



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Anemia aplastică la adult**

**Protocol clinic național**

**PCN - 37**

**Chișinău, 2020**

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2  
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova  
nr. 65 din 23.01.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Anemia aplastică la adult”**

**Elaborat și actualizat de colectivul de autori:**

**Vasile Musteață** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ion Corcimar** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Maria Robu** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Nina Bogdanscaia** IMSP Institutul Oncologic

**Elena Corotaș** IMSP Institutul Oncologic

**Recenzenți oficiali:**

**Nicolae Bacinschi** Catedra farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ghenadii Curocichin** Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Valentin Gudumac** Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Zinaida Bezverhni** Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

**Tamara Andrușca** Compania Națională de Asigurări în Medicină

**Svetlana Cebotari** Centrul Național de Transfuzie a Sîngelui

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>4</b>
A.1. Diagnosticul .....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10) .....	4
A.3. Utilizatorii .....	4
A.4. Scopurile protocolului .....	4
A.5. Data elaborării protocolului .....	5
A.6. Data următoarei revizuirii a protocolului .....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului .....	5
A.8. Definițiile folosite în document .....	6
A.9. Informația epidemiologică .....	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>7</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară .....	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (internist - <i>nivel raional și municipal</i> / hematolog – <i>nivel municipal</i> ) .....	9
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (hematolog – <i>nivel republican – centrele consultativ-diagnostice</i> ) .....	9
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată .....	11
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUCERE</b> .....	<b>14</b>
C.1.1. Algoritmul diagnostic în anemia aplastică .....	14
C.1.2. Algoritmul de tratament al anemiei aplastice .....	15
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....	<b>16</b>
C.2.1. Clasificarea .....	16
C.2.2. Factorii de risc .....	16
C.2.3. Profilaxia .....	17
C.2.3.1. <i>Profilaxia primară</i> .....	17
C.2.3.2. <i>Profilaxia secundară</i> .....	17
C.2.4. Screening-ul .....	17
C.2.5. Conduita pacientului cu anemia aplastică .....	17
C.2.5.1. <i>Anamneza</i> .....	18
C.2.5.2. <i>Examenul fizic (datele obiective)</i> .....	18
C.2.5.3. <i>Investigații paraclinice</i> .....	19
C.2.5.4. <i>Diagnosticul diferențial</i> .....	21
C.2.5.5. <i>Criterii de spitalizare</i> .....	22
C.2.5.6. <i>Tratamentul</i> .....	22
C.2.5.7. <i>Evoluția și prognosticul</i> .....	22
C.2.5.8. <i>Supravegherea pacienților</i> .....	23
C.2.6. Stările de urgență .....	23
C.2.7. Complicațiile .....	23
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	<b>24</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară .....	24
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	24
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, private .....	25
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată .....	26
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	<b>30</b>
<b>ANEXE</b> .....	<b>32</b>
Anexa 1. <i>Ghidul pacientului cu anemia aplastică</i> .....	37
Anexa 3. <i>Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN-37</i> .....	38
Anexa 4. <i>Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN-37</i> .....	39
Anexa 5. <i>Componente sanguine și proprietățile acestora</i> .....	40
Anexa 6. <i>Alternative pentru transfuzia de componente sanguine</i> .....	41
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>42</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AA</b>	anemia aplastică
<b>AGS</b>	analiza generală a sîngelui
<b>CyA</b>	Cyclosporinum A
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>EBV</b>	Epstein-Barr virus
<b>FISH</b>	hibridizare <i>in situ</i> fluorescentă ( <i>Fluorescence in situ hybridization</i> )
<b>G-CSF</b>	Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare
<b>GAL</b>	Globulina antilimfocitară
<b>Hb</b>	hemoglobină
<b>HPN</b>	hemoglobinuria paroxistică nocturnă
<b>i.v.</b>	intravenos
<b>MO</b>	măduva osoasă
<b>SE</b>	splenectomie
<b>SMD</b>	sindromul mielodisplazic

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat în anul 2019 de grupul multidisciplinar de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Oncologic și ai Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind anemia aplastică la adult și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

### A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

#### A.1. Diagnosticul: Anemia aplastică la adult

##### *Exemple de diagnostic clinic:*

1. Anemia aplastică acută idiopatică, forma grav-medie.
2. Anemia aplastică acută posthepatitică, forma severă. Recidivă.
3. Anemia aplastică acută idiopatică, forma foarte severă.

#### A.2. Codul bolii (CIM 10): D61.1-D61.4

D61.1 Aplazia medulară datorită unor medicamente

D61.2 Anemia aplastică datorită altor agenți externi

D61.3 Anemia aplastică idiopatică

D61.4 Alte anemii aplastice precizate

#### A.3. Utilizatorii:

- Asistența medicală primară (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- Asistența medicală specializată de ambulator (medicii interniști, hematologi municipali, medicii de laborator);
- Asistența medicală spitalicească (secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, medicii de laborator);
- Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate (medicii hematologi, imagiști, anatomopatologi, medicii de laborator, etc.).

**Notă:** Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A.4. Scopurile protocolului:

1. A spori rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea AA care beneficiază de tratamentul profilactic cu medicația dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă, radioprotectoare.
2. A descrește rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea AA care sunt supuși acțiunii agenților chimici, farmacologici, iradierii ionizante în doze inacceptabile.
3. A ameliora diagnosticarea AA.
4. A perfecționa tratamentul AA.
5. A reduce/combate recidivele AA prin efectuarea medicației imunosupresive de mentenanță/intensificate, SE.
6. A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu AA.

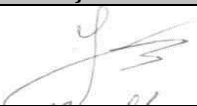


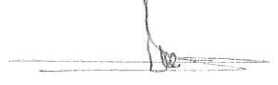
#### A.5. Data elaborării protocolului: 2020

#### A.6. Data următoarei revizuirii a protocolului: 2025

#### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Vasile Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Nina Bogdanscaia	d.h.ș.m., conferențiar cercetător, cercetător științific coordinator, Laboratorul științific morfologie a tumorilor, IMSP Institutul Oncologic
Elena Corotaș	medic laborant, Laboratorul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic

#### Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

#### A.8. Definițiile folosite în document

**Hematopoieza** – constituie procesul de formare a celulelor sangvine în MO din celule stem pluripotente care permanent se completează și se diferențiază până la celulele sangvine mature.

**Anemia aplastică** – constituie o afecțiune din grupul de anemii prin dereglarea de formare a eritrocitelor în care are loc depresia tuturor seriilor celulare hematopoietice în MO, ce se reflectă în sângele periferic prin pancitopenie. Deși la pacienții cu AA suferă toate țesuturile hematopoiezei cu dezvoltarea leucopeniei și

trombocitopeniei, termenul de AA este aplicat, dat fiind faptul că cele mai pronunțate și precoce sunt simptomele sindromului anemic, care impune pacientul să se adreseze la medic.

**Obligativu** – poartă un caracter indispensabil, are puterea de a obliga.

**Recomandat** – nu poartă un caracter obligativu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

## A.9. Informație epidemiologică

AA prezintă o maladie infrecvent întâlnită, fiind una din cele mai grave și invalidizante patologii umane. Incidența AA în Europa și America de Nord se cifrează la 2,0 la 1 milion de populație, cu variații între 0,6 – 3,0 în funcție de țară concretă [1,4,9,12,15,16]. În China și țările Asiei de Est indicele respectiv este de 2 – 3 ori mai înalt, ce se poate explica prin condițiile nefavorabile de lucru și ale mediului ambiant. În Republica Moldova anual se înregistrează 3 – 5 cazuri la 1 milion de locuitori [4,5,6].

AA se dezvoltă în toate grupurile de vîrstă, având incidența maximă la persoane între 10 – 30 ani și după 60 ani [4,8,9]. Diferența semnificativă în morbiditate după sex nu s-a constatat [4,5,11].

AA dobîndite pot fi divizate în două grupe: idiopatice și secundare. În AA idiopatice factorul etiologic este nedetectabil. Majoritatea comunicărilor pe temă relatează, că cauza AA nu poate fi precizată în 50% cazuri. În SUA AA idiopatice constituie 40 – 70%, în Japonia – 90% din ansamblul aplaziilor medulare dobîndite.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere	Motivele	Pașii
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară C.2.3.1		
Anemia aplastică primară		Nu se efectuează
Anemia aplastică secundară	Evitarea expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici, profilaxia și tratamentul adecvat al infecțiilor virale	<b>Obligativu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea angajaților întreprinderilor industriale și din agricultură despre necesitatea protejării contra acțiunii factorilor nocivi: acțiunii iradierii ionizante, substanțelor chimice toxice etc.</li> <li>• Informarea populației despre necesitatea efectuării tratamentului adecvat al infecțiilor virale. (casetele 2, 3)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2	După finisarea medicației imunosupresive de bază se recurge la terapie de întreținere cu CyA. Sunt contraindicate expunerile la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici. Evaluarea și corecția medicației patologiei concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.	<b>Obligativu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici.</li> <li>• Supravegherea pacienților cu AA care primesc terapia de întreținere cu CyA 4 – 5 mg/kg/zi. (casete 4)</li> </ul>

<p>1.3. Screening-ul <b>C.2.4</b></p>	<p>Supravegherea angajaților instituțiilor, întreprinderilor industriale și gospodăriilor agricole expuși acțiunii iradierii ionizante, agenților chimici toxici, precum și a pacienților cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV, HIV, etc.), pacienților cu patologii neoncologice, tratați cu medicație intensivă hematotoxică de lungă durată cu profilaxia secundară permite preîntâmpinarea sau depistarea precoce a dezvoltării AA. AGS ne permite să evidențiem precoce depresia hematopoiezei [4,6,7,10,12,13,14].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea la populație din grupul de risc:</li> <li>✓ AGS cu trombocite și reticulocite</li> <li>✓ Fierul seric</li> <li>✓ Feritina în ser (la posibilitate) (caseta 5)</li> </ul>
<p><b>2. Diagnosticul</b></p>		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de AA <b>C.2.5.1-C.2.5.4</b> <b>Algoritmul C.1.1</b></p>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea AA la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, hemoragic și de complicații infecțioase. Din toate anemiile <i>sindroamele hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice numai pentru AA [4,5,6,7,8,10,14,16]. <i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și normocitare, pancitopeniei, limfocitozei relative.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (casetele 8, 9)</li> <li>• Examenul fizic (caseta 10)</li> <li>• Investigațiile paraclinice (caseta 11)</li> <li>✓ AGS cu trombocite și reticulocite</li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13)</li> </ul>
<p>2.2. Deciderea consultului specialistului</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandarea consultației specialistului hematolog pacienților cu suspiciune la diagnosticul de AA</li> </ul>
<p><b>3. Tratatamentul</b></p>		
<p>3.1. Tratatamentul medicamentos <b>C.2.5.6</b> <b>Algoritmul C.1.2</b></p>	<p>Tratatamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie [4,5,6,9,11,13,16].</p>	<p><b>Obligatorii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratatamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie (caseta 15)</li> </ul>
<p>4. Supravegherea <b>C.2.5.8</b></p>	<p>Se va petrece în comun cu medicul hematolog.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE AGS se va efectua fiecare lună în primul an și odată în 3 luni în următoarele 2 ani. (caseta 16)</li> </ul>

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu**  
(internist - nivel raional și municipal / hematolog – nivel municipal)

Descriere	Motivele	Pașii
-----------	----------	-------

<b>1. Profilaxia C.2.3</b>		
1.1. Profilaxia primară C.2.3.1		
Anemia aplastică primară		Nu se efectuează
Anemia aplastică secundară	Evitarea expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici, profilaxia și tratamentul adecvat al infecțiilor virale	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuarea controalelor profilactice la persoanele expuși factorilor de risc 1-2 ori pe an în comun cu alți specialiști (conform ordinului MS RM nr. 132<sup>1</sup> și dispoziției MS RM nr. 213d<sup>2</sup>). (caseta 3)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2	După finisarea tratamentului de inducție se recurge la terapie de întreținere cu CyA. Sunt contraindicate expunerile la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici. Evaluarea și corecția medicației patologiei concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Administrarea terapiei de întreținere cu CyA 4 – 5 mg/kg/zi, durata totală a căreia să nu fie mai puțin de 12 luni. (caseta 4)</li> <li>Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici.</li> <li>Corecția medicației patologiei concomitente, care poate fi asociată cu toxicitatea hematologică de gradul 2 – 4.</li> </ul>
1.3. Screening-ul C.2.4	Supravegherea angajaților instituțiilor, întreprinderilor industriale și gospodăriilor agricole expuși acțiunii iradierii ionizante, agenților chimici toxici, precum și a pacienților cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV, etc.), pacienților cu patologii neoncologice, tratați cu medicație intensivă hematotoxică de lungă durată cu profilaxia secundară permite preîntâmpinarea sau depistarea precoce a dezvoltării AA. AGS ne permite să evidențiem precoce depresia hematopoiezei [4,6,7,10,12,13, 14].	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinarea la populație din grupul de risc:</li> <li>✓ AGS cu trombocite și reticulocite (caseta 5)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de AA	Anamneza permite suspectarea AA la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, hemoragic și de	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (casetele 8, 9)</li> <li>Examenul fizic (caseta 10)</li> </ul>

<sup>1</sup> Ordinul MS RM nr. 132 din 17.06.96 Cu privire la examenele medicale obligatorii la angajarea în muncă și periodice ale lucrătorilor care sunt supuși acțiunii factorilor nocivi și nefavorabili.

<sup>2</sup> Dispoziția MS RM nr. 213d din 18.06.2013 Cu privire la eficientizarea examenelor medicale la angajare și celor periodice ale lucrătorilor care activează în condiții nocive și nefavorabile de muncă.



<p><b>C.2.5.1-C.2.5.4</b> <b>Algoritm C.1.1</b></p>	<p>complicații infecțioase. Din toate anemiile <i>sindroamele hemoragice și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru AA. AGS permite determinarea anemiei normocrome și normocitare, pancitopeniei, limfocitozei relative. Puncția MO permite determinarea celularității medulare și facilitează diagnosticul diferențial cu patologii asociate cu pancitopenie în AGS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite și reticulocite</li> <li>✓ Puncția MO cu calcularea și evaluarea mielogramei (hematolog)</li> </ul> </li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi) (<i>caseta 11</i>)</li> </ul>
<p>2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>La suspectarea diagnosticului de AA obligatoriu se va indica consultația hematologului.</li> <li>Consultația altor specialiști în dependență de necesitate.</li> <li>Necesitatea spitalizării va fi determinată de către medicul hematolog.</li> </ul>
<p><b>3. Tratamentul</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos <b>C.2.5.6</b> <b>Algoritm C.1.2</b></p>	<p>Tratamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie. În scopul profilaxiei sau stopării complicațiilor AA (hemoragice, infecțioase) pînă la spitalizare respectivă pot fi administrate remediile hemostatice, angioprotectoare și antibacteriene [11,12,13].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul hemostatic (pînă la stoparea sindromului hemoragic)</li> <li>Tratamentul antibacterian și antimicotic (pacienților cu neutropenie febrilă)(<i>caseta 15</i>)</li> </ul>
<p><b>4. Supravegherea</b> <b>C.2.5.8</b></p>	<p>Se va petrece în comun cu medicul de familie.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE AGS se va efectua fiecare lună în primul an și odată în 3 luni în următoarele 2 ani. (<i>caseta 16</i>)</li> </ul>

<p align="center"><b>B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b> (hematolog – nivel republican – centrele consultativ-diagnostice)</p>		
Descriere	Motivele	Pașii
<p><b>1. Profilaxia C.2.3</b></p>		
<p>1.1. Profilaxia primară <b>C.2.3.1</b></p>		
<p>Anemia aplastică primară</p>		<p>Nu se efectuează</p>
<p>Anemia aplastică secundară</p>	<p>Evitarea expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici, profilaxia și tratamentul adecvat al infecțiilor virale</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuarea controalelor profilactice la persoanele expuși factorilor de risc 1-2 ori pe an în comun cu alți specialiști (conform ordinului MS RM nr. 132 și dispoziției MS RM nr. 213d). (<i>caseta 3</i>)</li> </ul>

<p>1.2. Profilaxia secundară</p> <p><b>C.2.3.2</b></p>	<p>După finisarea tratamentului de inducție se recurge la terapie de întreținere cu CyA.</p> <p>Sunt contraindicate expunerile la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici.</p> <p>Evaluarea și corecția medicației patologiei concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea terapiei de întreținere cu CyA 4 – 5 mg/kg/zi, durata totală a căreia să nu fie mai puțin de 12 luni. (<i>caseta 4</i>)</li> <li>• Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici.</li> <li>• Corecția medicației patologiei concomitente, care poate fi asociată cu toxicitatea hematologică de gradul 2 – 4.</li> </ul>
<p>1.3. Screening-ul</p> <p><b>C.2.4</b></p>	<p>Supravegherea angajaților instituțiilor, întreprinderilor industriale și gospodăriilor agricole expuși acțiunii iradierii ionizante, agenților chimici toxici, precum și a pacienților cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV, etc.), pacienților cu patologii neoncologice, tratați cu medicație intensivă hematotoxică de lungă durată cu profilaxia secundară permite preîntâmpinarea sau depistarea precoce a dezvoltării AA.</p> <p>AGS ne permite să evidențiem precoce depresia hematopoiezei [4,6,7,10,12,13, 14].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea la populație din grupul de risc:</li> <li>✓ AGS cu trombocite și reticulocite (<i>caseta 5</i>)</li> </ul>
<p><b>2. Diagnosticul</b></p>		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de AA</p> <p><b>C.2.5.1-C.2.5.4</b></p> <p><b>Algoritm C.1.1</b></p>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea AA la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, hemoragic și de complicații infecțioase.</p> <p>Din toate anemiile <i>sindroamele hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru AA.</p> <p><i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și normocitare, pancitopeniei, limfocitozei relative.</p> <p><i>Puncția și trepanobiopsia MO</i> permit determinarea celularității medulare și facilitează diagnosticul diferențial cu patologii asociate cu pancitopenie în AGS.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>casetele 8, 9</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 10</i>)</li> <li>• Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>)</li> <li>✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite și reticulocite</li> <li>✓ Puncția MO cu calcularea și evaluarea mielogramei (hematolog)</li> <li>✓ Trepanobiopsia MO cu examenul histologic (hematolog)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi). (<i>caseta 11</i>)</li> </ul>

2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La suspectarea diagnosticului de AA obligatoriu se va indica consultația hematologului.</li> <li>• Consultația altor specialiști în dependență de necesitate.</li> <li>• Necesitatea spitalizării va fi determinată de către medicul hematolog.</li> </ul>
<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul medicamentos <b>C.2.5.6</b> <i>Algoritmul C.1.2</i>	Tratatamentul AA se efectuează în secțiile specializate de hematologie. În scopul profilaxiei sau stopării complicațiilor AA (hemoragice, infecțioase) pînă la spitalizare respectivă pot fi administrate remediile hemostatice, angioprotectoare și antibacteriene [11,12,13].	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratatamentul hemostatic (pînă la stoparea sindromului hemoragic).</li> <li>• Tratatamentul antibacterian și antimicotic (pacienților cu neutropenie febrilă).(<i>caseta 15</i>)</li> </ul>
4. Supravegherea <b>C.2.5.8</b>	Se va petrece în comun cu medicul de familie	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE AGS se va efectua fiecare lună în primul an și odată în 3 luni în următoarele 2 ani. (<i>caseta 16</i>)</li> </ul>

#### B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizarea <b>C.2.5.5</b>		<b>Criterii de spitalizare în secții profil terapeutic general (raional, municipal):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții în stare gravă care necesită investigări în plan de determinare a genezei anemiei, precum și asistența medicală pentru stoparea sau diminuarea complicațiilor hemoragice și infecțioase.</li> </ul> <b>Secții hematologice (nivel republican)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toate cazurile cu diagnosticul de AA, inițial suspectată la nivel raional sau municipal. (<i>caseta 14</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de AA <b>C.2.5.1-C.2.5.4</b> <i>Algoritmul C.1.1</i>	Depistarea precoce a pacienților cu AA permite preîntîmpinarea sau diminuarea complicațiilor hemoragice și infecțioase,	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>casetele 8, 9</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 10</i>)</li> <li>• Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>)</li> </ul>

	restabilirea mai accelerată și mai completă a hematopoiezei. Pancitopenia, anemia normocromă și normocitară în AGS, celularitatea medulară redusă cu limfocitoza relativă în aspiratul MO ne permit să evidențiem precoce AA [1,5,6,8,12,13,14,16].	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pentru confirmarea AA</li> <li>✓ Pentru determinarea cauzei AA</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigații recomandabile</li> <li>• Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi) (<i>casete 11</i>)</li> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p> <p><b>C.2.5.6</b> <b>Algoritm C.1.2</b></p>	Tratamentul de bază a AA este patogenetic și constă în restabilirea hematopoiezei prin terapie imunosupresivă, SE sau transplant medular. [1,4,5,8,9,12,13,16]	<p><b>Obligatoriu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La prima etapă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tratament în condițiile salonului aseptice cu *GAL - 20 mg/kg/zi infuzie i.v. de 12 ore – 5 zile.</li> <li>✓ Prednisolonum 60 mg/zi. În zilele 15 – 30-a a curei se recurge la suspendarea treptată de Prednisolonum (în absența sau lichidarea bolii serice).</li> <li>✓ remediile antihistaminice de 2 ori/zi,</li> <li>✓ concentrat trombocitar (<i>în prezența sindromului hemoragic sau trombocitopeniei &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/L</i>),</li> <li>✓ concentrat eritrocitar (<i>în prezența sindromului anemic cu Hb &lt; 8,0 g/dL</i>).</li> <li>✓ în cazurile de febră nemotivată sau complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia intravenoasă.</li> <li>✓ în zilele 15 – 30-a a curei se recurge la suspendarea treptată de Prednisolonum (în absența sau lichidarea bolii serice).</li> </ul> </li> <li>• <b>La a 2-a etapă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ peste 2 săptămâni după cură cu *GAL sau SE (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la GAL) se administrează CyA (este posibilă combinarea cu GAL) în doză inițială 10 mg/kg/zi. Ulterior doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 ore constituie</li> </ul> </li> </ul>

		<p>4 – 5 mg/kg. Durata curei trebuie sa fie nu mai puțin de 12 luni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La a 3-a etapă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ în cazurile de ineficacitate sau răspuns clinico-hematologic parțial peste 3 – 6 luni de medicație imunosupresivă se aplică cure repetate cu *GAL sau se face SE.</li> <li>✓ în cazurile de ineficacitate cu sindromul hemoragic persistent se aplică Eltrombopag în asociere cu GAL și CyA.</li> </ul> </li> <li>• Alotransplantul de celule stem hematopoietice* se efectuează în forma gravă sau foarte gravă a AA la pacienții în vîrstă de pînă la 40 ani, în cazurile de ineficacitate a tratamentului cu GAL și CyA la pacienții cu vîrstă între 41 – 60 ani, în prezența donatorului histocompatibil. (caseta 15)</li> </ul>
<p><b>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere</b></p>	<p>La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medic de familie și hematolog raional / municipal tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor</li> <li>✓ tratamentul efectuat;</li> <li>✓ recomandări explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandări pentru medicul de familie și hematologul raional / municipal.</li> </ul>

\* **Notă:** În prezent transplantul medular alogen nu este accesibil în Republica Moldova. Evaluarea pacientului adult pentru alotransplant medular sau de celule stem hematopoietice (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazurile de AA severă sau foarte severă, cu recidiva sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv (cu sau fără splenectomie) și în absența contraindicațiilor. Este preferabilă grea cu celule din maduva hematogenă față de celule stem periferice. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii tineri ( $\leq 55$  ani), care au un donator rudă gradul I sau donator neînrudit compatibil după sistemul HLA.

Produsele medicamentoase însemnate cu (\*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament de prima sau a doua linie în anemia aplastică *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

## C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

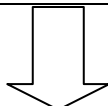
### C 1.1. Algoritm diagnostic în anemia aplastică

#### I. Suspectarea AA

Sindromul anemic (*astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditatea tegumentelor, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie etc.*)

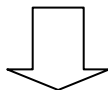
Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii, etc.*)

Sindromul de complicații infecțioase (*neutropenie febrilă, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, etc.*)



#### II. Confirmarea AA

- 1 AGS cu trombocite și reticulocite (*anemie normocromă și normocitară, leucopenie, trombocitopenie, reticulocitopenie, limfocitoză relativă*)
- 2 Fierul seric (*crescut*)
- 3 Celularitatea aspiratului medular (*scăzută, cu predominarea relativă a seriei limfocitare și reacție plasmocitară*)
- 4 Tabloul histologic al trepanobiopstatului medular (*reducerea marcantă a hematopoiezei, predominarea adipocitelor*)



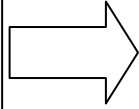
#### III. Determinarea cauzei AA

- Anamneza (*expunere la iradierea ionizantă, administrarea chimioteraputicelor antitumorale, unor medicamente antibacteriene și antiinflamatoare, acțiunea agenților chimici toxici și infecțioși, graviditate, etc.*)
  - Analiza biochimică a sîngelui: urea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, lactatdehidrogenaza, fosfataza alcalină
  - Determinarea markerilor agenților infecțioși virali în sîngele periferic: hepatite A, B, C, EBV, CMV
  - Ultrasonografia abdominală
  - Testul Ham
  - Examinarea citogenetică a aspiratului medular (*în scopul determinării anomaliilor cromozomiale clonale caracteristice pentru HPN și SMD*)
  - \*FISH a aspiratului medular (*în scopul determinării markerilor immuno-genetici și anomaliilor cromozomiale clonale caracteristice pentru HPN și SMD*)
  - Radiometria biologică și fizică (*în cazurile de expunere la iradiere ionizantă*)
  - RÖ-grafia în ansamblu a toracelui
- \*Notă:** În prezent această investigație în Republica Moldova nu este validată și nu se aplică pentru diagnosticarea HPN și SMD.

## C 1.2. Algoritm de tratament al AA

### I etapă

**Scopul**  
Restabilirea hematopoiezei, preîntâmpinarea sau diminuarea complicațiilor hemoragice și infecțioase

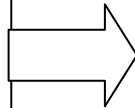


**Metoda de tratament**  
La accesibilitatea medicației imunosupresive în condițiile salonului aseptice zilnic în decurs de 5 zile se administrează GAL în doză de 20 mg/kg/zi sub formă de infuzie intravenoasă de 12 ore, Prednisolonum 60 mg, remediile antihistaminice (Chloropyraminum 25 – 75 mg/zi, Clemastinum 3 – 4 mg/zi).



### II etapă

**Scopul**  
Eradicarea definitivă a mecanismului imun de dezvoltare a AA

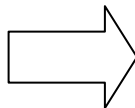


**Metoda de tratament**  
Peste 2 săptămâni după cură cu GAL sau SE (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la GAL) se administrează CyA (este posibilă combinarea cu GAL) în doză inițială 10 mg/kg/zi. Ulterior doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 ore constituie 4 – 5 mg/kg. Durata curei trebuie să fie nu mai puțin de 12 luni. În cazurile de ineficiență sau răspuns clinic-hematologic parțial peste 3 – 6 luni de medicație imunosupresivă se aplică cure repetate cu GAL sau se face SE.



### III etapă

**Scopul**  
Preîntâmpinarea recidivelor AA, complicațiilor tratamentului imunosupresiv, reabilitarea fizică a bolnavilor



**Profilactica secundară**  
După finalizarea medicației imunosupresive de bază cu GAL și/fără CyA se recurge la terapia de întreținere cu CyA. Sunt contraindicate expunerile la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici. Evaluarea și corecția medicației patologice concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice. În cazurile de AA severă cu neutropenie de lungă durată se administrează terapia antibacteriană combinată și terapia antifungică în scopul profilaxiei complicațiilor infecțioase. Profilaxia antivirală este de importanță majoră pentru toți pacienții supuși terapiei imunosupresive cu GAL sau alotransplantului de celule stem hematopoietice.

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

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificarea AA

- Congenitală
- Dobândită:
  - idiopatică
  - secundară

Tabelul 1. Clasificarea AA conform gradului de gravitate a maladiei

Criteriile	AA severă (Camitta et al., 1976)	AA foarte severă (Bacigalupo et al., 1988)	AA non-severă
Celularitatea MO, %	< 25	< 25	25 – 50
Numărul absolut de neutrofile, x 10 <sup>9</sup> /L	< 0,5	< 0,2	> 0,5
Numărul absolut de trombocite, x 10 <sup>9</sup> /L	< 20	< 20	> 20
Reticulocite, %	< 1	< 1	> 1
Complicații	infecțioase, hemoragice	infecțioase, hemoragice severe	---

### C.2.2. Factorii de risc

#### Caseta 2. Factori de risc

- administrarea chimioteraputelor antitumorale.
- administrarea medicamentelor antibacteriene (Chloramfenicol, sulfonamide, etc.), antiinflamatoare nesteroidiene (Indometacin, Diclofenac, et.), imunomodulatoare, sedative.
- expunere la iradierea ionizantă.
- acțiunea agenților chimici toxici (grupul hidrocarburilor, insecticide, etc.).
- acțiunea agenților infecțioși (virusii hepatitelor, EBV, CMV, etc.).
- graviditate (aplazie medulară ca formă de gestoză).
- crize aplastice în anemiile hemolitice (în special la pacienții cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

### C.2.3. Definițiile răspunsului la tratament

#### Caseta 3. Criteriile de evaluare a răspunsului la tratament

Răspunsul terapeutic se evoluează prin cel puțin 2 hemoleucograme efectuate la interval de o luna.

- Remisiunea hematologică completă: Hb > 11,0 g/dL, neutrofile > 1,5 x 10<sup>9</sup>/L fara suport de factori de crestere, trombocite > 100,0 x 10<sup>9</sup>/L.
- Remisiunea hematologică parțială: ameliorare pe toate trei linii celulare, fără normalizare (neutrofile > 0,5 x 10<sup>9</sup>/L fără suport de factori de creștere, absența infecțiilor, trombocite > 20,0 x 10<sup>9</sup>/L, fără necesitate de transfuzii.



- Răspunsul hematologic minor: creșterea neutrofilelor pînă la  $> 0,5 \times 10^9/L$  fără suport de factori de creștere, însă cu necesitate de transfuzii nemodificată.
- Fără răspunsul clinico-hematologic: persistența criteriilor de AA și necesitate de transfuzii nemodificată.

## C.2.4. Profilaxia

### C.2.4.1. Profilaxia primară

#### Caseta 4. Profilaxia primară

- Administrarea medicației antivirale adecvate în cazurile de procese infecțioase virale generalizate (hepatitele virale B, C și D, mononucleoza infecțioasă, infecția cu citomegalovirusii, etc.).
- Dozimetrie individuală la persoanele expuse iradierii ionizate în cadrul activității profesionale, administrarea preparatelor radioprotectoare (\*Cistamin, \*Amifostin, etc.), polivitaminelor, remediilor antioxidante la persoanele supuse iradierii ionizante în cadrul activității profesionale sau în scopul curativ.
- Evitarea expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici.

\***Notă:** Produsele medicamentoase însemnate cu (\*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din RM

### C.2.4.2. Profilaxia secundară

#### Caseta 5. Profilaxia secundară

- După finisarea tratamentului de inducție se recurge la terapie de întreținere cu CyA 10 – 15 mg/kg/zi, durata totală a careia să nu fie mai puțin de 12 luni.
- Evitarea expunerii la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici.
- Evaluarea și corecția medicației patologiei concomitente în funcție de gradul toxicității hematologice.

## C.2.5. Screening-ul

#### Caseta 6. Grupul de risc de dezvoltare a AA

- \*Angajații instituțiilor, întreprinderilor industriale și gospodăriilor agricole expuși acțiunii iradierii ionizante, agenților chimici toxici.
- Pacienții cu procese infecțioase virale generalizate (hepatite virale, EBV, CMV, etc.).
- Pacienții oncologici supuși chimioterapiei antitumorale sau radioterapiei.
- Pacienții cu patologii neoncologice, tratați cu medicație antibacterială, antiinflamatoare, sedativă de lungă durată.
- Pacienții cu anemii hemolitice și hemoliză intensivă.
- \*Gravidele cu gestoze.

\***Notă:** Se va efectua analiza generală a sîngelui: la persoanele angajate în instituțiile menționate odată în 6 luni, la gravide cu gestoze odată în 2 – 3 săptămîni.

## C.2.6. Conduita pacientului cu AA

#### Caseta 7. Obiectivele procedurilor de diagnostic în AA

- Confirmarea prezenței anemiei
- Evaluarea
- Confirmarea prezenței sindromului hemoragic și de complicații infecțioase
- Determinarea pancitopeniei (încusiv a gradului citopeniilor) și limfocitozei relative în hemogramă
- Determinarea celularității reduse a MO, predominării adipocitelor în trepanobiopatul medular

### **Caseta 8. Procedurile de diagnostic în AA**

- Anamnesic
- Examenul clinic
- AGS + trombocite + reticulocite, cu aprecierea morfologiei eritrocitelor
- Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular
- Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biotatului medular
- Testul Ham
- Investigarea obligatorie privind factorii de risc (anexa nr.1)

### **C.2.6.1. Anamneza**

#### **Caseta 9. Întrebările ce trebuie examinate la suspjecția AA**

- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic (astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditatea tegumentelor, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie etc.)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii, etc.)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, etc.)

#### **Caseta 10. Recomandări pentru evaluarea cauzei AA**

- Determinarea condițiilor de muncă (expunere la acțiunea iradierii ionizante, agenților chimici toxici în perioada 1 – 6 luni pînă la debutul AA)
- Evaluarea medicației anterior administrate (în perioada 1 – 6 luni pînă la debutul AA)
- Confirmarea prezenței proceselor infecțioase virale generalizate (în perioada 1 – 8 luni pînă la debutul AA)
- Confirmarea prezenței în anterior a anemiei hemolitice cu hemoliză intensivă
- La femei – prezența gestozei în perioada gravidității

### **C.2.6.2. Examenul fizic (datele obiective)**

#### **Caseta 11. Datele obiective în AA**

- Semne clinice ale sindromului anemic (paliditatea tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, dispnee)
- Semne clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, etc.)
- Semne clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, hiperemia istmului faringean, mărirea doloară a amigdalelor palatine cu hiperemie, ulceratii și depuneri, sunetul percutor submat sau mat la percuția plămînilor, diminuarea respirației, ralurile uscate și umede la auscultarea plămînilor, infiltrația perianală doloară cu hiperemie, etc.)

### C.2.6.3. Investigații paraclinice

#### Caseta 12. Investigațiile în AA

##### **Investigații pentru confirmarea AA (investigații obligatorii)**

- AGS cu reticulocite și trombocite
- Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular (se va efectua de către hematolog)
- Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biotatului medular (se va efectua de către hematolog)

##### **Investigațiile pentru determinarea cauzei AA (investigații obligatorii)**

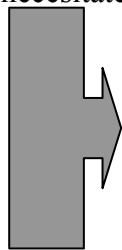
- Analiza biochimică a sîngelui: urea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, lactatdehidrogenaza, fosfataza alcalină
- Determinarea markerilor agenților infecțioși virali în sîngele periferic: hepatite A, B, C, EBV, CMV
- Ultrasonografia abdominală
- Testul Ham
- \*FISH a aspiratului medular (în scopul determinării markerilor imuno-genetici și anomaliilor cromozomiale clonale caracteristice pentru HPN și SMD)
- Radiometria fizică (în cazurile de expunere la iradiere ionizantă)
- RÖ-grafia în ansamblu a toracelui
- Cromatografia colectărilor sîngelui, urinei (în cazurile de suspiciune la intoxicație)
- Spectrofotometria colectărilor sîngelui, urinei (în cazurile de suspiciune la intoxicație)
- Consultația obstetrician-ginecologului (pentru femei)

##### **Investigații recomandate**

- Analiza generală a urinei
- Aprecierea apartenenței de grup sanguin, în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop în cazurile cu indicații pentru transfuzii de componente sanguine
- Examinarea la HIV/SIDA pînă la transfuzie, cînd ultima va fi indicată
- Examinarea citogenetică a sîngelui periferic și aspiratului medular pentru a exclude SMD și anemia Fanconi la pacienții în vîrstă pînă la 35 ani
- Determinarea anticorpilor antinucleari în sîngele periferic

##### **Investigații suplimentare speciale (pentru medicii hematologi)**

- Analiza urinei la hemosiderină (la necesitate)
- Electrocardiografie
- Spirografie
- Coagulogramă
- Analiza urinei după Zimnițki
- RÖ-grafia în ansamblu a toracelui
- Consultația anesteziologului



Se efectuează suplimentar  
în cazurile de indicații pentru SE

**\*Notă:** În prezent această investigație în Republica Moldova nu este validată și nu se aplică pentru diagnosticarea HPN și SMD.

**AGS** permite determinarea anemiei, pancitopeniei și reticulocitopeniei. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină, numărului de eritrocite, leucocite și trombocite. O importanță deosebită are studierea morfologică a eritrocitelor, formulei leucocitare pe frotiul sanguin. Se depistează normocitoza și normocromia eritrocitelor, limfocitoza relativă.

**Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular** permite de a detecta reducerea celularității, seriei celulare granulocitare și predominarea relativă a limfocitelor, ce poate sugera diagnosticul de AA.

**Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biopsatului medular** constituie metodă definitivă de confirmare a diagnosticului de AA prin depistarea celularității scăzute, predominării adipocitelor și excluderea infiltrației cu celule neoplazice.

#### ***C.2.6.4. Diagnosticul diferențial***

##### ***Caseta 13. Diagnosticul diferențial al AA de alte patologii care pot evolua cu pancitopenie***

- Anemia vitamin B<sub>12</sub>-deficitară
- Anemia prin deficit de acid folic
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (forme atipice)
- Leucemia acută
- Mielofibroza idiopatică
- Metastaze de cancer în MO
- SMD

##### ***Caseta 14. Momente cheie în diagnosticul diferențial***

- **Anemia vitamin B<sub>12</sub>-deficitară**
  - ✓ La pacienții cu anemie vitamin B<sub>12</sub>-deficitară sunt prezente sindroamele gastrointestinal și neurologic, cel hemoragic fiind extrem de rar și nepronunțat
  - ✓ În AGS se determină pancitopenia mai moderată, limfocitoza fiind inconstantă, nemarcantă
  - ✓ Examinarea morfologică a frotiului sangvin relevă anizocitoză, poichilocitoză, macrocitoză și hipercromie în eritrocite, creșterea în dimensiuni și hipersegmentarea nucleilor neutrofilelor
  - ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hipercelularitate moderată, hematopoieză megaloblastică
- **Anemia prin deficit de acid folic**
  - ✓ La pacienții cu anemie prin deficit de acid folic este prezent sindromul gastrointestinal, cel hemoragic fiind absent
  - ✓ În AGS se determină pancitopenia mai moderată
  - ✓ Examinarea morfologică a frotiului sangvin relevă anizocitoză, poichilocitoză, macrocitoză și hipercromie în eritrocite, creșterea în dimensiuni și hipersegmentarea nucleilor neutrofilelor
  - ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hipercelularitate moderată, hematopoieză megaloblastică
- **Hemoglobinuria paroxistică nocturnă**
  - ✓ La pacienții cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă se dezvoltă deficitul de fier cauzat de hemoglobinurie
  - ✓ În AGS se determină pancitopenia mai moderată fără limfocitoză
  - ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hipercelularitate moderată
  - ✓ Fierul seric este scăzut, iar în perioada crizelor hemolitice crește temporar
  - ✓ Semne de hemoliză intravasculară: hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, bilirubinemie indirectă, reticulocitoză
  - ✓ Testul Ham și proba cu zaharoză sunt pozitive
  - ✓ Prezența anomaliilor cromozomiale clonale
- **Leucemia acută (cu pancitopenie fără blastemie)**
  - ✓ Prezența sindromului hiperplastic (hepatosplenomegale, limfadenopatie, etc.)
  - ✓ Procentajul crescut de celule blastice în aspiratul medular
  - ✓ Infiltrația neoplazică cu celule blastice în biopsatul medular, fără predominarea adipocitelor
- **Mielofibroza idiopatică (variantea cu citopenie)**
  - ✓ Prezența cvasi-constantă a splenomegaliei
  - ✓ Complicațiile hematologice autoimune sub formă de anemie hemolitică și trombocitopenie

- ✓ Examinarea morfologică a eritrocitelor adesea relevă macrocitoză și hiperchromie
- ✓ Hiper celularitatea mieloidă și megacariocitară, semne de fibroză de diferit grad în bioptatul medular
- **Metastaze de cancer în MO**
  - ✓ Prezența focarului tumoral primar, limfadenopatiei metastatice regionale
  - ✓ Prezența celulelor neoplazice nehematopoietice în aspiratul medular
  - ✓ Prezența infiltrației neoplazice în bioptatul medular
- **SMD**
  - ✓ Prezența splenomegaliei gradul I, hepatomegaliei în unele entități nozologice
  - ✓ Trepanobiopsia MO relevă trăsăturile displazice
  - ✓ Prezența anomaliilor cromozomiale clonale

### C.2.6.5. Criterii de spitalizare

#### Caseta 15. Criteriile de spitalizare a pacienților cu AA

- Pacienții cu AA trebuie să fie supuși tratamentului în secțiile specializate de hematologie indiferent de factorul etiologic, gradul de anemizare și de gravitate a patologiei

### C.2.5.6. Tratamentul

#### Caseta 16. Principiile de tratament medicamentos în AA

- Tratamentul AA se efectuează în condiții de staționar specializat în hematologie.
- Luând în considerație concepția imună de patogenie a AA, ca tratament de elecție se consideră terapia imunosupresivă și / sau SE.
- În cazul accesibilității medicației imunosupresive **la prima etapă** de tratament cu 2 zile până la administrarea GAL se indică Fluconazolum 200 – 400 mg/zi + Ciprofloxacinum 500 – 1000 mg/zi sau Fluconazolum 200 – 400 mg/zi + Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum 960 mg x 2 ori/zi pe o perioadă de 3 săptămâni; Prednisolonum 30 mg/zi. Tratamentul este aplicat în condițiile salonului aseptice. Zilnic în decurs de 5 zile se administrează GAL în doză de 20 mg/kg/zi sub formă de infuzie intravenoasă de 12 ore, Prednisolonum 60 mg, medicamentele antihistaminice (Chloropyraminum, Loratadinum, etc.) de 2 ori/zi, concentrat trombocitar (în prezența sindromului hemoragic sau trombocitopeniei <math>20 \times 10^9/l</math>), concentrat eritrocitar (Hb <math>< 80 \text{ g/l}</math>). În cazurile de febră nemotivată sau complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia intravenoasă cu spectrul larg de acțiune (vezi mai jos). În zilele 15-30-a a curei se recurge la suspendarea treptată a Prednisolonumului (în absența sau lichidarea bolii serice).
- **La a 2-a etapă** de tratament peste 2 săptămâni după cură cu GAL sau SE (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la GAL) se administrează CyA (este posibilă combinarea cu GAL) în doză inițială 10 mg/kg/zi. Ulterior doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 ore constituie 4-5 mg/kg. Durata curei trebuie să fie nu mai puțin de 12 luni.
- **La a 3-a etapă** de tratament în cazurile de ineficacitate sau răspuns clinico-hematologic parțial peste 3 – 6 luni de medicație imunosupresivă se aplică cure repetate cu GAL sau se face SE.
- **Alotransplantul de celule stem hematopoietice** se efectuează în forma severă sau foarte severă a AA la pacienții în vârstă de până la 40 ani, în cazurile de ineficacitate a tratamentului cu GAL și CyA la pacienții cu vârstă între 41 – 60 ani, în prezența donatorului histocompatibil.
- În lipsa răspunsului clinico-hematologic la medicație imunosupresivă de prima linie și SE la pacienții cu forme grave ale AA în calitate de medicație de rezervă poate fi utilizată Ciclofosfamida în doză 45 mg/kg/zi în cură de 4 zile.
- **Tratamentul hemotransfuzional de suport** are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. Transfuziile de concentrat de eritrocite sunt indispensabile la scăderea nivelului de Hb sub 8,0 g/dL cu decompensare somatică. Transfuziile

profilactice de concentrat trombocitar sunt indicate în perioada medicației imunosupresive la trombocitopenie  $< 10 \times 10^9/L$  (sau  $< 20 \times 10^9/L$  în prezența febrei), chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident.

La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr. 5. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 6), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

- **Tratamentul hemostatic:**

- ✓ Preparate angioprotectoare (*până la stoparea sindromului hemoragic*): Etamsylatum 2 tab x 3 ori/zi, Acidum ascorbicum + Rutosidum 2 tab x 3 ori/zi, sol. Etamsylatum 12,5% – 2-4 ml x 2-3 ori/zi fiecare 8-12 ore, sol. Acidum ascorbicum 10% – 5-10 ml i.v. fiecare 12 ore.
  - ✓ Preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum 4% 100 ml intern sau i.v., Acidum tranexamicum 500 mg – 1 comprimat 3-4 ori/zi.
  - ✓ Tratament local – aplicații locale sau administrări perorale de Thrombinum (125 – 250 UI) + Acidum aminocaproicum 4% (100 ml) + Epinephrinum 0,1% (1 ml).
  - ✓ Glucocorticoizi: Prednisolonum 30 – 60 mg/zi *per os*, sau Dexamethasonum 4-8 mg i.v. fiecare 8-12 ore.
- **Tratamentul antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ):**
- ✓ Neutropenia febrilă este indicație pentru antibioticoterapie combinată imediată indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergistă de start cuprinde aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum) și peniciline semisintetice (Ampicillinum, Amoxicillinum) în doze terapeutice standarde. Pot fi indicate următoarele preparate: Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum 960 mg x 2 ori/zi, *per os*, Amoxicillinum 1,0 x 3 ori/zi, *per os*, Ciprofloxacinum 500 mg x 2 ori/zi, *per os*, Levofloxacinum 500 mg x 2 ori/zi, *per os*. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspecte de sensibilitate/rezistență microbiologică ale fiecărui staționar. În cazurile de dezvoltare a infecțiilor severe (inclusiv starea de sepsis) se administrează cefalosporinele de generația a 3 – 4-a, imipenemii în doze terapeutice standarde (vezi mai jos). Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, gradului leucopeniei, răspuns la tratament etc.
  - ✓ La pacienții cu AA severă infiltratele pulmonare și sinusitele trebuie să fie considerate ca suspecte la infecție fungică. Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a Amfotericinei, dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amfotericina parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazolum, Itraconazolum sau Caspofungin în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se poate utiliza: Nystatinum 500000 UI x 4 ori/zi *per os*.
- Cure scurte de G-CSF în doză de 5  $\mu/kg/zi$  pot fi recomandate în infecții sistemice severe fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase.
  - Cure de Eltrombopag se aplică în asociere cu GAL și CyA în cazurile de ineficacitate cu sindromul hemoragic persistent.
  - Anabolizante steroidiene (Nandrolonum 25 – 50 mg odată în 1 – 2 săptămâni i.m.) și glucocorticosteroizi (Prednisolonum 30 – 60 mg/zi sau Methylprednisolonum 20 – 50 mg/kg/zi) nu se consideră ca opțiuni curative sinestătătoare și se indică în combinație cu GAL pentru a favoriza răspuns și toleranță la medicație imunosupresivă.
  - La pacienții cu transfuzii eritrocitare multiple și hemosideroză secundară se administrează terapia chelantă cu Desferrioxamine sau Deferasirox.

### C.2.6.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția și prognosticul AA corelează cu mecanismul etiopatogenetic, gradul de severitate a bolii și opțiunea curativă selectată. AA posthepatitice adesea evoluează nefavorabil. Pe fond de medicație cu GAL

supraviețuirea peste 5 ani constituie 60% în forme grav medii și 44% în cele severe [1,2,5,8,9,16]. Eficacitatea terapiei cu CyA, urmate după răspunsul insuficient la GAL sau SE, atinge 94% în AA de grad ușor și 64% în AA severă. Acest indice după efectuarea din start a SE se cifrează respectiv la 79% și 37%, cu supraviețuirea peste 5 ani de 94% în forme ușoare. Răspunsul clinico-hematologic înalt poate fi obținut după transplantarea MO alogene, supraviețuirea peste 5 ani fiind 72% [2,3,5,15,16]. Eficacitatea transplantului medular s-a dovedit superioară la persoane în vîrstă pînă la 25 ani (75 – 85%), decît peste 25 ani (58 – 72%).

### **C.2.6.8. Supravegherea pacienților**

#### **Caseta 17. Supravegherea pacienților cu AA**

- După finisarea medicației cu GAL pacienții se vor afla în staționarul hematologic pentru monitorizarea dezvoltării posibile a bolii serice.
- Pacienții cu AA necesită supraveghere sistematică a hematologului din centrele consultativ-diagnostice, precum și a medicului de familie pentru depistarea precoce a unei recidive eventuale sau a dereglărilor clonale tardive (hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sindromul mielodisplastic, leucemia mieloblastică acută).
- La obținerea remisiunii după terapie imunosupresivă sau SE AGS se va efectua fiecare lună în primul an și odată în 3 luni în următoarele 2 ani.
- Peste 3 – 4 luni după medicație cu GAL și/sau CyA și peste 6 luni după constatarea remisiunii pacienții trebuie să fie supuși examenului morfologic și citogenetic al MO, precum și a screeningului la hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

### **C.2.7. Stările de urgență**

#### **Caseta 18. Stările de urgență în AA**

- Coma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar.
- Precoma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar.
- Sindromul hemoragic pronunțat (epistaxis persistent, meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, eminență de hemoragie cerebrală, etc.). În plan de tratament se vor administra zilnic transfuzie de concentrat trombocitar din calcul o doză/10 kg corp, de plasmă proaspăt congelată în jet, medicamentele angioprotectoare (Etamsylatum 4 ml i.v. fiecare 8 – 12 ore), glucocorticoizi (Dexamethasonum 8 mg i.v. fiecare 8 – 12 ore).
- Șocul toxico-septic. În plan de tratament se va administra zilnic antibioticoterapia combinată, reieșind din datele investigațiilor bacteriologice. Cele mai eficiente sunt combinațiile cefalosporinelor de generația 3-a sau 4-a (Ceftriaxonum – 2–3 g/zi i.v.; Cefoperazonum – 2–4 g/zi, etc.) cu aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum), glicopeptide (Vancomycinum – 2 g/zi), peniciline semisintetice (Ampicillinum – 8 – 10 g/zi) sau β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum – 2 g/zi), precum și cu carbapeneme (Imipenemum 2 g/zi, Meropenemum 2 – 4 g/zi). În paralel sunt indispensabile transfuziile de plasmă proaspăt congelată, de preparate cu acțiune hemodinamică, medicația parenterală cu remediile antifungice, antifermente.

### **C.2.8. Complicațiile**

#### **Caseta 19. Complicațiile AA**

- Complicațiile infecțioase (pneumonie acută, otită acută, paraproctită acută, abcese, sepsis, etc.).
- Complicațiile hemoragice (meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, hemoragie cerebrală, etc.).
- Boala serică (în cazurile de tratament cu GAL).
- Hemosideroza secundară (în cazurile de transfuzii eritrocitare multiple).

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie</li> <li>• asistenta medicului de familie</li> <li>• medic de laborator și laborant cu studii medii</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea AGS</li> <li>• laborator biochimic standard</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nistatinum</li> <li>✓ Fluconazolium</li> </ul> </li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic internist</li> <li>• medic otorinolaringolog</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medic ginecolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui</li> <li>• sală pentru investigații radiologice</li> <li>• aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea AGS</li> <li>• laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> </ul> </li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Levofloxacinum</li> <li>✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum)</li> <li>• Preparate antifungice</li> <li>✓ Fluconazolum</li> <li>✓ Nystatinum</li> <li>• Glucocorticoizi</li> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> </ul>
<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, regionale</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic internist</li> <li>• medic chirurg</li> <li>• medic otorinolaringolog</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medic ginecolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui</li> <li>• sală pentru investigații radiologice</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea AGS, coagulogramei</li> <li>• laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici, fierului seric</li> <li>• laborator bacteriologic</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare</li> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> <li>• Preparate antifibrinolitice</li> <li>✓ Acidum aminocaproicum</li> <li>✓ Acidum tranexamicum</li> <li>• Preparate antibacteriene</li> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Levofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine de generația a 3 – 4-a (Ceftriaxonum, Cefoperazonum)</li> <li>✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum)</li> <li>✓ β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum)</li> <li>✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum)</li> <li>✓ β-lactamine combinate (Vancomycinum)</li> <li>• Preparate antifungice</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Itraconazolomum</li> <li>✓ Fluconazolom</li> <li>✓ Nystatinum</li> <li>• Glucocorticoizi</li> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> <li>• Componente sanguine</li> <li>✓ Concentrat trombocitar (în sindrom hemoragic)</li> <li>✓ Plasmă proaspăt congelată (în sindrom hemoragic)</li> <li>✓ Concentrat eritrocitar deleucocitat sau deplasmatizat (în cazurile de anemizare marcantă cu decompensare somatică)</li> </ul>
<p><b>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medici hematologi</li> <li>• medici de laborator specialiști în hematologie</li> <li>• medici de laborator specialiști în biochimie</li> <li>• medici de laborator specialiști în microbiologie</li> <li>• medic chirurg</li> <li>• medic otorinolaringolog</li> <li>• medici imagiști</li> <li>• medici endoscopiști</li> <li>• medici ginecologi</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul hematologi</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> <li>• medici specialiști în diagnostic funcțional</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acul pentru puncția MO</li> <li>• acul pentru trepanobiopsia MO</li> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui</li> <li>• sală cu aparataj pentru investigații radiologice</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop)</li> <li>• laborator hematologic</li> <li>• coagulometru</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicația imunosupresivă</li> <li>✓ GAL</li> <li>✓ CyA</li> <li>✓ Cyclophosphamidum</li> <li>• Preparate hemostatice</li> <li>✓ Thrombinum</li> <li>• Preparate angioprotectoare</li> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul>

- ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum
- Preparate antifibrinolitice
  - ✓ Acidum aminocaproicum
  - ✓ Acidum tranexamicum
- Preparate antibacteriene
  - ✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum
  - ✓ Amoxicillinum
  - ✓ Ciprofloxacinum
  - ✓ Levofloxacinum
  - ✓ Cefalosporine de generația a 3 – 4-a (Ceftriaxonum, Cefoperazonum)
  - ✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum)
  - ✓  $\beta$ -lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum)
  - ✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum)
  - ✓ Glicopeptide (Vancomycinum)
  - ✓ Carbapeneme (Imipenemum, Meropenemum)
- Preparate antifungice
  - ✓ Fluconazolum
  - ✓ Itraconazolum
  - ✓ Amfotericina lipozomală
  - ✓ Nystatinum
- Glucocorticoizi
  - ✓ Dexamethasonum
  - ✓ Prednisolonum
  - ✓ Methylprednisolonum
- Anabolizante steroidiene
  - ✓ Nandrolonum
- Medicamentele chelante
  - ✓ Desferrioxamina
- Componente sanguine
  - ✓ Concentrat eritrocitar deleucocitat sau deplasmătizat (în cazurile de anemizare marcantă cu decompensare somatică)
  - ✓ Plasmă proaspăt congelată (în sindrom hemoragic)
  - ✓ Concentrat trombocitar (în sindrom hemoragic, profilaxia sindromului hemoragic la medicație cu GAL pe fond de trombocitopenie severă)
- Factorii de stimulare a hematopoiezei
  - ✓ G-CSF (în infecții sistemice severe fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase)
  - ✓ Eltrombopag (în cazurile de ineficacitate cu sindromul hemoragic persistent)

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea AA care beneficiază de tratamentul profilactic cu medicația dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă	1.1. Ponderea persoanelor/pacienților cu factori de risc pentru dezvoltarea AA cărora li sa administrat tratamentul profilactic cu medicația dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă pe parcursul unui an (în %)	Numărul persoanelor/pacienților cu factori de risc pentru dezvoltarea AA cărora li sa administrat tratamentul profilactic cu medicația dezintoxicantă, antivirală, antioxidantă pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de persoane/pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea AA care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A descrește rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea AA care sunt supuși supuși acțiunii agenților chimici, farmacologici, iradierii ionizante în doze inacceptabile	2.1. Ponderea persoanelor, pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea AA cărora li s-a limitat/suspendat agentul chimic, farmacologic hazardos pentru sistemul hematopoietic pe parcursul unui an (în %)	Numărul persoanelor, pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea AA cărora li s-a limitat /suspendat agentul chimic, farmacologic hazardos pentru sistemul hematopoietic pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de persoane/pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea AA care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A ameliora diagnosticarea AA	3.1. Ponderea pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea AA cărora li s-a efectuat screeningul pentru AA pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu AA cărora li s-a efectuat screeningul pentru AA pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane/pacienți din grupuri de risc pentru dezvoltarea AA care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A perfecționa tratamentul AA	4.1. Ponderea pacienților cu AA, la care s-a efectuat medicația imunosupresivă și/sau SE cu normalizarea AGS și creșterea celularității medulare în decurs de 4 – 6 luni, pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu AA, la care s-a efectuat medicația imunosupresivă și/sau SE cu normalizarea AGS și creșterea celularității medulare în decurs de 4 – 6 luni, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AA supuși tratamentului de către hematolog pe parcursul ultimului an
5.	A reduce/combate recidivele AA prin efectuarea medicației imunosupresive de întreținere/intensificate, SE	5.1. Ponderea pacienților cu AA, la care s-a menținut răspuns clinico-hematologic complet pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu AA, la care s- a menținut răspuns clinico-hematologic complet pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AA care se află la evidența medicului de familie și medicului hematolog
		Ponderea pacienților cu recidiva AA, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic complet pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu recidiva AA, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic complet pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AA care se află la evidența medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
6.	A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu AA	6.1. Ponderea pacienților cu AA, la care s-a abrogat gradul de dizabilitate, pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu AA, la care s-a abrogat gradul de dizabilitate, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu AA care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		6.2. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a redus gradul de dizabilitate, pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a redus gradul de dizabilitate, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an

## ANEXE

### *Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu anemia aplastică*

#### **Anemia aplastică la adult**

#### **Cuprins**

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Anemia aplastică – generalități

Diagnosticul anemiei aplastice

Tratamentul anemiei aplastice

#### **Întroducere**

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu anemie aplastică în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu anemie aplastică, dar ghidul poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:**

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are anemie aplastică
- ✓ modul în care factorii de risc și gradul de afectare a hematopoezei pot influența evoluția anemiei aplastice
- ✓ opțiunile curative în tratamentul anemiei aplastice
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu anemie aplastică

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat 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 Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este anemia aplastică și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

#### **Anemia aplastică**

*Anemia aplastică* constituie o afecțiune din grupul de anemii prin dereglarea de formare a eritrocitelor în care are loc depresia tuturor seriilor celulare hematopoietice în măduva osoasă, ce se reflectă în sângele periferic prin pancitopenie. Deși la pacienții cu anemia aplastică suferă toate țesuturile hematopoezei cu dezvoltarea leucopeniei și trombocitopeniei, termenul de anemia aplastică este aplicat, dat fiind faptul că

cele mai pronunțate și precoce sunt simptomele sindromului anemic, care impune pacientul să se adreseze la medic.

*Anemia aplastică* prezintă o maladie relativ rar întâlnită, fiind una din cele mai grave și invalidizante patologii umane. Incidența anemiei aplastice în Europa și America de Nord se cifrează la 2,0 la 1 milion de populație. În Republica Moldova anual se înregistrează 3 – 5 cazuri la 1 milion de locuitori.

*Anemia aplastică* se dezvoltă în toate grupurile de vîrstă, avînd incidența maximă la persoane între 10 – 30 ani și după 60 ani. Diferența semnificativă în morbiditate după sex nu s-a constatat.

### **Cauzele dezvoltării anemiei aplastice pot fi următoarele:**

1. Administrarea chimioteraputelor antitumorale.
2. Administrarea medicamentelor antibacteriene (Chloramfenicol, sulfamide, etc.), antiinflamatoare nesteroidiene (Indometacină, Diclofenac, et.), imunomodulatoare, sedative.
3. Expunere la iradierea ionizantă.
4. Acțiunea agenților chimici toxici (grupul hidrocarburilor, insecticide, etc.).
5. Acțiunea agenților infecțioși (virusii hepatitelor, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, HIV, etc.).
6. Gravitate (aplazie medulară ca formă de gestoza).
7. Crize aplastice în anemiile hemolitice (în special la pacienții cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

Cunoașterea cauzelor dezvoltării anemiei aplastice are o mare importanță practică, deoarece acestea se află la baza planului de investigare a pacientului în scopul depistării cauzei în fiecare caz concret, precum și determină tactica optimă de tratament. Lichidarea factorului etiologic, de rînd cu tratamentul specific poate contribui la vindecarea completă. Totodată pentru evitarea dezvoltării anemiei aplastice în grupurile de risc este necesar de efectuat profilaxia.

### **Manifestările anemiei aplastice**

Anemia aplastică *se manifestă* prin 3 sindroame clinice: anemic, hemoragic și de complicații infecțioase.

1. Sindromul anemic se caracterizează prin astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efort fizic, paliditatea tegumentelor, tahicardie, palpitații.
2. Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, hematurie.
3. Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, abcese, sepsis.

**Diagnosticul** de anemie aplastică se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sîngelui cu trombocite și reticulocite, puncția și trepanobiopsia măduvei osoase. Este necesar de inclus în planul de investigare și cercetările pentru evidențierea cauzei dezvoltării anemiei aplastice.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice metodele de tratament.

### **Tratamentul**

Tratamentul anemiei aplastice se efectuează în condiții de staționar specializat în hematologie. Luînd în considerație concepția imună de patogenie a anemiei aplastice, ca tratament de elecție se consideră splenectomia și / sau terapia imunosupresivă. Tratamentul este aplicat în condițiile salonului aseptice. Zilnic în decurs de 5 zile se administrează \*globulina antilimfocitară în doză de 20 mg/kg/zi sub formă de infuzie intravenoasă de 12 ore, Prednisolonum 60 mg, medicamentele antihistaminice de 2 ori/zi, concentrat trombocitar (în prezența sindromului hemoragic sau trombocitopeniei  $< 20 \times 10^9/L$ ), concentrat eritocitar (Hb  $< 8,0$  g/dL). În zilele 15 – 30-a a curei se recurge la suspendarea treptată a Prednisolonumului (în absența sau lichidarea bolii serice).

La a 2-a etapă de tratament peste 2 săptămîni după cură cu globulina antilimfocitară sau splenectomie (dacă aceasta se efectuează la prima etapă, cu intoleranță la globulina antilimfocitară) se administrează Cyclosporinum A (este posibilă combinarea cu globulina antilimfocitară) în doză inițială 10 mg/kg/zi.

Ulterior doza se rectifică în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Doza medie în 24 ore constituie 4 – 5 mg/kg. Durata curei trebuie să fie nu mai puțin de 12 luni.

În cazurile de febră nemotivată sau complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia intravenoasă. Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a amfotericinei, dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amfotericina parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazolom, Itraconazolom sau Caspofunginum în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. La pacienții cu anemie aplastică severă infiltratele pulmonare și sinusitele trebuie să fie considerate ca suspecte la infecție fungică. Cure scurte de G-CSF în doză de 5 μ/kg/zi pot fi recomandate în infecții sistemice severe fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase.

\*Alotransplant de celule stem hematopoietice se efectuează în forma severă sau foarte severă a anemiei aplastice, preferabil la pacienții în vârstă de până la 40 ani, cu prezența donatorului histocompatibil.

Tratamentul transfuzional de suport are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. Transfuziile de concentrat de eritrocite deplasmatizate și deleucocitate sunt indispensabile în cazurile de scădere a nivelului de Hb sub 80 g/l cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de concentrat trombocitar sunt indicate în perioada medicației imunosupresive la trombocitopenie < 10 x 10<sup>9</sup>/l (sau < 20 x 10<sup>9</sup>/l în prezența febrei), chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident.

Anabolizante steroidiene (Nandrolonom 25 – 50 mg odată în săptămână intramuscular) și glucocorticoizi (Prednisolonum 30 – 60 mg/zi sau Methylprednisolonum 20 – 50 mg/kg/zi) nu se consideră ca opțiuni curative sinestătătoare și se indică în combinație cu globulina antilinfocitară pentru a favoriza răspuns și toleranță la medicație imunosupresivă.

La pacienții cu transfuzii eritrocitare multiple și hemosideroză secundară se administrează terapia chelantă cu Desferrioxamină.

**Efecte adverse** pot fi boala serică, hemosideroza secundară.

\***Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova. Evaluarea pacientului adult pentru transplant medular alogen sau de celule stem hematopoietice (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazurile de AA severă sau foarte severă, cu recidiva sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv (cu sau fără splenectomie) și în absența contraindicațiilor. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii tineri (≤ 55 ani), care au un donator rudă gradul I sau donator neînrudit compatibil după sistemul HLA.

Produsele medicamentoase însemnate cu (\*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament de prima sau a doua linie în anemia aplastică *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

## **Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu AA**

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul medicului de familie și medicilor interniști a screeningului cu analiza generală desfășurată a sângelui cu trombocite și reticulocite pentru depistarea precoce și a profilaxiei AA în grupurile de risc.
2. Considerăm necesară aprovizionarea pacienților cu AA cu medicația imunosupresivă (GAL, CyA), componente sanguine (concentrat eritrocitar deplasmatizat și deleucocitat, concentrat trombocitar, plasma proaspăt congelată).
3. Considerăm necesară asigurarea bolnavilor de AA severă și foarte severă cu opțiunea de alotransplant de celule stem hematopoietice, fiind metoda curativă de elecție pentru categoria de vârstă sub 40 ani în cazurile cu recidiva sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv (cu sau fără splenectomie) și în absența contraindicațiilor.

**Anexa 3. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII  
PENTRU ANEMIA APLASTICĂ LA ADULT**

<b>FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN-37 ANEMIA APLASTICĂ LA ADULT</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact, e-mail
<b>INTERNAREA</b>		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 5; adresare directă = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9
9	Numarul internărilor	primară = 1; secundară = 2; mai mult de două ori = 3;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA:); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; terapie intensivă = 2; alte secții = 3; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
14	Gradul/forma de gravitate a AA la pacient/a la internare	forma ușoară = 1; de gravitate medie = 2; severă = 3; foarte severă = 4; necunoscut = 9
15	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea cauzei AA	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
19	Investigații indicate de către alți specialist	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; spitalul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9
21	Efectuarea profilaxiei primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardivă = 2; necunoscut = 9
23	Face parte pacient/a din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
24	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9



25	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
	<b>TRATAMENTUL</b>	
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; terapie imunosupresivă = 2; corticosteroidoterapie = 3 splenectomie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9
28	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
31	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; remisiune parțială = 2; ameliorare clinico-hematologică = 3; recidivă = 4; progresare = 5; complicații = 5; necunoscut = 9
32	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
33	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
34	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; hematologul municipal = 3; Institutul Oncologic = 4; centrele consultativ-diagnostice = 5; necunoscut = 9
35	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

#### **Anexa 4. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN-37 „Anemia aplastică la adult”**

##### **Puterea aplicativă a gradelor de recomandare**

<b>Puterea aplicată</b>	<b>Cerințe</b>
Standard (obligatoriu)	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare (recomandabil)	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni (opțional)	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

##### **Puterea științifică a gradelor de recomandare**

<b>Gradul</b>	<b>Cerințe</b>	<b>Corespundere</b>
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau Ib  Michael A. Pulsipher, Neal S. Young, Jakub Tolar et al. Optimization of

		Therapy for Severe Aplastic Anemia Based on Clinical, Biologic, and Treatment Response Parameters: Conclusions of an International Working Group on Severe Aplastic Anemia Convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010. Biol Blood Marrow Transplant, 2011; 17: 291-299.
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non- randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III Maurizio Miano, Carlo Dufour. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. Int J Hematol, 2015; 101:527-535.

### Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

### Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
<b>1. Componente sanguine eritrocitare</b>		
<b>1.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
<b>1.2 Proprietăți specifice:</b>		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50-0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul

		în leucocite este inferior valorii de $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $250 \pm 50$ gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5-0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $300 \pm 50$ gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $250 \pm 50$ gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $300 \pm 50$ gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmalizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $200 \pm 50$ gr.

## 2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)

**2.1 Informații generale** - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.

### 2.2 Proprietăți specifice:

2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de $50 \pm 5$ gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^9$ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $200 \pm 50$ gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $200 \pm 50$ gr.

## 3. Componente sanguine plasmatic

**3.1 Informații generale** - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin

după sistemul ABO, calificativul anticorpi antierytrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea ”validat”.		
<b>3.2 Proprietăți specifice:</b>		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300±50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de 10-20±5gr.

## Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sanguine

### A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
<i>AB0/Rh/Kell</i> <i>pacient</i>								
0 Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	ARh poz Kell neg	ARh neg Kell neg	0Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0Rh poz Kell neg	0Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
AB Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/pozitiv	AB Rh neg Kell neg	ARh neg Kell neg	BRh neg Kell neg	0Rh neg Kell neg	AB Rhpoz* Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

\* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

\* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

**B) Componente plasmatiche, inclusiv crioprecipitat**

Informație despre pacient	Componente plasmatiche și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

**C) Componente plachetare (trombocitare)**

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de trombocite standard</i>				
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	ARh pozitiv Kell negativ	ARh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	ARh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	BRh pozitiv Kell negativ	BRh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	BRh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	ABRh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concentratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*</i>				
<i>AB0 pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concentratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>AB0 pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

\*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell

## BIBLIOGRAFIE

1. Bacigalupo A. *Aplastic anemia: Pathogenesis and Treatment*. American Society of Hematology. Hematology, 2007; 23 – 29.
2. Bacigalupo A. *How I treat acquired aplastic anemia*. Blood, 2017; 129 (11): 1428 – 1436.
3. Camitta B.M. *What is the Definition of Cure for Aplastic Anemia?* Acta Haematologica, 2000; 103: 16 – 18.
4. Chaitanya B.P., Mahendra K.T. *Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review*. Expert Review of Hematology, 2017; 10 (5): 433 – 448.
5. Corcimaru I.T. *Anemia aplastică*. In: Hematologie. Chişinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 92 – 99.
6. Corcimaru I.T., Musteață L.Z., Robu M.V. *Diagnosticul diferențial și tratamentul anemiilor (Recomandări metodice)*. Chişinău, 1997.
7. Ferry F. *Approach to the Patient with Anemia*. In: Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 7th Ed. Philadelphia: Mosby, Inc., 2007: Chapter 7.
8. Guinan E.C. *Diagnosis and Management of Aplastic Anemia*. Hematology, 2011: 76 – 81.
9. Hoffman R., Shannon K., Sauntharajah Y. *Aplastic anemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 30 – 39.
10. *Identification, diagnosis, and management of anemia in adult ambulatory patients treated by primary care physicians: evidence-based and consensus recommendations*. National Anemia Action Council – Private Nonprofit Research Organization, 2006 Feb: 11 pages. NGC: 005320.
11. Killick S.B., Bown N., Cavenagh J. et al. *Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia*. British Journal of Haematology, 2016; 172: 187 – 207.
12. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J. et al. *Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia*. British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology, 2009; 147 (1): 43 – 70.
13. Miano M., Dufour C. *The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review*. Int. J. Hematol., 2015; 101: 527 – 535.
14. Singh P., Sinha A., Kamath A. et al. *Aplastic Anemia: A Quick Review*. Journal of Cancer Prevention & Current Research, 2017; 7 (5): 1 – 6.
15. Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. *Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia*. Blood, 2006; 108 (8): 2509 – 2519.
16. Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Адаптация книги Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. Москва: Практика, 2012: 1056 с.