

LIBRIS

We know
books

Sub redacția
Prof. dr. **Ion I. BRUCKNER**

**Tratat de
MEDICINĂ INTERNĂ**

VOL. 3



EDITURA MEDICALĂ
București, 2025

CUPRINS

Partea a VII-a – BOLILE HEMATOLOGICE – <i>coordonator Ana Maria Vlădăreanu</i>	1
CAPITOLUL 1 – Sindromul anemic – <i>Anca Simona Bojan</i>	1
Abordare generală	1
Anemiile microcitare.....	5
Anemia prin deficit de fier (feriprivă)	5
Anemia din boli cronice	13
Anemiile sideroblastice.....	15
Anemiile macrocitare.....	18
Anemiile prin deficit de vitamina B12 și foliați.....	19
Anemiile hemolitice.....	23
Anemia hemolitică autoimună (AHA1) cu anticorpi la cald	26
Boala aglutininelor la rece	28
Hemoglobinuria paroxistică la rece Donath-Landsteiner.....	31
Anemia hemolitică indusă de medicamente	32
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)	34
Anemiile hemolitice congenitale	37
Microsferocitoza ereditară	37
Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD)	40
Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază (PK).....	43
Hemoglobinopatii	45
Talasemiile	45
Siclemia (drepanocitoza)	49
Bibliografie.....	52
CAPITOLUL 2 – Sindroamele mieloproliferative cronice (MPN). Generalități Elemente comune – <i>Ana Maria Vlădăreanu, Cristina Mambet,</i> <i>Alina Mititelu</i>	55
Epidemiologie	56
Etiologie și patogenie.....	56
Elemente comune ale tabloului clinic și umoral ale MPN.....	59
Complicații comune particulare în MPN	59
Diagnostic	61
Tratament	62
Bibliografie.....	63
CAPITOLUL 3 – Policitemia vera – <i>Ana Maria Vlădăreanu</i>	65
Definiție	65
Epidemiologie	65
Patogenie	65
Tablou clinic (aspecte clinice)	65
Evoluție și prognostic.....	68

Simptomatologie	110
Diagnostic	112
Tratament	112
Bibliografie.....	113
CAPITOLUL 9 – Sindromul hemoragipar de cauză hematologică – Ana Maria <i>Vlădăreanu, Cristina Mambet, Alina Mititelu, Minodora Onisai</i>	115
Date generale	115
Diagnosticul clinic/ Date de semiologie ale sindromului hemoragipar	115
Clasificarea clinică și patogenică a SH	117
Evaluarea pacientului cu SH	118
Bibliografie.....	124
CAPITOLUL 10 – Purpura trombocitopenică imună – Ana Maria Vlădăreanu, <i>Alina Mititelu</i>	125
Definiție	125
Epidemiologie	125
Etiologie și patogenie.....	125
Aspecte clinice și de laborator	126
Diagnostic	127
Evoluție. Prognostic	127
Tratament	128
Bibliografie.....	131
CAPITOLUL 11 – Sindromul de microangiopatie trombotică – Ana Maria Vlădăreanu	133
Date generale	133
Purpura trombotică trombocitopenică (PTT).....	134
Patogenia	135
Datele clinice și de laborator	136
Diagnostic	138
Evoluție. Prognostic	141
Tratamentul PTT	141
Shiga toxina asociată cu microangiopatie trombotică și sindromul hemolitic uremic	143
Etiologie	144
Patogenie	144
Aspecte clinice	144
Diagnostic	145
Tratament	146
Bibliografie.....	147
CAPITOLUL 12 – Hemofilia ereditară – Ana Maria Vlădăreanu	149
Definiție. Generalități	149
Aspecte clinice	150
Diagnostic	151
Diagnosticul diferențial.....	155
Managementul hemofiliei	155
Tratamentul profilactic	158
Bibliografie.....	160

CAPITOLUL 13 – Hemofilia dobândită – Ana Maria Vlădăreanu	161
Tabloul clinic	161
Diagnosticul AHA	161
Tratament	162
Tratamentul hemostatic	162
Terapia imunosupresivă.....	163
Bibliografie.....	165
CAPITOLUL 14 – Coagularea intravasculară diseminată (CID) – Ana Maria Vlădăreanu, Alina Mititelu, Minodora Onisai	167
Definiție	167
Epidemiologie	167
Patogenia CID	168
Clasificarea CID	169
Simptomatologie	170
Diagnostic	171
Diagnostic diferențial.....	171
Tratament	172
Bibliografie.....	174
CAPITOLUL 15 – Trombocitopenia indusă de heparină – Ana Maria Vlădăreanu, Raluca Nistor	175
Diagnostic	175
Diagnostic diferențiar	177
Tratament	177
Bibliografie.....	178
CAPITOLUL 16 – Hemoragiile la tratamentul cu anticoagulante orale (ACO) – Ana Maria Vlădăreanu, Raluca Nistor	179
Generalități și riscul de sângerare	179
Hemoragia intracraniană	182
Hemoragiile digestive	182
Managementul sângerărilor la ACO.....	183
Bibliografie.....	186
CAPITOLUL 17 – Boala von Willebrand – Ana Maria Vlădăreanu.....	187
Definiție	187
Epidemiologie	187
Fiziopatologie	187
Diagnostic	189
Tratament	191
Bibliografie.....	193
Partea a VIII-a BOLILE METABOLICE – coordonator Gabriela Radulian	195
CAPITOLUL 1 – Diabetul zaharat – Emilia Rusu, Gabriela Radulian.....	195
Definiție-cadru nosologic.....	195
Epidemiologie.....	195
Etiologie și patogenie.....	196

Fiziopatologie – patogenie.....	199
Simptomatologie	203
Diagnostic	203
Diagnostic clinic	203
Diagnostic paraclinic.....	204
Diagnostic pozitiv – sinteza datelor clinice și paraclinice.....	208
Diagnostic diferențial.....	209
Tratament medical.....	211
Tratament etiologic.....	214
Tratament fiziopatologic și patogenic în diabetul zaharat tip 2	216
Tratament chirurgical.....	227
Complicații – prognostic	227
Supravegherea pacientului	240
Bibliografie.....	242
CAPITOLUL 2 – Obezitatea – Doina Andrada Mihai, Alexandra Mihaela Vișinescu, Gabriela Radulian	245
Definiție	245
Epidemiologie	245
Etiologie și patogenie.....	246
Simptomatologie	248
Diagnostic și clasificare	249
Diagnostic paraclinic.....	250
Diagnostic pozitiv.....	250
Diagnostic diferențial.....	250
Tratamentul medical.....	250
Tratament chirurgical – chirurgia metabolică (bariatrică).....	254
Prognostic.....	255
Supraveghere pacientului	255
Bibliografie selectivă.....	255
CAPITOLUL 3 – Dislipidemia – Viviana Iulia Elian, Cosmina Theodora Diaconu	257
Definiție	257
Epidemiologie	257
Fiziopatologie	258
Clasificare.....	261
Parametrii lipidici necesari pentru evaluarea riscului CV.....	262
Estimarea riscului CV	263
Screeningul dislipidemiei.....	264
Tratamentul dislipidemiei.....	265
Ținte terapeutice ale LDL-c în funcție de categoria de risc CV.....	274
Bibliografie selectivă.....	275
CAPITOLUL 4 – Guta – Carmen Dobjanschi, Andra Nica.....	277
Definiție	277
Epidemiologie și factori de risc.....	277
Etiopatogenie.....	278
Manifestări clinice	279

Diagnostic	280
Diagnostic diferențial al gutei	283
Tratament	283
Bibliografie	288

CAPITOLUL 5 – Hemocromatoza – Mihaela Simona Popoviciu, Lorena Păduraru..... 289

Definiție	289
Epidemiologie.....	289
Etiologie și patogenie.....	290
Etiologie	290
Fiziopatologie	290
Simptomatologie	291
Diagnostic	293
Diagnostic diferențial.....	294
Tratament	295
Prognostic și complicații	296
Supravegherea pacientului	296
Bibliografie selectivă.....	297

CAPITOLUL 6 – PORFIRIILE – Maria-Magdalena Roșu, Mihaela Ionela Vladu 299

Definiție	299
Fiziopatologie	299
Clasificare.....	300
Porfiriile hepatice	301
Porfirie cutanea tarda	301
Porfirie acută intermitentă.....	305
Deficitul de ALA-dehidratază	308
Coproporfirie ereditară (CE).....	309
Porfirie variegata (PV)	311
Porfiriile cutanate	313
Anemia sideroblastică X-linkată (ASXL)	313
Porfirie congenitală eritropoietică (PCE) (boala Gunther).....	314
Protoporfirie eritropoietică (PPE).....	316
Bibliografie.....	317

Partea a IX-a – BOLILE REUMATICE – coordonator Ruxandra Ionescu 323

CAPITOLUL 1 – Evaluarea bolilor reumatice – Laura Groșeanu, Ruxandra Ionescu .. 323

Introducere	323
Diagnosticul corect al unei afecțiuni reumatologice la debut, în practica clinică.....	323
Rolul investigațiilor paraclinice	327
Rolul criteriilor de clasificare	328
Monitorizarea activității bolii și a terapiilor.....	328
Concluzii	329
Bibliografie.....	329

CAPITOLUL 2 – Poliartrita reumatoidă – Andra-Rodica Bălănescu 331

Etiopatogenie.....	331
--------------------	-----

Anatomie patologică.....	334
Tablou clinic.....	334
Afectarea articulară	334
Afectările extraarticulare	335
Diagnostic paraclinic.....	337
Diagnostic pozitiv.....	338
Diagnostic diferențial.....	338
Tratament	340
AINS	340
Glucocorticoizi	340
Medicamente remisive	340
Tratament chirurgical.....	345
Tratament balneofizical	345
Bibliografie.....	345
CAPITOLUL 3 – Spondilartritele – Daniela Opreș-Belinski	351
Spondilartritele axiale (axSpA).....	352
Spondilita anchilozantă.....	353
Manifestări clinice articulare	354
Manifestări clinice extraarticulare.....	356
Diagnostic diferențial.....	360
Evoluție.....	360
Monitorizarea și evaluarea bolii	360
Tratament.....	361
Spondilartrita axială nonradiografică (nr-axSpA).....	363
Bibliografie.....	364
CAPITOLUL 4 – Lupusul eritematos sistemic – Ioana Cristina Săulescu, Ruxandra Ionescu	367
Epidemiologie	367
Etiopatogenie.....	367
Aspecte clinice în LES.....	370
Manifestări constituționale.....	370
Manifestări cutaneo-mucoase.....	371
Manifestări musculo-scheletale.....	372
Manifestări cardiovasculare.....	373
Manifestări pulmonare	373
Manifestări gastrointestinale	374
Manifestări renale.....	374
Manifestări oculare.....	375
Afectarea sistemului reticuloendotelial.....	376
Manifestări neuropsihiatrice.....	376
Evaluarea de laborator.....	377
Anomalii hematologice.....	377
Testele de inflamație.....	377
Anomalii ale coagulării	378
Anomalii imune	378

Diagnostic pozitiv.....	379
Forme clinice particulare	380
Tratamentul LES.....	382
Complicații.....	384
Bibliografie.....	385
CAPITOLUL 5 – Sclerodermia – Laura Groșeanu, Ruxandra Ionescu	389
Introducere	389
Epidemiologie	389
Etiologie	389
Patogenie	390
Diagnostic. Clasificare	395
Criterii de diagnostic.....	395
Clasificarea sclerodermiei.....	395
Manifestări clinice	396
Afectarea vasculară.....	397
Afectarea cutanată	397
Afectarea gastrointestinală.....	399
Afectarea musculoarticulară.....	400
Afectarea pulmonară	401
Afectarea cardiacă	402
Afectarea renală	403
Afectarea macrovasculară	404
Alte manifestări clinice frecvente	404
Diagnostic paraclinic	404
Diagnostic diferențial.....	409
Tratament	410
Tratamentul vasculopatiei digitale, sindromului Raynaud, ulcerelor digitale	410
Tratamentul ulcerărilor digitale	411
Tratamentul hipertensiunii pulmonare (HTP) asociate SSC.....	411
Tratamentul afectării cutanate și pulmonare în SSC	412
Tratamentul crizei renale sclerodermice	413
Tratamentul afectării gastrointestinale din SSC.....	413
Tratamentul afectării musculoscheletale.....	414
Tratamentul manifestărilor cardiace.....	414
Evoluție. Prognostic	414
Bibliografie.....	415
CAPITOLUL 6 – Artroza – Paulina Ciurea	419
Definiție. Epidemiologie	419
Factori de risc.....	420
Clasificarea artrozelor	421
Patogenie.....	421
Secvențe patogenice.....	422
Tablou clinic.....	422
Forme clinice	424

Explorări paraclinice în artroză	427
Diagnostic pozitiv.....	433
Diagnostic diferențial.....	434
Artroza mâinilor.....	434
Gonartroza.....	435
Coxartroza.....	435
Spondiloza	435
Alte patologii	436
Tratament	436
Terapii non-farmacologice	436
Terapia farmacologică.....	437
Tratament chirurgical.....	439
Bibliografie.....	439

Partea a VII-a – BOLILE HEMATOLOGICE

Coordonator Ana Maria Vlădăreanu

CAPITOLUL 1

SINDROMUL ANEMIC

Anca Simona Bojan

Abordare generală

Anemia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni întâlnite în practica clinică. Diagnosticul este relativ simplu dacă este o cauză unică, dar de cele mai multe ori sunt mai mulți factori care contribuie la instalarea anemiei.

Anemia se definește ca fiind scăderea hemoglobinei (Hb), a hematocritului (Ht) și/sau a numărului de hematii (1).

Cei mai utilizați și relevanți parametri în aprecierea gradului unei anemii sunt nivelul hemoglobinei și al hematocritului, care evoluează în paralel. În cazurile de microcitoză extremă, cum se întâmplă în talasemii, numărul de hematii poate fi crescut în ciuda prezenței anemiei.

Concentrația hemoglobinei în sânge (Hb) se exprimă în g/dl sau g/l. Valorile normale sunt de 12–14 g/dl la femei și 14–16 g/dl la bărbați (1,2).

Hematocritul (Ht) reprezintă procentul din volumul sangvin ocupat de hematii și se determină prin centrifugarea probei de sânge. Valorile normale sunt de 35–43% la femei și 40–50% la bărbați.

Numărul de hematii dintr-un anumit volum de sânge se exprimă în milioane de celule pe microlitru. Valorile normale sunt cuprinse între 3,5 și 5 milioane/microlitru la femei respectiv între 4,2 și 5,7 milioane/microlitru la bărbați.

Există abateri de la valorile normale ale acestor parametri care nu au semnificația unei anemii și anume:

– în cazul sportivilor de performanță valorile Ht și Hb pot fi mai scăzute datorită creșterii volumului plasmatic sau hemoglobinuriei de marș;

– în sarcină volumul plasmatic crește în mai mare măsură decât numărul de hematii, ceea ce conduce la o hemodiluție, cu scăderea Hb și Ht, fără a fi vorba de o anemie;

– la vârstnici, nivelul Hb și Ht sunt ușor mai scăzute decât la tineri, iar diferențele dintre valorile acestora la femei și bărbați sunt mai reduse (3,4).

În anumite situații există o creștere a Ht și Hb care poate masca o anemie și anume:

– la fumători, nivelul crescut de monoxid de carbon reduce eliberarea oxigenului spre țesuturi și determină astfel o creștere a numărului de hematii, a Hb și hematocritului;

– persoanele care trăiesc la altitudine prezintă valori mai mari ale Hb, Ht și a numărului de hematii datorită hipoxiei relative;

– în cazul deshidratării sau a pierderii unor volume mari de plasmă (arsurile extinse), valorile Hb și Ht sunt mai mari decât cele reale, iar anemia devine evidentă după corectarea volumului plasmatic.

O contribuție importantă în stabilirea diagnosticului unei anemii îl au indicii eritrocitari care oferă informații legate de volumul, conținutul în hemoglobină și uniformitatea populației de hematii. Astfel:

- MCV – volumul eritocitar (corpuscular) mediu reprezintă dimensiunea medie a hematiilor și se determină automat sau se calculează după formula: $Ht \times 10 / nr. \text{ de hematii}$. Se măsoară în femtolitri (fl), iar valorile normale sunt de 82,5–98 fl. În funcție de valorile acestuia, anemiile pot fi microcitare (anemia prin deficit de fier, anemia din boli cronice, anemia sideroblastică sau talasemia minoră), anemii macrocitare (anemia megaloblastică, anemia din sindroamele mielodisplazice, anemia din hepatopatii sau endocrinopatii etc.), anemii normocitare (anemiile hemolitice, anemia din insuficiența renală, anemia prin infiltrat medular, anemiile plurifactoriale etc.);

- MCH – hemoglobina eritocitară medie – este conținutul mediu de hemoglobină într-un eritrocit. Se calculează automat sau după formula: $Hb \times 10 / nr. \text{ de hematii}$ și se exprimă în picograme;

- MCHC – concentrația medie a hemoglobinei/eritrocit care se calculează automat sau după formula: $Hb \times 100 / Ht$ și se exprimă în procente. Valorile normale sunt cuprinse între 32,5% și 35%. În funcție de aceste valori, anemia este hipocromă sau normocromă. În anemia feriprivă, valorile acestui indice sunt mici, pe când în sferocitoza ereditară valorile sunt crescute. Examinarea frotiului sangvin este esențială pentru stabilirea diagnosticului.

- RDW – indicele de distribuție al eritrocitelor apreciază variația volumului eritocitar al hematiilor. Se calculează automat. Astfel, o valoare crescută reflectă un grad înalt de anizocitoză, cum se întâlnește în anemia feriprivă, deficitul de vitamina B12 și folați, sindromul mielodisplazic, în hemoglobinopatii sau la pacienții transfuzați.

Cei mai importanți indici eritrocitari utilizați în orientarea diagnosticului unei anemii sunt volumul eritocitar mediu (VEM) și indicele de distribuție al eritrocitelor (RDW).

Testele biochimice care explorează funcțiile hepatică, renală completează investigațiile și de asemenea testele care sugerează hemoliza: LDH, bilirubina, haptoglobina etc

Cea mai utilizată clasificare care permite o primă orientare diagnostică este cea bazată pe volumul eritocitar mediu (MCV).

În funcție de acesta anemiile pot fi microcitare, macrocitare sau normocitare.

Anemiile microcitare sunt:

- anemia prin deficit de fier (feriprivă);
- anemia din boli cronice;
- anemia prin deficit de sinteză a hemului: sideroblastică;
- talasemia.

MCV-ul foarte mic se întâlnește în talasemie. Se poate calcula indicele Mentzer, care este raportul MCV/nr. de hematii. Raportul > 13 pledează mai degrabă pentru o anemie feriprivă.

Pentru a stabili etiologia anemiei microcitare este necesar să se exploreze metabolismul fierului, respectiv sideremia, feritina, capacitatea totală de legare a fierului, saturația transferinei.

Dacă sideremia și feritina sunt scăzute și capacitatea de legare a fierului e crescută, pledează pentru o anemie feriprivă.

Sideremia scăzută, dar cu feritina crescută sau normală și capacitatea totală de legare a fierului scăzută pledează pentru o anemie din boli cronice.

Sideremia normală sau crescută, feritina crescută, ridică suspiciunea unei talasemii minore și se impune efectuarea electroforezei hemoglobinei. În acest caz, dacă electroforeza hemoglobinei e normală, se impune efectuarea unui frotiu medular cu colorație Perls pentru evidențierea sideroblaștilor.

Anemiile macrocitare sunt:

- anemiile megaloblastice: prin deficit de vitamina B12 sau folați;
- sindroamele mielodisplazice;
- anemia aplastică;
- afecțiuni care interferează cu sinteza componentelor membranei eritocitare: hepatopatii, endocrinopatii;
- reticulocitoza poate contribui la determinarea unui VEM fals crescut.

În explorarea unei anemii macrocitare este necesară determinarea nivelului vitaminei B12 și al folaților, iar dacă acestea sunt normale este necesară efectuarea unui frotiu medular pentru a evidenția eventualele modificări displazice, în special la pacienții vârstnici și sunt utile explorări biochimice ale funcției hepatice, renale sau endocrine.

Anemiile normocitare sunt:

- anemiile hemolitice;
- anemiile posthemoragice;
- anemiile din afecțiunile renale;
- anemiile plurifactoriale, prin deficit de fier și factori de maturare, anemia din cancer de exemplu;

– aplazia pură a seriei roșii (eritroblastopenia pură).

În cazul anemiilor normocitare orientarea diagnostică începe cu aprecierea numărului de reticulocite. Astfel, reticulocitele sunt crescute în anemia posthemoragică, anemiile hemolitice, postterapeutic după tratament cu preparate de fier, vitamina B12 sau foliați etc.

Anemiile microcitare

Anemia prin deficit de fier (feriprivă)

Anemia prin deficit de fier este cea mai frecventă formă de anemie, iar diagnosticul corect al deficitului de fier este o problemă importantă de sănătate publică.

Epidemiologie

Deficitul de fier afectează un procent ridicat din populație, în special femeile aflate în perioada fertilă, dar și populațiile cu un nivel scăzut de trai sau populația vârstică (5). Procentul persoanelor cu deficit de fier este mai mare la femei decât la bărbați din cauza pierderilor menstruale, a sarcinilor și alăptării.

Există și diferențe în ceea ce privește rasa, în sensul că deficitul de fier este mai frecvent la populația de culoare.

Donatorii de sânge au rezerve de fier mai scăzute decât populația generală, deci risc mai mare de a prezenta deficit de fier (6).

Etiologie

Deficitul de fier se poate instala din cauza:

- scăderii aportului;
- reducerii absorbției;
- pierderii de sânge.

Deficitul de fier prin reducerea aportului este rar și poate apărea în special la vegetarieni (7).

Sângerările sunt cea mai frecventă cauză a instalării deficitului de fier și anume hemoragia posttraumatică, hematemeza și melena, hemoptizia, epistaxisul, menometroragia, hematuria. Alte cauze pot fi donarea frecventă de sânge și subestimarea pierderilor menstruale.

Reducerea absorbției

Una dintre cauzele care pot duce la scăderea absorbției de fier este boala celiacă, în care, pe lângă scăderea absorbției fierului, pot apărea și pierderi de fier prin microhemoragii, anemie cronică, deficit de absorbție a vitaminei B12 și foliați (8).

Gastrita autoimună și cea determinată de *Helicobacter pylori* sunt gastrite atrofice care determină hipoclohidrie și reducerea absorbției fierului (8).

Chirurgia bariatrică cuprinde o serie de proceduri chirurgicale care determină scăderea în greutate prin limitarea rezervorului gastric și/sau scurtarea intestinului subțire și determină reducerea acidității gastrice și a suprafeței de absorbție a fierului.

Consumul cronic al medicamentelor determină hemoragii gastrointestinale (antiinflamatoare nesteroidiene, aspirina, anticoagulantele etc.) poate determina în timp deficit de fier și apoi anemie feriprivă.

Medicamentele care reduc aciditatea gastrică, în special inhibitorii pompelor de protoni, se pare că nu împiedică direct absorbția fierului, ci mai degrabă afecțiunea subiacentă pentru care acestea au fost recomandate reduce absorbția acestui element sau determină pierderi.

Tratamentul cu eritropoietină sau alți agenți stimulatori ai eritropoiezei, prin mobilizarea rezervelor de fier poate conduce la evidențierea unui deficit absolut sau relativ de fier. Pacienții cu insuficiență renală cronică tratați cu eritropoietină vor dezvolta în timp deficit de fier, cu atât mai mult cu cât pacienții dializați cronic pierd anual 2 g de fier. Această categorie de pacienți necesită suplimentarea aportului de fier. De asemenea, pacienții cu cancer tratați cu eritropoietină prezintă deficit relativ de fier prin creșterea sintezei hepcidinei și vor necesita suplimentarea rezervelor de fier (9).

Hemosideroza urinară, care poate apărea în hemoliza intermitentă intravasculară cu acumulare de hemosiderină în celulele epiteliului urinar, poate conduce în timp la deficit de fier și ulterior la anemie feriprivă.

O altă cauză mai rară a deficitului de fier poate fi hemosideroza pulmonară la pacienții cu hemoragie alveolară difuză sau hemosideroză pulmonară idiopatică.

Dintre afecțiunile ereditare care determină scăderea absorbției fierului amintim mutația genei SLC11A2 care codifică transportorul divalent de metale 1 (DMT1), cel care asigură transferul fierului de la polul apical la cel bazal al enterocitului, și mutația genei matriptazei 2, o afecțiune rară numită IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia). Gena matriptazei codifică o serin protează care clivează hemojuvelina, determinând astfel reducerea sintezei hepcidinei și creșterea absorbției intestinale a fierului. Mutații genetice ale genei matriptazei 2 (gena TMPRSS6) determină deficit de fier din cauza sintezei crescute de hepcidină care reduce absorbția fierului și determină sechestrarea fierului în macrofage. Pacienții cu IRIDA nu prezintă deficit de fier la naștere, acesta se instalează la o lună după naștere. La unii pacienți cu forme ușoare de boală diagnosticul se stabilește doar la maturitate după eliminarea celorlalte cauze ale deficitului de fier.

Metabolismul fierului (9,10)

Repartiția fierului în organism

Fierul este un element esențial pentru buna funcționare a organismului uman. Cantitatea totală de fier din organism este de 3–4 g și se găsește sub mai multe forme.

Cea mai mare cantitate de fier, respectiv 2–2,5 g, se găsește sub formă de hemoglobină, în hematii circulante și eritroblaști. O cantitate mai redusă de fier

se găsește în mioglobină și unele enzime celulare: citocromi, catalaze, respectiv 300–400 mg.

Fierul legat de transferină se găsește în cantitate de 3–4 mg, iar restul se găsește în depozite, sub formă de feritină sau hemosiderină. O cantitate redusă de feritină se găsește și în sângele circulant, nivelul ei fiind un indicator al depozitelor de fier în practica clinică.

Depozitele de fier ale bărbaților se estimează la 1 g, și sunt localizate în ficat, măduva osoasă, splină, în timp ce rezervele de fier ale femeilor sunt mai reduse ca urmare a pierderilor menstruale, sarcinii sau alăptării.

Absorbția fierului

Fierul non-hemic, care reprezintă cea mai mare parte a fierului din dieta obișnuită, se absoarbe mai greu decât fierul hemic, din pește, pui, carne roșie. Acidul ascorbic și carnea favorizează absorbția fierului provenit din vegetale, în timp ce tanații (din ceai) sau alimentele bogate în fosfați și fitați inhibă absorbția fierului.

Mecanismul molecular al absorbției hemului este neclar, se pare că este implicată proteina transportoare 1 care este intens exprimată în celulele intestinale și funcționează și ca transportor al fosfaților.

Fierul feric este slab absorbit, spre deosebire de fierul feros. Citocromul duodenal b (DCYTB) reduce fierul feric în fier feros, care este preluat la polul apical al enterocitului de către dimetil transporter 1 (DMT1). Atât DCYTB, cât și DMT1 sunt stimulați de factorii induși de hipoxie (HIF 2 α).

Fierul intră în enterocit, unde se leagă de transportorii cu greutate moleculară mică și ajunge în porțiunea bazolaterală a celulei, de unde este exportat de ferroportină, care stimulează absorbția fierului. În schimb, hepcidina, o proteină de fază acută sintetizată în ficat, degradează ferroportina și inhibă absorbția fierului, cum se întâmplă în anemia din boli cronice.

Înainte de eliberare din enterocit, fierul feros este oxidat sub formă ferică de hephaestină, o enzimă asemănătoare ceruloplasminei și este predat transferinei.

În condiții de hipoxie, hepcidina este inhibată pentru a crește absorbția fierului prin ferroportină, în timp ce HIF2 α intensifică expresia genei DMT1, DCYTB și a ferroportinei ducând la creșterea absorbției de fier.

Absorbția fierului este stimulată indirect prin intensificarea eritropoezei, un proces mediat prin supresia hepcidinei. Dacă rezervele de fier sunt crescute, absorbția fierului este inhibată prin stimularea producției de hepcidină, proces care se dereglează în hemocromatoză.

Transportul fierului

Fierul circulă în sânge legat de transferină. Saturația transferinei este scăzută dacă fierul seric și rezervele de fier sunt scăzute, cum se întâmplă în anemia feriprivă, mutații ale genei ferroportinei și este crescută în hemocromtoza ereditară, eritropoieza ineficientă, anemiile sideroblastice, la pacienții politransfuzăți sau la pacienții care prezintă o proteină monoclonală cu activitate antitransferină.

Transferina sau capacitatea de legare a transferinei este crescută în anemia feriprivă și normală sau scăzută în anemia din boli cronice, anemia sideroblastică, în eritropoieza ineficientă.

Pierderile de fier

Nu există un mecanism care reglează pierderile de fier. Balanța fierului se reglează la nivelul absorbției.

Cantități mici de fier (1–2 mg/zi) se pot pierde prin transpirație, descuamarea celulelor cutanate sau pe cale gastrointestinală. Femeile pierd prin menstruație 1–2 mg/zi, de aceea au rezerve de fier mai reduse și risc mai mare de a dezvolta anemie prin deficit de fier.

Atât fierul legat de transferină, cât și cel liber sunt filtrate la nivelul glomerulilor și reabsorbite în tubii renali. Existența ferroportinei la nivelul membranei apicale a tubilor proximali sugerează o posibilă contribuție a excreției în supraîncărcarea cu fier.

Eliberarea fierului din macrofage

Din distrugerea hematiilor senescente de către macrofage se eliberează zilnic 20–25 mg de fier. Hemul eliberat din hematiile fagocitate este catabolizat de oxigenaza microsomală în biliverdină și CO. Fierul rezultat este eliberat în circulație prin ferroportină sau este stocat în feritină, în funcție de necesarul de fier și de concentrația locală a hepcidinei. Astfel, hepcidina controlează atât absorbția fierului la nivel intestinal, cât și eliberarea acestuia din macrofage.

După eliberarea din ferroportină, fierul feros este oxidat în fier feric de către ceruloplasmină și predat transferinei. Ceruloplasmina este o metaloprotează dependentă de cupru, ceea ce explică încărcarea cu fier care apare în aceruloplasminemie, o boală autosomal recesivă a metabolismului fierului, care se manifestă prin anemie, diabet zaharat, degenerescență retiniană și simptome neurologice.

Reglarea balanței fierului (9,10)

Sinteza hepcidinei este stimulată în cazul creșterii fierului circulant și a rezervelor de fier (în inflamații, infecții) și este inhibată în hipoxie, deficit de fier, eritropoieza ineficientă, creșterea nivelului eritropoietinei. Transcripția hepcidinei ca răspuns la creșterea fierului plasmatic sau tisular este mediată de proteine morfogenetice ale osului (BMP) și necesită ca și coreceptor hemojuvelina. Creșterea producției de hepcidină se întâlnește în cadrul inflamației acute sau cronice, fiind mediată de interleukina 6 (IL-6) și interleukina 1 beta (IL-1 β), și reprezintă un element patogenetic important în anemia cronică.

Studiile de ferocinetică au demonstrat că, atât în eritropoieza eficientă, cât și în cea ineficientă crește absorbția fierului prin inhibarea hepcidinei prin citokine produse de eritroblaști: factorul de diferențiere și creștere 15 (GDF15). Acesta este crescut în beta talasemia majoră.

Eritroferona (ERFE), un membru al familiei TNF α , are un rol important în inhibarea hepcidinei prin sechestrarea diferitelor proteine morfogenetice ale osului (BMP), inclusiv BMP 2 și BMP 6, atenuând semnalizarea SMAD. La inhibarea totală a

hepcidinei contribuie și o atenuare a căii de semnalizare BNP. Semnalizarea prin fier a căii hepcidinei este un proces complex și incomplet elucidat. Citokinele inflamatorii, în special IL-6 și IL-1 β , activează transcripția hepcidinei prin intermediul receptorului pentru IL-6 și al transducerii semnalului pe calea STAT3.

Reglarea metabolismului fierului se realizează atât printr-o serie de proteine specifice cât și prin balanța dintre absorbția fierului din tubul digestiv, reciclarea lui prin distrugerea hematiilor senescente, eliberarea acestuia din depozite și pierderile de fier.

Tablou clinic

Simptomatologia este dominată de manifestările anemiei: astenie, fatigabilitate, cefalee, reducerea toleranței la efort, dispnee de efort, pica, sindromul picioarelor neliniștite.

Pica este dorința compulsivă de a ingera substanțe necomestibile: pământ, argilă (geofagia), hârtie, gheață (pagofagia), cretă, cenușă etc. Aceste substanțe pot accentua deficitul de fier prin reducerea absorbției.

Sindromul picioarelor neliniștite nu este specific deficitului de fier, poate apărea și în afecțiuni neurologice, tulburări de somn etc.

Pacienții pot prezenta și diminuarea auzului și/sau acufene.

Examenul obiectiv al pacienților cu deficit de fier și/sau anemie feripriva poate fi normal sau pot prezenta paloare, piele uscată, glosită atrofică, cheilită angulară, unghii friabile, koilonichie, mai rar alopecie, glosită Plummer-Vinson, cloroza (paloare cu nuanță verzuie care apare în anemia foarte severă).

Ultimele două manifestări sunt în prezent foarte rare. Pacienții cu anemie severă pot prezenta tahicardie, sufluri sistolice funcționale, chiar instabilitate hemodinamică.

Examinări paraclinice

Anemia este de obicei, izolată, microcitară hipocromă, dar se poate asocia și o trombocitoză reactivă.

Fierul seric este scăzut, dar depinde de eficiența reciclării de către macrofage și nu reprezintă un element de diagnostic izolat, ci se interpretează în contextul celorlalte date de laborator. Sideremia este scăzută și în anemia din bolile cronice. Nivelul normal al fierului seric este de 60–150 ng/dl.

Transferina serică sau capacitatea totală de legare a fierului (CTLF) este crescută în deficitul de fier. Valorile normale ale acesteia se situează între 300–360 ng/dl.

Saturația transferinei (raportul dintre fierul seric și CTLF) este scăzută în deficitul de fier. Valorile normale ale acesteia sunt de 20–50%. Saturația transferinei se exprimă în procente, deci ea poate fi crescută și în hemoliză sau după ingestia de fier oral.

Feritina, proteina de depozit a fierului, are o fracțiune circulantă care permite aprecierea rezervelor de fier. Feritina este o proteină de fază acută și poate fi fals

crescută la pacienții cu boli inflamatorii asociate. Valorile normale ale feritinei serice sunt de 40–200 ng/dl.

Receptorul solubil al transferinei este o proteină derivată din clivarea receptorului transferinei precursorilor eritrocitari și concentrația ei e proporțională cu rata eritropoezei. Concentrația acestuia este crescută în deficitul de fier, dar poate crește și în hemoliză sau după administrare de eritropoietină.

Protoporfirina și protoporfirina cu Zn sunt crescute în deficitul de fier pentru că în absența fierului zincul este încorporat în protoporfirină.

Concentrația hemoglobinei din reticulocite este determinată de unele analizoare automate, este scăzută în anemia feriprivă și nu este influențată de inflamație. La pacienții cu talasemie, acest parametru este scăzut din cauza reducerii sintezei lanțurilor de globină și nu deficitului de fier.

Examinarea frotiului medular cu colorație Perls permite aprecierea corectă a rezervelor de fier.

Ultimele examinări: receptorul solubil al transferinei, protoporfirina, concentrația hemoglobinei reticulocitare și examenul frotiului medular nu sunt investigații de rutină pentru diagnosticul deficitului de fier și/sau al anemiei feriprive.

Folosirea inhibitorilor TNF în poliartrita reumatoidă reduce nivelul feritinei și crește saturația transferinei prin reducerea nivelului hepcidinei.

Studiile referitoare la impactul transfuziilor de sânge asupra explorării metabolismului fierului sunt limitate, însă se recomandă ca examinările să fie efectuate la o zi după administrarea transfuziei.

Etapele deficitului de fier (11)

În deficitul de fier fără anemie, rezervele de fier, respectiv feritina sunt scăzute, însă nivelul hemoglobinei, al volumului eritrocitar mediu (VEM); al CHEM, CTLF și saturația transferinei sunt normale.

În anemia feriprivă, hemoglobina este scăzută, apar microcitoza și hipocromia, feritina e scăzută, CTLF este crescută și saturația transferinei este scăzută.

În deficitul funcțional de fier, rezervele de fier sunt normale, dar fierul nu este disponibil pentru eritropoeză, ca în anemia din boli cronice unde eliberarea fierului din macrofage este blocată de hepcidina în exces.

În tratamentul cu agenți stimulatori ai eritropoezei, în bolile renale cronice sau în neoplazii, depozitele de fier pot fi disponibile, dar eliberarea fierului este mai lentă decât rata eritropoezei și poate apărea un deficit funcțional de fier.

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv al anemiei prin deficit de fier se stabilește pe baza tabloului clinic și al examinărilor de laborator prezentate mai sus. Elementele esențiale de diagnostic sunt anemia microcitară hipocromă, feritina scăzută, CTLF crescută, saturația transferinei scăzută.

Diagnosticul de anemie feriprivă trebuie completat cu identificarea cauzei. În acest sens, evaluarea inițială trebuie să cuprindă date referitoare la dietă, antece-

dentele personale fiziologice (ciclul menstrual, sarcini, alăptare), istoric de pierderi sangvine: hematemază, melenă, hematurie, istoric de simptome gastrointestinale, donatori cronici de sânge, consum de antiinflamatorii nesteroidiene, anticoagulante orale, istoric de diateză hemoragică familială: teleangiectazie Rendu-Osler, boală von Willebrandt, istoric de boală celiacă sau alte afecțiuni gastrointestinale care pot interfera cu absorbția fierului sau pot determina hemoragii.

Diagnosticul diferențial

Acesta se realizează în primul rând cu alte anemii microcitare hipocrome și anume

– talasemia minoră este o afecțiune cauzată de sinteza redusă a lanțurilor alfa ale globinei (alfa-talasemie) sau a lanțurilor beta (beta-talasemie). În acest caz, anemia este microcitară, cu hematii în semn de tras la țintă, cu număr normal sau chiar crescut de eritrocite și rezerve de fier normale sau chiar crescute datorită eritropoiezei ineficiente și/sau transfuziilor.

– anemia sideroblastică, caracterizată prin prezența sideroblaștilor inelari care se pun în evidență pe frotiul medular cu colorația Perls. Etiologia este variată, pot fi forme congenitale sau dobândite, unele forme pot fi microcitare, însă rezervele de fier sunt de obicei crescute.

– anemia din boli cronice care se datorează creșterii hepcidinei ca urmare a eliberării unor mediatori ai inflamației cu blocarea eliberării fierului din macrofage. În acest caz, anemia este de obicei microcitară, dar feritina este normală sau crescută. Anemia din boli cronice se poate asocia și cu deficit de fier prin pierderi cronice și atunci diagnosticul este dificil necesitând uneori explorarea depozitelor medulare de fier prin puncție aspirativă și colorație Perls sau determinarea receptorilor solubili ai transferinei.

Diagnosticul diferențial trebuie realizat și cu alte cauze de astenie, precum afecțiunile cardiace, endocrine, pulmonare sau psihiatrice, precum și cu alte cauze de pica (tulburări ale comportamentului alimentar) sau ale sindromului picioarelor neliniștite, cum ar fi bolile neurologice, tulburările de somn etc.

În general, pacienții cu anemie feriprivă nu necesită consult hematologic, decât în cazurile în care diagnosticul este neclar sau explorarea bilanțului fierului este neconcludentă. Consultul gastroenterologic se recomandă dacă se suspectează o cauză de pierdere digestivă.

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt :

- corectarea anemiei prin tratament cu preparate de fier;
- refacerea rezervelor de fier ale organismului;
- corectarea cauzei care a determinat deficitul de fier.

Are indicații de tratament atât anemia feriprivă propriu-zisă, cât și deficitul de fier fără anemie (12,13).

Transfuziile de sânge nu sunt indicate decât în situații excepționale, când anemia este foarte severă sau greu tolerată și determină instabilitate hemodinamică.

Tratamentul cu preparate de fier (substitutiv)

În cazul instalării deficitului de fier, indiferent dacă este însoțit sau nu de anemie, fierul provenit din alimentație nu este suficient pentru corectarea acesteia și este necesară suplimentarea cu preparate de fier.

Decizia privind tratamentul cu preparate orale sau injectabile (iv) depinde de anumiți factori și anume: severitatea anemiei, toleranța și complianța pacienților pentru preparatele orale, cauza deficitului de fier, costul și disponibilitatea preparatelor de fier.

Cea mai mare parte a pacienților sunt tratați cu preparate orale de fier, însă 70% dintre aceștia prezintă efecte adverse gastrointestinale.

Avantajele terapiei orale cu fier constau în disponibilitatea și accesibilitatea largă, comoditatea administrării, fără a fi necesară supravegherea într-un serviciu medical și sunt în general preferate de copii și adolescenți.

Principalele inconveniente ale acestor preparate sunt efectele adverse gastrointestinale: grețuri, vărsături, diaree, constipație, gust metalic, flatulență, dureri epigastrice, durata prelungită a tratamentului și complianța redusă a pacienților.

Principalele indicații ale preparatelor orale sunt tratamentul anemiei feriprive, tratamentul deficitului de fier fără anemie și suport nutrițional pentru prevenirea deficitului în condițiile unor necesități crescute.

Doza uzuală de fier oral este de 150–200 mg fier elementar/zi, preferabil într-o singură administrare. Durata administrării este de 6–8 săptămâni pentru corectarea anemiei și încă 4–6 luni pentru refacerea rezervelor de fier.

Fierul este mai bine absorbit în mediu acid, de aceea se evită administrarea concomitentă cu antiacide, inhibitori ai pompei de protoni sau blocați ai receptorilor histaminici. În cazul acesta, preparatele de fier trebuie administrate cu două ore înainte și patru ore după administrarea antiacidelor. Administrarea concomitentă de vitamina C nu și-a dovedit eficiența în studiile clinice. Tanații, fosfații și fitații reduc absorbția de fier.

Principalele strategii pentru creșterea complianței și reducerea efectelor gastrointestinale ale preparatelor orale de fier ar fi administrarea acestora la două zile, schimbarea preparatului cu unul care are conținut mai redus de fier sau cu preparate sub formă de sirop care permit titrarea dozei, utilizarea concomitentă a unor laxative, administrarea lor concomitentă cu alimentele etc.

Există o mare varietate de preparate orale de fier care au un cost redus și sunt ușor accesibile. Ele conțin săruri de fier și anume sulfat de fier, glutamat de fier: hidroxid de fier polimaltozat.

Există și preparate de fier sub formă micronizată în care doza de fier e mai mică, însă absorbția și toleranța digestivă e mai bună.

Tratamentul cu Fe intravenos se recomandă la pacienții care nu tolerează preparatele orale, care prezintă afecțiuni ce interferează cu absorbția fierului (rezecții gastroduodenale, boala celiacă, sindoame de malabsorbție), coexistența inflamației

care interferează cu homeostazia fierului, pierderi mari de sânge: teleangiectazia Rendu Osler, varice esofagiene, alte discrazii vasculare etc.

Principalele inconveniente ale preparatelor parenterale sunt reacțiile alergice, necesitatea unui abord venos și supravegherea într-o unitate medicală, costul relativ ridicat. Premedicația nu se indică tuturor pacienților, ci doar celor cu astm bronșic sever sau cu artrita reumatoidă severă și constă în administrarea a 125 mg de Metilprednisolon i.v. și blocați ai receptorilor H2.

Doza de fier parenteral se calculează în funcție de gradul anemiei și de greutatea corporală a pacientului, respectiv:

– cantitatea de fier parenteral necesară (mg) = greutatea (kg) × (valoarea normală a hemoglobinei – valoarea actuală a hemoglobinei în g/dl) × 2,4 + 500 mg.

Valoarea normală a Hb la persoane cu greutatea > 35 kg se consideră 15 g/dl, iar cele 500 mg reprezintă cantitatea de fier necesară pentru completarea rezervelor.

Se preferă tratamentul intravenos, cel intramuscular putând cauza dureri intense, colorarea pielii și abcese sterile care pot predispuce la dezvoltarea sarcoamelor. Din cauza riscului de reacții alergice, trebuie testat înainte de administrare.

Preparatele parenterale de fier conțin hidroxid de fier (III)-sucrozat sau carboximaltozat de fier.

Anemia din boli cronice

Anemia din bolile cronice, numită în trecut și anemie cronică simplă, apare în boli cronice și este însoțită de un sindrom biologic inflamator. Evoluția acesteia este paralelă cu cea a bolii de bază.

Epidemiologie

Este o anemie frecvent întâlnită, situată pe locul doi ca frecvență după anemia prin deficit de fier.

Acest tip de anemie se întâlnește în boli inflamatorii sistemice: poliartrită reumatoidă (33–60%), lupus eritematos sistemic, vasculite sau sclerodermie, în infecții (18–95%), cancere (peste 30%), boli cronice: insuficiență cardiacă, boli pulmonare obstructive etc. (14).

Patogeneza

Este complexă și incomplet elucidată.

Elementul principal al patogenezei îl constituie dereglarea homeostaziei fierului mediata imun prin intermediul hepcidinei și al citokinelor eliberate în procesul inflamator (15,16). Creșterea nivelului de hepcidină și al altor citokine determină sechestrarea fierului în macrofage și împiedică utilizarea acestuia în procesul de eritropoieză. Hepcidina este o proteină de fază acută sintetizată în ficat ca răspuns la diferite citokine sau antigene bacteriene. Aceasta determină