoagulare se compensează și hemostaza se normalizează.

Dacă activarea sistemului de hemostază va continua, faza de hipercoagulare va trece în faza II de hiper-hipocoagulare cu progresarea trombocitopeniei și trombocitopatiei și cu progresarea consumării factorilor de coagulare. Însă nici trombocitopenia și nici coagulopatia nu ating nivelul critic.

Diagnosticarea la timp a fazei II permite de a corija hemostaza, însă cu mai mari dificultăți decât în faza I. În cazurile când sindromul CID nu este depistat, faza II va evolua în faza III numită faza de hipocoagulare. Numărul de trombocite în această fază atinge cifre critice ( $50,0-60,0 \cdot 10^9/l$ ), majoritatea din ele fiind necalitative. Ca rezultat este dereglată hemostaza primară cu manifestări de sângerare sporită (peteșii, echimoze, prelungirea timpului de sângerare). Se dereglează profund și sistemul de coagulare. Timpul de coagulare Lee-White este mărit până la 20-30 min. Uneori chiagul nici nu se formează. Se determină hipofibrinogenemie sau afibrinogenemie. Sistemul de fibrinoliză este epuizat. Nivelul antitrombinei III, proteinelor C și S este foarte scăzut.

În caz de lichidare a factorului etiologic al sindromului CID și de posibilități ale organismului de compensare a hemostazei se dezvoltă faza IV de restabilire a hemostazei. Însă dacă procesul patologic care a declanșat sindromul CID progresează, starea de decompensare a hemostazei se agravează și poate contribui la dezvoltarea stării terminale și la deces. Hemostaza nu este din faza III de hipocoagulare a sindromului CID.

**Tabloul clinic.** Evoluția clinică a sindromului CID poate fi acută, subacută, cronică și recidivantă. Tabloul clinic al sindromului CID depinde de intensitatea de activare a hemostazei, de consumul factorilor de coagulare și a trombocitelor, de starea componentului antitrombotic, de gravitatea afecțiunilor ischemice, trombotice și hemoragice ale organelor interne. Tabloul clinic include, de asemenea, și simptomele procesului patologic, care a provocat sindromul CID.

Despre forma acută a sindromului CID vorbim în cazurile de dezvoltare a sindromului CID în primele 24 de ore de la acțiunea factorilor etiologici. Cel mai frecvent forma acută a sindromului CID este cauzată de procesele infecțioase-septice, patologiiile obstetricale, intervențiile chirurgicale traumatice, de toate felurile de șoc, de hemoliză acută intravasculară. Deoarece aceste procese patologice foarte frecvent se complică cu sindromul CID, ca regulă acută, diagnosticarea lor trebuie considerată și ca un început de CID, din care cauză este necesar de a lua imediat măsuri de tratament al sindromului CID.

În majoritatea cazurilor de sindrom CID acut în primul rând se afectează plămânii, ce se manifestă prin insuficiență respiratorie acută. În urma dereglării microcirculației se dezvoltă dispnee, cianoză. Ulterior se asociază insuficiență cardiacă, edem interstițial pulmonar, sindromul detresă respiratorie.

Destul de frecvent suferă și rinichii cu instalarea insuficienței renale acute. Se reduce considerabil diureza, uneori până la anurie. Se depistează proteinurie, cilindruerie, eritrociturie. În sânge crește concentrația de uree, creatinină, se dereglează echilibrul acido-bazic.

Microtrombozele în ficat se caracterizează clinic prin semne de icter parenchimatous (bilirubinemic, fermentemie, urobilinurie, pigmenți biliari în urină).

Tractul gastrointestinal, de asemenea, este organul-țintă al sindromului CID. Ischemia și necroza mucoasei conduce la formarea ulcerățiilor acute în stomac și intestin cu hemoragii deseori profuze cu deces aproximativ în 65% din cazuri.

Trombozele și microhemoragiile în suprarenale pot avea ca urmare scăderea tensiunii arteriale, dereglarea echilibrului acido-bazic, vomă, diaree.

Dereglarea microcirculației în creier (microtromboze și hemoragii) cauzează o encefalopatie pronunțată. Sunt posibile ictusurile cerebrale.

La examinarea fizică a pacienților se observă sindromul hemoragic cutanat (sângerare din locul injecțiilor, peteșii și echimoze pe piele).

Ca regulă, formele acute ale sindromului CID se termină letal în primele zile de dezvoltare.

Sindromul CID cronic se dezvoltă în cazurile de activare moderată a hemostazei. Condiții de astfel de modificări ale hemostazei se creează în maladiile cardiovasculare, boala varicoasă, hipertensiunea arterială, reumatism, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, maladii oncologice și hematologice. În anumite stadii cancerul, leucemia granulocitară cronică, mielofibroza idiopatică, vasculita hemoragică, hemangiomatoza, gestozele tardive la gravide se asociază cu sindromul CID.

În aceste situații sindromul CID de obicei nu se manifestă clinic. El se depistează numai la investigarea coagulogramei, care evidențiază hipercoagulare cu markerii respectivi. Treptat în legătură cu ocluzia capilarelor și dezvoltarea ischemiei și distrofiei celulelor progresează dereglarea funcțiilor organelor-țintă (plămâni, rinichii, ficatul, suprarenalele, encefalul). Acutizările periodice accelerează și agravează schimbările organelor interne cu instalarea insuficienței poliorganice.

În evoluția clinică a sindromului CID cronic pot fi evidențiate aceleași faze ca și în sindromul CID acut, însă ele sunt de lungă durată. Sindromul CID cronic de obicei se depistează în faza de hipercoagulare. Sindromul CID cronic persistă ani, chiar și zeci de ani.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează în primul rând pe prezența proceselor patologice, care frecvent se complică cu sindromul CID. În aceste situații e necesar de a suspecta posibilitatea dezvoltării sindromului CID și, pentru confirmare, de a efectua controlul hemostazei. Fără investigațiile respective de laborator sindromul CID nu se consideră confirmat.

**Investigațiile de laborator** nu numai că contribuie la stabilirea diagnosticului sindromului CID, dar servesc și ca criteriu de control al eficacității tratamentului.

La prima etapă de investigare se determină timpul de coagulare, timpul protrombinic, timpul trombinic, testele de paracoagulare (testul cu etanol și protaminsulfat), numărul de trombocite în dinamică, prezența eritrocitelor fragmentate. Ulterior se folosesc teste pentru a obține informație suplimentară despre hemostază: timpul tromboplastinei parțial activată, determinarea PDF, nivelul AT III, conținutul fibrinogenului, fibrinolizei XII-A dependentă.

Prezența situației clinice respective și a simptomelor sindromului CID, depistarea a 4-5 semne de laborator din cele numite mai sus permit de a stabili diagnosticul definitiv al sindromului CID ce servește ca argument pentru tratamentul patogenetic.

**Tratament.** Sindromul CID necesită tratament complex etiopatogenetic. De menționat, că nu poate fi obținută eficacitate în tratamentul sindromului

CID fără a lichida factorul etiologic care a dereglat hemostaza (lichidarea stării septice, șocului, jugularea crizei hemolitice etc.). Așadar, sunt absolut necesare măsurile terapeutice pentru combaterea procesului patologic care a cauzat sindromul CID.

Concomitent, de urgență trebuie să se efectueze corecția dereglărilor de hemostază caracteristice pentru sindromul CID. În primul rând trebuie să se acționeze asupra celor două mecanisme principale care declanșează și mențin progresarea sindromului CID. Este vorba de lichidarea trombinemiei și procesului de activare a trombocitelor, care contribuie la formarea microchiagurilor cu dereglarea microcirculației, ce are loc în faza inițială a sindromului CID – faza de hipercoagulare. În această fază poate fi obținută cea mai înaltă eficacitate în tratamentul sindromului CID.

Imediat după depistarea sindromului CID, în faza de hipercoagulare se administrează intravenos 10 000 UI de Heparină, care în organism activează AT III, după ce ultima rapid se conjugă cu trombina, formând un complex "trombină-ATIII" (TAT) neactiv, fiind eliminat din circulație. Astfel, este neutralizată trombina și prin urmare se vor diminua, apoi se vor întrerupe procesele de transformare a fibrinogenului în fibrină și nu se vor forma microchiaguri. După administrarea a 10 000 UI de Heparină în prima zi Heparina se repetă peste fiecare 6 ore câte 5 000 UI subcutanat în regiunea paraombilicală. Doza sumară de Heparină în primele 24 de ore va fi de 30 000 UI cu includerea celor 10 000 UI utilizate inițial. Ulterior zilnic, timp de 7–10 zile, Heparina este folosită subcutanat peste fiecare 6 ore, eficacitatea și doza fiind apreciate prin timpul de coagulare după metoda Lee-Wait, care trebuie să depășească indicii normali de 1<sup>1/2</sup>-2 ori (să fie în limitele de 16–20 min).

În faza de hipercoagulare se micșorează conținutul AT III, deoarece ea se consumă în procesul de lichidare a trombinemiei. Din această cauză, de rând cu heparinoterapia, este necesară transfuzia de crioplasmă în scopul restituirii AT III, care împreună cu Heparina va neutraliza starea de trombinemie și va întrerupe procesul de coagulare a sângelui. Inițial trebuie transfuzate în jet 600–800 ml de crioplasmă, apoi peste fiecare 6–8 ore câte 300–400 ml. Prin folosirea crioplasmei se restabilesc, de asemenea, factorii de coagulare parțial consumați și alți anticoagulanți fiziologici (proteina C, S,  $\alpha_2$ -macroglobulina). Începând cu ziua a doua doza de crioplasmă se determină ținând cont de conținutul AT III, al cărui nivel trebuie să depășească 80%. De obicei, este utilizată doza zilnică de 400–800 ml. Până la transfuzie se recomandă la fiecare doză de crioplasmă de a adăuga în punga cu plasmă 2 500 UI de Heparină, care se unește cu AT III, asigurând în așa fel o eficacitate accelerată de lichidare a trombinemiei. Fiecare transfuzie de crioplasmă trebuie transfuzată în jet.

Peste 7–10 zile pe fundalul Heparinei sunt indicate anticoagulante cu acțiu-

ne indirectă (Sincumar, Fenilină etc.). La a 3-a zi de tratament cu anticoagulante indirecte Heparina este suspendată.

Pentru inactivarea trombocitelor (al doilea mecanism de dezvoltare a sindromului CID) concomitent cu heparinoterapia se folosesc dezagregante:

1. Curantil 0,5%–10,0 de 2 ori/zi în 250 ml de soluție izotonică sau soluție de 5% glucoză.

2. Trental (Agapurin) 2%–10,0 de 2 ori/zi la fel în 250 ml de aceeași soluții.

În scopul ameliorării reologiei sângelui și restabilirii microcirculației se efectuează transfuzii de Reopoliglucină câte 200–400 ml de 2 ori/zi.

În faza de hipocoagulare, care constituie rezultatul consumării excesive a factorilor de coagulare, este necesară restituirea acestora, ce poate fi obținută prin transfuzia de crioplasmă. Ultima se folosește în doza de 20–30 ml/kg/zi în 4 prize. Prima transfuzie de crioplasmă trebuie efectuată în doza de 800–1000 ml. Cu crioplasma în organism se adaugă și anticoagulanți fiziologici.

Eficacitatea și determinarea dozei de crioplasmă în zilele următoare se apreciază prin oprirea hemoragiei, normalizarea timpului de coagulare Lee-Wait, majorarea concentrației fibrinogenului, indexului protrombinic, AT III.

În perioada de hipocoagulare Heparina nu se folosește. Nu se recomandă nici remediile reologice (Reopoliglucina ș.a.). Accentul se pune pe administrarea inhibitorilor proteazelor (Contrical câte 50 000–300 000 UI intravenos în picurătoare).

În caz de anemizare se transfuzează masă eritrocitară cu durata păstrării nu mai mare de 2–3 zile. Deoarece în faza de hipocoagulare se depistează și trombocitopenie de consum, sunt bine-venite transfuziile de concentrat de trombocite în volum de 6–8 doze.

Pentru înlăturarea din circulație a agregatelor de celule, factorilor de coagulare activați, a complexilor imuni și a altor substanțe care mențin sindromul CID este indicată plasmafereza curativă. Se înlătură de obicei 1 000 ml de plasmă a pacientului, care se substituie prin transfuzia de crioplasmă de la donator.

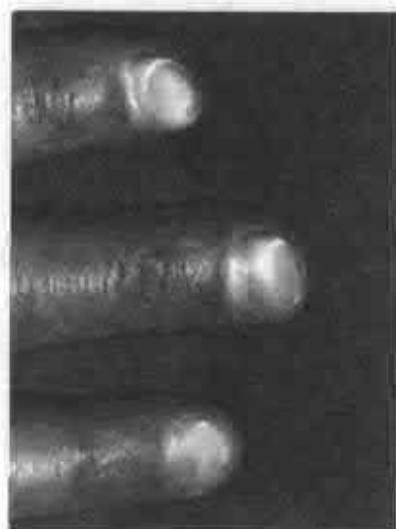
Pacienții cu sindromul CID trebuie să fie spitalizați în secțiile de terapie intensivă, unde de rând cu tratamentul de corecție a hemostazei se monitorizează funcțiile organelor vitale, metabolismul cu efectuarea în caz de necesitate a asistenței de reanimare.

Profilaxia sindromului CID se reduce la depistarea precoce și la tratamentul proceselor patologice care cauzează acest sindrom. La stabilirea diagnosticului uneia din patologii ce se poate complica cu sindromul CID în mod obligatoriu trebuie investigată hemostaza. În cazurile când hemostaza încă n-a suferit modificări se întreprind măsuri de prevenire a dezvoltării sindromului CID. Ele includ utilizarea dezagregantelor și Heparinei, ținând cont de cele două mecanisme care inițiază hipercoagularea. În ultimii ani, cu mare succes în profilaxia sindromului

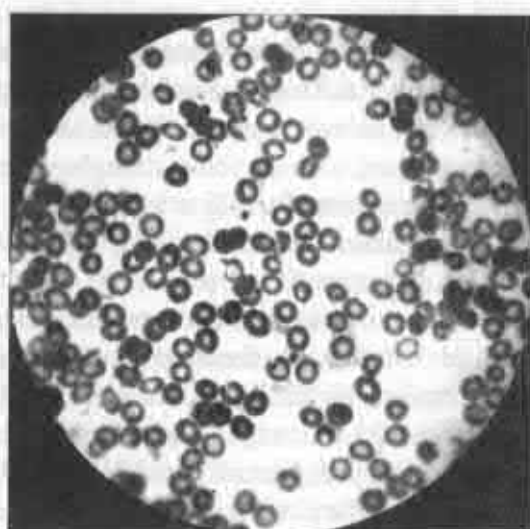
CID și a trombozelor, în loc de Heparină se folosește Fraxiparină câte 0,3–0,6 ml/zi în funcție de masa corpului și caracterul factorului etiologic care poate provoca dereglări de hemostază. Spre deosebire de Heparină, Fraxiparina inactivează factorul Xa și în așa fel întrerupe procesul de formare a trombinei. Prin urmare, nu va avea loc transformarea fibrinogenului în fibrină și nu vor apărea microchiaguri, care de obicei dereglează microcirculația. Fraxiparina nu necesită asociere cu transfuzii de crioplasma.

În cazurile de intervenții chirurgicale voluminoase și patologii obstetricale însoțite de traumatismul țesuturilor cu pătrunderea în circulație în cantități excesive a tromboplastinei tisulare sunt foarte eficace transfuziile de crioplasma în doză de 600–800 ml efectuate în jet în perioada cea mai traumatică a țesuturilor. Eficacitatea transfuziilor de crioplasma se explică prin adăugarea în organismul recipientului a anticoagulantelor fiziologice (AT III, proteinele C, S), care inhibă trombina formată, factorii V și VIII, contribuind la prevenirea sindromului CID. Pentru operațiile planificate și la gravidele din grupa de risc de dezvoltare a sindromului CID din timp se poate pregăti prin metoda de plasmaferază autoplasma proaspătă congelată pentru a o folosi în timpul nașterii și în timpul intervențiilor chirurgicale. Autocrioplasma este inofensivă atât din punctul de vedere al compatibilității, cât și al molipsirii de infecții transmise prin transfuzii de componente ai sângelui (hepatitele virale, HIV/SIDA etc.).

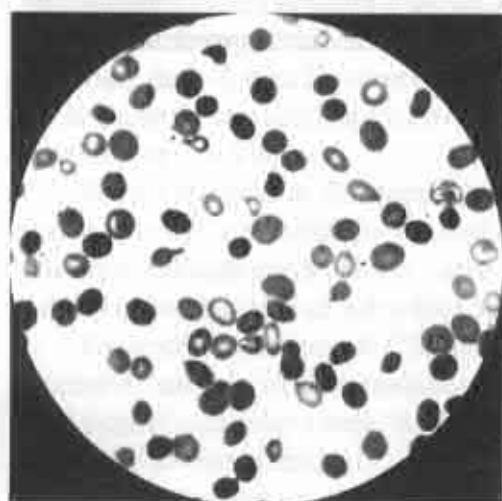
Măsurile de profilaxie a sindromului CID au o importanță primordială, deoarece dezvoltarea acestui sindrom, îndeosebi a formei acute, prezintă un mare pericol pentru viața pacientului.



*Fig. 2.* Unghiile la pacienți cu anemie fierodeficitară.



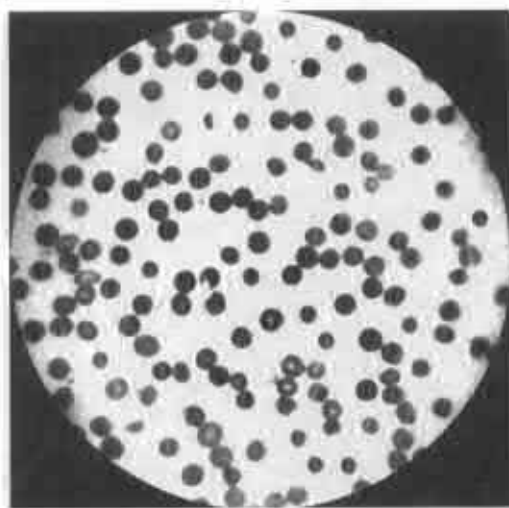
*Fig. 3.* Anemie fierodeficitară. Hipocromia eritrocitelor.



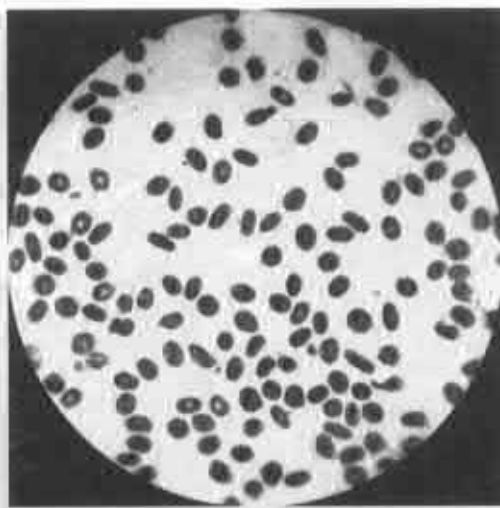
*Fig. 4.* Anemie B<sub>12</sub>-deficitară. Eritrocite hiperchrome, megalocite, anizocitoză, poichilocitoză.



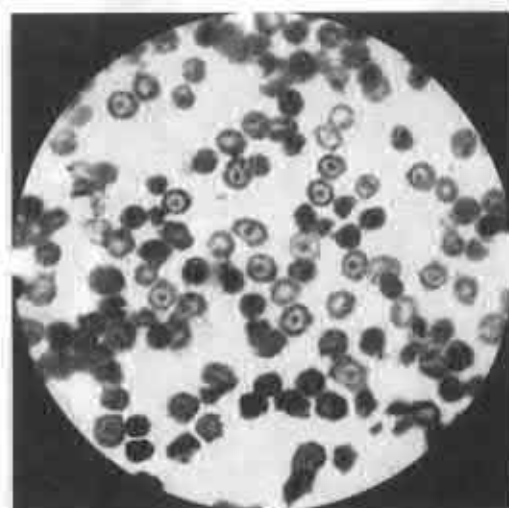
*Fig. 5.* Anemie aplastică. Reducerea considerabilă a țesutului hematopoietic (preparat histologic).



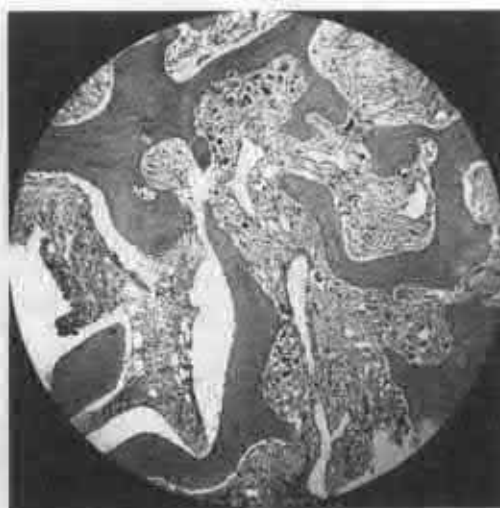
*Fig. 6.* Anemie hemolitică microsferocitară. Predomină microsferocitele.



*Fig. 7.* Anemie hemolitică ovalocitară. Predomină eritrocitele ovalocitare.

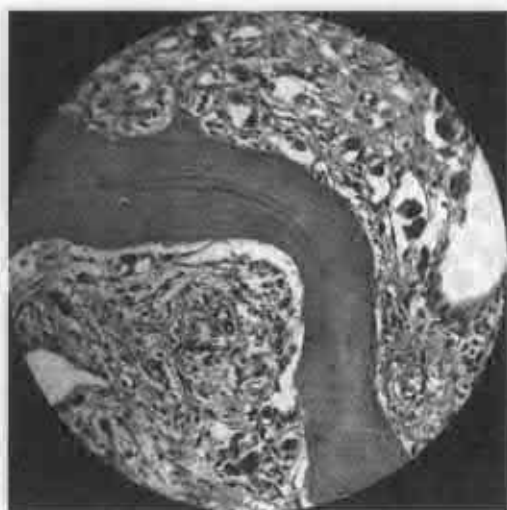


*Fig. 8.* Talasemie. Eritrocite „de tras în țintă”.

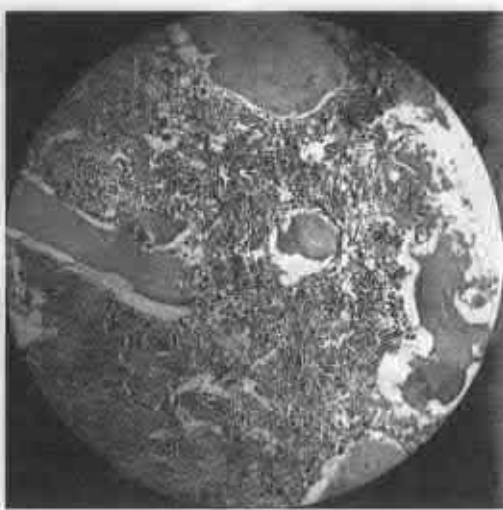


*Fig. 9.* Mielofibroză idiopatică. Multe megacariocite (preparat histologic).

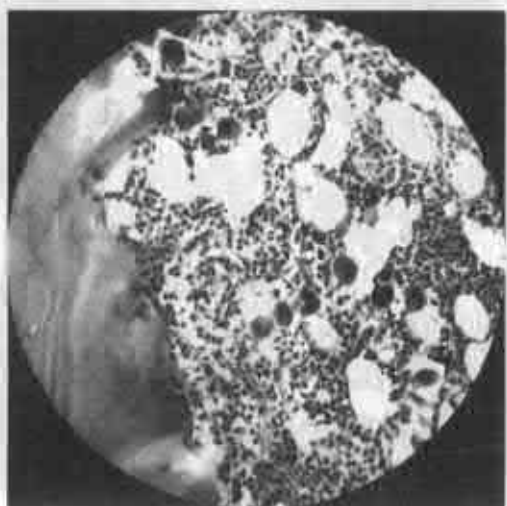




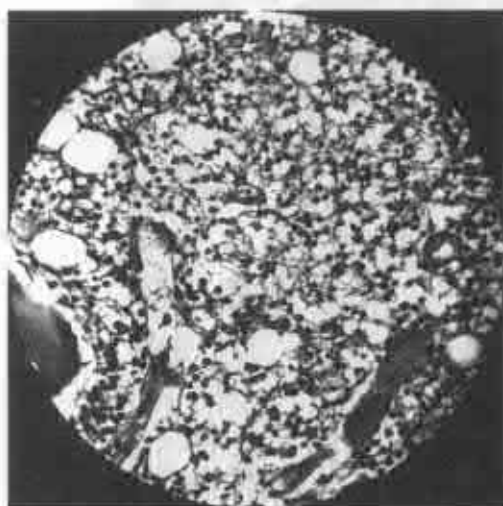
*Fig. 10.* Mielofibroză idiopatică. Fibroză pronunțată (preparat histologic).



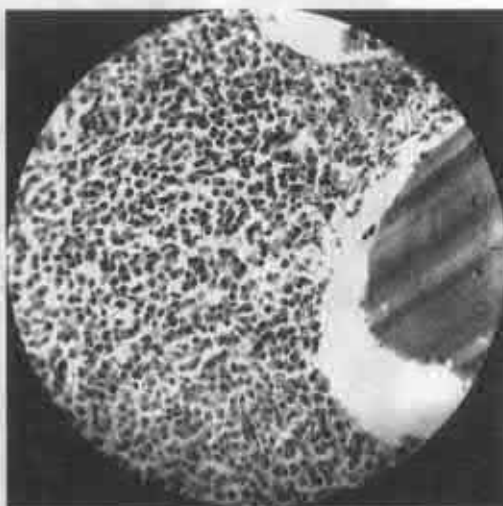
*Fig. 12.* Eritremie. Hiperplazia polymorficelulară a țesutului hematopoietic. Multe megacariocite (preparat histologic).



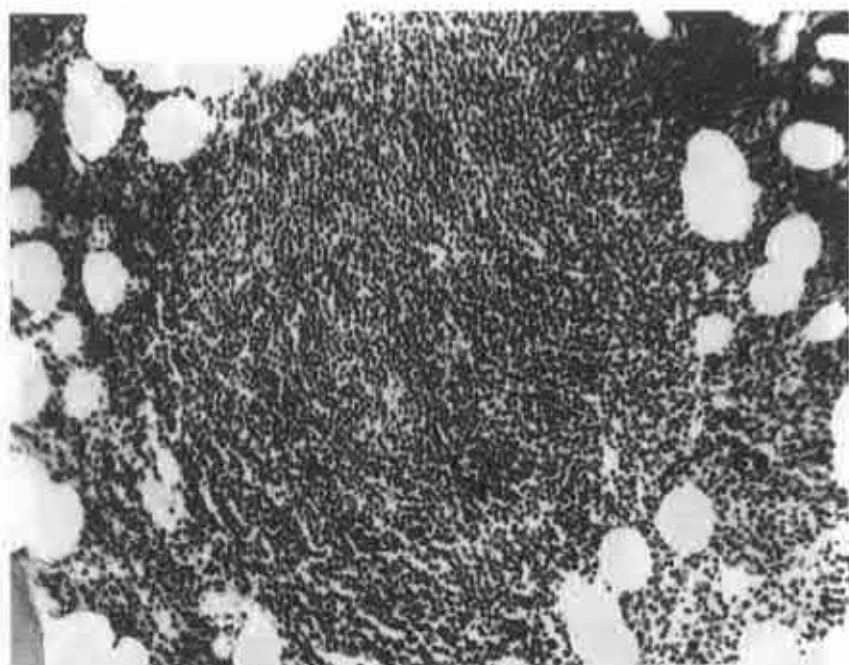
*Fig. 11 a, b.* Trombocitemie esențială. Megacariocitoză fără hiperplazie polimorfică a țesutului hematopoietic (preparat histologic).



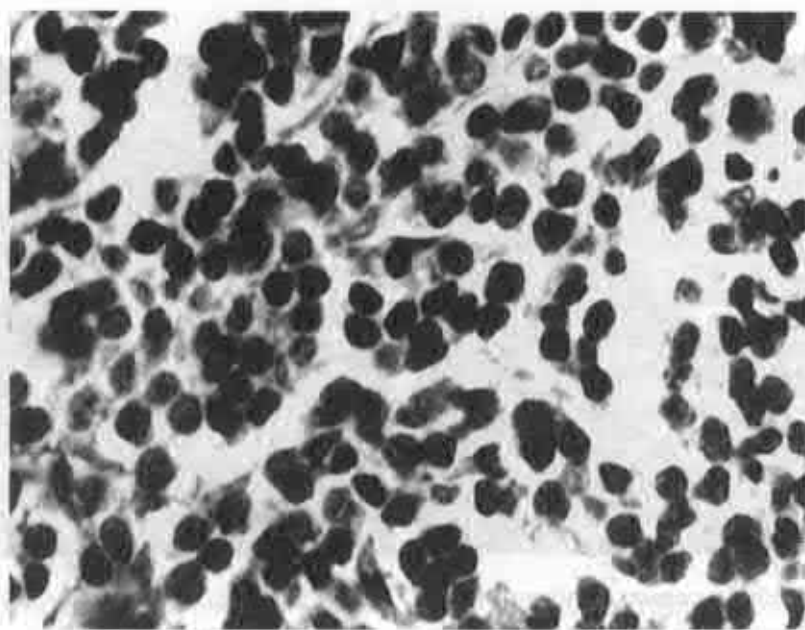
*Fig. 13.* Tricholeucemie. Limfoproliferate cu aspect rarefiat ce amintește de fagurii de miere (preparat histologic).



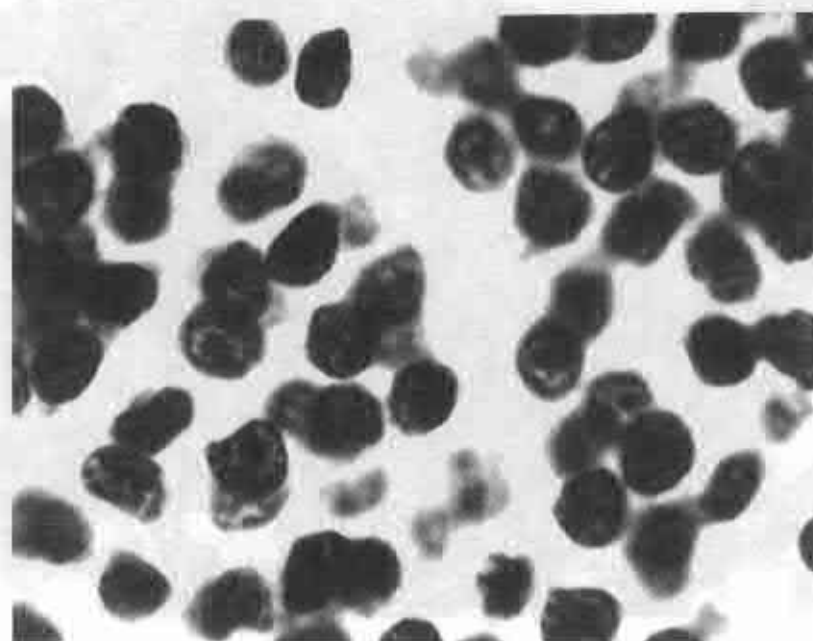
*Fig. 14.* Mielom multiplu. Un focar de celule mielomice (preparat histologic).



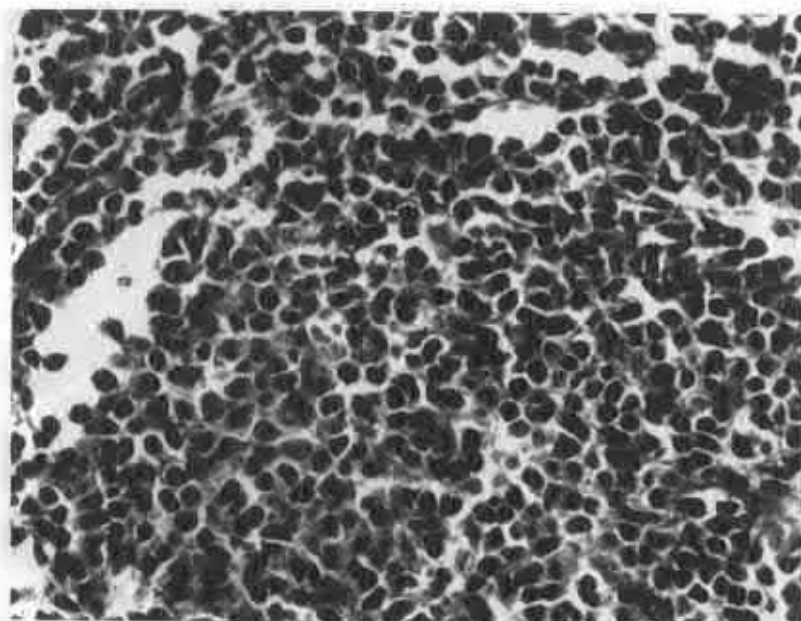
*Fig. 15.* Limfom non-Hodgkin prolimfocitar. Un focar de celule limfoide în măduva oaselor (preparat histologic).



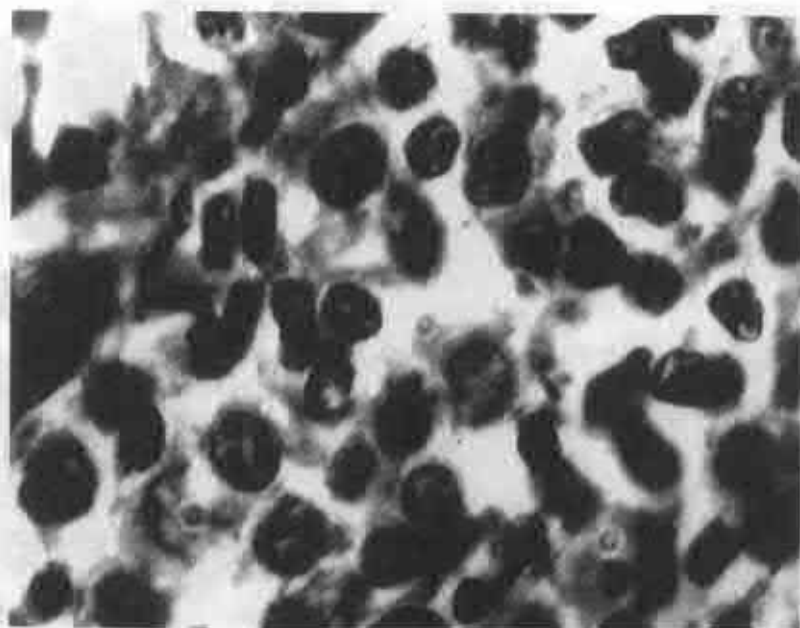
*Fig. 16 a.* Limfom non-Hodgkin din celule cu nucleu rotund (preparat histologic). Mărimea 200.



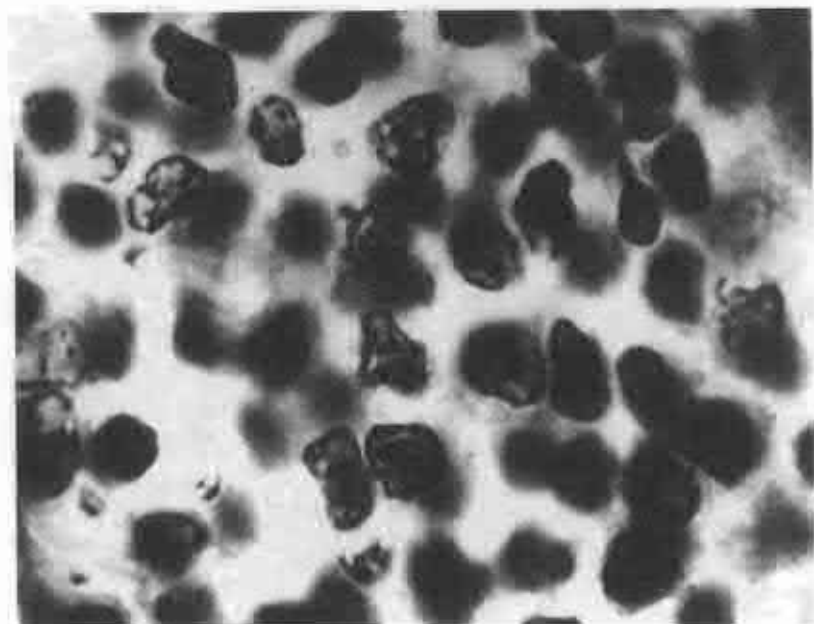
*Fig. 16 b.* Limfom non-Hodgkin din celule cu nucleu rotund (preparat histologic). Mărimea 900.



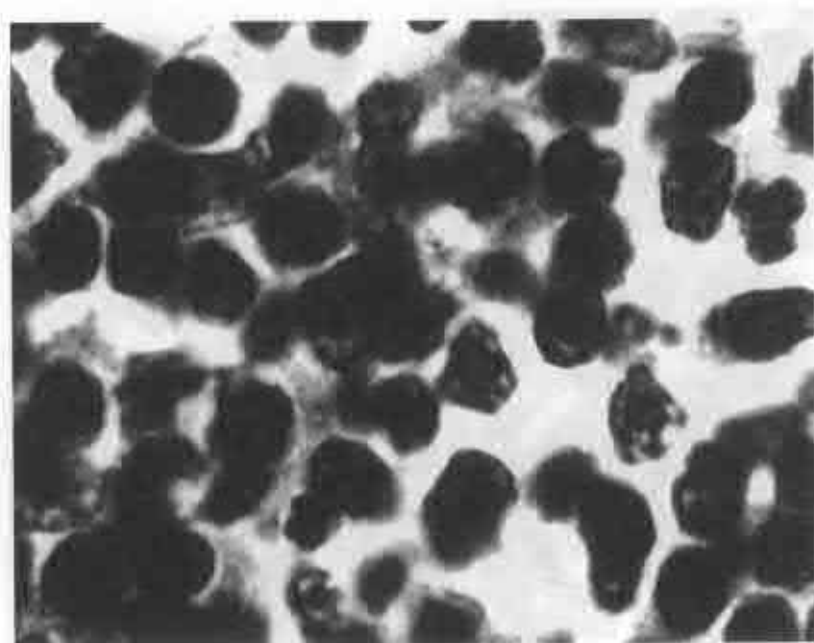
*Fig. 17 a.* Limfom non-Hodgkin din celule mici cu nucleu clivat (preparat histologic). Mărimea 200.



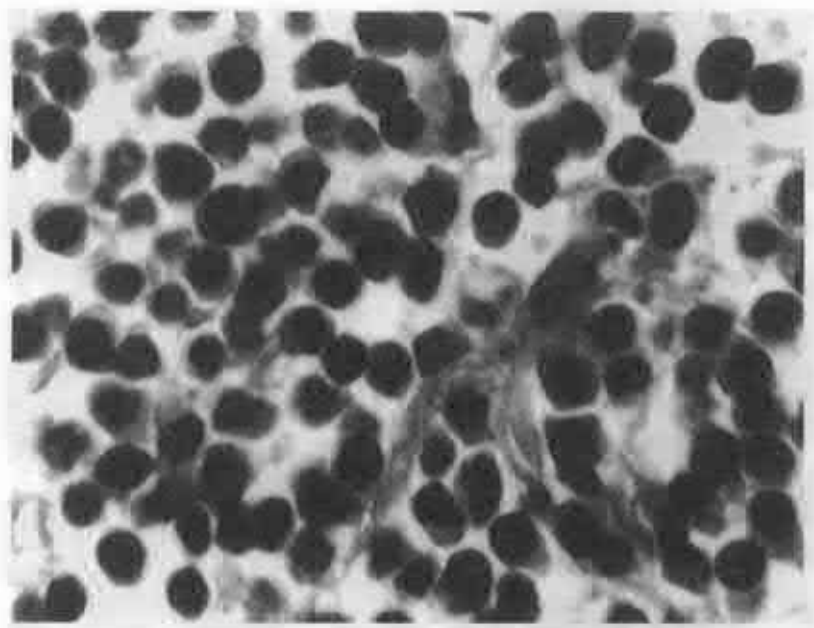
*Fig. 17 b.* Limfom non-Hodgkin din celule mici cu nucleu clivat (preparat histologic). Mărimea 1200.



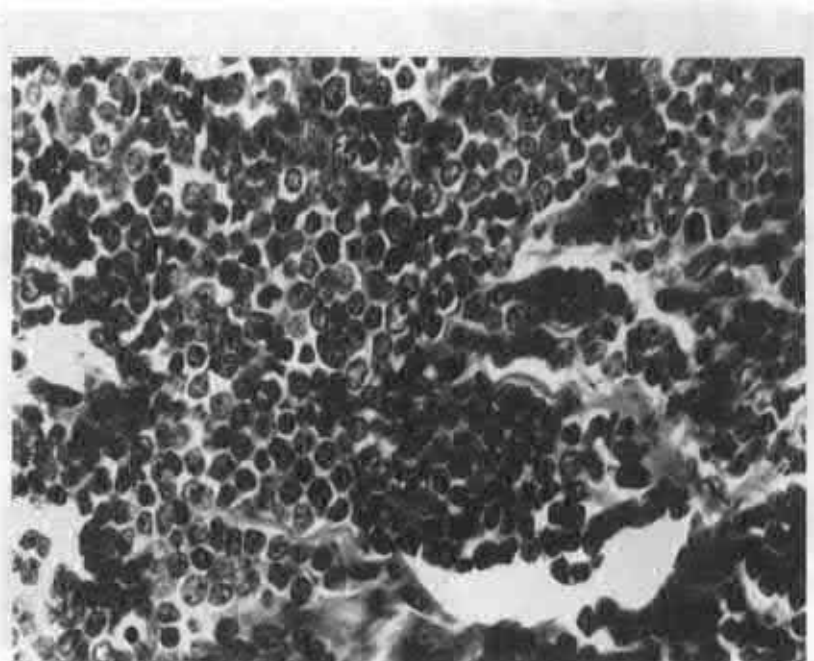
*Fig. 18.* Limfom non-Hodgkin din celule mari cu nucleu clivat (preparat histologic). Mărimea 900.



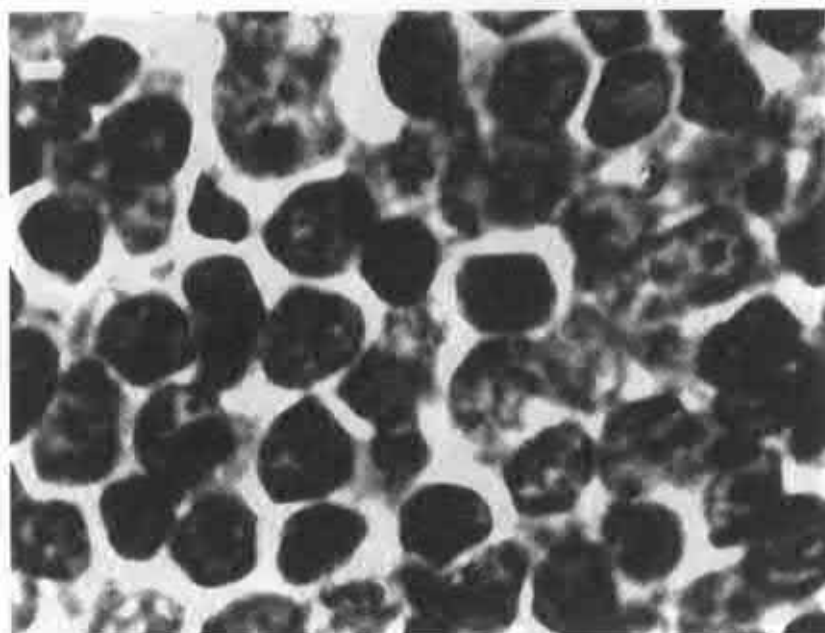
*Fig. 19.* Limfom non-Hodgkin prolimfocitar-limfoblastic (preparat histologic). Mărimea 900.



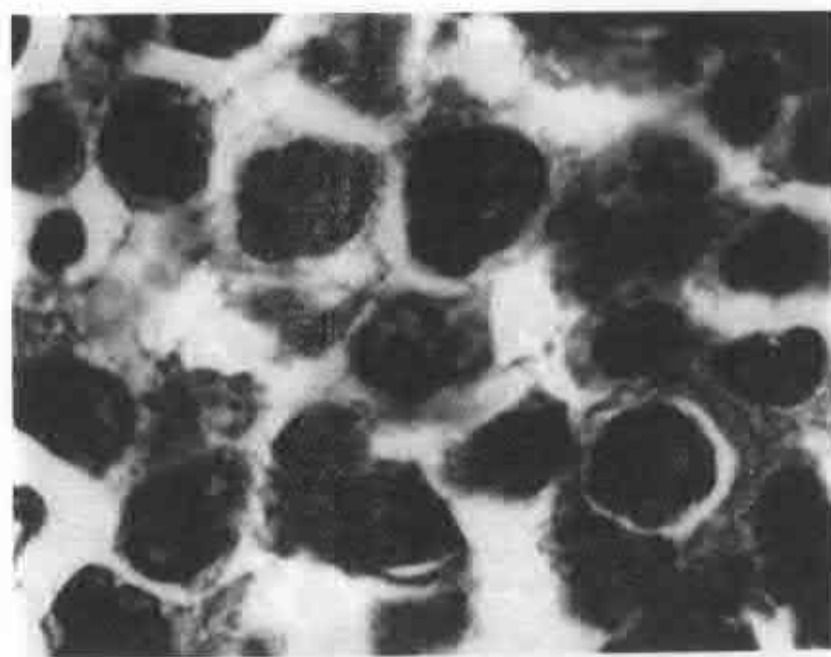
*Fig. 20.* Limfom non-Hodgkin limfoplasmocitar  
(preparat histologic). Mărimea 600.



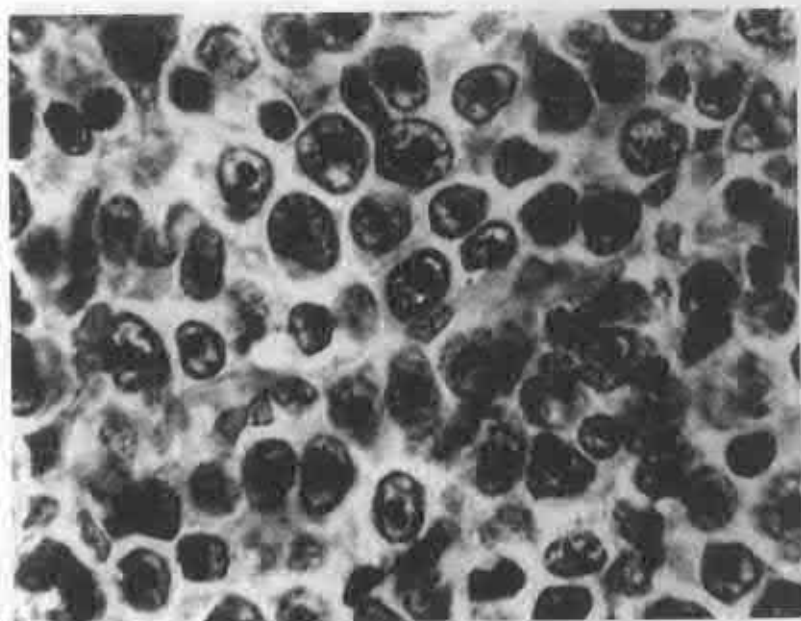
*Fig. 21.* Limfom non-Hodgkin microlimfoblastic  
(preparat histologic). Mărimea 200.



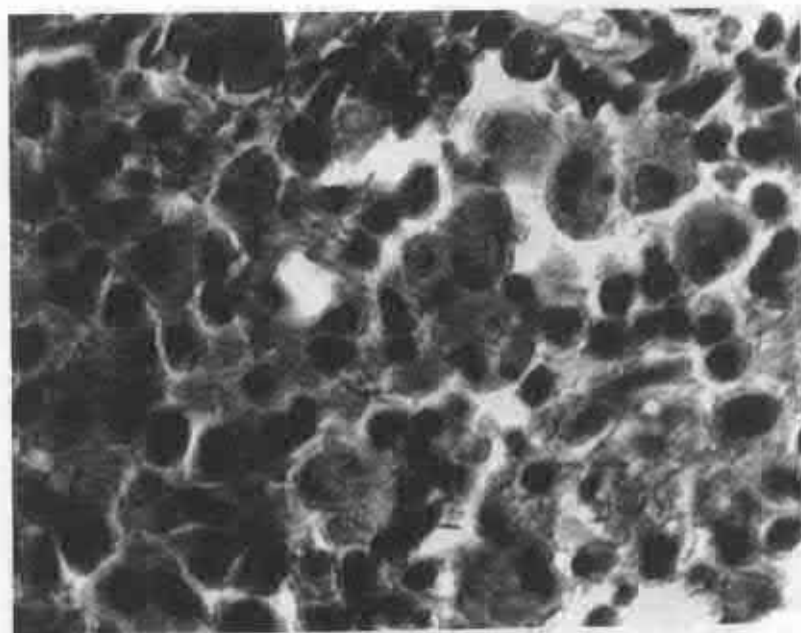
*Fig. 22.* Limfom non-Hodgkin macrolimfoblastic (preparat histologic). Mărimea 900.



*Fig. 23.* Limfom non-Hodgkin limfoblastic cu nuclee convolute (preparat histologic). Mărimea 900.

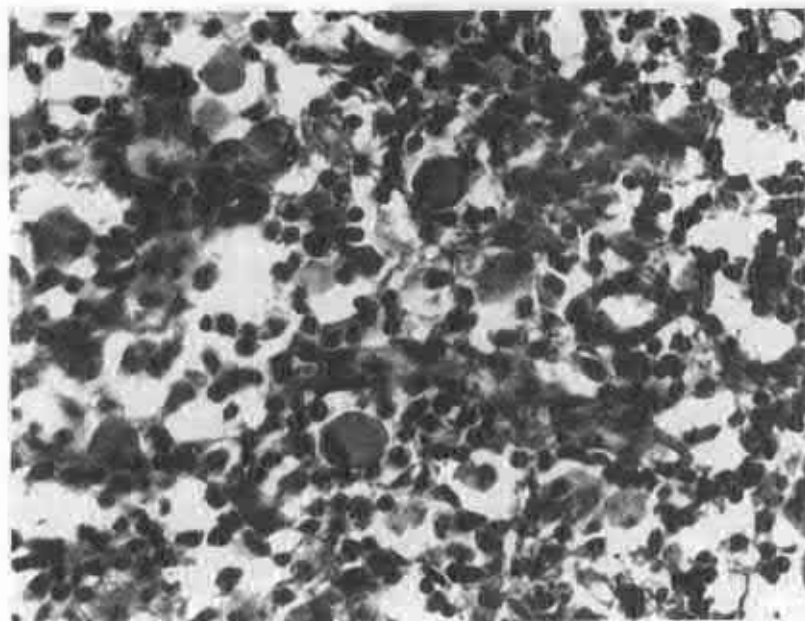


*Fig. 24.* Limfom non-Hodgkin imunoblastic (preparat histologic). Mărimea 480.

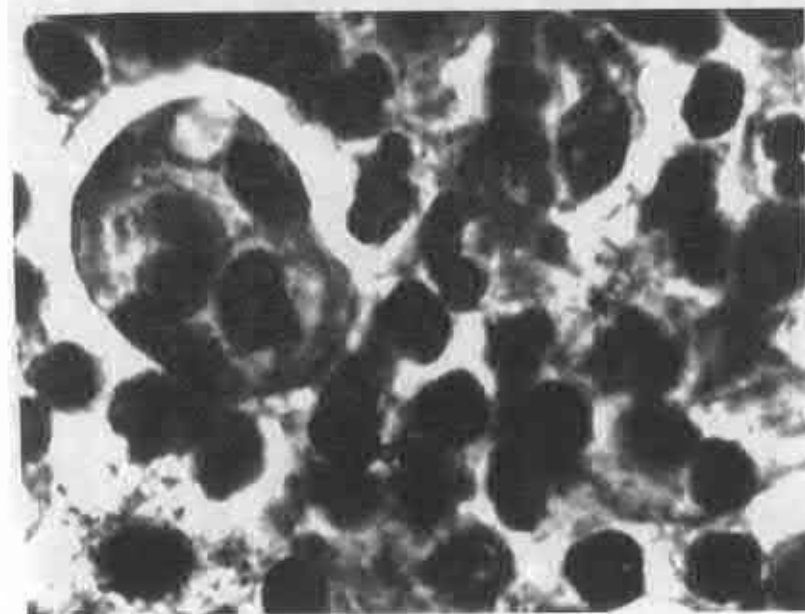


*Fig. 25 a.* Histiocitoză malignă. În sinusuri sunt multe histiocite cu polimorfism al nucleelor (preparat histologic). Mărimea 900.

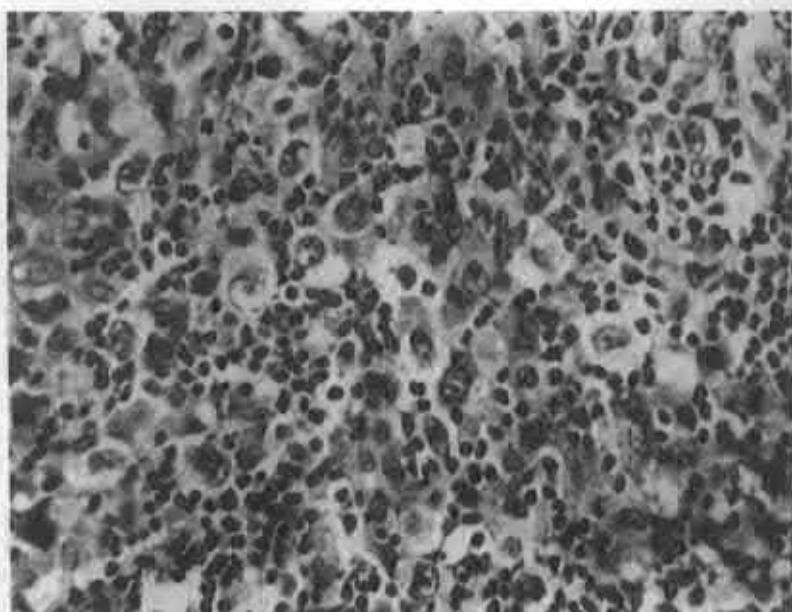




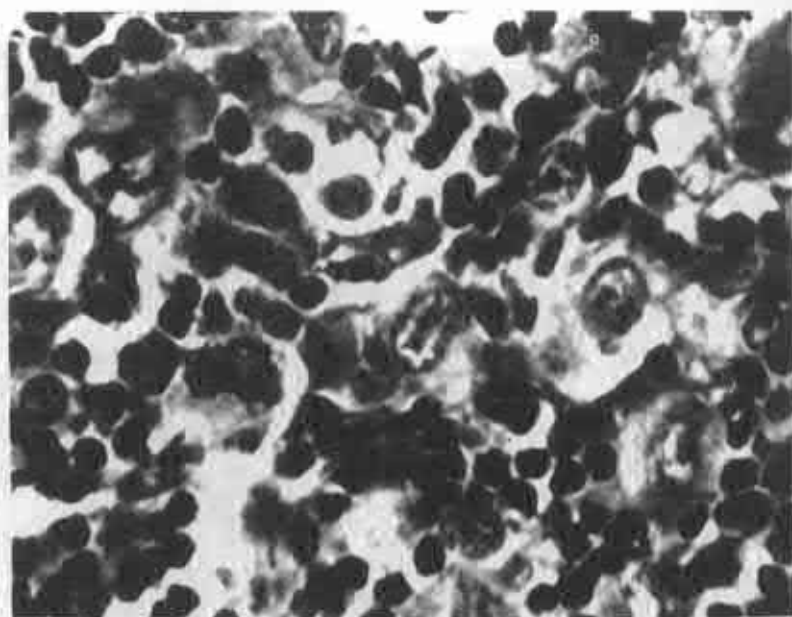
*Fig. 25 b.* Histiocitoză malignă. Infiltrație cu celule histiocitare. Histiocite tumorale mari (preparat histologic). Mărimea 400.



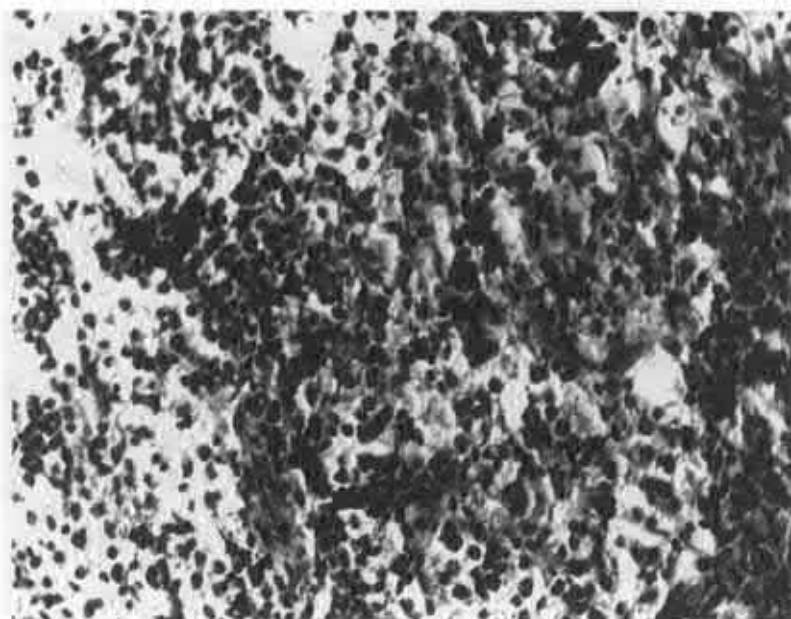
*Fig. 25 c.* Histiocitoză malignă. În citoplasma histiocitului este un leucocit fagocitat (preparat histologic). Mărimea 900.



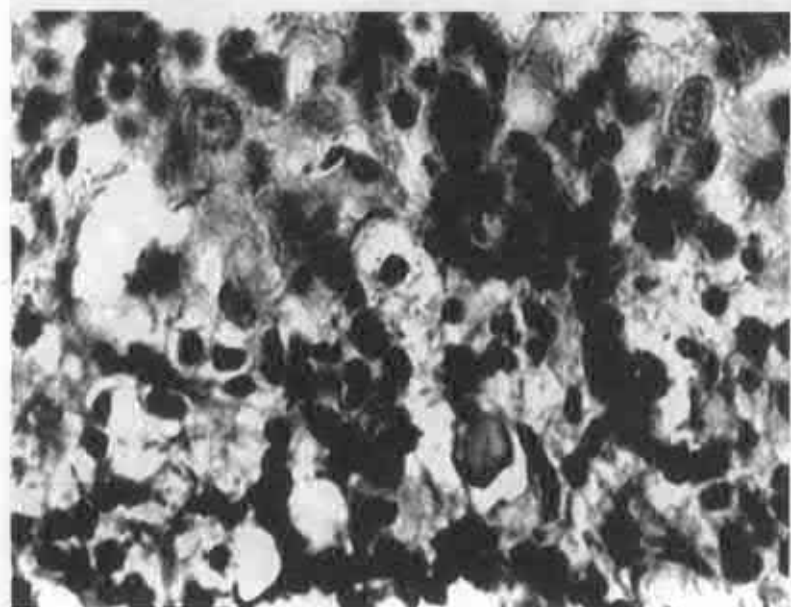
*Fig. 26 a.* Limfom histiocitar (preparat histologic).  
Mărimea 320.



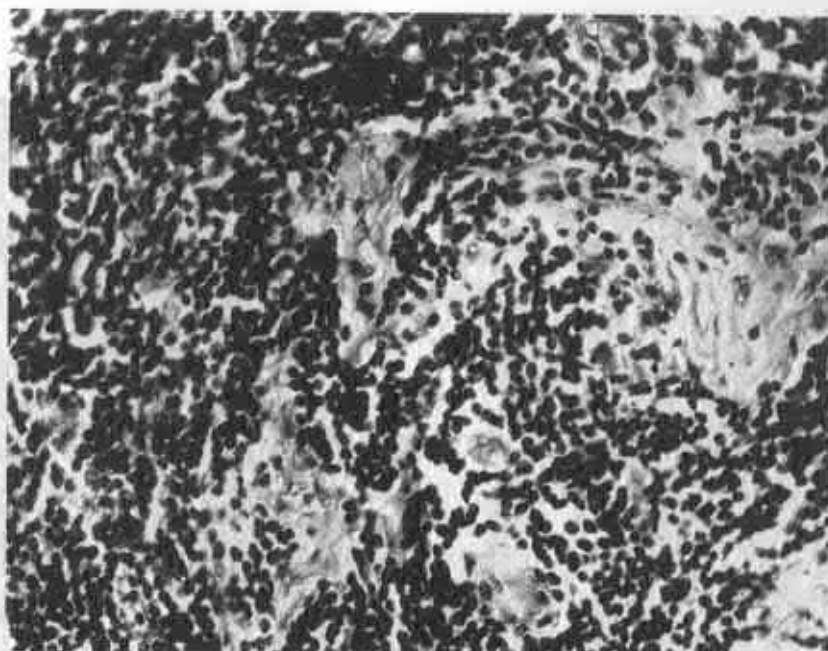
*Fig. 26 b.* Limfom histiocitar (preparat histologic).  
Mărimea 600.



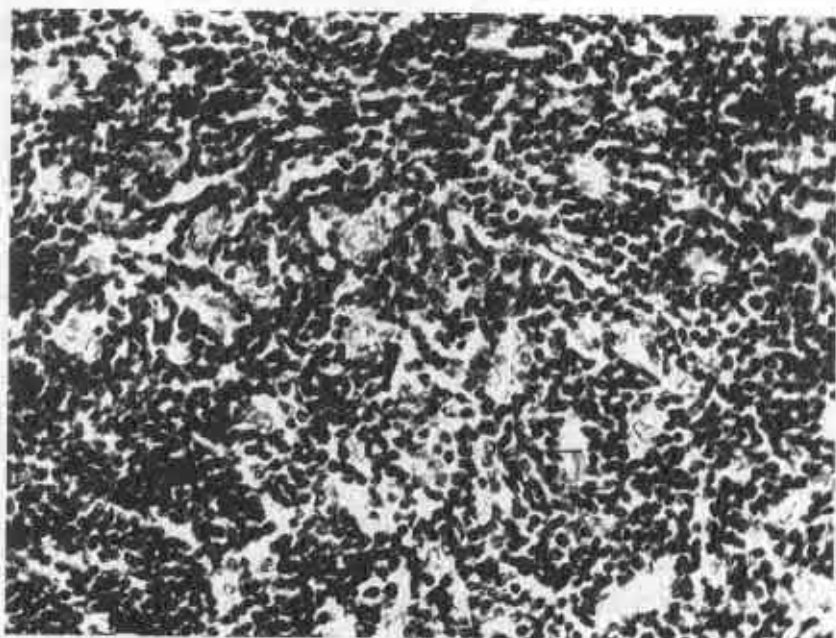
*Fig. 27 a.* Histiocitoză sinusuală. Printre celulele limfoide sunt multe histiocite (preparat histologic). Mărimea 140.



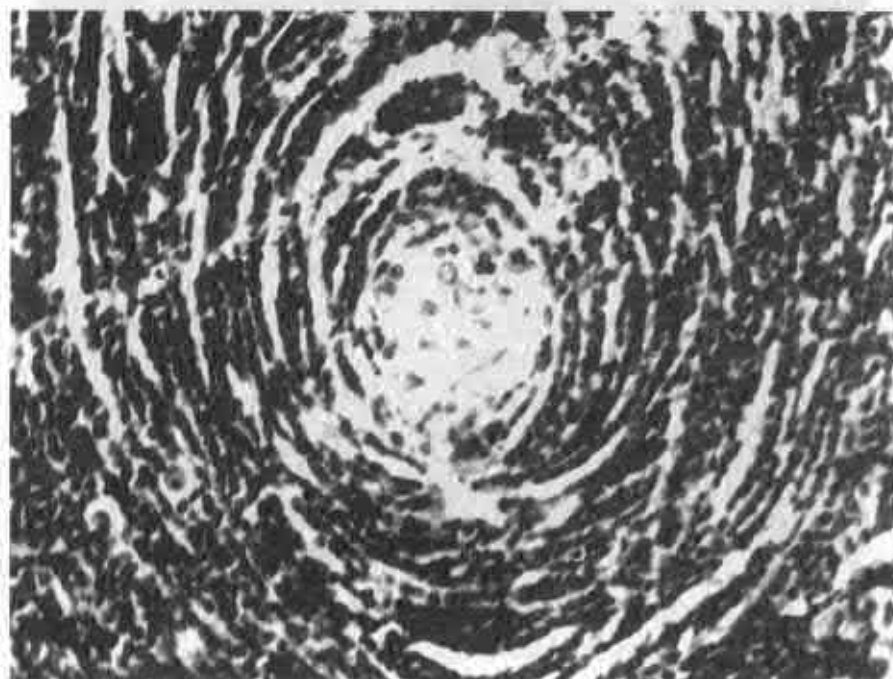
*Fig. 27 b.* Histiocitoză sinusuală. Printre histiocite sunt focare mici de celule limfoide (preparat histologic). Mărimea 400.



*Fig. 28 a.* Limfomul Castleman. Vase noi formate, focare de hialinoză (preparat histologic). Mărimea 140.



*Fig. 28 b.* Limfomul Castleman. Endoteliu tumefiat (preparat histologic). Mărimea 140.



*Fig. 28 c.* Limfomul Castleman. În centrul foliculului – endoteliu tumefiat cu elementele centrului germinativ ce simulează corpii Hasal (preparat histologic). Mărimea 140.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Actualități în hematologie* (sub redacția prof. dr. George Popa). Iași, 1984.
2. *Actualități în hematologie* (sub redacția prof. dr. George Popa). Iași, 1995.
3. Anderson M.A. *Maternal nutrition: prevention and treatment of anemia in women of reproductive age*. 1993.
4. Besa E.C., Catalano P.M., Kant I.A., Jefferies L.C. *Hematology*, 1992.
5. Corcimaru I.T., Musteață L.Z., Robu M.V. *Aspecte moderne ale tratamentului limfoamelor non-Hodgkin* // *Curier medical*. 1991. Nr.3. p. 60–64.
6. Corcimaru I.T. *Anemia feriprivă. Diagnostic și tratament* // *Curier medical*. 1991. Nr.5. p. 51–55.
7. Corcimaru I.T., Musteață L.Z., Robu M.V. *Diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor* (Recomandări metodice). Chișinău, 1996.
8. Corcimaru I.T., Musteață L.Z., Robu M.V. *Diagnosticul diferențial al splenomegaliilor* (Recomandări metodice). Chișinău, 1998.
9. Corcimaru I.T. *Diagnosticul, tratamentul și profilaxia anemiei fierodeficientare la gravide* // *Buletin de perinatologie*. 2001. Nr.4, p.65–68.
10. Corcimaru I.T. *Hematologie clinică*. Chișinău, 2001, 298 p.
11. Corcimaru I.T., Chiu M.I., Gurduza A.V., Gladăș V. *Eritropoietina umană recombinantă în tratamentul anemiei la bolnavii de mielom multiplu*. *Analele Științifice ale USMF „N.Testemițanu”*. Vol. 2. Problemele clinico-terapeutice (medicină internă, tradițională, boli infecțioase). Zilele Universității (17–18 octombrie 2002). Ediția III, Chișinău, 2002, p. 145–148.
12. Corcimaru I.T. *Anemiile*. Chișinău, 2003, 160 p.
13. Dallman P.R. Review of iron metabolism. In: Filer L.J. et al. *Dietary iron: birth to two years*. New York, Raven Press, 1989, p. 1–18.
14. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer Principles and practice of Oncology*, 1993, vol. 2.
15. Favara B.E., Mc Carthy R.C. et al. *Histiocytosis X* // *Hum. Pathol*. 1983. vol.14. p. 663.
16. Gillespre S., Johnston J.L. *Expert Consultation on Anemia. Determinants and Interventions*. Ottawa. Micronutrient Initiative, 1998.
17. Harrison's *Principles of internal Medicine*. 1980, p. 1514–1633.
18. Harris N.L., Joffe E.S., Stein H. *A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from international Lymphoma Study Group* // *Blood*. 1994. Vol. 84. p. 1361.
19. Kilbride I. et al. *Anemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anemia in infancy: a case – control study in Jordan* // *International journal of epidemiology*, 1999. v. 28. p. 461–468.
20. Lichtenstein L. *Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma*

of bone. „Letterer-Siwe disease” and „Shuller-Christian disease” as related manifestation of a single nosologic entity // Arch. Pathol. 1953. vol. 56, p. 84.

21. *Limfomul gastric primitiv* (sub redacția Cătălin Vasilescu). Editura MED MUN, București, 2002, 200 p.

22. Manucci P.M. et al. Deamino 8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of hemofilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977; 1.- 869-872.

23. Manucci P.M. *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years*. *Blood*, 1997. Vol. 90. p. 2515–2521.

24. Mathe G., Rappaport H., O'Connor G., Torloni H. *Histological and cytological typing of Neoplastic Diseases of Haematopoetic and Lymphoid tissues*. WHO, Geneva, 1976.

25. *Medicină internă. Hematologie, partea I* (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1997.

26. *Medicină internă. Hematologie, partea II* (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1999.

27. Miller D.R., Baehner R.L., Mc Millan C.W. *Blood diseases of infancy and childhood*. 1984.

28. Moliterno A.R., Spivac J.L. *Anemia of Cancer in „Hematology/Oncology clinics of North America”*. Hematologic Complications of Cancer, 1996, vol. 10, Nr. 2, p. 345–363.

29. Nathan D.A., Oski F.A. *Hematology of infancy and Childhood*. 1987, vol.1, vol. 2.

30. *Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project*. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage // *Cancer*. 1982, v. 49, p. 2112-2135.

31. Popescu D.M. *Hematologie clinică*. Note de curs. Ediția a II-a. București, 1999.

32. Popovici A., Grigoriu G. *Splenectomy* (Indicații medico-chirurgicale). Editura militară. București, 1995.

33. Robu M. *Limfoamele nehodgkiniene. Patogenie, tabloul clinic, patomorfoza de vârstă, tratamentul*. Chișinău, 2003.

34. Rubin Ph. *Clinical Oncology. A multidisciplinary Approach for Physicians and students*, 1993.

35. Singla P.N. et al. *Fetal iron status in maternal anemia* // *Acta paediatrica*, 1996, vol. 85. p. 1327–1330.

36. Thorup O.A. *Leavell and Thorup's Fundamentals of Clinical hematology*, 1987.

37. Țurea V. *Mecanisme patogenetice în anemiile aplastice*. Actualități

în hematologie și transfuziologie. Conferința Republicană, 26–27 septembrie, 2003, p. 15–25.

38. Țurea V., Rumeanțev A., Mascean A., Cârstea O. *Programe de tratament ale anemiei aplastice la copii*. Actualități în hematologie și transfuziologie. Conferința Republicană, 26–27 septembrie, 2003, p. 26–33.

39. Țurcan L., Șerban M. *Hematologie pediatrică*, 1986.

40. Vlădăreanu Ana-Maria. *Actualități în limfoamele maligne non-hodgkiniene*. Editura medicală AMALTEA, 2002, 395 p.

41. *Wintrobe's Clinical hematology*, ninth edition, 1993, vol. 1.

42. *Wintrobe's Clinical hematology*, ninth edition, 1993, vol. 2.

43. Абдылбаев Р.А., Круглова Г.В. Факторы прогноза при лимфосаркомах // Тер. Архив, 1987, № 6, с. 43–45.

44. Алексеев Г.А., Токарев Ю.Н. *Гемоглобинопатии*. М., 1969.

45. Алексеев Г.А., Берлинер Г.Б. *Гемоглобинопатии*. М., 1972.

46. Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В. *Иммуноглобулинопатии*. М., 1985.

47. Андреев Ю.Н. *Новые направления лечения больных гемофилией*. В кн.: Вопросы лечения гемофилии. По материалам II-ой Российской межрегиональной конференции по гемофилии. Москва, 9–10 сентября 2000 года, стр. 5–10.

48. Андреева Т.А. с соавт. *Место антифибринолитических препаратов в лечении больных врожденными коагулопатиями*. Материалы конференции.

49. Бабаш Г.В., Малаховский Ю.В., Протопонова В.А., Селихова А.М. *Распространенность, клиника и причины латентного дефицита железа у школьников* // Педиатрия, 1980, № 5, с. 39–42.

50. Байсогелов Г.Д. *Итоги и перспективы в области диагностики и лечения лимфогранулематоза* // Тер. Архив, 1979, № 9, с. 39–44.

51. Баркаган З.С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. Медицина, 1988.

52. Баркаган З.С., Федоров Д.В., Брюханов А.В. *Эволюция и медикаментозная терапия гемофилических артропатий. Вопросы лечения гемофилии*. По материалам II-ой Российской межрегиональной конференции по гемофилии. Москва, 9–10 сентября 2000 года, с. 17–22.

53. Бахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А., Алексеева И.А. *Латентная форма железodefицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей* // Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 1996, 41(3), с. 26–30.

54. Бирюкова А.С. с соавт. *Применение эритропоэтина – корреляция уровня гемоглобина у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализе* // Проблемы гематологии и переливания крови, 2002, № 1, с. 8.



55. Бисярина В.П., Казакова Л.М. *Железодефицитные анемии у детей раннего возраста*. М., Медицина, 1976, 176 с.
56. Бойтлер Э. *Нарушение метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия* (перевод с английского). Медицина, 1981.
57. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В., Пасхина О.Е. Лечение и профилактика железодефицитной анемии в амбулаторной практике // Тер. Архив, 1998, № 4, с. 70–74.
58. Борисова И.П., Скобин В.Б., Мошцакова Е.Ф. *Лечение ранней анемии недоношенных детей* // Проблемы гематологии и переливания крови. 2002, № 1, с. 9.
59. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Чертков И.Л. *Современная схема кроветворения и возможные линии гемобластозов* // Тер. Архив. 1981, № 9, с. 3–14.
60. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. *Макрофагальные опухоли* // Тер. архив, 1983, № 1, с. 118–126.
61. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. *Программное лечение острых лейкозов* // Тер. Архив. 1990, № 7, с. 3–11.
62. Воробьев П.А. *Анемический синдром в клинической практике*. Москва, Издательство «Ньюдиамед», 2001, 168 с.
63. Вылков И.Н. *Патология лимфатических узлов*. Медицина и физкультура. София, 1980.
64. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. *Депрессии кроветворения*. Медицина, 1987.
65. Глузман Д.Ф., Сидоренко С.П., Надгорная В.А. *Цитохимия и иммуноцитология злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*. Киев. Наукова думка, 1982.
66. Голосова Т.В., Файнштейн Ф.Э., Мартынова В.А., Абакумов Е.М. *Инфекция и естественный иммунитет при лейкозах*. Медицина, 1980.
67. Гуцин И.В. *Влияние сидеропении у матери на гематологические показатели и запасы железа у новорожденных* // Акушерство и гинекология. 1990. № 12. с. 38–41.
68. Дворецкий Л.И. *Железодефицитные анемии* // Русский Мед. журнал. 1997, 5(19), 1234–42.
69. Демихов В.Г. с соавт. *Новый подход к терапии анемий у беременных* // Пробл. гематологии и переливания крови. 2002. № 1. с. 22.
70. Иванов Е.П. *Руководство по гемостазиологии*. Минск, «Беларусь», 1991.
71. Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Г.В. *Гемолитические анемии*. Медицина, 1975.
72. Идельсон Л.И. *Гипохромные анемии*. Медицина, 1981.

73. Казакова Л.М. *Железодефицитная анемия у беременных* // Мед. помощь, 1993. № 1. с. 15–17.
74. Кассирский И.А., Воробьев А.И. и др. *Генетика в гематологии*. Медицина, 1967.
75. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. *Клиническая гематология*, М.: Медицина, 1970.
76. *Клиническая онкогематология* (под редакцией М.А.Волковой). Москва «Медицина», 2001, 576 с.
77. Ковалева Л.Г. *Острые лейкозы*. Медицина, 1978.
78. Кольгин Б.А. *Лимфогранулематоз у детей*. Медицина, 1983.
79. Копылов К.Г., Плющ О.П. «Эмосинт» – Средство выбора для лечения болезни Виллебранда // Гем. Информация, 2002. № 4(15), с. 12–13.
80. Коровина Н.А., Заплатнисов А.Л., Захарова И.Н. *Железодефицитные анемии у детей*. Руководство для врачей 1999.
81. Корчмару И.Ф. *Современные аспекты клиники неходжкинских лимфом* // Здравоохранение, 1986, № 2, с. 52–57.
82. Корчмару И.Ф., Яковлева И.А. *Клинические аспекты лимфомы Леннерта* // Гематология и трансфузиология, 1987, № 6, с. 6–9.
83. Корчмару И.Ф., Яковлева И.А. *Неходжкинские лимфомы селезенки и их патоморфоз после спленэктомии* // Тер. арх. 1987, № 9, с. 101–104.
84. Круглова Г.В. и соавт. *Поражение нервной системы при лимфосаркомах* // Тер. Арх, 1982, № 8, с. 14–18.
85. Круглова Г.В., Пробатова Н.А., Брагина Э.Г. *Прогностическое значение разделения лимфосаркомы на варианты по классификации ВВ* // Гематология и трансфузиология, 1983, № 12, с. 3–7.
86. *Лимфогранулематоз*. Под редакцией Л.П. Симбирцевой, Л. Холсти. Л., Медицина, 1985.
87. Лычев В.Г. *Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови*. Мед. книга. Издательство НГМА, 1998.
88. Митерев Ю.Г., Фомичев С.Л., Воронина Л.Н. и др. *Выявление дефицита железа у доноров и некоторые аспекты его профилактики* // Проблемы гематологии, 1980, № 3, с. 54–56.
89. Михайлов В.Г., Бугланов А.А., Максумова Г.А., Сятина Е.В. *Сравнительная характеристика обмена железа у мало- и многопложавших женщин* // Гематология и трансфузиология // 1994, № 5, с. 17–19.
90. Михайлова Е.А. *Программное лечение взрослых больных апластической анемией*. Автореф. докт. дисс., Москва, 2002, 43 с.
91. Михайлова Е.А. *Апластическая анемия* // Врач, 2001, № 12, с. 18–21.
92. Павловская А.И. *Гистиоцитарные пролиферативные заболевания* // Архив патологии, 1985, № 9, с. 88–93.

93. Переслегин И.А., Филькова Е.М. *Лимфогранулематоз*. М., 1975.
94. Потапова И.Н. *Синусный гистиоцитоз в дифференциальной диагностике поражения лимфатических узлов у детей* // Архив патологии, 1981, № 4, с. 26–29.
95. Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н., Флейшман Е.В. *Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей»* // Архив патологии, 1997, № 4, с. 65–77.
96. Робу М.В., Корчмару И.Ф., Мустяцэ Л.З., Яковлева И.А. *Клинические проявления неходжкинских лимфом у больных разных возрастных групп*. В книге «Новое в онкологии». Выпуск 2, 1997, с. 49–53.
97. *Руководство по гематологии* (под редакцией А.И.Воробьева), издательство «Ньюдиамед», Москва, 2002, 3-е изд., том 1, 280 с.
98. *Руководство по гематологии* (под редакцией А.И.Воробьева), издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, 3-е изд., том 2, 280 с.
99. Скобин В.Б., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. *Клиническое исследование рекомбинантного эритропоэтина* // Пр. гематологии и переливания крови. 2001, № 1, с. 79.
100. Уиллоуби М. *Детская гематология* (перевод с английского, к.м.н. В.Еремеева, к.м.н. А.Г.Румянцева). М., 1981.
101. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. *Болезни системы крови*. Медицина, Ташкент, УзССР, 1980.
102. Франк Г.А. *О клинической морфологии злокачественных лимфом (классификация, корреляции морфологии и клиники)* // Тер. архив, 1974, № 8, с. 60–65.
103. Хохлова М.П., Церковный Г.Ф., Яшанов Н.Д. и др. *Заболеемость лейкозами и лимфомами населения СССР*. Медицина, 1977.
104. Штерн Р.Д. *Лимфома Леннера и ангиоиммунобластная лимфаденопатия* // Архив патологии.- 1981, № 3, с. 3–11.
105. Шехтман М.М. *Железодефицитная анемия и беременность*. Клиническая лекция // Гинекология, 2000, том 2, № 6, с. 1–13.
106. Яковлева И.А., Корчмару И.Ф., Параскова А.М. *Ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических узлов* // Вопросы онкологии, 1973, № 5, с. 18–24.
107. Яковлева И.А., Корчмару И.Ф. *Клиника и морфология синусового гистиоцитоза лимфатических узлов* // Вопросы онкологии, 1978, № 1, с. 29–33.
108. Яковлева И.А., Корчмару И.Ф., Богданская Н.И. *Диагностика лимфаденопатий*. Штиинца, Кишинев, 1984.
109. Яковлева И.А., Корчмару И.Ф. *Современные классификации неходжкинских лимфом*. Обзор литературы // Вопросы онкологии, 1986, № 6, с. 3–17.