



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

Trombocitopenia autoimună idiopatică la adult

Protocol clinic național

PCN - 189

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. 63 din 23.01.2020 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Trombocitopenia autoimună idiopatică la adult”**

Elaborat și actualizat de colectivul de autori:

Larisa Musteață	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Robu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinschii	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

PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii.....	4
A.3. Utilizatorii:.....	4
A.4. Scopurile protocolului:.....	4
A.5. Data elaborării protocolului	3
A.6. Data actualizării protocolului	3
A.7. Data următoarei revizuirii.....	3
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:.....	5
A.9. Definițiile folosite în document.....	5
A.10. Informație epidemiologică.....	4
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	6
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată.....	7
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	14
C.1.1. Algoritm diagnostic în trombocitopenie autoimună idiopatică.....	14
C.1.2. Algoritm de tratament al trombocitopeniei autoimune idiopatice.....	15
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	16
C.2.1. Clasificarea.....	16
C.2.2. Factorii de risc.....	16
C.2.3. Profilaxia.....	16
C.2.3.1. Profilaxia primară.....	16
C.2.3.2. Profilaxia secundară.....	16
C.2.4. Screening-ul.....	16
C.2.5. Conduita pacientului cu TAI.....	16
C.2.5.1. Anamneza.....	16
C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective).....	17
C.2.5.3. Investigațiile paraclinice.....	17
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial.....	18
C.2.5.5. Criteriile de spitalizare.....	19
C.2.5.6. Tratamentul.....	19
C.2.5.7. Evoluția și prognosticul.....	24
C.2.5.8. Supravegherea pacienților.....	24
C.2.6. Stările de urgență.....	24
C.2.7. Complicațiile.....	24
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	25
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	25
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	25
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, regionale.....	26
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată.....	26
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	28
ANEXE	29
Anexa 1. Ghidul pacientului cu trombocitopenie autoimună idiopatică.....	29
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu trombocitopenie autoimună idiopatică.....	29
Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii.....	29
Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare.....	33
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora.....	33
Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine.....	36
BIBLIOGRAFIE	38

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

TAI	Trombocitopenie autoimună idiopatică
MO	Măduva osoasă
ALT	Alaninaminotransferază
AST	Aspartataminotransferază

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat și actualizat în anul 2019 de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS), constituit din specialiști 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 trombocitopenia autoimună idiopatică 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: Trombocitopenia autoimună idiopatică

Exemple de diagnostic clinic:

1. Trombocitopenia autoimună idiopatică acută
2. Trombocitopenia autoimună idiopatică cronică

A.2. Codul bolii (CIM 10): D 69.3

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, oncologi);
- instituțiile/secțiile consultative (hematologi, oncologi);
- instituțiile specializate, asistența medicală spitalicească;

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

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea pacienților cu TAI.
2. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TAI.
3. A reduce rata de complicații ale TAI.
4. A obține remisiune completă continuă neîntreținută.

A.5. Data elaborării protocolului: 2012



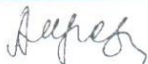
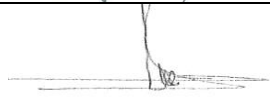
A.6. Data actualizării protocolului: 2020

A.7. Data următoarei revizuirii: 2025

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Larisa 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”
Vasile Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu”

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 Experti al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.9. Definițiile folosite în document

Trombocitopenia autoimună idiopatică: este o boală a adultului tânăr sau de vârstă medie, cu incidență crescută la femei, cu debutul insidios, evoluție cronică, autoîntreținută, care se poate complica imprevizibil cu hemoragii severe amenințătoare pentru viață.

Recomandabil: nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.10. Informație epidemiologică

Descrierea inițială a TAI la adult este atribuită lui Werlhof. El a comunicat în anul 1735 cazul unei femei tinere cu sângerări apărute spontan sub formă de peteșii, echimoze și sângerări la nivelul mucoaselor, la care s-a obținut o recuperare clinică completă în contrast cu purpurile obișnuit fatale ale acelor ani produse de boli ca tifosul și ciurma. La adult incidența generală a TAI este de 5,8-6,6 la 100.000 locuitori pe an [1,3,4,9,10,11,13,15]. Din toate cazurile de TAI la adult, 72% sunt reprezentate de persoane de sex feminin în vârstă de peste 10 ani, iar 70% din aceste paciente sunt sub 40 de ani. Raportul bărbați/femei este de 1/3 [9,11,13,16,20].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În TAI cauza nu este identificată, de aceea profilaxia primară nu se efectuează [3,16,18,20].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în TAI nu se efectuează (caseta 3).
1.2. Profilaxia secundară	Infecțiile intercurrente, traumatismul, procedurile medicale invazive, utilizarea alcoolului, medicamentelor care interferează cu funcția trombocitelor pot cauza recidive ale TAI [3,9,11,16,18,20]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evitarea infecțiilor intercurrente, traumatismelor, a alcoolului, a procedurilor medicale, a medicamentelor care interferează cu funcția trombocitelor (caseta 4).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului cu TAI	Anamneza permite suspectarea TAI la persoanele cu prezența semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic fără splenomegalie și hepatomegalie [3,5,9,10,11,13,16,18]. Analiza generală a sângelui permite determinarea trombocitopeniei.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (caseta 10) • Investigațiile paraclinice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite ✓ Investigațiile pentru excluderea caracterului simptomatic al trombocitopeniei autoimune. ✓ Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților suspecți la TAI, precum și pacienților cu dificultăți în diagnostic li se recomandă consultația medicului hematolog. • Consultația altor specialiști în funcție de necesitate. • Evaluarea de necesitate în spitalizare (caseta 14)

3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul TAI se efectuează de către medicul hematolog sau conform recomandărilor medicului hematolog [2,6-15,17].	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul TAI conform recomandărilor medicului hematolog.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite în primii 2-3 ani de remisiune completă, peste fiecare 3 luni, ulterior o dată la 6 luni (<i>caseta 16</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (hematolog – nivel municipal, republican – centrele consultativ-diagnostice)		
Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În TAI cauza nu este identificată, deaceia profilaxia primară nu se efectuează [3,13,16,18,20].	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia primară în TAI nu se efectuează (<i>caseta 3</i>).
1.2. Profilaxia secundară	Infecții intercurrente, traumatismul, procedurile medicale invazive, utilizarea alcoolului, medicamentelor care interferă cu funcția trombocitelor pot cauza recidive ale TAI [3,17,19,21]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evitarea infecțiilor intercurrente, traumatismelor, a procedurilor medicale, a alcoolului, medicamentelor care interferă cu funcția trombocitelor (<i>caseta 4</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de TAI	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea TAI la persoanele cu prezența semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic fără splenomegalie și hepatomegalie [1,3-5,9-13,18]. Analiza generală a sângelui permite determinarea trombocitopeniei. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>casetele 8, 9</i>) Examenul fizic (<i>caseta 10</i>) Investigațiile paraclinice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite ✓ Puncția medulară de către medicul hematolog ✓ Investigațiile pentru excluderea caracterului simptomatic al trombocitopeniei autoimune. Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Investigațiile suplimentare speciale (indicate de medicul hematolog)

		(caseta 11)
2.2. Luarea deciziei vizavi de consultația specialistului și/sau spitalizare		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Recomandarea pacienților cu TAI și cu dificultăți în diagnosticare a consultației la medicul hematolog. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști în funcție de necesitate. Evaluarea necesității în spitalizare (caseta 14).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul TAI constă în obținerea unei remisiuni complete continue neîntreținute [2,6-12,17].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul pacienților cu TAI se efectuează în staționar hematologic.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în colaborare cu medicul de familie.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2-3 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, ulterior o dată la 6 luni (caseta 16).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul corect previne complicațiile TAI [1,5,6,9,13,19].	<p>Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general (raional, municipal):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienții cu TAI la recomandarea medicului hematolog. <p>Secții hematologice (nivel republican)</p> <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu TAI. Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului (caseta 14).
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de TAI	<p>Anamneza permite de a suspecta TAI la persoane cu prezența semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial –echimotic fără splenomegalie și hepatomegalie [1,3-5,9,10,13, 16,18].</p> <p>Analiza generală a sângelui permite determinarea trombocitopeniei până la trombocite solitare.</p> <p>Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular observă creșterea</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (casetele 8, 9). Examenul fizic (caseta 10). Investigațiile paraclinice obligatorii (caseta 11). Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13). <p>Recomandabil:</p>

	<p>numărului de megacariocite fără trombocite în jurul lor. La pacienții cu anticopri nu numai antitrombocitari, dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite [4,16,18,19]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indicațiile suplimentare speciale / indicate de medicul hematolog (<i>caseta 11</i>). • Consultația altor specialiști, la necesitate.
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul</p>	<p>Tratamentul constă în obținerea unei remisiuni complete continue neîntreținute.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul de urgență: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Doze foarte mari de Metilprednisolonum – 500 – 1000mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 3 zile. ✓ Immunoglobulina IgG* administrată intravenos, în doza de 1g/kg/zi, timp de 2 zile în calitate de monoterapie sau împreună cu steroizii în doze mari. ✓ Concentrat de plachete 6-8U/zi. ✓ Acidum aminocaproicum – 5g și apoi 1g la 4 ore, administrat intern sau intravenos. ✓ După aplicarea măsurilor menționate mai sus fără eficacitate se efectuează splenectomia de urgență. • Tratamentul pe termen lung: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prednisolonum în doză de 1mg/kg/zi. Dacă sindromul hemoragic se menține, doza de corticosteroizi poate fi majorată de 2-3 ori și după micșorarea sindromului hemoragic se revine la doza inițială. Tratamentul decurge 4-5 săptămâni. ✓ Immunoglobulina* IgG administrată intravenos, în doza de 1g/kg/zi, timp de 2 zile sau în doza 0,4g/kg/zi, timp de 5 zile singură sau împreună cu Prednisolonum peroral în doze standarde. ✓ Tratamentul de linia doua – în cazurile în care nu se obține o remisiune completă se indică splenectomia. ✓ Toți pacienții trebuie imunizați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de operație cu vaccinul pneumococic

		<p>și vaccinul Haemophilus influenzae tip b. Vaccinul pneumococic se va administra repetat la fiecare 5 ani. În cazurile de complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia combinată.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru pacienții în vârstă cu risc crescut pentru splenectomie poate fi utilizată iradierea splinei pe o perioadă scurtă (1-6 săptămâni) cu o doză totală de până la 17Gy. ✓ La pacienții refractari la glucocorticoizi se utilizează Danazol[*], în doza de 200mg de 2-4 ori/zi, în regim de cel puțin odată la 6 luni. ✓ Azatioprinum în doză 2mg/kg/zi (maxim 150mg/zi), timp de 4-6 luni. ✓ Dapsona[*] în doză de 75-100mg/zi/peroral. Este mai puțin eficient în cazurile severe, în special la pacienții care au avut splenectomie. ✓ Immunoglobulinum anti-D[*] eficientă doar pentru pacienții cu Rh(D) pozitiv fără splenectomie. Doza obișnuită este de 12-25 mg/kg/zi, două zile consecutiv în perfuzie /recomandată ca o alternativă pentru IgG intravenos. <p>• Opțiunile de tratament în TAI refractară:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Înlăturarea infecției Helicobacter pylori în unele cazuri normalizează numărul de trombocite. ✓ La pacienții cu trombocitopenie severă cu sângerări se reia tratamentul cu o doză minimă (10mg/zi) de Prednisolon, care poate fi menținută pe termen lung. ✓ Immunoglobulina IgG[*] administrată repetat intravenos este rezervată pentru intervenția în timpul hemoragiei masive. Administrarea repetată IgG constă în introducere inițială intravenos de 400mg/kg/zi în perfuzie lentă (6-8
--	--	--

		<p>ore), 5 zile consecutiv, urmată de un tratament de întreținere cu aceeași doză, săptămânal /1-4 săptămâni/ și ulterior lunar.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vincristinum*câte 1-2mg în perfuzii, odată în săptămână, timp de 4-6 săptămâni sau Vinblastina câte 5-10mg intravenos odată în săptămână, timp de 4-6 săptămâni. ✓ Cyclophosphamidum se poate administra pe cale orală (doza zilnică de 2-4 mg/kg) sau intravenos (300mg/m²-600mg/m²) la interval de 3 săptămâni (6-8g la o cură). ✓ Ciclosporinum în doza de 2,5-5mg/kg/zi (după posibilități). ✓ Micofenolat mofetilum în doza de 1,5-2,0g/zi. ✓ Anticorpi monoclonali anti-CD 20 (Rituximabum) 375mg/m², odată în săptămână, timp de 4 săptămâni. ✓ Doze foarte mari de Metilprednisolonum – 500-1000 mg administrate în perfuzie intravenoasă timp de 3 zile • Modalități de tratament al TAI la femeile gravide: ✓ În primele luni de sarcină se recomandă Prednisolonum în cazurile simptomatice cu trombocitopenie severă (<30,0 x 10³/μL). Se administrează dozele cele mai mici care pot menține numărul de trombocite la niveluri de siguranță pentru hemostază. ✓ În caz de trombocitopenie severă cu sângerări în mucoase și lipsa de răspuns la corticosteroizi se poate administra periodic Immunoglobulina IgG*, intravenos (0,4-1g/kg/zi) în puls. ✓ În situații extreme, când viața mamei este în pericol, se practică splenectomia. Momentul optim pentru intervenția chirurgicală este la începutul celui de-al doilea trimestru. ✓ Medicația imunosupresivă la
--	--	---

		<p>femeile gravide este contraindicată din cauza efectului teratogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ În ultimele 3-4 săptămâni de sarcină, indiferent de numărul de trombocite, se administrează doze mici de Prednisolonum /20-30mg/zi/. La gravidele la care numărul de trombocite $<50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ se introduce IgG intravenos cu 24-48 ore înainte de data planificată pentru naștere. ✓ Tipul de naștere la femeile cu TAI se va alege în funcție de indicațiile medicului obstetrician. Nașterea se va face prin cezariană doar la indicația medicului obstetrician. În acest caz pacienta are nevoie de: <ol style="list-style-type: none"> 1. Metilprednisolonum administrat intravenos dacă numărul de trombocite este între $30,0-50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. 2. Immunoglobulina IgG* și corticosteroizi administrați intravenos dacă numărul de trombocite este $<30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. 3. Immunoglobulina IgG* și Metilprednisolonum administrați intravenos plus concentrat trombocitar dacă numărul de trombocite este $<10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. ✓ Numărul de trombocite peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ permite naștere sigură prin cezariană cu anestezie generală, însă nu anestezie epidurală. ✓ Pacienții care preferă analgezia epidurală trebuie internați în spital mai devreme pentru a face infuzia cu Immunoglobulina IgG intravenos în vederea majorării numărului de trombocite până la un nivel de siguranță de $> 80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Dacă numărul de trombocite este sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ și pacienta necesită nașterea imediată prin cezariană, se administrează Immunoglobulina IgG și Metilprednisolonum,
--	--	---

		<p>transfuzia de concentrat de plachete chiar înainte de operație.</p> <p>Tratamentul hemostatic la pacienții cu TAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Preparate angioprotectoare (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsilat – 2 comprimate x 3 ori/zi; Acidum ascorbicum + Rutosidum – 2 comprimate x 3 ori/zi; sol. Etamsylatum – 12,5% - 2-4ml x 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore; sol Acidum ascorbicum – 10% - 5-10ml, intravenos, în fiecare 12 ore. ✓ Preparate antifibrinolitice: sol. Acidum aminocaproicum 5% - 100ml, peroral sau intravenos. ✓ Tratamentul local – aplicații locale (epistaxis, gingivoragii) sau administrări perorale (hemoragii gastrointestinale) de Trombină* (125-250UI) + sol. Acidum aminocaproicum 5%/100ml + sol. Epinefrinum 0,1%/1ml.
<p>4. Externare, nivelul primar de continuare a tratamentului și de supraveghere</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ diagnosticul exact detaliat; ➤ rezultatele investigațiilor ➤ tratamentul efectuat; ➤ recomandările explicite pentru pacient; ➤ recomandările pentru medicul de familie.

Notă: * Produsele medicamentoase însemnate cu (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament de alternativă în formele recidivante și/sau refractare ale maladei.

C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

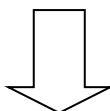
C 1.1. Algoritmul diagnostic în trombocitopenie autoimună idiopatică

I. Suspectarea TAI

Sindromul hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.).

Lipsa semnelor clinice ale splenomegaliei și hepatomegaliei.

Lipsa semnelor clinice ale maladii de bază care s-a complicat cu trombocitopenie autoimună.

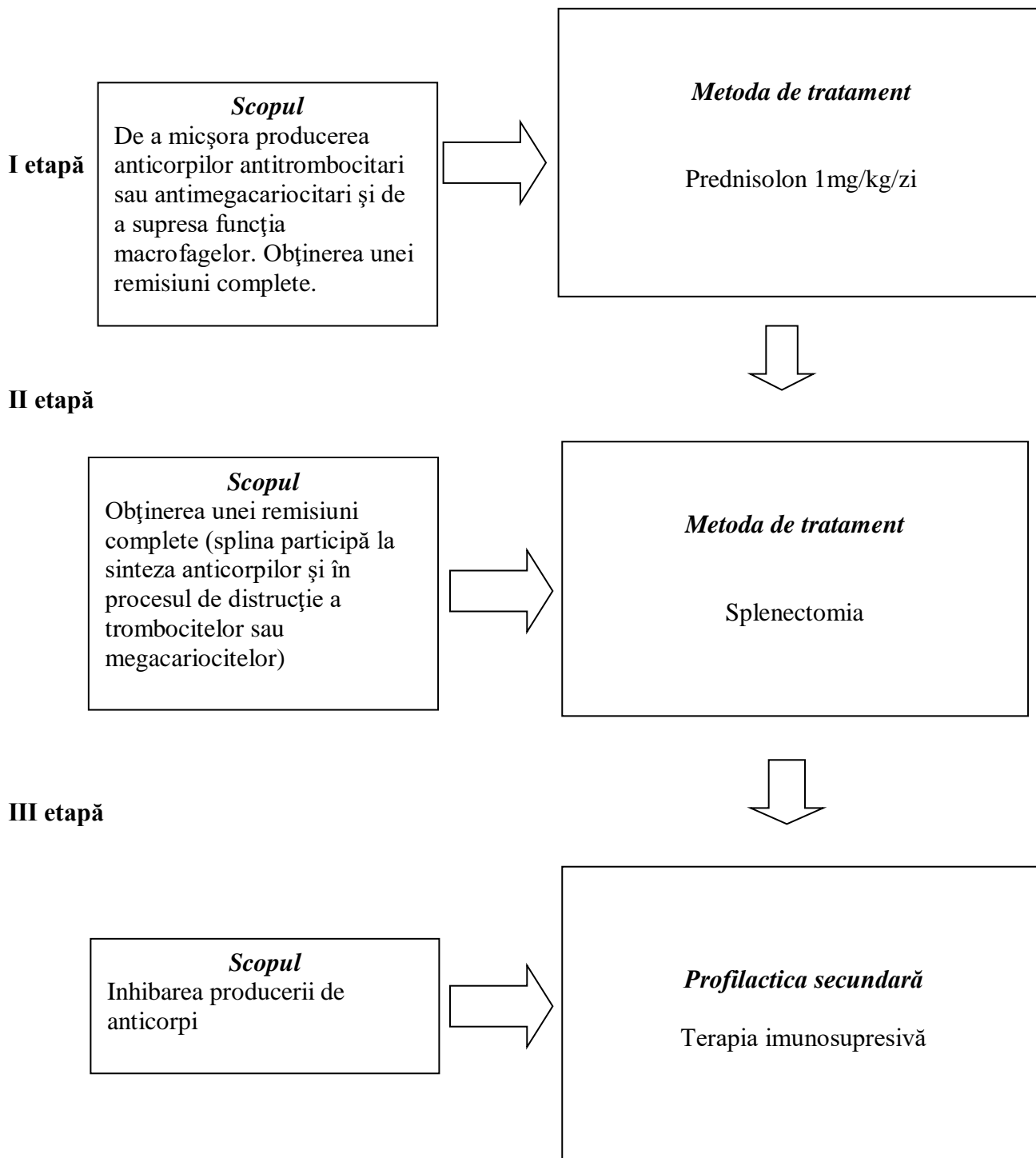


II. Confirmarea TAI

1. Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite (*trombocitopenie*).

2. Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular (*creșterea numărului de megacariocite fără trombocite în jurul lor; la pacienții cu anticorpi nu numai antitrombocitari dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite*).

C 1.2. Algoritm de tratament al trombocitopeniei autoimune idiopatice



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. *Clasificarea TAI*

În funcție de evoluția clinică

- acută (în special la copii)
- cronică

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 2. *Factorii de risc*

- În TAI factorii de risc nu sunt identificați

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. *Profilaxia primară*

- Profilaxia primară la TAI nu există

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 4. *Profilaxia secundară în TAI*

- Evitarea infecțiilor intercurente, traumatismelor, a procedurilor medicale invazive, a alcoolului, a medicamentelor care interferă cu funcția trombocitelor

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. *Grupul de risc în dezvoltarea TAI*

- În TAI grupul de risc nu este identificat

C.2.5. Conduita pacientului cu TAI

Caseta 6. *Obiectivele procedurilor de diagnosticare în TAI*

- Confirmarea sindromului hemoragic
- Evaluarea
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
- Determinarea în aspiratul MO a celularității polimorfe cu insuficiența sau lipsa megacariocitelor și trombocitelor

Caseta 7. *Procedurile de diagnosticare în TAI*

- Anamneșticul
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția MO cu examenul citologic

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 8. *Aspecte ce trebuie examinate la suspecția TAI*

Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.)

Lipsa semnelor clinice ale splenomegaliei și hepatomegaliei

Caseta 9. Recomandări pentru excluderea altor cauze de trombocitopenie

Precizarea lipsei existenței uneia dintre maladiile ce se complică cu trombocitopenie autoimună

Leucemia limfocitară cronică
Limfoamele non-Hodgkin
Microfibroza idiopatică
Lupusul eritematos de sistem
Hepatita cronică
Ciroza hepatică
Tumori maligne etc.

C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în TAI

Semne clinice ale sindromului hemoragic cu caracter de tip peteșial-echimotic
Lipsa semnelor clinice ale splenomegaliei și hepatomegaliei
Lipsa semnelor clinice ale maladiei de bază care s-a complicat cu trombocitopenie autoimună

C.2.5.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 11. Investigațiile în TAI

Investigațiile pentru confirmarea TAI (investigații obligatorii)

Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
Puncția MO cu examenul citologic
Investigațiile pentru determinarea cauzei trombocitopeniei autoimune, care permit de a stabili forma idiopatică sau cea secundară (investigații obligatorii)
Determinarea aminotransferazelor
Determinarea antigenelor hepatitelor virale B, C și D
Examinarea la HIV/SIDA
Determinarea anticorpilor, anti-ADN, latex, Woler Rose, anticorpilor antimitocondriali
Examinarea radiologică sau endoscopică a tractului gastrointestinal, la necesitate
Ultrasonografia organelor cavității abdominale
Consultația ginecologului (pentru femei)

Investigațiile recomandabile:

Analiza biochimică a sângelui: ureea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, ionii Na, K, glucoza în sânge

Analiza generală a urinei

Coagulograma

Ultrasonografia organelor cavității abdominale

Radiografia în ansamblu a toracelui

Apartența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop

Investigațiile suplimentare speciale (pentru medicii hematologi):

Puncția măduvei osoase prin examen citologic

În cazurile cu indicații pentru splenectomie:

Electrocardiografia

Spirografia

Proba Zimnițki

Radiografia în ansamblu a toracelui

Coagulograma

Analiza generală a sângelui depistează trombocitopenia. Numărul de trombocite în majoritatea cazurilor scade până la trombocite solitare.

Anemia se poate dezvolta ca rezultat al hemoragiilor repetate, îndeosebi a metroragiilor. Numărul de leucocite și formula leucocitară nu se schimbă. Timpul de sângerare este prelungit. Retracția cheagului este redusă. Timpul de coagulare și alte probe de laborator ce caracterizează hemostaza secundară sunt normale.

În medulograma numărul de megacariocite este mărit. În jurul megacariocitelor trombocite nu se observă, deoarece ele sunt repede distruse de anticorpi. La pacienții cu anticorpi nu numai împotriva trombocitelor, dar și la nivelul megacariocitelor are loc micșorarea considerabilă a numărului de megacariocite în măduva osoasă. Probele imunologice de depistare a anticorpilor antitrombocitari sunt complicate și inaccesibile în prezent pentru a fi implementate pe larg în instituțiile medicale. Caracterul autoimun al trombocitopeniei se confirmă prin normalizarea numărului de trombocite după tratamentul cu corticosteroizi.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al TAI de alte patologii care pot evolua cu trombocitopenie

Anemia aplastică
Maladia Marchiafava-Micheli
Metastaze canceroase în măduva oaselor
Anemia B₁₂-deficitară
Leucemia acută

Caseta 13. Momente-cheie în diagnosticul diferențial

Anemia aplastică

Manifestările clinice includ cele trei sindroame de bază – anemic, hemoragic și de complicații infecțioase

În analiza generală a sângelui periferic se observă pancitopenia. În formula leucocitară se depistează neutropenia și limfocitoză. Numărul de trombocite poate fi micșorat până la trombocite solitare.

Numărul de reticulocite este redus.

Măduva osoasă obținută prin puncție poate fi moderat celulară sau cu puține celule hematopoietice.

Se depistează neutropenia și limfocitoza.

Trepanobiopsia măduvei osoase denotă reducerea hematopoiezei și predominarea celulelor adipoase, care substituie celule hematopoietice.

Maladia Marchiafava-Micheli

La pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli în tabloul clinic sunt prezente sindromul anemic și hemolitic. Are loc hemoliza intravasculară însoțită de hemoglobinemie și hemoglobinurie. Urina în perioada crizelor hemolitice este de culoare „neagră”.

În analiza sângelui periferic se depistează pancitopenia. Anemia este normo- sau hipocromă, fiind asociată cu reticulocitoză.

În mielogramă se observă hiperplazia rândului eritrocitar fără particularități morfologice.

Conținutul bilirubinei este sporit din conținutul fracției indirecte. Are loc hemoglobinemia, în precipitatul de urină – hemosiderina.

Testul Ham și proba cu zaharoză pozitive.

Anemia B₁₂-deficitară

Anemia B₁₂-deficitară se deosebește de TAI prin lipsa sindromului hemoragic, prin prezența

sindromului neurologic și a hemopoiezei megaloblastice.

Metastaze canceroase în măduva oaselor

La pacienții cu metastaze canceroase în măduva oaselor trombocitopenia nu este unicul semn hematologic.

Pe baza analizei sângelui periferic, punctatului medular și a trepanobiopsiei osului iliacal diagnosticul diferențial nu prezintă dificultăți.

C.2.5.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu TAI

Toți pacienții cu TAI și sindromul hemoragic pronunțat

Pacienții cu TAI care necesită splenectomie

Dificultăți în stabilirea diagnosticului

Pacienții cu TAI refractară

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15. Principiile de tratament TAI

Tratamentul pacienților cu TAI se efectuează de către medici hematologi sau conform recomandărilor lor.

Scopul tratamentului este obținerea unei remisii complete continue neîntreținute. Criteriile de aplicare a răspunsului sunt: 1) răspunsul complet – tratamentul duce la creșterea numărului de trombocite la valori normale ($150,0-400,0 \times 10^3/\mu\text{L}$); 2) răspunsul parțial – tratamentul duce la creșterea numărului de trombocite peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$; 3) fără răspuns – tratamentul nu produce o creștere a numărului de trombocite sau creșterea este sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Răspunsul poate fi constant cu sau fără tratament de întreținere sau poate fi tranzitoriu în pofida tratamentului. Metodele de tratament pot fi divizate în: tratament de urgență și tratament pe termen lung.

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 de urgență. Pacienții cu sângerări mucoase active (epistaxis, sângerări gastrointestinale, genitouretrale), cu suspiciune de sângerare în sistemul nervos central sau cu numărul extrem de scăzut de trombocite ($<5,0-10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$) trebuie spitalizați și tratați de urgență.

Tratamentul de urgență include transfuziile de concentrat de plachete, doze mari de corticosteroizi administrați parenteral și imunoglobulinele, fie separat, fie în combinație cu corticosteroizi.

Doze foarte mari de glucocorticoizi ($500-1000\text{mg}$ de Metilprednisolonum) se administrează în perfuzie intravenoasă (în 30 minute) timp de 3 zile și produc o oprire rapidă a sângerării.

Imunoglobulinele IgG* pentru administrare intravenoasă. Immunoglobulin IgG administrată intravenos singură în doza de 1g/kg/zi , timp de 2 zile, duce la creșterea numărului de trombocite într-un interval de 3 zile.

Transfuziile de concentrat de plachete: $6-8\text{U}$ de concentrat de plachete sau $1\text{U}/10\text{kg}$ masă corporală, se efectuează în situație de hemoragie, care prezintă pericol pentru viață sau trombocitopenie severă $<10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ și pacientul urmează să suporte o intervenție chirurgicală.

Glucocorticoizi în doze mari administrați intravenos și Immunoglobulina IgG* intravenoasă pot fi efectuate împreună pentru a crește numărul de trombocite și a opri hemoragia. Supraviețuirea plachetară este sporită dacă trombocitele sunt supuse transfuziei imediat după infuzia

Imunoglobulinelor IgG.

Acidum aminocaproicum (5 g și apoi 1g la 4 ore, administrat oral sau intravenos) s-a dovedit eficient în tratamentul sângerărilor acute, severe, după răspunsul insuficient la Prednisolonum oral și transfuzii de concentrat de plachete.

Plasmafereza curativă cu schimb de plasma (3 litri/zi, 3-5 zile) poate fi utilizată în cazuri speciale, deși este dificil de realizat tehnic la pacienții cu trombocitopenie severă.

Splenectomia de urgență este indicată după aplicarea măsurilor menționate mai sus și când numărul de trombocite nu crește până la un nivel sigur, adică peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Dacă se suspectează o sângerare în sistemul nervos central trebuie efectuată o tomografie computerizată pentru a preciza localizarea sângerării. O sângerare în compartimentul posterior indică splenectomie de urgență urmată de craniotomie. Intervenția chirurgicală se practică după administrarea de Imunoglobulina IgG* intravenoasă și concentrat de plachete timp de cel puțin 7 zile pentru a obține o creștere a numărului de trombocite peste $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Dacă sângerarea este localizată în regiunea emisferelor cerebrale, intervenția chirurgicală va depinde de starea neurologică și răspunsul la tratament.

Tratamentul de termen lung. Obiectivul tratamentului este obținerea unei remisiuni complete neîntreținute. La pacienții cu TAI refractară, terapia trebuie să mențină numărul de trombocite la un nivel de siguranță pentru hemostază ($>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$) cu efecte secundare minime.

Pacienții cu numărul trombocitelor peste $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ nu necesită tratament. Tratamentul se efectuează atunci când pacientul este simptomatic sau are numărul de trombocite sub $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, cu excepția cazului când acesta este supus procedurilor chirurgicale.

Pragurile „sigure” ale nivelului trombocitelor pentru aplicarea procedurilor

Numărul de trombocite considerat „sigur” la adulții care fac următoarele proceduri:

Stomatologie $>10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Extracții $>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Bloc regional dental $>30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Operație minoră $>50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Operație majoră $>80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Tratamentul de linia I

Prednisolon în doza de 1mg/kg/zi. Dacă sindromul hemoragic se menține ori se intensifică, doza corticosteroizilor poate fi majorată de 2-3 ori și după micșorarea sindromului hemoragic se revină la doza inițială. Tratamentul decurge 4-5 săptămâni, când la majoritatea pacienților se normalizează numărul de trombocite după ce doza de Prednisolon se micșorează treptat până la suspendare. „Lipsa de răspuns la „Prednisolonum” este etichetată dacă în 3 săptămâni de la începerea tratamentului, trombocite rămân sub $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ sau dacă în 6 săptămâni nu se obține nici un răspuns.

Tratamentul descris asigură eficacitatea clinico-hematologică în circa 90% din cazuri, însă remisiunea completă se induce numai la 10% din pacienți. În celelalte cazuri se dezvoltă recidive.

Imunoglobulina IgG administrată intravenos este eficientă în creșterea numărului de trombocite la 75% din pacienți, 50% din care vor atinge nivelul normal de trombocite. Cu toate acestea răspunsul este temporar, între 3 și 4 săptămâni. Combinația Imunoglobulinei IgG intravenos/Prednisolonum prin calea orală este mai eficientă decât Metilprednisolonum intravenos/Prednisolonum prin calea orală la adulții cu TAI severă. Nu există nici o diferență între a administra Imunoglobulina IgG intravenos 0,4g/kg/zi timp de 5 zile și 1g/kg/zi pentru două zile. Imunoglobulina IgG administrată intravenos are de obicei efecte adverse, însă acestea apar în general în formă ușoară: febră, răceală, frisoane, migrenă, lumbago.

Metilprednisolonum administrat intravenos (30mg/kg masă corporală/zi cu doza maximă zilnică totală de 1g la 3 zile) este o alternativă pentru Prednisolonum intern, care necesită un răspuns mai rapid.

Imunoglobulina IgG* administrată intravenos (1g/kg masă corporală pentru 2 zile sau 0,4g/kg/zi

pentru 5 zile) este utilă pentru TAI severă care necesită creșterea rapidă a numărului de trombocite.

Tratamentul de linia II

În cazurile în care nu se obține o remisiune completă se indică splenectomia. Intervenția chirurgicală induce o remisiune completă în 71-96% din cazuri, La ceilalți pacienți numărul de trombocite va înregistra o creștere mai redusă sau se va normaliza doar temporar. Majoritatea recidivelor survin în primele 6 luni postsplenectomie; totuși un număr redus de pacienți prezintă recidive și după această perioadă.

Criteriile pentru un prognostic favorabil după splenectomie sunt: 1) vârsta pacientului sub 60 de ani; 2) răspunsul bun la corticosteroizi; 3) numărul maxim de trombocite în ziua a 7-a și a 10-a postoperator peste $500,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Rata mortalității după operații este sub 2% la majoritatea pacienților.

Splenectomia este asociată cu riscul unor septicemii bacteriene severe. Toți pacienții trebuie imunizați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de operație cu Vaccin polivalent pneumococic și Haemophilus influenzae tip b (Hib). Vaccinul pneumococic se va administra repetat fiecare 5 ani. Infecțiile bacteriene în special cu pneumococi necesită terapie rapid instituită cu Benzylpenicillinum în doze mari, în perfuzii intravenoase.

Pentru pacienții în vârstă, cu risc operator crescut pot fi utilizate iradierea splinei pe o perioadă scurtă (1-6 săptămâni) cu doza totală până la 17Gy, care duce la creșterea numărului de trombocite.

Danazolul* este utilizat ca agent de protecție a steroizilor pentru pacienții sensibili la steroizi care necesită doze mari pe o durată mai lungă de timp sau care sunt refractari la steroizi. Doza obișnuită este de 200mg de 2-4ori pe zi și permite o analiză cel puțin odată la 6 luni. Sensibilitatea poate fi chiar de 60%, în special la pacienții mai în vârstă și la acele care au avut splenectomie.

Azatioprinum. Aproximativ 20% din pacienți pot avea o sensibilitate completă susținută la acest agent, în timp ce 30-40% pot prezenta o sensibilitate parțială. Doza recomandată pentru TAI este de 2mg/kg/zi, de obicei până la maxim de 150mg/zi. Tratamentul trebuie continuat încă 4-6 luni până ce pacientul va fi considerat fără sensibilitate în acest sens. Azatioprinum este asociată cu câteva efecte adverse, chiar și la utilizarea prelungită: o leucopenie reversibilă și transaminaze crescute. S-au înregistrat tumori maligne secundare și sindromul mielodisplastic.

Dapsonum*. Răspunsul se observă la 50% din pacienții cu numărul de trombocite sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, iar sensibilitatea susținută – la 25% din pacienți. Dapsonum este mai puțin eficient în cazurile severe, în special la pacienții care au avut splenectomie. Doza obișnuită este de 75-100mg per oral.

Immunoglobulina anti-D* este eficientă doar pentru pacienții cu Rh(D) pozitiv fără splenectomie, cu rata de sensibilitate de 75-90% din adulții cu TAI. Efectul durează mai mult de 3 săptămâni la 50% din respondenți. Doza obișnuită este de 12-25 mg/kg/zi, două zi și consecutiv. Temporar scade ușor hemoglobina (< 2 g/dL), crește bilirubina și testul antiglobulinic (Coombs) direct devine pozitiv.

Perfuzia cu ser anti-Rh(D) este recomandată ca o alternativă pentru IgG intravenoasă.

Opțiuni de tratament TAI refractară

TAI refractară este definită prin lipsa unui răspuns la tratamentul de linia unu sau doi. În acest grup se încadrează 5,6% din toți pacienții cu TAI. Managementul TAI refractare presupune creșterea numărului de trombocite la un nivel normal de peste $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, ținând seama de factorii de risc coexistenți de apariție a hemoragiei, nivelul până la care pacientul poate accepta schimbarea stilului său de viață, toleranța sau lipsa de toleranță la tratament și posibil efecte toxice ale fiecărei intervenții. La pacienții cu numărul de trombocite între $10,0-30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ care nu prezintă alți factori de risc de hemoragie, tratamentul nu este indicat cu excepția cazului când este planificată o intervenție chirurgicală.

Modalitățile de tratament includ înlăturarea infecției Heliobacter pylori, Immunoglobulina IgG* administrată intravenos, Metilprednisolonum în doză mare, Ciclosporinum, Micofenolatum mofetilum, Rituximabum și chimioterapia combinată.

După înlăturarea infecției cu *Helicobacter pylori* s-a înregistrat regresia TAI.

La pacienții cu trombocitopenie severă cu sângerări se reia tratamentul cu corticosteroizi cu o doză minimă de Prednisolonum (10mg/zi), care poate fi menținută pe termen lung fără efecte secundare notabile.

Immunoglobulina IgG* administrată intravenos. Administrarea repetată a IgG intravenos este rezervată pentru intervenție în timpul hemoragiei masive și pentru a spori numărul de trombocite înainte de operație. Administrarea repetată a IgG constă în introducerea inițială intravenos de 400 mg/kg/zi în perfuzie lentă (6-8 ore), 5 zile consecutiv urmată de un tratament de întreținere cu aceeași doză, săptămânal (1-4 săptămâni) și ulterior lunar. Reprezintă adesea un colac de salvare, însă nu exclude dezvoltarea caracterului refractar. La pacienții în vârstă au fost comunicate accidente trombotice fatale (infarct miocardic, ictus cerebral) survenite în perioada de creștere rapidă a trombocitelor.

În general răspunsul la alcaloizii Vinca se înregistrează la 50% din pacienții splenectomiizați. Ei pot cauza sporirea temporară a numărului de trombocite la două treimi din pacienții tratați (între 1 și 3 săptămâni). Doza de Vincristinum* este de 1mg (uneori de 2mg administrată în perfuzie) sau Vinblastinum* de 5-10mg pe săptămână timp de 4-6 săptămâni.

Administrarea unei doze mari de Metilprednisolon este eficientă pentru tratamentul pacienților cu TAI refractară.

Cyclophosphamidum, cel mai imunosupresiv din agenții alkilanți a indus remisiune completă la 23-25% din pacienții cu TAI refractară. Răspunsurile cele mai bune au apărut după splenectomie.

Cyclophosphamidum se administrează pe calea orală (doza zilnică de 2-4mg/kg) sau intravenos (300mg/m²-600mg/m²) la 3 săptămâni interval (6-8g la o cură). Răspunsul apare după 2-12 săptămâni și tratamentul trebuie continuat 6 săptămâni după obținerea răspunsului maxim.

Ciclosporinum poate fi utilizată ca monoterapie sau în combinație cu steroizi. În general răspunsul la Ciclosporinum se înregistrează la 50-80% din pacienți. Doza de Ciclosporinum variază între 2,5-5mg/kg/zi administrându-se separat. Pacientul trebuie să urmeze tratamentul cel puțin 4 săptămâni înainte de apariția semnelor de răspuns. Efectele adverse pot limita utilizarea practică răspândită.

Micofenolatum mofetilum s-a dovedit a fi eficient la unii pacienți cu citopenii autoimune, inclusiv TAI refractară cu răspunsul general de 62%. Doza este de 1,5-2,0g/zi. Efectele adverse secundare pot fi tolerate, fiind mai des senzații ușoare de vomă și diaree,

Rata generală a răspunsului raportat la anticorpii monoclonali anti-CD 20 (Rituximabum) variază între 40-50%. Din ei 28% vor prezenta răspuns susținut cu o durată de peste 6 luni. Doza recomandată este 375mg/m² de Rituximabum în fiecare săptămână cu durata de 4 săptămâni.

Chimioterapia combinată care include Cyclophosphamidum, Vincristinum*, Etopozidum, Procarbazinum și Prednisolonum a prezentat un răspuns de 80% cu efectul susținut prelungit.

Efectele secundare include mielosupresia și riscul evoluțiilor maligne secundare ale bolii, astfel că se va utiliza cu atenție.

Alte modalități de tratament includ Doxorubicinum liposomală, Anticorpi anti-CD 52 și imunoabsorbția proteinei A. Transplantul măduvei osoase trebuie analizat doar în context experimental până la realizarea unei analize clinice de dimensiuni mai mari care să dovedească eficiența acestei proceduri.

Modalități de tratament al TAI la gravide

Sarcina nu este interzisă pacienților cu TAI preexistentă. Totodată pot apărea complicații maternale și fetale. De aceea, pentru a asigura o naștere reușită este necesară colaborarea strânsă între medicul hematolog, obstetrician, neonatolog și anesteziolog.

Numărul de trombocite la femeile cu TAI poate scădea pe măsura evoluției sarcinii, deci va trebui monitorizat după cum urmează:

De la semestrul 1 la 2 – lunar

Semestrul 3 – de 2 ori pe săptămână

La termen – săptămânal

Tratamentul este, de regulă, conservator. În primele luni de sarcină se recomandă glucocorticoizi în cazurile simptomatice cu trombocitopenie severă ($< 30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$). Se administrează dozele cele mai mici care pot menține numărul de trombocite la niveluri de siguranță pentru hemostază.

Glucocorticoizii cresc incidența hipertensiunii arteriale, a eclampsiei și psihozei la gravidă și produc supresia suprarenalelor la făt.

În caz de trombocitopenie severă cu sângerări mucoase și lipsa de răspuns la corticosteroizi se pot administra periodic Immunoglobulina IgG*, intravenos (0,4-1g/kg/zi) în plus.

Splenectomia trebuie să se practice numai în situații extreme, când viața mamei este în pericol.

Momentul optim pentru splenectomie este la începutul celui de-al doilea trimestru, înainte ca creșterea în dimensiuni a uterului să devină o problemă tehnică. Intervenția chirurgicală se însoțește frecvent de moartea fătului în uter sau de travaliu precoce.

Medicația imunosupresivă este contraindicată datorită efectului teratogen.

Tratamentul gravidei înainte de naștere: în ultimele 3-4 săptămâni de sarcină, indiferent de numărul de trombocite, se administrează doze mici de glucocorticoizi (Prednizolon 20-30mg/zi). La gravidele la care numărul de trombocite $< 50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ se introduc IgG intravenos cu 24-48 de ore înainte de data planificată pentru naștere.

Tipul de naștere la femeile cu TAI se va alege în funcție de indicațiile medicului obstetrician.

Nașterea se va face prin cezariană doar la indicația medicului obstetrician. În acest caz pacienta va avea nevoie de:

Glucocorticoizii administrați intravenos dacă numărul de trombocite este între 30 și $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Immunoglobulina IgG* și corticosteroizi administrați intravenos dacă numărul de trombocite este $< 30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Immunoglobulina IgG și corticosteroizi administrați intravenos, plus transfuzie plachetară dacă numărul de trombocite este $< 10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Numărul de trombocite peste $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ permite naștere sigură prin cezariană cu anestezie generală, însă nu anestezie epidurală. Anestezia epidurală se va evita pe cât de mult posibil din cauza existenței riscului de hematom epidural și compresiune a măduvei spinării. Totuși, pacienții care preferă analgezia epidurală trebuie internați în spital mai devreme pentru a face infuzia cu Immunoglobulina IgG intravenos în vederea sporirii numărului de trombocite până la un nivel de siguranță de $> 80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. Dacă numărul de trombocite este sub $50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ și pacienta necesită nașterea imediată prin cezariană, se administrează Immunoglobulina IgG și Metilprednisolon, transfuzia concentrat de plachete chiar înainte de operație.

În lipsa unei numărători de trombocite fetale, operația cezariană se recomandă în următoarele situații:

a) dacă gravida a născut anterior un copil cu trombocitopenie severă; b) la pacientele cu TAI severă, refractară la tratament; c) la pacientele cu TAI splenectomizate, indiferent de numărul de trombocite.

Pacientele cu TAI în remisiune după splenectomie pot naște copii cu trombocitopenie neonatală.

Mama splenectomizată prezintă o stare de trombocitopenie compensată în care producția de trombocite depășește distrucția. Anticorpii materni trec transplacentar și produc trombocitopenie la făt care are splină (teritoriu de macrofage).

Pragurile “sigure” ale nivelului plachetar pentru naștere

Naștere naturală $> 30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Operația cezariană $> 50,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Anestezie epidurală $> 80,0 \times 10^3/\mu\text{L}$

Tratamentul hemostatic la pacienții cu TAI:

Preparate angioprotectoare (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsilatam – 2 comprimate x 3 ori/zi; – 2 comprimate x 3 ori/zi; sol. Etamsilatam – 12,5% - 2-4ml x 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore; sol. Acidum ascorbicum - 10% - 5-10ml, i.v., în fiecare 12 ore.

Preparate antifibrinolitice: sol. Acidum aminocaproicum 5% - 100ml, peroral sau i.v.

Tratamentul local – aplicații locale (epistaxis, gingivoragii) sau administrarea perorală (hemoragii gastrointestinale) de Trombină* 125-250UI+sol. Acidum aminocaproicum 5% 100ml + sol. Epinefrinum 0,1% 1ml.

Notă: * În prezent nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor și pot fi utilizate în calitate de tratament de alternativă în formele recidivante și/sau refractare ale maladiei

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția TAI poate fi acută și cronică.

Prognosticul TAI idiopatice este rezervat (după tratamentul cu corticosteroizi se vindecă 10% pacienți, după splenectomie 71-96%).

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 16. Supravegherea pacienților cu TAI

Pacienții cu TAI necesită o supraveghere a medicului hematolog din centrele consultativ-diagnostice, precum și a medicului de familie.

Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite, la pacienții cu remisiuni complete, se va efectua în primii 2-3 ani peste fiecare 3 luni, ulterior o dată la 6 luni.

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 17. Stările de urgență în TAI

- Sindromul hemoragic pronunțat cu hemoragii gastrointestinale, genitouretrale, intracerebrale, nazale, gingivale, pe piele în regiunea feței și hemoragii în sclere, hemoptizie.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 18. Complicațiile

- Hemoragia intracerebrală
- Hemoragiile gastrointestinale
- Hemoragiile genitouretrale

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • medic de laborator și/sau laborant cu studii medii <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu trombocite și cu reticulocite • laborator biochimic pentru determinarea bilirubinei totale și fracțiilor ei, ALT, AST <hr/> <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolonumum • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsilat - Acid ascorbic + Rutosid
<p>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • ginecolog • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite • laborator biochimic pentru determinare de bilirubină totală și fracțiile ei, ALT, AST, glucoza, uree, creatinină <hr/> <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsilat - Acidum ascorbicum + Rutosidum • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> - Acidum aminocaproicum

D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, regionale	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • internist • medici de laborator clinic și biochimic • medici imagist • ginecolog • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic
	Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor): <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite • laborator biochimic pentru determinarea indicilor biochimici
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolonum • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsilatam - Acidum ascorbicum + Rutosidum • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> - Acidum aminocaproicum
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată	Personal: <p>medici hematologi medici de laborator specialiști în hematologie medici de laborator specialiști în biochimie medici imagiști ginecologi asistente medicale laborant cu studii medii în laboratorul hematologic laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic medici specialiști în diagnostic funcțional chirurgi-gastrologi</p>
	Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor): <ul style="list-style-type: none"> • ac pentru puncție sternală • ac pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • ultrasonograf • cabinet radiologic • cabinet endoscopic • laborator hematologic
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> - Prednisolonum - Immunoglobulinum IgG* - Metilprednisolonum

	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin pneumococic - Vaccin Hemophilus influenzae tip b (Hib) - Danazolium* - Azatioprinum - Dapsonum* - Immunoglobulină anti-D* - Cyclofosphamidum - Vincristinum* - Etopozidum - Procarbazineum - Doxorubicinum liposomală - Ciclosporinum - Micofenolatium mofetilum - Rituximabum - Anticorpi anti-CD 52 - Trombinum* • Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> - Etamsilatium - Acid ascorbicum + Rutosidum • Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> - Acidum aminocaproicum - Epinefrinum • Componente sangvinice: <ul style="list-style-type: none"> - Plasma proaspăt congelată - Concentrat de plachete
--	---

Notă: * În prezent nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor și pot fi utilizate în calitate de tratament de alternativă în formele recidivante și/sau refractare ale maladii

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Indicatorul atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita diagnosticarea pacienților cu TAI	Ponderea pacienților suspecți la TAI, la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an (în %)	1.1. Numărul pacienților cu TAI confirmată pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți la TAI care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TAI	Ponderea pacienților cu TAI la care s-a efectuat tratamentul conform recomandărilor din protocolul clinic național „Trombocitopenia autoimună idiopatică”, pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu TAI cărora li s-a efectuat un tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național „Trombocitopenia autoimună idiopatică”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu TAI care se află la evidența medicului specialist și medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata de complicații ale TAI	3.1. Ponderea pacienților cu TAI la care s-au dezvoltat complicații pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu TAI la care s-au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu TAI care se află la evidența medicului specialist și a medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pacientului cu trombocitopenie autoimună idiopatică

Introducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu trombocitopenie autoimună idiopatică în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat persoanelor cu trombocitopenie autoimună idiopatică, dar poate fi util și pentru familiile acestora, și pentru cei care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

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

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are trombocitopenie autoimună idiopatică;
- opțiunile curative în tratamentul trombocitopeniei autoimune idiopaticice;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu trombocitopenie autoimună idiopatică;

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 pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante, pentru starea dvs. Toate cadrele medicale trebuie să se trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice pe înțeles ce este trombocitopenia autoimună idiopatică și care este tratamentul care vi se recomandă.

Trombocitopenia autoimună idiopatică

Trombocitopenia autoimună idiopatică este o afecțiune care se caracterizează prin micșorarea numărului de trombocite ca rezultat al patologiei sistemului imun, care produc anticorpi împotriva antigenilor normali ale membranei celulelor hematopoietice. Trombocitopenia autoimună idiopatică ocupă primul loc după frecvență în grupul diatezelor hemoragice. Se dezvoltă în toate grupurile de vârstă, preponderent afectează sexul feminin.

Cauzele trombocitopeniei autoimune idiopaticice nu sunt cunoscute.

Manifestările clinice ale trombocitopeniei autoimune idiopaticice

Trombocitopenia autoimună idiopatică se manifestă prin hemoragii cutanate spontane de tip peteșial sau eschimotic. Ele pot fi localizate la nivelul zonelor de presiune și fricțiune sau generalizate. Le putem observa pe piele sau mucoase. Se observă hemoragii nazale, gingivale. În formele severe pot avea loc hemoragiile meningocefale, retiniene, digestive, renale în formă de hematurie.

Diagnosticul de trombocitopenie autoimună idiopatică se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examenul de laborator: analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite, punctatul medular. Este necesar de inclus în planul de investigare și cercetările pentru determinarea trombocitopeniei autoimune idiopaticice sau simptomatice.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate, medicul trebuie să discute rezultatele cu dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Se indică tratamentul cu Prednisolon 1mg/kg/zi. În cazurile severe, doza de Prednisolon se mărește până la 80-150mg/zi și după micșorarea sindromului hemoragic se revine la doza inițială. Tratamentul cu corticosteroizi de obicei decurge 4-5 săptămâni, când la majoritatea pacienților se normalizează numărul de trombocite, după ce doza de Prednisolonum se micșorează treptat până la suspendare.

Apariția primei recidive este considerată ca indicație pentru splenectomie. În cazurile de lipsă a eficacității după splenectomie se administrează terapia imunosupresivă (Vincristin, Vinblastin, Azatioprin, Ciclofosfamida, Ciclosporina).

Tratamentul de urgență include transfuziile de concentrat de plachete, dozele mari de glucocorticoizi administrați parenteral și imunoglobulinele.

Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu trombocitopenie autoimună idiopatică

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul medicului de familie și medicilor interniști a screeningului cu analiza generală desfășurată a sîngelui cu trombocite și reticulocite pentru depistarea precoce a TAI.
2. Considerăm necesară aprovizionarea bolnavii de TAI cu medicația imunosupresivă convențională (Prednisolon, Metilprednisolon), componenții sangvini (concentrat eritrocitar, concentrat de plachete, plasma proaspăt congelată).
3. Recomandăm efectuarea splenectomiei la pacienții cu TAI în cazurile cu recidiva sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv convențional.
4. Considerăm necesară asigurarea bolnavilor de TAI recidivantă sau refractară cu medicația imunosupresivă (Imunoglobulina IgG intravenos, Imunoglobulina anti-D, Rituximab, Ciclosporina), fiind metoda curativă de elecție în cazurile cu recidiva sau lipsa răspunsului la tratamentul imunosupresiv convențional (cu sau fără splenectomie) și în absența contraindicațiilor.

Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN TROMBOCITOPENIA AUTOIMUNĂ IDIOPATICĂ LA ADULT		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
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
INTERNAREA		
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
DIAGNOSTICUL		
14	Forma TAI la pacient/a la internare	acută = 1; cronică = 2; recidivă = 3; 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 TAI	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 specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
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 secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardivă = 2; necunoscut = 9
23	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
TRATAMENTUL		
25	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
26	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; corticosteroidoterapie = 2; splenectomie = 3; terapie imunosupresivă = 4; necunoscut = 9
27	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
28	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	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 = 6; 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. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN Trombocitopenia autoimună idiopatică la adult

Puterea aplicată	Cerințe
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.
Opțiune (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

Gradul	Cerințe	Corespundere
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
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

Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	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
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 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, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi anti-eritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		

1.2 Proprietăți specifice:		
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 ⁹ 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 ⁹ 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 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±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 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±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 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±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 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (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 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 200±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 anti-eritrocitari, 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 x 10 ⁹ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la 0,05 x 10 ⁹ și de eritrocite de până la 0,2 x 10 ⁹ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50±5gr. 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 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 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 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.

3. Componente sanguine plasmatice

3.1 Informații generale - Eticheta sau fisa 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 antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de pastrare și mențiunea "validat".

3.2 Proprietăți specifice:

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 $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine

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
AB0/Rh/Kell pacient								
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*						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh 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*	0 Rhpoz*				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz*	0 Rhpoz*				
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	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz*	A Rhpoz*	B Rhpoz*	0 Rhpoz*

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 plasmatică, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatică și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
	1-a	a 2-a
AB0 pacient		

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>ABO/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	A Rh pozitiv Kell negativ	ARh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh 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	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concetratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*</i>				
<i>ABO 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>Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>ABO 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. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopaenic purpura in adults, children and pregnancy. *British Journal of Haematology*, 2003; 120: 573-596.
2. Braendstrup B., Bjerrum O.W., Nielsen O.J. et al. Rituximabum chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopaenic purpura. *Am. J. Hematol.*, 2005; 78(4): 275-280.
3. Colița D., Colița A. Purpura trombocitopenice imunologice. *Tratat de Medicină Internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun)*. Editura medicală. București, 1999; p.725-752.
4. Corcimar Ion. Trombocitopenia autoimună. *Hematologie. Chișinău. Centru Editorial-Poligrafic, Medicina*, 2007, p. 339-342.
5. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et.al. Idiopathic thrombocytopaenic purpura. A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 1996; 88:3-40.
6. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et.al. Idiopathic thrombocytopaenic purpura: a guideline diagnosis and management of children and adults. *American Society of Hematology. Ann. Med.*, 1998; 30 (1): 38-44.
7. Godean B., Chevret S., Varet B. et. al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylPrednisolone, with or without oral Prednisolone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicentre trial. *Lancet*, 2002; 359 (9300): 23-29.
8. Karim R., Sacher R.A. Thrombocytopenia in pregnancy. *Curr. Haemato. Rp.*, 2004; 3(2): 128-133.
9. Khan A.M., Mydra H., Nevarez A. Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia. *P&T®*. 2017; 42 (12): 756 – 763.
10. Kumar S., Diehn F.E., Gertz M.A., Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann. Hematol.*, 2002; 81(6): 312-319.
11. Lambert M.P., Gernsheimer T.B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129(21): 2829 – 2835.
12. Letsky E.A., Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society of Haematology. British Journal of Haematology*, 1996; 95: 21-26.
13. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy. *Oncol. Res. Treat.* 2018; 41(suppl 5):1–30.
14. McMillan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopaenic purpura. *Ann. Intern. Med.*, 1997; 126: 307-314.
15. Musteață L., Corcimar I., Robu M. Purpura trombocitopenică idiopatică: aspecte clinice și de tratament. *Anal. Științ. Chișinău*. 2012; 3:309-313.
16. Sikorska A., Slomkowski M., Marlanka K. et al. The use of vincristine alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin. Lab. Haematol.*, 2004; 26(6): 407-411.
17. Schwartz J., Leber M.D., Gillis S. et al. Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura. *Am J. Hematol.*, 2003; 72(2): 94-98.
18. Sathar Jameela, Soo Thian Lian, Goh Aisim, et al. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura. *Clinical Practice Guidelines. Ministry of Health Malaysia*, 2006, p. 1-33.
19. Stasi R., Provan D. Management of Immune Thrombocytopaetic Purpura in Adults. *Mayo Clin. Proc.*, 2004; 79(4): 504-522.
20. Swinkels A.M., Rijkers M., Voorberg J., et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front. Immunol.* 2018; 9(880): 1 – 15.

21. Баркаган З.С., Патология тромбоцитарного гемостаза. Руководство по гематологии, том 3 (под ред. А.И. Воробьева). Издательство «Ньюдиамед», Москва, 2005, с. 29-35.
22. Баркаган З.С. Тромбоцитопении. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва. «Медицина», 1988, с. 68-95.