**Anemiile hemolitice**

Sunt anemii determinate de distrugerea exagerată a eritrocitelor care depăşeşte capacitatea de regenerare medulară.

Hemoliza patologică are loc în cea mai mare parte (>90%) extravascular (hematiile fiind fagocitate de macrofagele splenice sau hepatice) şi într-un procent redus (<10%) intravascular (liza hematiilor şi eliberarea hemoglobinei făcându-se în torentul sanguin).

***Clasificarea anemiilor hemolitice:***

*a. Congenitale*

1. prin defect structural de membrană: - sferocitoza ereditară,

- eliptocitoza ereditară

2. prin deficit enzimatic care determină instabilitate membranară:

- prin scăderea potenţialului redox: deficitul de G-6-PD

- prin scăderea producţiei energetice:deficitul de piruvatkinază

3. hemoglobinopatii : - defect de sinteză a globinei : talasemii

- defect de structură a globinei: siclemia

- defecte combinate (talasemie + siclemie)

*b.Dobândite*

1. Imune - boala hemolitică a nou-născutului

- transfuzii incompatibile

- post-medicamentoase

- anemii hemolitice autoimune

2. Neimune - defect de membrană : hemoglobinuria paroxistică nocturnă

acantocitoza

- distrugere mecanică:- valve cardiace artificiale

- stenoze valvulare strânse

- hemoglobinuria de marş

- anemia hemolitică microangiopatică

- infecţii : paraziţi, bacterii

Debutul anemiilor hemolitice poate fi rapid sau insidios; se însoţesc de paloarea tegumentelor şi mucoaselor, subicter sclerotegumentar; splenomegalie, hepatomegalie; litiază veziculară pigmentară, ulcer de gambă; modificari scheletice, crize de hemoliză.

**Explorarea biologică** a anemiilor hemolitice evidenţiază:

* *semnele distrucţiei exagerate eritrocitare* (scăderea duratei de viaţă a hematiilor, haptoglobinei, hemoglobinei glicozilate, creşterea bilirubinemiei indirecte, urobilinogenului; methemoglobinemiei, LDH-ului, fierului seric);
* *semne de hemoliză intravasculară* (hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie);
* *semne de regenerare compensatorie*: reticulocitoză, macrocitoză moderată, policromatofilie; eritroblaşti şi hematii cu punctaţii bazofile pe frotiul periferic; leucocitoză, trombocitoză; hiperplazie eritroblastică pe medulogramă).

*Teste speciale* care sugerează etiologia hemolizei: analiza morfologică a frotiului sanguin (sferocite, eliptocite, acantocite, drepanocite, schizocite); studiul rezistenţei osmotice; testul de autohemoliză; testul de siclizare; testul Coombs direct si indirect; testul Ham; aglutinine la rece; electroforeza de hemoglobină; dozarea enzimelor eritrocitare.

***Microsferocitoza ereditară (anemia Minkovski-Chauffard, icterul hemolitic congenital)***

Este o anemie hemolitică corpusculară ereditară cu transmitere autosomal dominantă, datorată deficitului cantitativ/ calitativ al spectrinei ± ankirinei. Spectrina este o proteină contractilă din citoscheletul eritrocitar, legată de membrană prin intermediul a două proteine transmembranare (ankirina şi glicoforina C)(12). Deficitul de spectrină şi/sau ankirină determină destabilizarea stratului dublu lipidic al membranei hematiei, pierdere de lipide, reducerea suprafeţei eritrocitare, scăderea raportului suprafaţă/ volum, modificarea morfologiei şi elasticităţii eritrocitare (hematiile devin mici, sferice şi rigide), cu pierdere membranară la nivelul capilarelor splenice unde vor fi fagocitate de către macrofagele splenice. Totodată modificările membranare determină alterarea fluxului transmembranar de Na+ şi K+, antrenând deshidratarea eritrocitară, accelerarea glicolizei eritrocitare şi scăderea concentraţiei 2,3 difosfogliceratului.Toate acestea determină distrugerea exagerată a hematiilor la nivel extravascular, cu instalarea anemiei.

*Explorarea de laborator* evidenţiază:

- anemie microcitară, cu hematii sferice

- reticulocitoză

- indicii eritrocitari arată VEM scăzut, CHEM crescut

- rezistenţa osmotică foarte scăzută

- autohemoliză crescută

*Examenul morfologic al sângelui periferic* evidenţiază prezenţa de microsferocite şi incluziuni intraeritrocitare.

*Medulograma* evidenţiază hiperplazie eritroblastică.

***Eliptocitoza ereditară***

Este o anemie hemolitică corpusculară rară, cu transmitere autosomal dominantă, indusă de un deficit de polimerizare la nivelul spectrinei sau de un deficit al proteinei membranare eritrocitare 4:1 implicată în stabilizarea legăturii dintre spectrină şi actină la nivelul citoscheletului. Evoluează asimptomatic sau cu hemoliză severă. Pe frotiul de sânge periferic mai mult de un sfert din hematii au aspect ovalar, eliptoidal.

***Piropoikilocitoza ereditară***

Este o anemie hemolitică severă indusă de deficitul şi alterarea autoasamblării spectrinei care determină apariţia unor hematii cu forme bizare, microcitare, care hemolizează la temperaturi de 44-45oC.

***Stomatocitoza ereditară***

Este o anemie hemolitică ereditară cu transmitere autosomal dominantă, indusă de lipsa stomatinei care determină apariţia hematiilor *în cupă* cu o zonă centrală palidă pe frotiu. Hematiile au o permeabilitate crescută pentru sodiu şi potasiu şi o suprafaţă mărită însoţită de creşterea cantităţii de lipide (fosfatidilcolină) din membrana eritrocitară. Autohemoliza crescută se corectează prin adaus de glucoză.

***Anemia prin deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD)***

*E*ste o anemie hemolitică corpusculară ereditară cu transmitere legată de cromozomul X indusă de mutaţii punctiforme la nivelul genei codante pentru G-6-PD. Glucozo-6–fosfatdehidrogenaza catalizează transformarea G-6-fosfatului în 6-fosfogluconat (reacţie esenţială pentru protecţia antioxidantă a hematiei) asigurând transformarea NADP în NADPH, agent reducător care participă la transformarea glutationului-forma oxidată în glutation-forma redusă, capabil sa neutralizeze oxidanţii apăruţi în organism după administrarea unor medicamente, substanţe chimice, infecţii, consumul unor alimente, prevenind astfel oxidarea hemoglobinei). Activitatea G-6-PD scade exponenţial odată cu îmbătrânirea hematiei. Deficitul de G-6-PD poate fi: sever < 5% din normal (manifestat prin anemie hemolitică cronică); defect enzimatic sever, manifestat prin episoade de hemoliză severă pe un fond relativ normal (varianta G-6-PD mediteraneană); deficit enzimatic moderat (10-60% din normal, cu hemoliză intermitentă declanşată de infecţii, medicamente); variante normale (fără deficit enzimatic sau hemoliză); variante cu activitate enzimatică ridicată, fără semnificaţie clinică.

In conditiile deficienţei de G-6-PD şi în prezenţa unor agenţi oxidanţi (medicamentoşi : doxorubicină, izosorbiddinitrat, nitrit de amil, acid nalidixic, nitrofurantoin, sulfametoxazol, aminofenazonă; chimicale: naftalină, nitraţi, nitriţi, trinitrotoluen, fenilhidrazină, albastru de toluidină), se produce oxidarea hemoglobinei (iniţial reversibilă) la methemoglobină, apoi la sulfhemoglobină cu apariţia corpilor Heinz pe frotiu (precipitate de Hb degradată). Eritrocitele rigide şi nedeformabile sunt hemolizate predominant intravascular şi mai puţin în splină sub acţiunea macrofagelor, mai ales în formele cronice.

*Explorarea de laborator* evidenţiază anemia normocromă, normocitară, reticulocitoză; rezistenţa mecanică şi osmotică normale; hiperbilirubinemie indirectă; LDH crescută; test Coombs negativ; dozarea cantitativa a G-6-PD eritrocitare evidenţiază deficitul enzimatic.

*Examenul morfologic al sângelui periferic* arată normocromie, normo/macrocitoză, corpi Heinz intraeritrocitari; curba Price-Jones deviată la dreapta; leucopenie şi trombocitopenie. *Medulograma* relevă hiperplazie eritroidă, predominând normoblaştii.

***Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază (PK)***

Este o anemie hemolitică corpusculară ereditară transmisă autosomal recesiv, indusă de apariţia unor mutaţii la nivelul genei piruvatkinazei situată pe cromozomul 1, determinând deficitul enzimatic de piruvatkinază (participă la transformarea fosfoenol- piruvatului în piruvat, cu formarea unei molecule de ATP, în cadrul ciclului Embden-Meyerhof). Deficitului energetic determină alterarea schimbului electrolitic K/apă, rigidizarea şi scăderea elasticităţii membranare a hematiei urmată de hemoliză extravasculară.

*Explorarea de laborator* evidenţiază: anemie; reticulocitoză; hiperbilirubinemie indirectă; scăderea activităţii piruvatkinazei eritrocitare; scăderea concentraţiei ATP eritrocitar; creşterea 2,3-difosfogliceratului eritrocitar.

*Examenul morfologic al sângelui periferic* evidenţiază hematii de aspect normal, mai rar acantocite.

***Talasemiile***

Sunt afecţiuni ereditare transmise autosomal dominant caracterizate de mutaţii la nivelul genelor care controlează sinteza globinei, însoţite de scăderea sau absenţa sintezei anumitor lanţuri globinice. În funcţie de tipul de lanţului globinic afectat există mai multe tipuri de talasemii:α-talasemia (reducerea/ absenţa sintezei lanţurilor α); β-talasemia (scăzută/absentă sinteza lanţurilor β); δβ-talasemia (redusă/absentă sinteza lanţurilor β şi δ); persistenţa ereditară a Hb fetale (sinteză crescută de HbF şi la adult).

In apariţia bolii sunt implicate o serie de anomalii genetice: mutaţii punctiforme în regiunea necodantă a genei însoţite de alterarea ARNm; mutaţii în regiunea promotoare; mutaţii la nivelul extremităţii terminale a genei implicate în alungirea anormală a lanţului de aminoacizi; deleţii (partiale, totale), mutaţii nonsens implicate în oprirea prematură a sintezei lanţurilor globinice.

**α-*talasemia***

Este produsă de anomalii la nivelul genelor codante pentru lanţurile alpha (cromozomul 16), având ca efect diminuarea sau blocarea sintezei lanţurilor alpha, lanţurile beta formate în exces formând tetrameri beta (HbH), iar excesul de lanţuri gama- tetrameri gama (Hb Barts). Hemoglobinele H şi Barts sunt instabile, fixează ferm oxigenul şi nu îl mai cedează ţesuturilor.

***β-talasemia***

Este indusă de mutaţii la nivelul genei reglatoare pentru lanţul β (cromozomul 11). În funcţie de gradul afectării sintezei lanţurilor β există trei forme clinice: β-talasemia tară (heterozigoţi); β-talasemia intermedia (homozigoţi) şi β-talasemia majoră (boala Cooley).

Mecanismul de producere al anemiei este mixt asociind reducerea sintezei de hemoglobină, eritropoieza ineficientă şi hemoliza.

*Explorarea de laborator* evidenţiază: anemie; reticulocitoză; trombocitoză moderată; hiperbilirubinemie indirectă; urobilinogen crescut; hipersideremie; fier neheminic intraeritrocitar crescut; capacitatea latentă de saturaţie a siderofilinei absentă; rezistenţa globulară osmotică crescută; rezistenţa mecanică scăzută.

*Examenul morfologic al sângelui periferic* evidenţiază anizocitoză cu poikilocitoză extreme sau un procent crescut de hematii în *semn de tras la ţintă*, eritroblaşti, punctaţii bazofile, corpi Howell-Jolly, inele Cabot.

*Examenul măduvei osoase hematogene* arată hiperplazie eritroidă, iar coloraţia Perls fier în exces.

*Electroforeza de hemoglobină* pune în evidenţă scăderea HbA1 şi creşterea HbA2> 4%.

***Drepanocitoza (siclemia, anemia falciformă)***

Este o anemie hemolitică determinată de substituţia, în poziţia 6 a lanţului β al globinei, a acidului glutamic cu valina rezultând hemoglobina S, care în forma sa oxigenată nu determină modificări, dar în condiţiile deoxigenării (scăderea presiunii parţiale a O2, acidoză, deshidratare) polimerizează, formează agregate liniare insolubile, hematiile devin rigide şi iau formă caracteristică de seceră, fiind hemolizate extravascular. Trecerea hematiilor deformate şi rigide prin microcirculaţie determină blocarea fluxului sanguin şi hipoxie în teritoriul respectiv, eliberarea locală de mediatori ai inflamaţiei, perpetuarea fenomenelor ocluzive şi apariţia crizelor vaso-ocluzive.

*Explorarea de laborator* evidenţiază: anemie normocromă, normocitară; reticulocitoză; neutrofilie; trombocite normale sau crescute; bilirubinemia indirectă crescută; urobilinogen crescut; testul Coombs este negativ.

*Examenul morfologic al sângelui periferic* arată prezenţa drepanocitelor, anizocitoză, policromatofilie (bazofilie), corpi Howell-Jolly, inele Cabot iar medulograma, hiperplazie eritroblastică.

*Testul de siclizare* este pozitiv, iar electroforeza de Hb evidenţiază prezenţa HbS.

***Anemiile hemolitice autoimune (AHAI)***

Sunt forme de anemii hemolitice în care distrucţia eritrocitelor este mediată prin mecanism imun, prin autoanticorpi de tip IgG, IgM, Ig A, fixaţi pe structuri antigenice prezente pe membrana eritrocitară .

*Clasificarea etiologică:*

- AHAI idiopatice

- AHAI secundare altor afecţiuni: autoimune (LES, PR, PTI, tiroidite imune, miastenia gravis); neoplazii (limfoproliferări, mieloproliferări, tumori solide); infecţioase (pneumonia cu mycoplasma, mononucleoza infecţioasă); post-medicamentoase.

*Clasificarea imunologică*:

In funcţie de temperatura la care acţionează autoanticorpii in vitro există:

- AHAI cu anticorpi ″la cald″ - sunt IgG, nefixatori de complement, temperatura optimă la care are loc hemoliza este de 37oC;

- AHAI cu anticorpi ″la rece″ - sunt IgM, fixatori de complement, temperatura optimă pentru hemoliză este sub 37oC.

- AHAI cu anticorpi bifazici, de tip IgG, fixatori de complement, care se fixează de hematii şi leagă fracţiunile C1,C4,C2 la temperaturi scăzute (sub 15°C), urmând ca activarea celorlalte componente ale complementului şi liza hematiilor să se producă la temperaturi peste 32°C.

*AHAI cu anticorpi la cald*

In AHAI cu anticorpi la cald proliferează clone de limfocite B care eliberează anticorpi specifici de tip IgG, nefixatori de complement, ce se ataşează pe antigenele specifice de suprafaţă ale hematiilor care sunt recunoscute, fagocitate prin intermediul receptorilor pentru Fc al Ig de către macrofagele splenice şi hemolizate extravascular. AHAI post-medicamentoase recunosc trei tipuri de mecanisme: tip α-metildopa, tip haptenă şi tip chinidină.

Explorarea de laborator evidenţiază: anemie, creşterea reticulocitelor, bilirubinei indirecte, lactat dehidrogenazei, fragilităţii osmotice; scăderea haptoglobinei; urobilinogenurie, uneori hemoglobinurie;

Examenul frotiului de sânge periferic arată anemie normocromă, normocitară anizocitoză, eritroblaşti iar mielograma: hiperplazie eritroidă, semne de hematopoieză ineficientă.

Investigaţiile imunologice pun în evidenţă testul Coombs direct si indirect pozitive, iar determinarea antigenelor eritrocitare arată antigene Cc, D şi Ee.

*AHAI cu anticorpi la rece*

Sunt afecţiuni rare, idiopatice (boala aglutininelor la rece) sau secundare (infecţii cu mycoplasme, virus Epstein Barr, limfoproliferări) în care hemoliza este indusă de expunerea la frig. Anticorpii implicaţi sunt de tip IgM monoclonali sau policlonali (aglutinine la rece) care se fixează pe structuri specifice ale hematiei la temperaturi sub 30-320C, leagă şi activează complementul determinând liza eritrocitelor predominant intravascular.

Explorarea de laborator arată anemie normocromă; reticulocitoză; auto-aglutinarea eritrocitelor apare după recoltare şi răcire, proces reversibil la [reîncălzirea](mailto:re@nc%5Blzirea) sângelui; electroforeza evidenţiază un peak IgM monoclonal. Testul Coombs direct cu ser anticomplement este pozitiv; testul cu ser anti-IgG negativ; titrului aglutininelor la rece este peste1/32.

***Anemiile hemolitice mecanice***

Sunt produse de traume mecanice care determină fragmentarea mecanică intravasculară a hematiilor cu apariţia de schizocite pe frotiu.

Se întâlnesc la pacienţi cu proteze valvulare disfuncţionale, anomalii ale inimii şi vaselor mari însoţite de circulaţie turbulentă şi presiuni mari, în anemiile hemolitice microangiopatice (din sindromul de microcoagulare intravasculară diseminată, purpură trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic-uremic, hipertensiunea arterială malignă, vasculite) hemoglobinuria de marş.

***Anemia posthemoragică acută***

Este o anemie produsă prin mecanism periferic, determinată de hemoragii interne sau externe însoţite de pierderea unică şi rapidă a unei cantităţi din volumul sanguin.

Este produsă de hemoragii interne sau externe, traumatisme, fracturi, ruptură splenică.

În funcţie de volumul de sânge pierdut sunt activate o serie de mecanisme compensatorii cu scopul refacerii volemiei şi corectării anemiei: mecanisme cardiovasculare (vasoconstricţe, tahicardie, redistribuirea fluxului sanguin), scăderea afinităţii pentru oxigen a hemoglobinei şi creşterea aportului de oxigen la ţesuturi; stimularea eritropoiezei medulare şi diabaza precoce a reticulocitelor din măduva osoasă hematogenă.

*Explorarea de laborator* evidenţiază trombocitoză, leucocitoză moderată cu devierea la stânga a formulei leucocitare, reticulocitoză, diminuarea hematocritului în primele zile după oprirea hemoragiei prin hemodiluţie; hiperbilirubinemie indirectă.

*Examenul frotiului de sânge periferic* relevă anemia normocromă, normocitară, iar medulograma.hiperplazia eritroidă

**POLIGLOBULIILE**

Sunt afecţiuni caracterizate prin creşterea persistentă a valorilor hematocritului peste 48% la femei şi peste 51% la bărbaţi.

*Clasificarea poliglobuliilor*:

1.Pseudopoliglobulii: plasmaragie acută, deshidratări, poliglobulia de

2.Poliglobulii adevărate :

- fiziologice - de altitudine, sarcină, nou-născut;

- patologice:- primitive - Policitemia vera (boala Vaquez)(vezi Neoplazii mieloproliferative cronice)

- secundare:1. *stimularea secreţiei EPO prin hipoxie tisulară*:

- diminuarea pO2 sistemic:afecţiuni pulmonare, cardiace

- deficit de eliberare a O2 sistemic: hemoglobine anormale

- deficit de 2,3 difosfoglicerat

- creşterea carboxihemoglobinei (fumători)

2*. stimularea secreţiei de EPO fără hipoxie tisulară*

- hipoxia renală localizată (chist, tumora Wilms, adenom)

- mecanism nervos sau endocrin (sindrom Cushing)

- tumori cu producţie autonomă de eritropoietină (hepatom ,

fibrom uterin, hemangioblastom cerebelos, feocromocitom).