

ANEMIA APLASTICĂ – ASPECTE TERAPEUTICE ȘI DEONTOLOGICE

Andreea Ligia Dincă¹, Oana Cristina Mărginean¹, Lorena Elena Meliț¹,
Raluca Damian², Mihaela Chinceșan¹

¹Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica de Neonatologie I, Spitalul Județean de Urgență, Târgu-Mureș

REZUMAT

Anemia aplastică este o patologie hematologică severă, potențial fatală, caracterizată prin citopenie periferică și măduvă osoasă hipocelulară, cu o prevalență de 2-6 cazuri la 1 milion locuitori. Prezentarea actuală ilustrează cazul unui copil de 9 ani, fără antecedente personale patologice cunoscute, și cu debut brusc, aparent în plină stare de sănătate, diagnosticat cu anemie aplastică idiopatică severă și cu evoluție fulminantă. Lipsa de complianță a părinților la actul medical, precum și lipsa unei legislații care să protejeze copilul, au dus la decesul pacientului într-un interval foarte scurt de timp.

Cuvinte cheie: copil, pancitopenie, anemie aplastică

INTRODUCERE

Anemia aplastică este o disfuncție hematologică severă, potențial letală, caracterizată printr-o măduvă osoasă hipo/aplastică și pancitopenie periferică, fiind o boală rară, cu apariție sporadică, necontagioasă, cauzată de distrugerea celulei stem pluripotente în măduvă și poate duce la insuficiență medulară (1).

Anemia aplastică poate fi dobândită sau congenitală. Tipul congenital este rar și de obicei asociat cu anemie Fanconi sau diskeratoză congenitală. Forma dobândită (peste 80% din cazuri) poate fi cauzată de mai mulți potențiali triggeri: boli autoimune, expunere la factori externi/de mediu; administrarea de preparate farmaceutice (Cloramfenicol!), infecții virale (parvovirusuri), mycobacterii; carențe severe (vit. B, folați), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, transplant hepatic ortotopic – pentru hepatitele fulminante (3), sarcina; sau, >50% din cazuri, idiopatică (2,3,4). Cea mai des acceptată ipoteză este totuși cea autoimună; boala pare a fi secundară distrucției imunologice a celulei hematopoietice (5-7).

Simptomatologia bolii se referă la efectele insuficienței medulare: anemie marcată, sângerări, infecții. Există semne care pot sugera un sindrom de insuficiență medulară moștenită precum: pigmentare tegumentară anormală, statură mică, disfuncții organice, microcefalie, hipogonadism, anomalii scheletale (8,9).

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza examinărilor paraclinice hematologice. Mai multe hemo-leucograme care pun în evidență pancitopenie sugerează diagnosticul, însă doar biopsia medulară pune diagnosticul de certitudine. Anemia aplastică severă este o urgență hematologică, măsurile terapeutice trebuie instituite cât mai prompt. Complianța pacientului la terapie este foarte importantă pentru prognosticul imediat și pe termen lung. Alternativele de tratament pot fi strict farmacologice, cu agenți imunosupresori, antiglobulina antitimocitară, factori de stimulare hematopoietică, antimetaboliți, agenți chelatori; sau non-farmacologice: măsuri de terapie intensivă, transfuzii de preparate sanguine, transplantul de măduvă osoasă. În situații foarte grave, recomandarea este transplantul de măduvă de urgență; acesta este de cele mai multe ori curativ,

Adresa de corespondență:

Oana Cristina Mărginean, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș, România

E-mail: marginean.oana@gmail.com

însă este condiționat de oportunitatea găsirii unui donator compatibil (ideal un frate sau o soră). Rata de supraviețuire este de 68% la 10 ani la pacienții care au primit doar imunosupresoare, față de 73% la pacienții la care s-a efectuat transplant de celule stem. În cazul terapiei imunosupresoare s-a observat totuși o rată de recidivă mai mare, precum și apariția pe termen lung a altor patologii clonale. (10,11)

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 9 ani care a fost transferat de la nivel teritorial în Clinica Pediatrie I Târgu-Mureș, Compartimentul Hemato-Oncologie, acuzând o stare generală alterată, paloare mucotegumentară, somnolență marcată și sângerări spontane la nivelul cavității bucale. Mama a relatat debutul bolii actuale cu aproximativ 4 zile anterior prezentării, afirmativ în urma unui traumatism prin cădere. Antecedentele heredo-colaterale și personale patologice ale copilului au fost ne semnificative.

La internare, a prezentat stare generală influențată, afebrilitate, constituție hipostenică, Greutate: 23 kg-P₁₀; Înălțime: 130 cm-P₅₀, facies suferind, paloare mucotegumentară marcată, peteșii și echimoze pe trunchi și membre, torace astenic, tahicardie (AV: 130 bpm), sângerări gingivale spontane, hematoame gingivale, ficat la 2 cm sub rebordul costal drept, hematoma scrotal, fără semne de iritație meningeală. Hemoleucograma a evidențiat o pancitopenie severă cu Hematii: 0,81 mil/uL, Hemoglobină: 2,4 g/dL, Hematocrit: 6,7%, Volum eritrocitar mediu: 82,7fL; Leucocite: 1.300/uL, Neutrofile: 500/uL, Limfocite: 700/uL, Trombocite: < 1.000/uL; Reticulocite: 0,2%; Frotiu periferic cu hipocelularitate; VSH: 43 mm/h, Feritina: 681,9 ng/mL, Fosfataza alcalină: 88 U/L; restul analizelor au fost în parametri normali. Medulograma: Mielocit: 1%, Metamielocit: 1%, Nesegmentate: 2%, Segmentate: 6%, Eozinofile: 2%, Bazofile: 1%, Limfocite mici: 79%, Monocite: 1%. Eritroblaști policromatofili: 3%, Eritroblaști oxifili: 3%, Plasmocite: 1%, Mastocite: 1/100; preparat cu celularitate foarte scăzută. Hipocelularitate a măduvei osoase (Fig. 1).

Serologia TORCH a fost negativă, cu excepția IgG anti-CMV și IgG anti-HSV care au fost pozitive. Ecografie abdominală a evidențiat hepatomegalie ușoară. Radiografia toracică nu a identificat elemente patologice. Fundul de ochi a evidențiat hemoragii masive retiniene, parapapilare, ambii ochi. Tomografia craniană a fost negativă, iar ecocardiografia a arătat o minimă lamă de lichid în pericard.

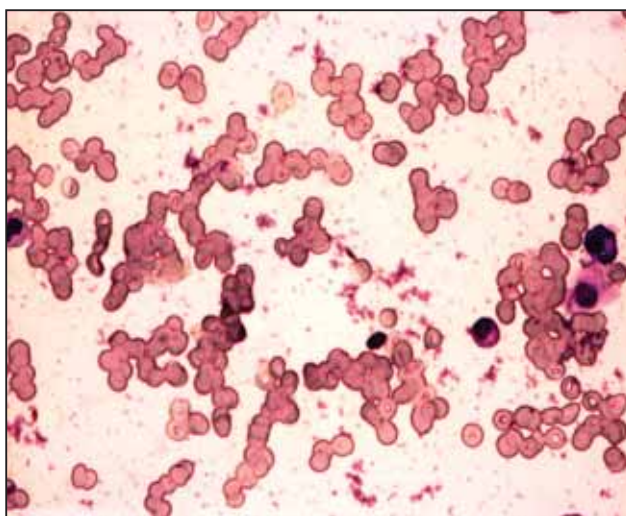


FIGURA 1. Hipocelularitate a măduvei osoase

Pe baza investigațiilor clinice și paraclinice, s-a precizat diagnosticul pozitiv de anemie aplastică idiopatică, formă severă. S-au inițiat măsuri de terapie intensivă imediată, simptomatice și tratament profilactic antibiotic cu cefalosporină din cauza neutropeniei severe și riscului crescut de infecții oportuniste. Părinții au fost informați despre diagnosticul, metodele de tratament și prognosticul bolii. S-a accentuat importanța testelor de histocompatibilitate în vederea unui transplant medular allogenetic de la unul dintre frați și s-a discutat cu un centru de transplant pediatric din țară în vederea preluării cazului. Mama a refuzat completarea investigațiilor și continuarea tratamentului substitutiv în ciuda explicațiilor medicului curant, și a decis externarea copilului pe propria răspundere la 7 zile de la internare. 8 zile mai târziu, a prezentat din nou sângerări la nivelul cavității bucale, melenă și hematurie, motiv pentru care este a fost reinternat de urgență cu anemie severă având Hemoglobină: 7,7 g/dL, Hematocrit: 27,6%, trombocitopenie severă cu trombocite: 10.000/uL, Leucocite: 1.300/uL; examenul de urină cu hematurie microscopică. S-au administrat preparate de sânge și factori de stimulare hematopoietici până la stabilizarea pacientului; s-a discutat din nou cu aparținătorii opțiunile de tratament și investigațiile care se impuneau a fi efectuate, însă refuzul mamei a împiedicat orice intervenție în acest sens; s-a sesizat în mod repetat Direcția de Protecție a copilului. S-a instituit tratament cu Medrol, Ciclosporină și adjuvante, cu răspuns terapeutic foarte lent. În următoarele săptămâni, pacientul a revenit de mai multe ori în stare gravă, însă de cele mai multe ori a fost externat la cererea mamei, fără a se reuși stabilizarea totală a acestuia. La ultima internare a fost externat la cererea mamei cu hemoglobină de

8,3 g/dL, Hematocrit de 23,1%; Număr reticulocite: 0%, Leucocite: 1,17/uL, cu Limfocite: 0,89/uL, Neutrofile: 0, Monocite: 0,02/uL, Bazofile: 0,03/uL, PLT: 50.000/uL. 3 zile mai târziu, pacientul a revenit în serviciul de Urgență în stare generală gravă, somnolent, cu sindrom hemoragipar și a decedat la scurt timp cu stop cardiorespirator, neresponsiv la manevrele de resuscitare. Ultimele investigații paraclinice din ziua decesului au arătat o insuficiență hepato-renală și pancitopenie severă.

DISCUȚII

Anemia aplastică severă este definită ca fiind o pancitopenie severă îndeplinind cel puțin două din următoarele criterii: număr absolut de neutrofile $<500/\text{mm}^3$, număr de trombocite $<20.000/\text{mm}^3$ și număr de reticulocite $<1\%$ în prezența unei celularități reduse în măduvă $<25\%$ (1). Rata de deces la 2 ani pentru pacienții cu forme severe de anemie aplastică tratați doar cu tratament suportiv este de aproximativ 80% (12), cele mai frecvente cauze de deces fiind sepsisul sever bacterian sau infecțiile fungice invazive (13).

În acest caz anemia aplastică a fost etichetată ca fiind idiopatică; investigațiile efectuate nu au putut pune în evidență un factor etiologic. Din cauza lipsei de complianță a părinților nu s-au putut efectua dozarea vitaminei B₁₂ și a folaților, dozarea hemoglobinei fetale, biopsia osteomedulară, un examen genetic cu cariotip, radiografie scheletală. Pe baza absenței anomaliilor tegumentare, scheletale și la nivel unghial la pacientul nostru, precum și a analizelor de laborator, am exclus o formă de anemie aplastică congenitală.

Prima linie de tratament în anemia aplastică este transplantul de măduvă, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 70-80% (14). Tratamentul suportiv și cel imunosupresiv sunt o alternativă de tratament pentru a preveni sângerările și simptomatologia anemiei, dar trebuie pus în balanță raportul dintre riscul de a dezvolta anticorpi anti-HLA sau o hemocromatoză și beneficiul dobândit pe termen scurt. (15,16).

Având în vedere forma severă de anemie aplastică și evoluția fulminantă, pacientul prezentat avea

indicație majoră de transplant medular alogenic, mai ales pentru că avea și doi frați sănătoși; însă refuzul repetat al părinților de a efectua testele de histocompatibilitate, ne-au determinat să administram terapie imunosupresivă care s-a dovedit a fi ineficientă, pacientul decedând la câteva săptămâni de la inițierea acesteia. Lipsa de complianță a familiei ne-a creat mari dificultăți privind conduita terapeutică și justetea administrării tratamentului la domiciliu. În ceea ce privește sesizările repetate făcute către Protecția Copilului, am fi avut nevoie de un sprijin mai consistent cu privire la consilierea părinților asupra necesității de urgență a transplantului. Subliniem aici nevoia impunătoare a existenței unei legislații protective asupra minorilor cu patologii potențial fatale, care să oblige aparținătorii să fie participanți activi la orice tip de tratament care este în beneficiul copilului, cu precădere în cazurile în care se poate face diferența între viață și moarte. Etica și deontologia medicală sunt o parte extrem de importantă în pediatria hemato-oncologică; reprezintă de fapt promotorul acestei lupte cu sistemul – atunci când nu se are în vedere beneficiul copilului, sau uneori, precum în cazul de față, chiar cu aparținătorii, atunci când se încalcă un drept constituțional fundamental al copilului – dreptul la viață, chiar de către cei care ar fi trebuit să îl apere în pofida oricărui impediment.

CONCLUZII

Cazul prezentat se încadrează într-o formă severă de anemie aplastică, având toate criteriile descrise mai sus. Evoluția fulminantă și decesul unui copil de 9 ani, aparent sănătos, în mai puțin de 5 săptămâni de la debut, susțin particularitatea acestui caz. Prognosticul slab a fost influențat decisiv de lipsa de complianță a părinților, deoarece, în ciuda tratamentului imunosupresor și substitutiv administrat, starea copilului s-a agravat progresiv. Este extrem de importantă aderența familiei la actul medical, dar și implicarea mai activă și mai promptă a Organizației de Protecție a Copilului cu privire la astfel de cazuri și probabil introducerea unei legislații protectoare în acest sens.