



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

---



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# ANEMIA APLASTICĂ LA COPIL

Protocol clinic național

**PCN-110**

*Chișinău, 2022*

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății  
din 23.02.2022, proces verbal nr.2  
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova  
nr.266 din 18.03.2022 Cu privire la aprobarea protocolului clinic național  
„Anemia aplastică la copil”**

**CUPRINS**

<b>SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ .....</b>	<b>4</b>
<b>PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ .....</b>	<b>5</b>
A.1. Diagnosticul .....	5
A.2. Codul bolii .....	5
A.3. Utilizatorii .....	5
A.4. Scopurile protocolului .....	5
A.5. Data elaborării protocolului .....	5
A.6. Data revizuirii protocolului.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea Protocolului .....	6
A.8. Definițiile folosite în document .....	6
A.9. Date epidemiologice .....	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>7</b>
B.1. Nivelul de asistență medicală primară .....	7
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (hematologul) .....	8
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească .....	8
<b>1. ALGORITMI DE CONDUITĂ .....</b>	<b>10</b>
C.1.1. Algoritm de conduită și asistență a pacientului cu AA.....	10
<b>C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR .....</b>	<b>11</b>
C.2.1. Clasificarea AA .....	12
C.2.2. Factorii de risc .....	12
C.2.3. Profilaxia .....	12
C.2.4. Conduita pacientului cu AA .....	13
C.2.4.1. Anamneza .....	14
C.2.4.2. Examenul fizic .....	14
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice.....	15
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	16
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare.....	17
C.2.4.6. Tratatamentul AA.....	17
C.2.4.6.1. Tratatamentul infecțiilor la pacienții cu AA .....	17
C.2.4.6.2. Suportul transfuzional la pacienții cu AA.....	18
C.2.4.6.3. Tratatamentul imunosupresiv în AA .....	18
C.2.4.6.4. Suportul psihologic .....	19
C.2.4.6.5. Criterii de răspuns la terapia imunosupresivă în AA .....	19
C.2.5. Supravegherea pacienților cu AA .....	20
C.2.6. Vaccinarea pacienților cu AA .....	20
C.2.7. Stările de urgență și complicațiile AA .....	20
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL.....</b>	<b>21</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	21
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator .....	21
D.3. Secțiile de hematologie, pediatrie și reabilitare ale spitalelor raionale, municipale și republicane.....	21
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI .....</b>	<b>22</b>
Anexa 1. Ghidul părintelui pacientului cu AA .....	23
Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile din protocol.....	25
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>26</b>

## SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Anemia aplastică este o afecțiune rară, dar heterogenă. Aproximativ 70-80% dintre aceste cazuri sunt clasificate drept idiopatice, deoarece cauza primară a acestora este necunoscută. Într-un număr redus de cazuri, ca factori inductori ai insuficienței măduvei hematogene și dezvoltarea anemiei aplastice, pot fi considerate administrarea unor medicamente sau unele infecții, deși încă nu este clar de ce doar unii indivizi sunt susceptibili. În aproximativ 15-20% din cazuri, afecțiunea poartă un caracter ereditar și/sau se prezintă cu una sau mai multe anomalii somatice (1, 8, 24).
2. Datele anamnestice colectate corect, precum și examenul clinic realizat minuțios sunt importante pentru a ajuta la excluderea formelor ereditare rare (16, 20, 25).
3. O anamneză detaliată despre administrarea medicamentelor și expunerea la factorii de risc de la locul de muncă trebuie colectată neapărat. Orice medicament suspect trebuie întrerupt și se interzice administrarea acestuia pe viitor pacientului respectiv. Orice posibilă asociere a anemiei aplastice cu expunerea la medicamente trebuie raportată la Agenția Medicamentului utilizând schema cardului galben (1, 3, 24).
4. Toți pacienții cu anemie aplastică trebuie examinați cu mare atenție cu privire la următoarele aspecte: a) Confirmarea diagnosticului și excluderea altor cauze posibile de pancitopenie cu hipocelularitate a măduvei hematogene; b) Aprecierea gradului de severitate a bolii, utilizând criteriile standard; c) Documentarea prezenței hemoglobinuriei paroxistice nocturne asociate și a clonelor citogenetice. Clonele mici ale hemoglobinuriei paroxistice nocturne în absența hemolizei și a clonelor citogenetice anormale se întâlnesc la aproximativ 12% din pacienții cu anemie aplastică în absența sindromului mielodisplazic; și d) Excluderea unei posibile tulburări de insuficiență medulară ereditară cu debut tardiv (24, 25).
5. În managementul pacienților cu anemie aplastică primar depistați se recomandă evaluarea în cadrul unei echipe multidisciplinare. La scurt timp după precizarea diagnosticului este necesară adresarea la un centru specializat în anemia aplastică pentru a stabili planul de tratament (3, 13, 18, 20, 22, 24).
6. Transfuziile profilactice de masă trombocitară trebuie administrate atunci când numărul de trombocite este mai mic de  $10 \cdot 10^9/L$  (sau  $< 20 \cdot 10^9/L$  în prezența febrei) (6, 8, 12, 24, 25).
7. Transfuzia de granulocite iradiate poate fi luată în considerație la pacienții cu sepsis neutropenic cu pericol pentru viață (8, 12, 24, 25).
8. Utilizarea de rutină a eritropoietinei umane recombinante în anemia aplastică nu este recomandată. La pacienții cu infecției sistemică severă care nu răspund la administrarea de antifungice și antibiotice intravenoase, poate fi luată în considerație administrarea unei cure de scurtă durată cu factor de stimulare a clonei granulocitare, dar trebuie întreruptă după o săptămână în caz că nu se înregistrează o creștere a numărului de neutrofile în sângele periferic (6, 24).
9. Administrarea cu scop profilactic a antibioticelor și a preparatelor antifungice trebuie efectuată la pacienții a căror număr de neutrofile este mai mic de  $0,5 \cdot 10^9/L$ . Dacă febra persistă, administrarea intravenoasă a amfotericinei se recomandă a fi intervenția terapeutică precoce în cazul neutropeniei febrile, în defavoarea antibioticoterapiei cu spectru larg (8, 24, 25).
10. Terapia cu preparate chelatoare de fier trebuie luată în considerație atunci când feritina serică este mai mare de  $1000 \mu g/L$  (8, 19, 20, 24).
11. Infecția sau sindromul hemoragic necontrolat sunt condițiile care trebuie tratate în primul rând, urmate apoi de administrarea terapiei imunosupresive. Această teorie este aplicabilă și pentru pacienții programați pentru transplantul de măduvă osoasă, deși uneori, cel din urmă poate fi indicat în prezența unei infecții severe, deoarece anume transplantul oferă cele mai mari șanse de restabilire timpurie a numărului de neutrofile (1, 2, 5, 8, 12, 18, 24).

12. Prednisolonul nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu anemie aplastică deoarece este inefficient și favorizează dezvoltarea infecțiilor fungice și bacteriene (1, 2, 5, 8, 12, 18, 24).
13. Transplantul alogen de măduvă osoasă de la frate donator HLA (human leucocyte antigen) identic este tratamentul de primă alegere pentru pacienții primar diagnosticați cu formă severă sau foarte severă de anemie aplastică sau au vârsta < 40 ani și au un donator HLA compatibil. Sursa recomandată de celule stem pentru transplant în anemia aplastică este măduva osoasă (1, 2, 8, 16, 23-25).
14. Terapia imunosupresivă este recomandată pacienților anemie aplastică non-severă dependenți de hemotransfuzii, pacienților cu forme severe sau foarte severe cu vârsta > 40 ani, pacienților tineri cu forme severe sau foarte severe, dar care nu au un donator HLA compatibil. Regimul imunosupresiv standard include administrarea de globulină antitimocitară și ciclosporină. Globulina antitimocitară se administrează doar în condiții de staționar. Administrarea ciclosporinei trebuie continuată încă 12 luni după realizarea răspunsului hematologic maxim, urmată de o reducere foarte lentă, cu scopul de a reduce riscul unei recidive (4, 5, 7-11, 14, 19, 21, 23-25).
15. În vederea prevenirii apariției anemiei aplastice se va ține cont de factorii de risc și se vor monitoriza pacienții din grupul de risc (24, 25).

### Abrevierile folosite în document

<b>AM</b>	Asistența medicală
<b>AMP</b>	Asistența medicală primară
<b>IMC</b>	Institutul Mamei și Copilului
<b>IMSP</b>	Instituție Medico-Sanitară Publică
<b>AA</b>	Anemia aplastică
<b>AAD</b>	Anemia aplastică dobândită
<b>EBV</b>	Virus Epstein Barr
<b>HIV</b>	Virusul imunodeficienței umane
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CE</b>	Concentrat eritrocitar
<b>CED</b>	Concentrat eritrocitar deplasmalizat
<b>CEDL</b>	Concentrat eritrocitar deleucocitat
<b>CEDLAD</b>	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HbF</b>	Hemoglobina fetală
<b>ATG</b>	Globulina antitimocitară (antitimocitar globulin)
<b>LDH</b>	Lactatdehidrogenaza
<b>AST</b>	Aspartataminotransferaza
<b>ALT</b>	Alaninaminotransferaza
<b>Na</b>	Natriu
<b>K</b>	Potasiu
<b>Ca</b>	Calciu
<b>CE</b>	Concentrat eritrocitar
<b>CED</b>	Concentrat eritrocitar deplasmalizat
<b>CEDL</b>	Concentrat eritrocitar deleucocitat
<b>CEDLAD</b>	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă
<b>SNC</b>	Sistemul nervos central
<b>CsA</b>	Ciclosporina A

<b>G-CSF</b>	Factor de stimulare a coloniilor granulocitare (granulocyte colonystimulating)
<b>FR</b>	Factor reumatoid
<b>FCC</b>	Frecvența contracțiilor cordului
<b>TA</b>	Tensiune arterială
<b>SATI</b>	Secția anestezie și terapie intensivă
<b>ANA</b>	Anticorpi antinucleari
<b>ADN</b>	Acid dezoxiribonucleic
<b>HPN</b>	Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
<b>HLA</b>	Antigenele de histocompatibilitate (Human Leucocyte Antigens)
<b>MS, M și PS RM</b>	Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Cursului de Pediatrie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu specialiștii din secția hematologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind AA la copii și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale.

La recomandarea MS, M și PS pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Anemia aplastică

*Exemple de diagnostice clinice:*

1. Anemia aplastică ereditară, Anemia Fanconi
2. Anemia aplastică dobândită
3. Anemia aplastică parțială, eritrogenеза imperfecta

### A.2. Codul bolii (CIM 10): D61.1 - 61.3, D61.8, D61.9

### A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (centrele consultative raionale (medici pediatri);
- Serviciile de asistență medicală prespitalicească (echipele AM specializate și profil general);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de hematologie pediatrică, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici hematologi pediatri, pediatri, reanimatologi).

### A.4. Scopurile protocolului:

1. Suspectarea și depistarea precoce a pacienților cu AA
2. Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu AA
3. Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu AA
4. Efectuarea profilaxiei complicațiilor la pacienții cu AA
5. Reducerea letalității prin AA la copii

**A.5 Elaborat:** 2010

**A.6.Revizuit:** 2022. **Următoarea revizuire:** 2027

## A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor, responsabililor/structurilor care au elaborat și examinat / avizat PCN

Prenume, nume	Funcția deținută, instituția
<i>Valentin Țurea</i>	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție hematologie și pediatrie generală IMSP IMȘIC
<i>Galina Eșanu</i>	d.ș.m., conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Eugeniu Popovici</i>	medic hematolog, secția hematologie și pediatrie generală a IMSP IMȘIC
<i>Bujor Dina</i>	medic rezident, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”

## Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN

Denumirea structurii/instituției	Persoana responsabilă (nume, prenume, funcție)
Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

## A.8. Definițiile folosite în document

*Anemia aplastică (AA)* este un sindrom de insuficiență a măduvei hematopoietice caracterizat prin pancitopenie periferică și hipocelularitate a măduvei osoase, hipoplazia celulelor stem și a celulelor progenitoare, spațiul fiind substituit cu țesut adipos în absența unor procese clonale maligne și fără o creștere a numărului de reticulocite.

*Sindromul de insuficiență a măduvei hematogene* se referă la un grup heterogen de maladii care se caracterizează printr-o diminuare a numărului și/sau a funcției celulelor stem hematopoietice sau a micromediului măduvei osoase.

## A.9. Informația epidemiologică

Anemia aplastică este o maladie cu incidență rară. Incidența anemiei aplastice în Europa și America de nord este de circa 2 cazuri la un million de locuitori, iar în Asia de est incidența e de 2-3 ori mai mare. Răspândirea AA în grupurile de vîrstă e diferită, remarcându-se o distribuție bifazică: de la vîrsta de 10 ani pînă la 20 și mai mare de 60. Odată cu introducerea terapiei imunosupresoare și a transplantului de celule stem alogene, supraviețuirea la 5 ani a crescut pînă la 70-80%.

AA reprezintă 80% din totalul AA la copil, iar tipurile constituționale cu o bază genetică sau transmisiune ereditară dovedită reprezintă 20%.

Nu s-a demonstrat interrelația între îmbolnăvirea de anemie aplastică și apartenența etnică, totuși se observă o creștere a prevalenței în țările asiatice. Raportul între sexe în această patologie constituie 1:1. În Republica Moldova, după date neoficiale, incidența AA ar fi de 3-5 cazuri/mln/an.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivelul de asistență medicală primară (medicii de familie)

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>	În vederea prevenirii apariției AA se va ține cont de factorii de risc și se vor monitoriza pacienții din grupul de risc.	<b>Obligatoriu:</b> - Evidențierea factorilor de risc și supravegherea pacienților din grupul de risc al AA cu aplicarea metodelor profilactice (casetele 3,4).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de AA	Anamneza și prezentarea clinică a pacienților permit de cele mai dese ori suspectarea AA. Sindroamele inițiale sunt sindromul anemic și /sau hemoragic, frecvent febra și sindromul infecțios. Diagnosticul de AA necesită investigații de laborator și paraclinice	<b>Obligatoriu:</b> - Anamneza (casetă 8); - Examenul fizic (casetă 9); - Examenul paraclinic (casetă 10).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau a spitalizării		<b>Obligatoriu:</b> - Pacienții suspectați la AA vor fi trimiși la consultația hematologului pediatru, care va indica spitalizarea (casetă 12); - În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în SATI (casetele 13).
<b>3. Tratamentul</b>		
Tratamentul medicamentos la domiciliu	Tratamentul va fi indicat de către medicul hematolog pediatru și se va efectua numai în secția hematologică specializată.	
<b>4. Supravegherea</b>	Se va efectua în comun cu medicul hematolog pediatru.	<b>Obligatoriu:</b> - Conform indicațiilor hematologului pediatru (casetă 22).

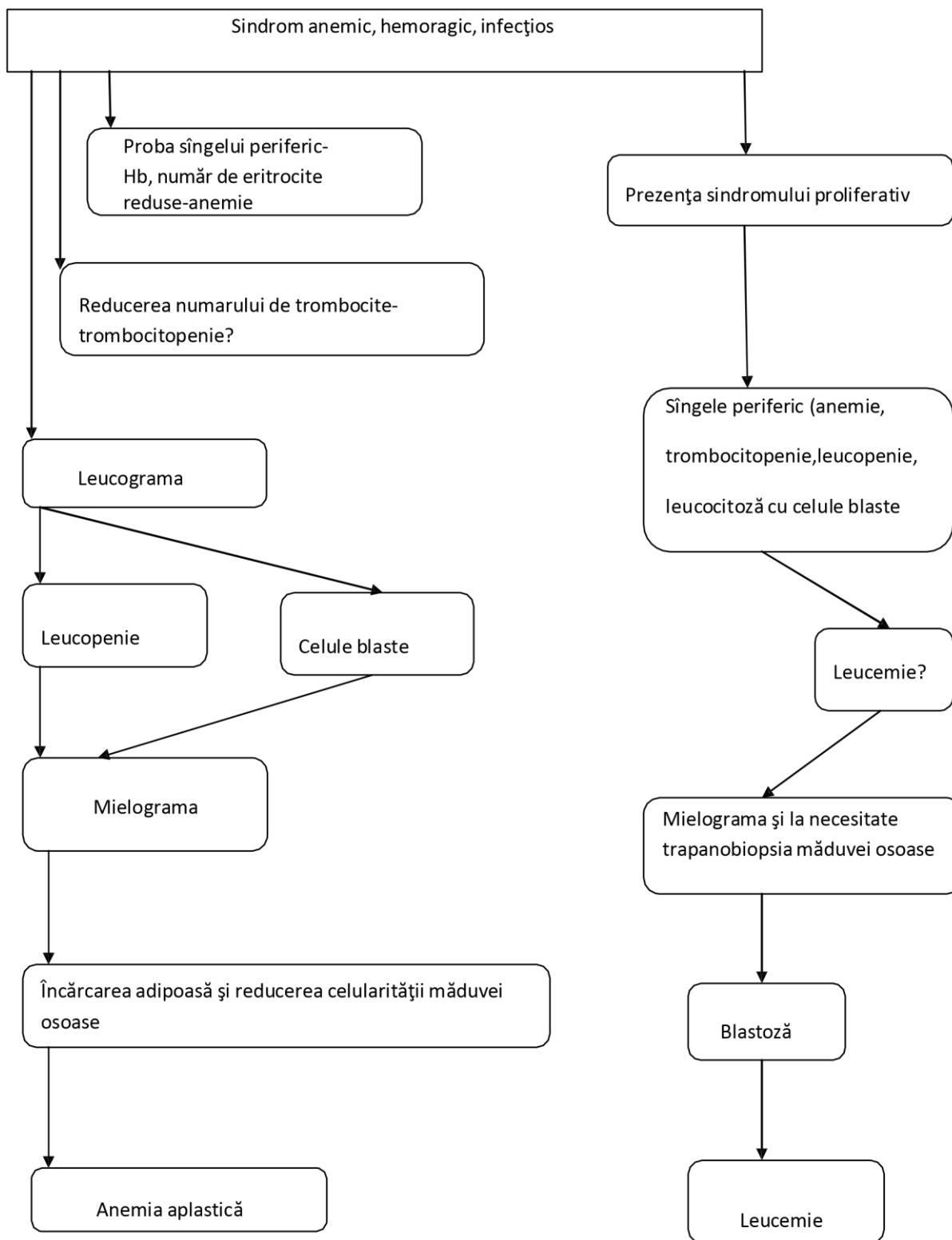
<b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator( pediatru)</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (repere)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>	În vederea prevenirii apariției AA se va ține cont de factorii de risc și se vor monitoriza pacienții din grupul de risc.	<b>Obligatoriu:</b> - Informarea medicilor de familie și a pediatrilor despre factorii de risc pentru AA și măsurile profilactice și metodele de prevenire ale complicațiilor grave în caz de boli acute, vaccinarea copiilor cu AA.
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de AA și evaluarea gradului de severitate		<b>Obligatoriu:</b> - Anamneza (caseta 8) - Examenul fizic (caseta 9) - Examenul paraclinic obligatoriu (caseta 10) - Diagnosticul diferențial (caseta 11) <b>Recomandabil:</b> - Examenul paraclinic recomandabil (caseta 10) - Consultația altor specialiști (la necesitate)
2.2. Deciderea necesității spitalizării și/sau consultul specialiștilor		<b>Obligatoriu:</b> - În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în SATI (casetele 13); - Orice pacient cu AA va fi spitalizat (caseta 12)
<b>3. Tratamentul</b>		
Tratamentul nemedicamentos la domiciliu		<b>Obligatoriu:</b> - Regim de protecție
<b>4. Supravegherea</b>	Supravegherea permanentă de către medicul pediatru este indicată pacienților cu AA pentru prevenirea complicațiilor.	<b>Obligatoriu:</b> - Reevaluarea periodică a stării pacientului (în caz de necesitate a tratamentului spitalicesc) - Consultul după examinarea clinică și paraclinică (caseta 22)

<b>B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secție specializată)</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motivele (repere)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizare</b>	- Vor fi spitalizați toți copiii cărora li s-a stabilit diagnosticul de AA la etapa spitalicească.	- Criterii de spitalizare (casetele 12, 13).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1 Confirmarea	Tactica de conduit a	<b>Obligatoriu:</b>



diagnosticului de AA și evaluarea gradului de afectare.	pacientului cu AA și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare și complicațiile bolii, de factorii predispozanți (vârsta, complicațiile și bolile concomitente), aprecierea căroră în unele cazuri este posibilă numai în condițiile de staționar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamneza (<i>caseta 8</i>);</li> <li>- Examenul fizic (<i>caseta 9</i>);</li> <li>- Examen de laborator și imagistice obligatoriu (<i>caseta 10</i>);</li> <li>- Diagnosticul diferențial (<i>caseta 11</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen de laborator și imagistice recomandabile (<i>caseta 10</i>);</li> <li>- Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1 Tratamentul nemedicamentos al AA		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regim de protecție</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos al AA	Terapia imunosupresivă este tratamentul de prima intenție, care se va indica după tratamentul infecției.	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamentul infecțiilor (<i>caseta 14</i>);</li> <li>- Suport hemotransfuzional (<i>caseta 15</i>);</li> <li>- Terapia imunosupresivă (<i>casetele 16,17,18,19</i>).</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluarea criteriilor de externare;</li> <li>- Eliberarea extrasului din foaia de observație care va include obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>- rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat;</li> <li>- recomandările explicite pentru medici și părinți.</li> </ul> </li> </ul>

### C. 1. Algoritm de conduită și diagnostic al pacientului cu AA



## C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea AA

#### Caseta 1. Clasificarea CIM 10(D61.0-61.4)

1. (D61.0) Aplazie medulară constituțional (Anemia Fanconi, Anemia Blackfan-Diamond, Estren-Dameshek)
2. (D61.1) Aplazie medulară medicamentoasă
3. (D61.2) Aplazie medulară datorată altor agenți externi
4. (D61.3) Aplazie medulară idiopatică
5. (D61.8) Alte aplazii medulare precizate
6. (D61.9) Aplazii medulare fără precizare

#### Tabelul 1. Clasificarea conform gradului de severitate

Suspecție la AA apare când	Hb < 100g/l neutrofile <1x10 <sup>9</sup> /l (copii <5 ani) <1,5x10 <sup>9</sup> /l (copii > 5 ani) trombocite <100x10 <sup>9</sup> /l
AA non-severă(moderată)	Hb < 100g/l neutrofile 1x10 <sup>9</sup> /l -0,5 x10 <sup>9</sup> /l (copii <5 ani) 1,5x10 <sup>9</sup> /l -0,5 x10 <sup>9</sup> /l (copii >5 ani) trombocite 100-50x10 <sup>9</sup> /l
AA gravă(Bacigalupo et at, 1988)	Aceleași criterii ca și pentru AA severă, însă neutrofile <0.5x10 <sup>9</sup> /l
AA severă(Camitta et al, 1976)	· Celularitatea măduvei osoase după datele trepanobiopsiei<25%, sau 25-50% cu<30% celule hematopoetice nelimfoide · Cel puțin 2 din următoarele 3 criterii: neutrofile <0,2 x 10 <sup>9</sup> /l trombocite <20x 10 <sup>9</sup> /l reticulocite<20 x 10 <sup>9</sup> /l sau <1%

Nota: Indexul reticulocitelor rectificat se apreciază după formula:

$$IR = \frac{\text{Reticulocitoza, \%} \times \text{Hb, g/l}}{110}$$

#### Tabelul 2. Clasificarea sindromului de insuficiență medulară

Modificări ale hematopoiezei cu hipocelularitatea măduvei osoase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia aplastică;</li> <li>• Unele forme de leucemii mieloidă și sindroame limfoproliferative;</li> <li>• Unele sindroame mielodisplastice;</li> <li>• Anorexia nervoasă.</li> </ul>
Modificări ale hematopoiezei cu măduvă osoasă normo- sau hiper celulară	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematopoieză inefficientă;</li> <li>• Sindrom mielodisplazic;</li> <li>• Deficitul de vitamina B9 și B12;</li> <li>• Carcinom metastatic;</li> <li>• Leucemie și limfom;</li> <li>• Mielom multiplu;</li> <li>• Mielofibroza;</li> <li>• Infecții;</li> <li>• Boli granulomatoase;</li> <li>• Maladii de stocaj.</li> </ul>

Tabelul 3. **Tipuri de AA**

AA ereditare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia Fanconi;</li> <li>• Anemia Diamond-Blackfan;</li> <li>• Sindromul Shwachman-Diamond; Diskeratoză congenitală;</li> <li>• Disgenezia reticulară;</li> <li>• AA asociată cu sindromul Down, Dubowitz sau Seckel.</li> </ul>
AA dobândite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatică (aproximativ 66%);</li> <li>• Secundară (aproximativ 34%);</li> <li>• Asociată cu administrarea unor medicamente (cloramfenicol, săruri de aur, penicilamină, carbamazepină, hidantoină, chinidină);</li> <li>• Asociată cu infecțiile virale: virusul hepatitei B și C, virusul Epstein-Barr, virusul imunodeficienței umane (HIV), parvovirusul B19;</li> <li>• Intoxicație cu benzen, produse asociate metabolismului și alte hidrocarburi aromatice, insecticide;</li> <li>• Expunerea la radiații (raze gamma);</li> <li>• Citotoxicitate prin chimioterapie;</li> <li>• Maladii imune (fasciită eozinofilică, hipogammaglobulinemia, timom);</li> <li>• Asociată cu sarcina.</li> </ul>

### C.2.2. Factorii de risc

#### Caseta 2. *Factori de risc ai AA*

- Infecții (virusuri hepatitice, EBV, HIV, CMV, parvovirusuri (B19), mycobacterii)
- Expunerea la unele substanțe toxice (benzen și alți solvenți, pesticide, droguri: Extazy, methamphetamine ș.a.)
- Administrarea unor preparate medicamentoase:
  - antibiotice: sulfanilamide, cotrimoxazol, cloramfenicol, linezolid;
  - antiinflamatoare nesteroidiene: indometacina, diclofenac, sulfasalazina, piroxicam, naproxen;
  - antireumatice: penicilamina, preparatele de aur;
  - anticonvulsivante: fenitoina, carbamazepina;
  - antitiroidiene: tiouracil, carbimazol;
  - antidepresante: fenotiazina;
  - antimalarice: cloroquina;
  - altele: mebendazol, tiazide, alopurinol;
- Iradiere, chimioterapie;
- Predispoziție genetică;
- Alte maladii: colagenopatii, hepatopatii, patologiile renale, timomul.

### Clasificarea și caracteristica factorilor etiologici ai anemiilor aplastice

Patogenie	Etiologie	Caractere evolutive
Inevitabilă	Medicamentele citotoxice, iradierea	Dependența de doză, posibilitatea de a prognoza doza dependentului, debutul și recuperarea în funcție de natura factorului etiologic
Idiosincrazică	Medicamentele, virusuri, idiopatică	Imposibilitatea de a prognoza debutul, evoluție trenantă
Ereditară	Anemia Fanconi, discheratoza congenitală, altele	Deregări ereditare cu aplazie tardivă, dar progresivă
Imună	Mononucleoza infecțioasă, asocierea cu maladii autoimune	Rar, de obicei, autolimitată, pot fi depistați inhibitorii circulanți ai hematopoiezei

Industrială	Benzolul	Dozodependență, pancitopenie cu aplazie rară
Malignă	Leucemie acută limfocitară, leucemie acută mieloidă, sindroamele Mielodisplastice	În majoritatea cazurilor, dar nu în toate, este prezentă la copii; remisiune spontană sau steroid-indusă, urmată de evoluția tardivă a leucemiei.

### C.2.3. Profilaxia AA

#### C.2.3.1 Profilaxia primară

##### Caseta 3. Profilaxia primară

- Tratamentul precoce al infecțiilor, intoxicațiilor acute
- Evitarea expunerii la substanțe toxice ocupaționale și de mediu;
- Evitarea insolației;
- Evidența tabloului hematologic în cadrul administrării preparatelor cu risc sporit.
- Efectuarea consultațiilor genetice ale familiilor din grupul de risc.

#### C.2.3.2 Profilaxia secundară

##### Caseta 4. Profilaxia secundară

- Evitarea oricărei activități cu risc sporit de traumatism pe toată perioada de trombocitopenie;
- Controlul infecțiilor suprapuse pe parcursul perioadei de neutropenie.

##### Caseta 5. Controlul infecției

Riscul infecției e determinat de numărul neutrofilelor și al monocitelor pacientului (Bodey et al, 1982; Keidan et al, 1986). Pacienții cu AA au un risc înalt de a face infecții fungice și bacteriene.

- Pentru pacienții cu risc sporit pentru infecții fungice preparatele de elecție sunt: itraconazol, posaconazol (sunt superioare fluconazolului, acesta din urmă nu acționează asupra speciilor *Aspergillus*);
- Profilaxia antivirală cu aciclovir este necesară pacienților cu transplant medular și pacienților după terapie imunosupresivă cu ATG timp de 3-4 săptămâni;
- Profilaxia contra *Pneumocystis carinii* este necesară după transplant medular, dar nu și în timpul terapiei cu ATG (Ljungman, 2000);
- La copii nu se practică administrarea profilactică a antibioticelor, dar în faza de criză se administrează 2 antibiotice chiar fără semne de focare bacteriene;
- Se recomandă clătirea cavității bucale cu un antiseptic bucal (ex. clorhexidina);
- Pacienții cu o neutropenie severă ( $<0,2 \times 10^9/l$ ) trebuie să primească antibiotice și antifungice profilactic.

Decizia privind administrarea antibioticelor și antimicrobielenor la pacienții cu risc mediu de infecție (neutrofile  $0,2-0,5 \times 10^9/l$ ) se ia individual, pentru fiecare din aceștia, ținând cont de frecvența și severitatea infecțiilor precedente.

### C.2.4 Conduita pacientului cu AA

#### **Caseta 6. Conduita pacientului cu AA**

1. Stabilirea diagnosticului precoce de AA
2. Aprecierea gradului de severitate al AA
3. Indicarea tratamentului și școlarizarea pacientului
4. Monitoringul clinic și de laborator al pacientului
5. Evaluarea eficacității tratamentului și evoluției bolii
6. Estimarea complicațiilor

#### **Caseta 7. Procedurile de diagnostic în AA**

- Anamneza;
- Date obiective;
- Investigațiile de laborator obligatorii:
  - Analiza generală a sîngelui periferic, cu specificarea reticulocitelor, trombocitelor;
  - Mielograma;
  - Trepanobiopsia măduvei osoase;
- Investigații paraclinice recomandabile.

### **C.2.4.1 Anamneza**

#### **Caseta 8. Recomandări pentru culegerea anamnezei**

- Evidențierea factorilor de risc;
- Colectarea anamnezei eredocolaterale;
- Debut insidios (uneori debut acut cu progresare rapidă);
- Asocierea sindromului anemic în grade variabile (paloare, fatigabilitate, cefalee, tahicardie, acufene, dispnee) cu sindromul hemoragic, mai frecvent cutaneo-mucos (peteșii, echimoze, gingivoragii) și cu manifestări infecțioase secundare neutropeniei (otită, pneumonii, infecții urinare, sepsis);
- Adenopatiile și organomegalia absente (în lipsa infecției);
- Prezența stigmatelor fizice în cadrul AA constituționale (statură mică, microcefalie, hipogonadism, retard mental, anomalii scheletice, malformații viscerale, hiperpigmentare cutanată, leucoplazie).

#### **Notă:**

Conform Registrului European de Transplant Medular 87% din AA au caracter idiopatic, în 13% cazuri se pot evidenția factorii etiologici.

### **C.2.4.2 Examenul fizic**

#### **Caseta 9. Regulile examenului fizic în AA**

- Examen fizic complet;
- Aprecierea stării generale;
- Evidențierea semnelor clinice ale AA:
  - Sindrom anemic: paloarea tegumentelor și a mucoaselor, dispnee, tahicardie, suflu sistolic la apex
  - Sindrom hemoragic (mai frecvent cutaneo-mucos): gingivoragii, epistaxis, metroragii, peteșii, echimoze. Mai rar- hemoragii viscerale (gastro-intestinale, renale, cerebrale);
  - Sindrom infecțios - otită, pneumonie, infecții ale căilor urinare, sepsis;
  - Prezența stigmatelor fizice în cadrul AA constituționale (statura mică, microcefalie, hipogonadism, retard mental, anomalii scheletice, malformații viscerale, hiperpigmentare cutanată, leucoplazie).

#### **Notă:**

Simptomele AA sunt determinate direct de gradul de diminuare a celor trei componente ale sîngelui periferic: eritrocite, trombocite, neutrofile.

### C.2.4.3 Investigații paraclinice

#### Caseta 10. *Investigații paraclinice*

##### Investigații obligatorii:

- Analiza generală a sîngelui periferic, cu specificarea reticulocitelor, trombocitelor;
- Aspiratul măduvei osoase;
- Trepanobiopsia măduvei osoase.

##### Investigații recomandabile pentru evaluarea etiologiei și diagnostic diferențial, precum și pentru menținerea conduitei terapeutice:

- Analiza biochimică a sîngelui: bilirubina totală și fracțiile ei, ureea, creatinina, ALT, AST, LDH generală, ionii de K, Na, Ca
- Cercetări pentru detectarea markerilor serologici de infecții virale (hepatita A, B, C, EBV, HIV, CMV);
- Testul antiglobulinic;
- Hb F%;
- Echocardiografia;
- Ultrasonografia abdominală;
- Testul Ham;
- Radiografia cutiei toracice;

#### Criteria de diagnostic

##### *Pentru a defini anemia aplastică e necesară prezența*

1. Cel puțin 2 din următoarele criterii (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group, 1987):
  - Hb <100 g/l;
  - Neutrofile: <1,5x 10<sup>9</sup>/l la copii cu vîrsta mai mare de 5 ani;  
<1,0x 10<sup>9</sup>/l la copii cu vîrsta mai mică de 5 ani;
  - Trombocite <50,0x 10<sup>9</sup>/l
2. Reducerea celularității măduvei osoase <50% după datele trepanobiopsiei;
3. **Sângele periferic** mai prezintă următoarele date:
  - Reticulocitopenia;
  - Monocitopenia;
  - Este posibilă macrocitoza, anizopoikilocitoza;
  - Granulații toxice în neutrofile.

**Notă:** În stadiile timpurii e posibilă citopenia izolată, în particular trombocitopenia. Lipsa totală a monocitelor va alerta clinicianul asupra posibilei leucemii.

**Examenul morfologic** (aspirat sau biopsie) stabilește severitatea hipoplaziei precum și elimină alte cauze de insuficiență medulară prin infiltrat medular cu celule anormale (inclusiv o leucemie acută) sau prezența trăsăturilor mielodisplazice (anomalii megacariocitare, sideroblaști inelari, exces de blaști, hipobolulație sau hipogranulație în seria mieloidă).

Se evidențiază hipocelularitate cu numeroase porțiuni de țesut adipos și o cantitate variabilă de celule hematopoetice restante. Eritropoeza e redusă sau absentă. Numărul celulelor megacariocite și granulocite este redus sau nul. Megacariocitele sau granulocitele displastice nu sunt caracteristice pentru AA. Se observă numeroase limfocite, macrofage, mastocite, celule plasmatic.

Trepanobiopsia este crucială în stabilirea diagnosticului. De cele mai multe ori maduva osoasă este hipocelulară, însă uneori are aspect pătat cu arii hipocelulare și celulare. Nu sunt prezente celule anormale și nici o creștere a reticulinei. Țesutul adipos este abundent.

### C.2.4.4 Diagnosticul diferențial

### **Caseta 11. Diagnosticul diferențial al AA**

- Leucemia acută
- Anemia B12 deficitară
- Citopenia periferică imună
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Lupus eritematos de sistem
- Sindrom mielodisplastic
- Mielom multiplu
- Limfom Non-Hodgkin

#### ***Leucemia acută***

- Prezența sindromului proliferativ (limfadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia)
- Prezența în punctatul medular a unui număr sporit de blaști
- Existența unor focare sau a infiltrației difuze de celule blastice în trepanobioptat
- Afectarea SNC și predominarea neutropeniei asupra trombocitopeniei în cadrul leucemiei limfoblastice.

#### ***Anemia B<sub>12</sub> deficitară***

- Lipsa sindromului hemoragic
- Hiperchromia eritrocitelor, anizopoichilocipoza, hipersegmentarea nucleelor neutrofilelor;
- Prezența în punctatul medular a unui număr mare de elemente eritroide cu trăsături morfologice megaloblastice .



### Caseta 11. Diagnosticul diferențial al AA (continuare)

#### **Citopenia periferică imună**

- Splenomegalia
- Testul antiglobulinic direct pozitiv
- Cantitate obișnuită de megacariocite în maduva osoasă

#### **Hemoglobinuria paroxistică nocturnă**

- Prezența indicilor de hemoliză intravasculară
- Reticulocitoză
- În maduva osoasă hiperplazia seriei eritroide
- Testul Ham sau testul cu zaharoză pozitiv
- Citofluormetria cu anticorpi monoclonali la antigeni asociați hemoglobinuriei paroxistice nocturne;

#### **Lupus eritematos de sistem**

- Rash în formă de fluture
- ANA
- Anti-ADN dublu catenar
- Măduva osoasă celulară sau fibrotică, mai rar hipocelulară

#### **Sindrom mielodisplastic**

- displazie pronunțată în maduva osoasă sau sângele periferic (în particular în seriile megacariocitare și mieloidă)
- blaști în circulația sangvină sau creșterea numărului blaștilor din maduva osoasă (sau celule CD34+ în probele imunohistochimice)
- prezența în proporții crescânde a sideroblaștilor inelari în maduva osoasă;
- anomalii citogenetice.

#### **Anorexia nervoasă**

- Măduva osoasă poate prezenta hipocelularitate și transformare gelatinoasă (degenerescență seroasă/ atrofie) cu pierderea adipocitelor, precum și a celulelor hematopoietice și creșterea țesutului conjunctiv, care la colorația cu hematoxină/ eozină se colorează în roz pal.

### C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

#### **Caseta 12. Criteriile de spitalizare planică ale pacienților cu AA**

- Spitalizarea este obligatorie pentru fiecare copil cu diagnosticul de AA

#### **Caseta 13. Criteriile de spitalizare în SATI**

- Gradul manifestărilor clinice și de oprire a hematopoezei

### C.2.4.6 Tratamentul AA

Înainte aplicării tratamentului specific al AA este esențial a trata infecția și a deține control asupra hemoragiilor. Prezența infecției constituie un factor advers și întru efectuarea transplantului medular. Uneori, însă transplantul medular oferă restabilirea numărului de neutrofile (în special în cazul infecției fungice), iar amânarea transplantului medular poate duce la progresarea infecției fungice.

#### C.2.4.6.1. Tratamentul infecțiilor la pacienții cu AA

##### **Caseta 14. Tratamentul infecțiilor la pacienții cu AA**

- Toți pacienții cu neutropenie și febră trebuie spitalizați, tratamentul trebuie început chiar înainte de a fi gata rezultatele investigațiilor bacteriologice;

- Durata neutropeniei, anamneza infecțiilor la pacientul concret, precum și antibioticele recent administrate vor influența alegerea antibioticului, inclusiv introducerea timpurie a amfotericinei;
- Cel mai frecvent se administrează o combinație sinergetică de antibiotice (aminoglicozida-penicilina  $\beta$ -lactam);
- Dacă pacientul a mai suportat în trecut o infecție fungică sau se suspectează o asemenea infecție este necesar de inițiat terapia antifungică sistemică concomitent cu un antibiotic de primă linie (infiltratele pulmonare precum și infecțiile sinusurilor sunt indicatori ai infecției fungice la pacienți cu AA) G-CSF poate induce un răspuns temporar al neutrofilelor la cei cu AA moderată (Marsh et al., 2007);
- Dacă timp de 1 săptămână terapia cu G-CSF nu are efect, metoda se abandonează;
- G-CSF nu este recomandat în cazul tratamentului infecțiilor severe la pacienții cu AA, deoarece poate induce hemoragii severe și intoxicații serioase.

### C.2.4.6.2. Suport hemotransfuzional

#### Caseta 15. Suportul hemotransfuzional al produselor sangvine

1. Transfuzia cu componente sangvine eritrocitare se va efectua la nivelul Hb <60g/l;
2. Se vor transfuza componente sangvine eritrocitare (CE sau CED sau CEDL sau CDEDLAD) în caz de hemoragii;
3. Transfuzia produselor sangvine este necesară la pacienții ce suferă de AA și sunt candidați la transplant medular (Consensus document for treating aplastic anemia, 2000);
4. Pacienților care primesc tratament imunosupresiv li se vor transfuza componente eritrocitare sangvine compaibilizate, după caz iradiate;
5. Transfuzii de granulocite pot fi folosite ca și terapie de suport la pacienți cu neutropenia cu risc pentru viață.

### C.2.4.6.3. Tratamentul imunosupresiv

#### Caseta 16. Variante ale tratamentului specific

- Terapia hormonală cu glucocorticoizi și remedii anabolice;
- Terapia hormonală cu glucocorticoizi și remedii anabolice + Splenectomie;
- Terapia hormonală cu glucocorticoizi și remedii anabolice + Splenectomie+ CsA;
- Terapia hormonală cu glucocorticoizi și remedii anabolice + Splenectomie+ CsA+ Preparate antitumorigene și antilinfocitare;
- Terapia hormonală cu glucocorticoizi și remedii anabolice + Splenectomie+ CsA+ Preparate antitumorigene și antilinfocitare+ factori de creștere;
- Transplant medular.

#### Caseta 17. Terapia combinată ATG + CsA (avantaje)

- Terapia combinată ATG + CsA are o rată a răspunsului la tratament de circa 60-80% și o rată a supraviețuirii de 5 ani 75-85% (Bacigalupo et al, 2000a, Bacigalupo et al, 2000b; Fuhrer et al, 2005 Locascioli et al, 2007);
- În cazul AA severe rata răspunsului la tratament în urma administrării doar a ATG este inferioară terapiei combinate ATG + CsA (Bacigalupo et al, 2000a; Frickhofen et al, 2003);
- În cazul AA moderate monoterapia cu CsA are un răspuns mai slab decât terapia combinată ATG+CsA (March et al, 1999);
- Răspunsul la terapia combinată ATG + CsA nu apare decât peste 3-4 săptămâni ceea ce înseamnă că pacienților le este necesar suport hemotransfuzional.

#### Caseta 18. Indicații pentru tratamentul imunosupresiv combinat ATG+CsA

Terapia imunosupresivă este indicată pacienților neeligibili pentru transplant medular

1. Pacienți cu AA moderată dependenți de transfuzii de componente sangvine eritrocitare;
2. Pacienți cu AA moderată și o neutropenie semnificativă și risc de infecții;
3. Copii cu AA severă sau gravă care nu au un donator compatibil HLA;
4. Copii cu AA moderată cu un donator HLA compatibil, dar dependenți de hemotransfuzii (dacă numărul indicatorilor sangvini este în continuă scădere acești copii vor fi discutați pentru efectuarea transplantului medular).

#### **Caseta 19. Terapia combinată ATG+CsA. Mod de administrare**

ATG este un puternic preparat imunosupresiv. Folosirea acestui preparat la pacienții cu neutropenie cere o monitorizare minuțioasă, profilaxia și tratamentul febrei, infecțiilor, precum și un suport hemotransfuzional.

Preparatele de prima linie recomandate sunt:

- „ATGAM” 160 mg/kg și „Lymphoglobulin” 50 mg/kg, durata curei de tratament 4 zile.

Primele 100 ml ale primei perfuzii se introduc foarte încet în decurs de 1 oră, pentru a preveni apariția reacțiilor adverse. În cazul apariției de reacții sistemice sau a șocului anafilactic se întrerupe administrarea preparatului. În acest caz doza zilnică trebuie să fie precedată de administrarea intravenoasă a metilprednisolonului. Metilprednisolonul (i/v) sau Prednisolonul (per os) în doză de 1-2 mg/kg/zi și Paracetamolul se dau cu cel puțin 30 de minute înainte de fiecăre doză zilnică de ATG. Doza corticosteroizilor se reduce în jumătate la fiecare 5 zile.

- CsA (per os) 5 mg/kg/zi, cel puțin 12 luni și nu mai puțin de 3 luni de la apariția răspunsului hematologic. Excluderea CsA trebuie să se facă lent: la fiecare 2 săptămâni se reduc câte 10% din doza preparatului.

Nivelul CsA la copil trebuie menținut la nivelul de 100-150 μg/l (nivelul prea mare al ciclosporinei mărește riscul toxicității acestui preparat).

Cura a doua de tratament cu ATG se recomandă în cazul răspunsului nul la prima cură, nu mai devreme de 3 luni de la începutul primeia. Dacă pacientul nu răspunde la prima și cea de-a doua cură, șansele de a răspunde la cea de-a treia cură scad (Gupta et al, 2005).

#### **C.2.4.6.4. Suport psihologic**

##### **Caseta 20. Suport psihologic**

Suportul psihologic pentru pacienți, familie și apropiați este de o importanță majoră.

AA este o patologie rară și se cere o explicație a etiologiei, pronosticului și ultimelor studii în privința acestei maladii.

Caracterul cronic și răspunsul lent la tratament pot fi un factor de stres la începutul bolii.

Moralul pacientului, a familiei și a apropiaților pot cădea dacă ameliorarea nu apare în primele 6 luni sau mai mult. Răspunsul la tratament poate apărea frecvent și peste 1 an sau mai mult.

#### **C.2.4.6.5. Criterii de răspuns la terapia imunosupresivă în AA**

**Tabelul 2. Criterii de răspuns pentru AA severă**

Nul	Ramîne sever
Parțial	<ul style="list-style-type: none"><li>- Independent de hemotransfuzii</li><li>- Nu se regăsesc toate criteriile pentru AA severă</li></ul>
Complet	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hemoglobina valori normale (pe vârste)</li><li>- Neutrofile <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math></li><li>- Trombocite <math>&gt;150 \times 10^9/l</math></li></ul>

**Tabelul 3. Criterii de răspuns pentru AA moderată**

Nul	- Agravare sau nu include criteriile de mai jos
Parțial	- Independent de hemotransfuzii (în cazul dependenței anterioare) <i>sau</i> - Dublarea sau normalizarea cel puțin a unei linii celulare <i>sau</i> - Creșterea de: - Hemoglobină >30g/l (dacă inițial valorile erau < 60g/l) - Neutrofile >0,5x10 <sup>9</sup> /l (dacă inițial valorile erau <0,5x10 <sup>9</sup> /l) - Trombocite >20x10 <sup>9</sup> /l(dacă inițial valorile erau <20x10 <sup>9</sup> /l)
Complet	- Hemoglobina valori normale (pe vârste) - Neutrofile >1,5x10 <sup>9</sup> /l - Trombocite >150x10 <sup>9</sup> /l

### C.2.5. Supravegherea pacienților cu AA

#### Caseta 21. Monitorizarea după terapia imunosupresivă cu ATG+CsA

Pacientul care a urmat terapia imunosupresivă combinată (ATG+CsA) trebuie să fie monitorizat cu atenție și cu regularitate. Frecvența va depinde de severitatea AA. La a 3-a -a 4-a lună este necesară o evaluare întru excluderea HPN. Examinarea sângelui se va face periodic pentru a exclude sindromul mielodisplastic.

#### Caseta 22. Supravegherea pacienților cu AA

- Examinarea sângelui se va face periodic pentru a exclude HPN, sindromul mielodisplastic, leucemia acuta mieloblastică.
- Majoritatea pacienților vor necesita terapie de substituție saptamânală sau de două ori pe săptămână.
- Pacienții cu neutropenie mai puțin de 1500 cel/mcl vor fi spitalizați la febră.
- Pacienții trebuie informați despre pericolul sângerărilor și sfătuiți a se adresa în caz de infecții, febră, fatigabilitate și slăbiciuni.

#### Caseta 23. Evoluția și pronosticul pacienților cu AA

Prognosticul bolii a fost îmbunătățit semnificativ în ultimii ani. Rata de supraviețuire a bolnavilor cu tratament imunosupresiv este de 90% la 5 ani. Totuși, există riscul recăderii tardive, după ani de la oprirea tratamentului, însă recăderea nu afectează prognosticul pe termen lung. Apariția bolii clonale hematopoietice, incluzând HPN, mielodisplazia și leucemia mieloida acută, constituie principala complicație tardivă a AAD

### C.2.6. Vaccinarea

#### Caseta 24.

Vaccinurile medicale sunt contraindicate pentru toată perioada și numai după indicații vitale pot fi acceptate în dependență de faza maladiei și concordarea cu specialistul hematolog

### C.2.7. Stările de urgență și complicațiile

#### Caseta 25. Stările de urgență ale AA

- Sindrom anemic exagerat
- Hemoragii
- Infecții „necontrolate”

#### Caseta 26. Complicațiile AA

- Infecții grave
- Metastazarea infecțiilor
- Creșterea „insuficienței” medulare
- Sindrom mielodisplastic
- Malignizarea procesului

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR ROTOCOLULUI

<b><i>D1. Instituțiile de AMP</i></b>	<b>Personal:</b> - medic de familie; - asistenta medicului de familie
	<b>Aparataj, utilaj:</b> - tonometru; - fonendoscop; - laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui, analizei generale a urinei, ureei, glicemiei, creatininei, transaminazelor hepatice, ionogramei.
	<b>Medicamente:</b> - Terapia medicamentoasă se efectuează numai în staționar.
<b><i>D2. Instituțiile de asistență medicală specializată de 4 ambulator</i></b>	<b>Personal:</b> - medic pediatru - medic gastrolog - medic psiholog - medic otolaringolog - medic funcționist - medic imagist - medic laborant - medic hematolog - asistente medicale
	<b>Aparataj, utilaj:</b> - tonometru; - fonendoscop; - cabinet de diagnostic funcțional; - ultrasonograf; - tomograf computerizat; - laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui, analizei generale a urinei, ionogramei, indicilor biochimici (glicemiei, ureii serice, creatininei), coprogramei.
	<b>Medicamente:</b> - Terapia medicamentoasă se efectuează numai în staționar.
<b><i>D.3 Instituțiile de asistență medicală spitalicească. Secțiile de hematologie pediatrică</i></b>	<b>Personal:</b> - medic hematolog pediatru - medic pediatru - medic funcționist - medic imagist - medici laboranți - asistente medicale; - acces la consultații calificate: genetician, neurochirurg, infecționist, nefrolog, endocrinolog.
	<b>Aparataj, utilaj:</b> - este comun cu cel al secțiilor consultativ-diagnostice raionale, municipale și republicane; - laborator microbiologic și imuno hematologic.
	<b>Medicamente:</b> - Corticosteroizi; - Remedii anabolice; - Masă eritrocitară; - Preparate imunosupresive; - Transplant medular la posibilitate

## E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

№	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Suspectarea și depistarea precoce a pacienților cu Anemia aplastică	1.1. Ponderea pacienților cu Anemie aplastică cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor PCN „Anemia aplastică la copil” pe parcursul unui an în %.	Numărul de pacienți cu Anemia aplastică cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor PCN „Anemia aplastică la copil” pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu Anemia aplastică care se află la supravegherea medicului de familie și medicului neuropediatru pe parcursul ultimului an.
2.	Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu AA	2.1 Ponderea pacienților cu Anemie aplastică cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar pe parcursul unui an în %.	Numărul de pacienți cu AA cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți din grupul de risc pentru Anemia aplastică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
3.	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu AA	3.1. Ponderea pacienților cu Anemie aplastică care au beneficiat de tratament specific și au răspuns la tratament timp de 4-6 luni, pe parcursul unui an în %.	Numarul de pacienți cu AA care au beneficiat de tratament specific și au răspuns la tratament timp de 4- 6 luni, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu Anemie aplastică care au beneficiat de tratament pe parcursul ultimului an.
4.	Efectuarea profilaxiei complicațiilor la pacienții cu AA	4.1. Ponderea pacienților cu Anemie aplastică care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an în %.	Numarul de pacienți cu AA care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți cu Anemie aplastică care se află la supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pediatru pe parcursul ultimului an.
5.	Reducerea letalității prin AA la copii	5.1. Ponderea pacienților care au decedat prin Anemia aplastică pe parcursul unui an în %.	Numărul de pacienți care au decedat prin AA pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu Anemie aplastică care se află la supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pediatru pe parcursul ultimului an.

## Ghidul părintelui pacientului cu AA

### Anemia aplastică

(ghid pentru părinții pacienților cu AA)

#### Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu AA în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate familiilor copiilor cu AA și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate. Nu sunt descrise în detaliu maladia în sine sau analizele și tratamentele necesare pentru aceasta. Aceste aspecte le puteți discuta cu cadrele medicale, adică cu medicul de familie sau o asistentă medicală. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le puteți adresa pentru a obține mai multe explicații.

#### Indicațiile din ghidul pentru pacienți acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă copilul are AA;
- prescrierea medicamentelor pentru tratarea AA;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu AA.

#### Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiază copilul Dvs. trebuie să ia în considerare necesitățile și preferințele personale și aveți dreptul să fiți informat deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea copilului Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze pe Dvs. și copilul Dvs. cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este AA, care este prevalența, prognosticul și tratamentul cel mai potrivit pentru copilul Dvs.

Informația pe care o primiți de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale tuturor tratamentelor.

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiază copilul Dvs., precum și informațiile pe care le primiți despre acestea, trebuie să ia în considerare toate necesitățile religioase, etnice sau culturale pe care le puteți avea Dvs. și copilul Dvs. Trebuie să se ia în considerare și alți factori suplimentari.

**Anemia aplastică** la copii este o patologie rară. Anemia aplastică se caracterizează prin producerea deficitară de celule stem de către maduva osoasă. Celulele stem se află la originea celor trei tipuri de celule sanguine: globule roșii, globule albe și plachete sanguine.

În majoritatea cazurilor cauzele apariției acestei maladii nu sunt necunoscute, uneori însă se suspectează suportarea unor infecții, expunerea la anumite toxine sau medicamente, iradiere. Anemia aplastică provoacă trei categorii de simptome. Simptomele comune diferitelor tipuri de anemie sunt cele ale carenței de globule roșii – și deci ale unui transport deficitar de oxigen. La acestea se adaugă simptomele cauzate de deficitul de globule albe (vulnerabilitate crescută la infecții) și în cele din urmă, cele determinate de deficitul de plachete sanguine (tulburări de stopare a hemoragiilor).

Anemia aplastică poate fi congenitală sau dobândită.

*Diagnosticul de AA* se stabilește în baza manifestărilor bolii, semne fizice pe care medicul le evidențiază în timpul examinării bolnavului, care pot fi confirmate prin examene suplimentare.

#### Instruire și echipament

Medicii de familie și asistentele medicale sunt instruiți cum să examineze un pacient cu AA.

**Diagnosticarea AA.** Medicul de familie va suspecta diagnosticul de AA și va aprecia severitatea bolii în baza rezultatelor examenului clinic și rezultatelor investigațiilor paraclinice pe care le va indica obligator tuturor pacienților.

### **Testele și analizele obligatorii**

Analizele trebuie să includă o analiză generală a sîngelui, cu specificarea trombocitelor și reticulocitelor. Diagnosticul rămîne incert fără confirmarea cu ajutorul puncției măduvei osoase și a trepanobiopsiei.

După obținerea rezultatelor testelor și analizelor medicul hematolog pediatru trebuie să discute rezultatul cu Dvs. și să vă comunice modalitățile de tratament.

**Tratamentul nemedicamentos.** Medicul de familie și asistenta medicală trebuie să discute cu Dvs. alimentația și modul de viață a copilului Dvs.

**Tratamentul medicamentos.** Dacă în urma consultației s-a stabilit (suspectat) diagnosticul de AA, medicul evaluează gradul de afectare și va recomanda spitalizare. Pacienții cu AA vor fi supravegheați și tratați conform recomandărilor prescrise de specialiști, conform gradului de severitate a AA, manifestărilor concomitente, complicațiilor.

Precocitatea stabilirii diagnosticului și efectuarea tratamentului continuu va determina succesul terapiei administrate.

### **Întrebări despre medicamentele utilizate în AA**

- Explicați-mi de ce ați ales anume aceste preparate medicamentoase pentru tratarea copilului meu?
- Ce efecte adverse pot apărea în urma administrării acestei terapii?
- Cum trebuie să procedăm în cazul apariției reacțiilor adverse?
- Ce se poate întîmpla dacă refuz acest tratament?
- Este posibilă alegerea altor medicamente? Care sunt preparatele de alternativă?
- Din ce surse m-aș putea documenta în privința acestei maladii?
- Cît timp va dura tratamentul copilului meu?
- În cazul ameliorării stării se poate scădea doza preparatului sau renunța la el?

### **Întrebări despre evidența tratamentului**

- Este necesar să schimb doza în cadrul tratamentului curent?
- Cînd trebuie să mă programez la următoarea vizită?

### **Continuarea sau întreruperea tratamentului**

Tratamentul AA este de durată. Anularea tratamentului sau schimbarea anumitor preparate, precum și doza acestora se va efectua doar de medicul Dvs.

Medicul vă poate recomanda repetarea testelor de laborator, examenelor paraclinice și imagistice, și verifica starea copilului cu AA.



## FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZATE PE CRITERII DIN PCN

<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
<b>CONSULTAREA</b>	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
<b>SCREENING</b>	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici esentiali in anemia aplastică	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
<b>CRITERII DE SPITALIZARE</b>	
Gravitatea starii generale	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Valorile paraclinice esentiale in anemia aplastică	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Virsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
<b>DIAGNOSTICUL</b>	
Aprecierea manifestarilor clinice si a dereglarilor comcomitente	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Aprecierea parametrilor esentiali	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Evaluarea parametrilor specifici	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Efectuarea diagnosticului diferentiat	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Comorbidități	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>	
Alimentatia si particularitatile alimentatiei in dependenta de virsta si de forma maladiiei	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Terapia medicamentoasa	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratamentul adjuvant si a comorbiditatilor	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Precizarea programului terapeutic	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Stabilirea parametrilor de eficienta a tratamentului	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE</b>	
Data externării	Include si data transferului la alt spital. (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea si durata tratamentului de sustinere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

## BLIOGRAFIE

1. Bacigalupo A. Aetiology of severe aplastic anaemia and outcome after allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppression. *Eur J Haematol.* 1996;57(suppl 60): 16-19.
2. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy: The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol.* 2000;37: 69-80.
3. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia, *Lancet.* 2005;365(9471):1647–1656.
4. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:87-93 Țurea V, Principii contemporane de tratament al anemiilor aplastice la copii, Diss., 2004.
5. Fuhrer M, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G, Friedrich W, et al., Immunosuppressive therapy for aplastic anaemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005;106:2102-4.
6. Granulocyte colony stimulating factor for severe aplastic anaemia: A survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Blood* 2007, 109:2794-2796E. C. Guinan, Aplastic Anemia : Management of Pediatric Patients, *Hematology*, January 1, 2005; 2005(1): 104 - 109.
7. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al., Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000;96:2049-54.
8. Marsh ICW, Ball SE, Cavenagh I, Darbyshire P et al, Guidelines for diagnosis and management of aplastic anemia, 2009.
9. Morgan GJ, Alvares CL. Benzene and the hemopoietic stem cell. *Chem Biol Interact.* 2005;153-154: 217-222 Smitz MT, Overview of benzene-induced aplastic anemia, *European Journal of haematology* 1996;57(suppl):107-111.
10. Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporine response and cyclosporine dependence in children with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppression: a multicentre retrospective study with long term observation follow up. *Haematologica.* 2007; In press.
11. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil, *Br J Haematol.* 2006;133(6):606–611.
12. Serious Hazards of Tranfusion (SHOT), Annual Report 2006. website: www.shotuk.org.
13. Socie G, Mary J-Y, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Tichelli A, Passweg, Tichelli A, Grathwohl A, Nissen C, Signer E, Stebler Gysi C, Speck B, Morphology in patients with severe aplastic anaemia treated with antilymphocyte globulin. *Blood* 1992, 80:337-345.
14. Totterman TH, Nisell J, Killander A, Gahrton G, Lonqvist B. Successful treatment of pure red cell aplasia with cyclosporine. *Lancet* 1984;2:694.
15. Tuzuner N, Benett JM, Reference standarts fore bone marrow cellularity, *Leuk Res.* 1994, 18:645-647.
16. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:84 – 9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.84>.
17. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/J34.2>
18. Forester CM, Sartain SE, Guo D, Harris MH, Weinberg OK, Fleming MD, et al. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: a retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors. *Am J Hematol.* 2015;90(4):320–6. <https://doi.org/10.1002/ajh.23937>.

19. Andrea Bacigalupo; How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129 (11): 1428–1436. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-693481>
20. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin N Am*. 2013;60(6):1311–36. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.011>.
21. Yang W, Zhang P, Hama A, Ito M, Kojima S, Zhu X. Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system. *Int J Hematol*. 2012;96(1):34–8. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1092-z>.
22. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, Laporte JR; Catalan Group for Study of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008 Apr;93(4):518-23. doi: 10.3324/haematol.12020. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18322256.
23. John M. Bennett, Attilio Orazi. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica* 2009;94(2):264-268; <https://doi.org/10.3324/haematol.13755>.
24. Judith C. W. Marsh,<sup>1</sup> Sarah E. Ball,<sup>2</sup> Jamie Cavenagh,<sup>3</sup> Phil Darbyshire,<sup>4</sup> Inderjeet Dokal,<sup>5</sup> Edward C. Gordon-Smith,<sup>6</sup> Jane Keidan,<sup>7</sup> Andrew Laurie,<sup>8</sup> Anna Martin,<sup>9</sup> Jane Mercieca,<sup>10</sup> Sally B. Killick,<sup>11</sup> Rhona Stewart,<sup>12</sup> John A. L. Yin<sup>13</sup> Writing group: British Committee for Standards in Haematology; Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia, 2009;
25. Aplastic Anemia as part of the Bone Marrow Failure Syndrome ISSSTE Consensus, 2019