



SEMIOLOGIA BOLILOR DE SÂNGE

- PARTICULARITĂȚI DE ANAMNEZĂ, EXAMEN OBIECTIV, METODE DE EXPLORARE.
- SEMIOLOGIA ANEMIILOR: ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ, ANEMIILE HEMOLITICE, ANEMIA FERIPRIVĂ, ANEMIA MEGALOBLASTICĂ, ANEMIA APLASTICĂ.
- SEMIOLOGIA LEUCEMIILOR ACUTE

- ▶ sângele, format din elementele figurate și plasmă
- ▶ măduva hematogenă
- ▶ ganglionii limfatici
- ▶ splina
- ▶ sistemul vascular

BOALĂ
HEMATOLOGICĂ
PRIMARĂ
SAU
MODIFICĂRI
HEMATOLOGICE
SECUNDARE.

ANAMNEZA

Particularitati istoric - expunere medicamente, produse chimice (industriale, agricole, domestice), consumul de alcool, antecedente heredo-colaterale (anemii hemolitice congenitale, defecte de hemostaza)

Manifestări generale

- ▶ **Febra** * proces neoplazic (hemopatii maligne sau cancer cu metastaze)
 - * infecțios, la un bolnav cu rezistența scăzută
 - * prin boală de fond (cu mecanism imunologic)
 - * hemoliză acută
- ▶ **Oboseala** * scăderea performanțelor în activitate
 - * fatigabilitatea musculară
 - * dificultatea respiratorie la efort
- ▶ **Cefaleea** * anemie
 - * policitemie
 - * invazia sau compresiunea cerebrală din leucemii sau limfoame
 - * hemoragiile cerebrale din sindroamele hemoragipare
 - * sindromul de hipervâscozitate sanguină din gamapatiile monoclonale.
- ▶ **Tulburări vizuale și amețeli**
- ▶ **Afectarea stării de conștiință**
- ▶ **Pierdere ponderală**

ANAMNEZA

Semne și simptome specifice

► *Manifestările cutanate* *modificări de culoare

Paloarea tegumentară nuanță albă (anemiile feriprive), gălbuie în an. hemolitice , „ca ceara“ în anemiile megaloblastice.

Icter moderat, nuanță galben-pai – anemiile hemolitice cronice, bolnavul fiind „mai mult palid decât icteric“.

Cianoza - policitemie primară sau secundară și în met- sau sulfhemoglobinemii.

Eritrodermia - limfoame (limfomul cutanat cu celule T)

Culoarea bronzată - hemocromatoze.

*pruritul – în boala Hodgkin (în absența leziunilor cutanate), în policitemia vera (prezent la căldură și după baie).

*leziuni specifice sau nespecifice: peteșii , leziuni infiltrative , leziuni ulceronecrotice, ulcere de gambă

► *Manifestările osteoarticulare* *Dureri osoase: hemopatii maligne (leucemiile acute și în mielomul multiplu, în metastazele osoase ale cancerelor, unele anemii hemolitice ereditare (ex. siclemia), în metaplazia mieloidă cu mielofibroză).

*Artrite sau artralгии apar în purpurele vasculare, colagenoze, proliferările plasmocitare, unele leucemii, hemocromatoză.

*Hemartroze: hemofilia A, rar în alte sindroame hemoragice.

Semne și simptome specifice

- ▶ **Adenopatii superficiale sau profunde:** limfoproliferări maligne sau metastaze ganglionare ale cancerelor sau reacții inflamatorii care se însoțesc de modificări hematologice. Adenopatiile mediastinale pot da fenomene compresive pe diverse organe (sindrom mediastinal).
- ▶ **Manifestari respiratorii:** dispnee, tuse, hemoptizii sau dureri toracice (determinări pleuro-pulmonare)
- ▶ **Manifestari cardiovasculare:** anemiile pot precipita apariția crizelor anginoase sau o insuficiență cardiacă la pacienții în vârstă; hemoragiile mari determină scăderea tensiunii arteriale, până la aspectul de șoc.
- ▶ **Manifestări digestive:** în anemia feriprivă apare uneori o disfagie caracteristică; sângerările digestive mici și repetate sau cele mari, (hematemeză, melenă sau hematochezie) apar în diverse boli hematologice; tulburări de tranzit intestinal sau dureri abdominale.
- ▶ **Manifestari renale:** hematurie și proteinurie, produse prin leziuni glomerulare, vasculare sau prin invazie neoplazică. Boli hematologice ce determină leziuni renale: leucemiile, gamapatiile monoclonale din proliferările plasmocitare și anemiile hemolitice autoimune.
- ▶ **Manifestari genitale** apar în unele hemopatii maligne (impotența, amenoreea), iar la femeie sunt frecvente sângerările intermenstruale și menoragiile în sindroamele hemoragipare.
- ▶ **Manifestari neurologice** Paresteziile sunt caracteristice neuropatiilor periferice care apar în hemopatiile maligne și în anemia pernicioasă sau sunt secundare terapiei citostatice.
- ▶ **Stările confuzionale sau afectarea stării de conștiință** apar ca urmare a leziunilor de la nivelul sistemului nervos central din hemopatiile maligne, sindroamele hemoragipare sau din hipervâscozitatea sanguină caracteristică paraproteinemiei (mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström).

EXPLORAREA DE BAZĂ

- ▶ Țesutul sanguin cuprinde
 - sângele periferic
 - organele hematopoietice: măduva osoasă
 - organele limfoide centrale (timus, bursa lui Fabricius) și periferice (ganglioni limfatici, splina, țesutul limfoid digestiv).
- ▶ ***Sângele periferic* = plasma + elementele figurate**
 - Plasma - mediul fluid care conține, dizolvate sau în suspensie, toate componentele biochimice care asigură homeostazia organismului, produsele de catabolism și anabolism pentru toate procesele fiziologice specifice fiecărui organ și elementele figurate celulare
 - Celulele sanguine periferice sunt eritrocitele, leucocitele și trombocitele
- ▶ **Eritrocitele**
 1. numar/mm³, hematocrit, hemoglobina
 2. numărul de reticulocite (eficiența activității hematoformatoare a măduvei). - Creșteri: anemiile hemolitice și cu valoare prognostică în timpul tratamentului anemiilor aregenerative; - Scăderi: insuficiență a măduvei osoase în producția de eritrocite.
 3. frotiu sanguin (abateri de la morfologia eritocitară normală, variații de mărime/ de formă/ de culoare sau prezența unor incluzii eritrocitare).

EXPLORAREA DE BAZĂ

Formulele de calcul și valorile normale ale constantelor eritrocitare

Volum eritocitar mediu (VEM)	$\frac{Hematocrit(\%)}{Nr.hematii(x10^6 / mmc)} \times 10$	
Hemoglobina eritocitară medie (HEM)	$\frac{Hemoglobina(g / dl)}{Nr.hematii(x10^6 / mmc)} \times 10$	
Concentrația medie de hemoglobină eritocitară (CHEM)	$\frac{Hemoglobina(g / dl)}{Hematocrit(\%)} \times 100$	
	Bărbați	Femei
Hemoglobina (g/dl)	15,7 (14,0-17,5)	13,8 (12,3-15,3)
Nr. hematii x10 ⁶ /mmc	5,21 (4,52-5,90)	4,60 (4,10-5,10)
Hematocrit (%)	46 (42-50)	40 (36-45)
Reticulocite (%)	1,6±0,5	1,4±0,5
VEM-fl/hematie (femtolitrul=10 ⁻¹⁵ litri)	88 (80-96,1)	
HEM-pg/hematie (picogramul=10 ⁻¹² g)	30,4 (27,5-33,2)	
CHEM (g/dl)	34,4 (33,4-35,5)	

EXPLORAREA DE BAZĂ

► **Leucocitele** 1. VN: 5000-10.000/mm³,

*polinucleare neutrofile 60-70% (4000-5000/mm³),

*eozinofile 2-3% (200-250/mm³),

*bazofile 0,5-1% (5-10 mm³),

*limfocite 25% (1500-2500/mm³),

*monocite 5% (300-500/mm³).

2. După funcția îndeplinită în cadrul răspunsului imun și după origine:

*limfocitele T (65-85%) T CD4⁺ (helper = ajutător) și TCD8⁺ (suppressor = inhibitor), cu raport Th/Ts (T₄-T₈) de 1,6-2.

*limfocitele B (15-25%).

► **Trombocitele** VN: 150.000-400.000/mc. Durata de viață la om este de 8-12 zile, existând o pierdere zilnică, dar compensată medular.

EXPLORAREA DE BAZĂ

- **Măduva osoasă** (punctia-biopsie osoasă - **mielograma**) - componenta centrală producătoare de celule sanguine (precursori) pentru eritrocite, granulocite, monocite și trombocite.

Seria eritrocitara

- *Proeritroblastul este primul precursor eritrocitar medular cu morfologie individualizată, 0,5-1,5% din elementele seriei roșii.
- *Normoblastul bazofil 10-25 la 100 de elemente ale seriei roșii,
- *Normoblastul policromatofil, care reprezintă circa 50% din totalul eritroblaștilor.
- *Normoblastul oxifil 30 și 35% din totalul precursorilor eritrocitari.
- *Reticulocitele din măduvă au un număr de 3-4 ori mai mare ca în sângele periferic.
- *Sideroblaștii medulari, care sunt eritroblaști cu granule de fier, >30% (coloratii speciale)

Seria granulocitară

- *Mieloblast 2% (0,3-5),
- *Promielocit 5% (1-8).
- *Mielocite neutrofile 12% (5-19),
- *Mielocite eozinofile 1,5% (0,5-3)
- *Mielocite bazofile 0,3% (0-0,5).
- *Metamielocite 22%,
- *Granulocitele segmentare: neutrofile 20%, eozinofile 2% și bazofile 0,2%.
- *Limfocite 10% (3-17), câteva monocite și 0,4% (0-2) plasmocite

Seria megacariocitară trece prin mai multe stadii de maturare, începând de la megacarioblast și terminând cu megacariocitul trombocitogen. Frecvența pe medulogramă este în medie 0,1% (0,03-3).

EXPLORAREA DE BAZĂ

- ▶ ***Biopsia ganglionară*** este indicată la multe sindroame limfoproliferative care evoluează cu adenopatii periferice, indiferent dacă sunt localizate sau generalizate. Pentru diagnosticul complet al limfoamelor hodgkiniene și non-hodgkiniene biopsia ganglionară este examenul esențial și obligatoriu, după care se va alege și conduita terapeutică.

VARIAȚIILE NUMERICE ALE ELEMENTELOR FIGURATE

- ▶ Scăderea numărului de hematii și a hemoglobinei caracterizează *sindroamele anemice*
- ▶ Creșterea face parte din *policitemii* -primitive - policitemia vera (sindroame mieloproliferative)
 - secundare - eritrocitoze (locuitorii din zonele montane cu altitudini mari, bolnavii cu hipoventilație alveolară prin stimulare medulară hipoxică, după unele medicamente), sau prin creșterea producției de eritropoietină (unele tumori renale, uterine, cerebrale, hepatice sau endocrine).

VARIAȚIILE NUMERICE ALE ELEMENTELOR FIGURATE

- ▶ *Scaderea numarului de leucocite = **Leucopenie***
- ▶ *Cresterea numarului de leucocite = **Leucocitoza***
- ▶ ***Neutrofilia:** în sindroame mieloproliferative; infecții acute, localizate sau generalizate, cu bacterii sau fungi, spirochete, paraziți și rickettsii; stări inflamatorii acute (infarcte, intervenții chirurgicale, arsuri, reacții alergice, gută și unele boli cu mecanisme imune), după hemoragiile sau hemolizele acute și uneori în unele intoxicații (ex. benzen, etilenglicol), unele cancere, în special gastrice, bronșice, pancreatice sau ale sistemului nervos.*
- ▶ ***Neutropenia:** scăderea numărului de neutrofile sub 1500/mm³; pericol iminent al infecțiilor - la valori mai mici de 1000/mm³. Apare în invadarea medulară cu celule străine (ex. leucemiile acute), distrugerea medulară prin iradiere sau medicamente citostatice, granulocitopenia insuficientă ca urmare a lipsei vitaminei B₁₂ și acidului folic, distrugerea în periferie prin anticorpi sau hipersplenism, trecerea exagerată în țesuturi întâlnită în infecțiile sau inflamațiile severe.*

VARIAȚIILE NUMERICE ALE ELEMENTELOR FIGURATE

- ▶ **Eozinofilia:** creșterea numărului de eozinofile peste 700/mm³. Principalele cauze ale eozinofiliei sunt bolile alergice (urticaria, astmul bronșic) și parazitozele, unele hemopatii maligne (sindroamele mieloproliferative, boala Hodgkin, leucemia cu eozinofile și limfadenopatia angioimunoblastică), ocazional în unele dermatoze (ex. pemfigus) sau în tumori de orice tip, metastazate sau necrozate, sindromul Löffler, infiltratul pulmonar cu eozinofile, granulomul eozinofilic, sindromul hipereozinofilic primar, poliarterita nodoasă, sindromul Churg-Strauss sau fasciita eozinofilică.
- ▶ **Eozinopenia** are importanta clinică redusă, mecanismele fiind necunoscute.
- ▶ **Bazofilia:** creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150/mm³. În leucemia granulocitară cronică apare o bazofilie, care, când crește, anunță o evoluție accelerată a bolii. Anumite forme de leucemii acute mieloblastice se însoțesc de bazofilie medulară, existând și cazuri de leucemie acută cu bazofile. Bazofilia însoțește de obicei creșterea nivelului sanguin al IgE, apărând și la unele cazuri de colită ulcerativă, urticarie sau poliartrită reumatoidă. Mastocitele din țesuturi sunt foarte asemănătoare cu bazofilele din sânge, fiind descrise anumite mastocitoze cutanate sau mastocitoze sistemice.
- ▶ **Scăderea numărului de bazofile** nu are o semnificație clinică cunoscută.

VARIAȚIILE NUMERICE ALE ELEMENTELOR FIGURATE

- ▶ **Monocitoza** - creșterea numărului absolut de monocite peste 800/mm³ (stimulare medulară prin diverse mecanisme). Situații clinice: bolile infecțioase (endocardita bacteriană, tuberculoza, sifilisul, histoplasmoza, listerioza și febra tifoidă), boli neoplazice, boli hematologice (leucemii mielomonocitare, sindroame mieloproliferative) sau nehematologice (diverse cancere de organ), colagenoze, boli inflamatorii intestinale și în unele ciroze hepatice, iar în agranulocitoză este considerată un semn de răspuns bun la tratament.
- ▶ **Monocitopenia** (<150/mm³) este considerată un semn de aplazie medulară, fiind observată uneori și după corticoterapie.
- ▶ **Limfocitozele** pot fi reactive la anumite infecții sau primare, neoplazice. **Limfocitoze reactive accentuate** apar în *infecții virale* ca tusea convulsivă și mononucleoza infecțioasă sau forme moderate în rujeolă, rubeolă, varicelă, parotidita epidemică, hepatite, infecții cu citomegalovirus sau Cocksackie. Dintre *infecțiile cronice*: tuberculoza, sifilisul, toxoplasmoza și bruceloza. **Limfocitoze primare** neoplazice apar în leucemii și limfoame.
- ▶ **Limfocitopenia** (<1500/mm³) apare ca urmare a unei producții scăzute, unei distrucții exagerate sau unei modificări în circulația limfocitelor. **Producția scăzută**: anomalie congenitală (imunodeficiența limfopenică), după tratamente citostatice, radiații, corticoterapie, boli endocrine (mixedem, boala Cushing) sau boala Hodgkin. **Distrucțiile periferice** pot fi date de mecanisme imune mediate prin anticorpi antilimfocitari sau de infecții virale (HIV). **Modificările în circulația limfocitelor** sunt tranzitorii (24-48 de ore), fiind uneori întâlnite după traumatisme sau infecții.
- ▶ **Plasmocitoza** în sângele periferic apare în proliferările maligne plasmocitare și uneori în infecții virale (rubeolă, varicelă, mononucleoza infecțioasă) sau reacții alergice.

VARIAȚIILE NUMERICE ALE ELEMENTELOR FIGURATE

► **Trombocitopenia** = *scăderea numărului de trombocite*: diminuarea sau defectele de producție trombocitară pot fi de natură ereditară sau dobândită (anemiile megaloblastice, uneori în carența de fier, după unele medicamente ca diureticele tiazidice sau în infecții virale).

*purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic-uremic, cu formele idiopatică și secundare (sarcină, septicemii cu E. Coli și Shigella, metastaze neoplazice, chimioterapia antineoplazică)

*distrugerea imunologică a trombocitelor, existentă în purpura trombocitopenică idiopatică și în cele în care un medicament funcționează ca haptенă; mai rar sunt întâlnite trombocitopenii alloimune neonatale sau după transfuzii.

* splenomegaliile importante pot genera o trombocitopenie, atribuită hipersplenismului.

► **Trombocitoza** = *creșterea numărului de trombocite*

*esențială (primară), făcând parte din sindroamele mieloproliferative

*secundară, după splenectomie, intervenții chirurgicale, sângerări acute sau în unele anemii hemolitice.

ANEMIILE

▶ **Definiție** scăderea hemoglobinei, hematocritului și a numărului de hematii din sânge și apariția palorii tegumentelor și mucoaselor.

▶ **Clasificare**

1. morfologica:

*Normocitare

*Macrocitare

*Microcitare

2. după încărcarea cu hemoglobină:

▶ normocrome

▶ hipocrome.

3. in functie de nr. de reticulocite:

*„regenerative“ (cu hiperreticulocitoză)

*„hiporegenerative“ (cu reticulocitopenie).

ANEMIA POST-HEMORAGICA ACUTĂ

- ▶ **Definitie** Pierdere rapidă și unică a unui volum important din masa sanguină, ca urmare a unei hemoragii interne sau externe (hematemeză, melenă sau hematochezie, hemoptizie, epistaxis, hematurie, metroragii, în cavitățile seroase (pleură, peritoneu), intratisular în mușchi sau în focarele de fractură.

Este o pierdere paralelă de eritrocite și plasmă

- ▶ **Mecanisme compensatorii** 1. compensarea hipovolemiei (refacerea volumului plasmatic circulant)
2. corectarea anemiei (restaurarea volumului globular total).

*Reducerea volumului sanguin circulant → baroreceptori: vasoconstricție arterială și arteriolară selectivă (tegumente, mușchi și în unele teritorii splanchnice - tub digestiv și rinichi) → redistribuirea spre creier, cord, plămân și ficat → aflux de apă și de proteine, în special de albumine, din spațiile extravasculare și refacerea volemiei. Reducerea filtratului glomerular și retenția tubulară hidrosalină determină apariția oliguriei. Când pierderea de sânge depășește 40% din volumul total, tensiunea arterială se prăbușește, apărând șocul.

*Hipoxia tisulară → creșterea sintezei de eritropoietină → creșterea eritropoiezei.

ANEMIA POST-HEMORAGICA ACUTĂ

Tablou clinic Manifestările inițiale se datorează instalării rapide a hipovolemiei, dependent de starea anterioară a organismului

- ▶ La o pierdere de 500 ml sânge (10% din total) un adult anterior sănătos este asimptomatic; rar, la o anamneză activă sunt recunoscute vagi amețeli și transpirații în ortostatism.
- ▶ Pierderea de 1000-1500 ml (20-30% din volumul total) poate fi asimptomatică în clinostatism, dar la ridicare apar amețeli, tahicardie și scăderea tensiunii arteriale. Bolnavii au senzația de sete, dovadă a tendinței de redresare volemică.
- ▶ Pierderile mari, de 1500-2000 ml (30-40% din volumul total) determină apariția șocului hipovolemic, chiar la un adult fără alte tare organice. Pacientul este palid, cu transpirații reci, polipneic, cu tendință la pierderea cunoștinței la orice tentativă de ridicare a capului de pe pat. Pulsul este filiform, tahicardic și tensiunea arterială foarte scăzută. Bolnavul este de obicei anuric, cu sete intensă și mucoasa bucală uscată.
- ▶ La 2000-2500 ml (40-50% din total) șocul este sever, cu puls imperceptibil, fără tensiune arterială, cu venele periferice colabate și pierderea cunoștinței. Fără o intervenție terapeutică energetică decesul este iminent.

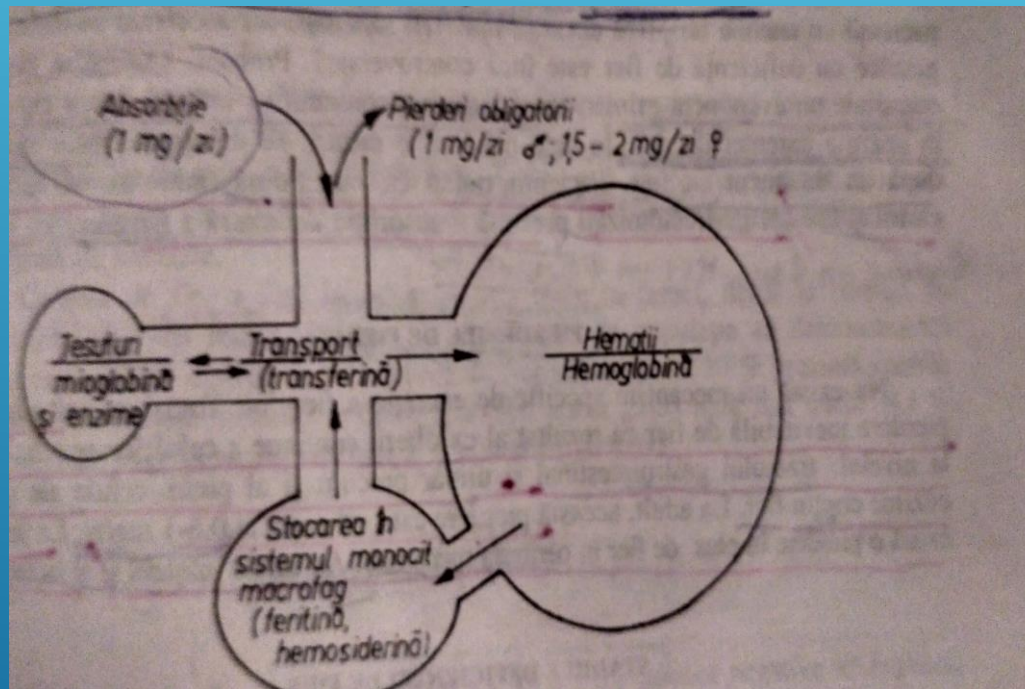
După refacerea volumului circulant și stabilizarea hemodinamică, pe primul plan trec semnele legate de pierderea eritrocitară și anume paloarea tegumentară, dispneea de efort, amețelile și oboseala musculară. Valorile tensiunii arteriale sunt stabile, iar la nivelul cordului se aud frecvent sufluri sistolice scurte la vârf și în focarul pulmonar.

ANEMIA POST-HEMORAGICA ACUTĂ

Tablou biologic

- ▶ Precoce, în prima oră - **trombocitoza moderată**.
- ▶ La 2-6 ore apare - **leucocitoză**, care poate atinge 30.000/mm³.
- ▶ **Hematocritul** scade treptat după oprirea hemoragiei, datorită hemodiluției.
- ▶ La 4-5 zile de la oprirea hemoragiei apare **reticulocitoza**, care atinge valoarea maximă (10-15%) după 6-10 zile, uneori cu câțiva eritroblaști în periferie.
- ▶ **Hematiile sunt normocitare și normocrome** la individul normal din punct de vedere hematologic înaintea hemoragiei. Dacă hemoragia a survenit la un bolnav cu o modificare hematologică anterioară, hematiile își mențin caracterele dictate de boala de fond.
- ▶ Medulograma nu este necesară, deoarece va arăta doar o hiperplazie eritroblastică. În hemoragiile digestive poate crește ureea sanguină, iar în cele intracavitare - bilirubina liberă datorită rezorbției sângelui.
- ▶ Leucocitoza și trombocitoza dispar după 3-4 zile, iar la 10-14 zile se normalizează și reticulocitoza. În afară de aspectele volemice și hematologice este necesară stabilirea locului pe unde s-a produs sângerarea și corectarea cauzei.

ANEMII PRIN TULBURĂRI ÎN METABOLISMUL FIERULUI



- ▶ **ANEMIA FERIPRIVĂ**
- ▶ **ANEMIA DIN BOLILE CRONICE**
- ▶ **ANEMII SIDEROBLASTICE**

ANEMIA FERIPRIVĂ

- ▶ Anemia feriprivă este o anemie hipocromă în care deficitul de sinteză a hemoglobinei are drept cauză scăderea cantității totale de fier din organism
- ▶ Cauze
 1. Pierderi crescute de fier prin sângerări cronice (digestive, genitale, pulmonare, renale sau tulburări de hemostaza)
 2. Aport alimentar insuficient
 3. Creșterea necesităților de fier (copii, sarcina, lactație)

ANEMIA FERIPRIVĂ

► **Tablou clinic**

**Debutul este insidios, bolnavii prezentându-se la medic de obicei când hemoglobina a ajuns sub 10 g/dl.*

**Oboseala fizică și intelectuală este constantă, uneori însoțită de o cefalee discretă care apare pe parcursul zilei.*

**Modificările țesuturilor epiteliale date de carența de fier apar la nivelul pielii, fanerelor, mucoasei bucale, hipofaringelui și stomacului.*

Pielea este palidă, uscată, părul friabil, încărunțește repede,

Unghiile se rup ușor și au striuri longitudinale. Uneori se aplatizează și chiar se deprimă, ca o linguriță, aspect numit koilonichie.

Ragade la comisurile buzelor (stomatită angulară).

Atrofia papilelor linguale este un semn caracteristic, limba având un aspect „lăcuit”. Subiectiv sunt prezente usturimi linguale la condimente sau băuturi acide.

Disfagia sideropenică (sindromul Plummer-Vinson) apare treptat la alimente solide, fiind pusă în legătură cu atrofia mucoasei hipofaringelui și chiar cu o veritabilă strictură faringoesofagiană în formele severe.

Gastrita atrofică poate fi pusă în evidență prin biopsie la 75% din bolnavi, evoluând cu hiposecreție gastrică de obicei asimptomatică. Atrofia se extinde rar și la nivelul mucoasei duodeno-jejunale și chiar la mucoasa nazală.

Tulburările cardiovasculare sunt mai frecvente la vârstnici, fiind paralele cu gradul anemiei. Bolnavii acuză palpitații datorită tulburărilor de ritm, dispnee la efort și chiar dureri anginoase. La auscultație se descoperă frecvent sufluri sistolice „anemice”.

Modificările scheletului la copii sunt de obicei absente, deși uneori aceștia acuză dureri osoase datorită expansiunii măduvei eritroide.



ANEMIA FERIPRIVĂ

► *Examenul sângelui periferic*

*Anemia este hipocromă și cu tendința la microcitoză. Numărul de hematii este mai puțin scăzut comparativ cu hemoglobina, iar pe frotiu apar anulocite și hematii „în semn de tras la țintă”.

*Reticulocitele sunt la limita inferioară a normalului sau puțin scăzute, dar cresc în 3-4 zile după administrarea de fier („*criza reticulocitară*”), atingând valoarea maximă după 7-12 zile.

*Numărul leucocitelor și trombocitelor se menține în limite normale, rar observându-se scăderi moderate.

► *Măduva osoasă* are aspect normo- sau hiperplazic pe seria eritroblastică. Eritroblaștii sunt mici, bazofili, cu citoplasma franjurată, caracteristici pentru aspectul „feripriv”. Absența hemosiderinei medulare este caracteristică deficitului de fier și constituie un criteriu sensibil pentru aprecierea depozitelor.

► *Concentrația fierului seric (sederemia)* este foarte scăzută

► *Feritina* este scăzută.

► *Capacitatea totală de legare a fierului* este crescută.

ANEMIA DIN BOLILE CRONICE

- ▶ Bolile infecțioase (ex. tuberculoza)
- ▶ Boli inflamatorii (ex. poliartrita reumatoidă)
- ▶ Boli neoplazice.

Mecanismul principal al acestei anemii pare legat de blocajul monocitomacrofagic al fierului și eliberarea dificilă a fierului încorporat în celula intestinală către transferină.

Tabloul clinic este dominat de afecțiunea de bază;

**Anemia este moderată, normocitară și normocromă.*

**Reticulocitele sunt în număr normal sau ușor crescut.*

**Fierul seric scăzut, cu scăderea moderată a transferinei circulante.*

**Feritina serică, indicatorul cel mai sensibil al depozitelor de fier este crescută, invers decât în anemia feriprivă.*

**În măduvă sideroblaștii sunt în număr scăzut, în schimb se constată o creștere remarcabilă a numărului de macrofage încărcate cu fier, care este markerul citologic al acestui tip de anemie.*

ANEMII SIDEROBLASTICE

- ▶ Anemiile sideroblastice: afecțiuni moștenite sau dobândite, caracterizate prin *prezența unor sideroblaști „inelari” în măduva osoasă, hipersideremie, saturație crescută a transferinei, microcitoză și hipocromie*.
- ▶ **Sideroblaștii inelari sunt considerați patologici, fiind caracterizați prin depunerea de fier în mitocondrii, care au o distribuție perinucleară**, colorându-se cu albastru de Prusia. Excesul de fier mitocondrial este o consecință a blocării sintezei hemului la diferite niveluri. Sinteza protoporfirinei este deficitară, motiv pentru care fierul rămas liber se acumulează în mitocondriile eritroblaștilor, în macrofage și în alte țesuturi.
- ▶ Anemia sideroblastică ereditară legată de sex apare doar la bărbați, fiind legată de cromozomul X. Boala apare de la naștere, iar, în timp, se dezvoltă consecințele organice ale hemocromatozei (hepatosplenomegalie, diabet zaharat, modificări de culoare ale pielii și afectare cardiacă).
- ▶ Anemia sideroblastică dobândită idiopatică apare în jurul vârstei de 50 de ani, cu o instalare silențioasă. La jumătate din cazuri se descoperă o hepatosplenomegalie de diverse grade, care pune de obicei probleme de diagnostic etiologic. Anemia este moderată, pe frotiu observându-se atât eritrocite normale, cât și forme hipocrome care au de obicei punctații bazofile. Leucopenia și trombocitopenia sunt prezente la o treime din cazuri, iar la jumătate din ei se constată și scăderea sau absența fosfatazei alcaline leucocitare. În măduvă sideroblaștii inelari sunt prezenți în procente variabile (40-90%). Transferina este saturată 90-100%, iar feritina serică este crescută ca în hemocromatoză.
- ▶ Anemii sideroblastice secundare apar și după unele medicamente (ex. tuberculostatice), alcool sau în intoxicația cronică cu plumb (se constată lizereul cenușiu gingival, semne de polinevrită și frecvente colici abdominale care mimează abdomenul acut; pe hemogramă apare anemie microcitară și ușor hipocromă, cu ușoară reticulocitoză și prezența de punctații bazofile la peste 50% din eritrocite; nivelul sanguin al plumbului este foarte crescut, ca și eliminările urinare).

ANEMIILE MEGALOBLASTICE

- ▶ **Definiție:** Anemiile megaloblastice au la bază o tulburare a diviziunii celulare prin sinteza scăzută a acizilor nucleici datorate în majoritatea cazurilor deficitului de acid folic sau vitamina B₁₂. Sinteza deficitară a acizilor nucleici, în primul rând a ADN, determină transformarea megaloblastică a seriilor celulare medulare, cu blocarea ultimelor diviziuni „de maturare” și hematopoieză inefficientă
- ▶ **Aspect morfologic hematii:** scăderea raportului nucleu-citoplasmatic, cu asincronism de maturare - nucleul rămâne cu un aspect „tânăr”, structurat fin, în timp ce citoplasma capătă caractere de „maturitate” (hemoglobinizare, granulații specifice).
- ▶ **Tulburările diviziunii celulare:** mitoze anormale, cu tendința la înmugurire a nucleului și hipersegmentare (seria granulocitară și megacariocitară) → distrugere intramedulară exagerată a acestor celule (în special pe seria roșie) care nu pot ajunge la maturitatea funcțională → în sânge: scăderea numărului de hematii, granulocite și trombocite.
- ▶ **Anemii megaloblastice secundare** apar destul de rar după rezecții intestinale sau gastrice (rezervele organismului de vitamina B₁₂ sunt suficient de mari).

ANEMIA ADDISON-BIERMER=ANEMIE PERNICIOASĂ

- ▶ Boala este întâlnită la vârstnici, fiind mai frecventă la bărbați.
- ▶ Patogenie: deficitul de absorbție a vitaminei B₁₂ alimentare, ca urmare a absenței factorului intrinsec legată de gastrita atrofică. Sunt prezenți anticorpi autoimuni cu specificitate pentru antigene din celula parietală gastrică (subunitățile α și β ale pompei de protoni).
- ▶ Specifici anemiei Biermer - anticorpii anti-factor intrinsec de tip IgG și IgA. Acești anticorpi împiedică legarea vitaminei B₁₂ de factorul intrinsec („anticorpi blocați”) sau se leagă de factorul intrinsec liber sau de complexul factor intrinsec-vitamina B₁₂ („anticorpi de legare”).
- ▶ Infiltrația limfoplasmocitară caracteristică gastritei atrofice sugerează intervenția unor mecanisme autoimune de tip celular, anemia Biermer fiind o boală autoimună idiopatică specifică de organ.

ANEMIA ADDISON-BIERMER=ANEMIE PERNICIOASĂ

- ▶ Tablou clinic Debutul bolii este insidios, bolnavii ajungând la medic de obicei cu anemie severă, dar bine tolerată.

* *Simptomele digestive* apar precoce, fiind legate de modificările linguale, gastrice și intestinale. Bolnavii sunt inapetenți, cu senzație de plenitudine epigastrică postprandială, uneori prezentând vărsături sau diaree. În formele severe apare senzația de arsură linguală după alimente acide, picante sau calde.

* *Simptomele neuropsihice* sunt mai frecvente la bătrâni, fiind date de neuropatie. Paresteziile sunt simetrice la nivelul membrelor, cu afectare motorie. Tulburările de atenție, concentrare și memorie sunt obișnuite, putând apărea și stări depresive sau maniacale.

* *Simptomele legate de anemie* apar mai târziu, dominând manifestările cardiovasculare. Bolnavii acuză dispnee la eforturi mici, palpitații, dureri precordiale sau se prezintă cu semne de insuficiență cardiacă.

ANEMIA ADDISON-BIERMER=ANEMIE PERNICIOASĂ

- ▶ **Tegumentele** sunt palide, cu o nuanță de ceară, lipsite de elasticitate și discret infiltrate. Frecvent sunt prezente leziuni de vitiligo sau o pigmentare brună, pătată și mici puncte hemoragice pe fața de extensie a membrilor superioare.
- ▶ **Aparat cardiovascular:** apar frecvent cardiomegalie, cu tulburări de ritm, sufluri anemice și semne de insuficiență cardiacă.
- ▶ **Aparatul digestiv** este afectat în totalitate, începând cu *glosita descrisă de Hunter*. Modificările încep pe marginile și vârful limbii, care este roșie și dureroasă. Extinderea se face pe fața dorsală, ducând la atrofia papilelor linguale, care dă aspectul „lăcuit” caracteristic. La nivelul stomacului apare o aclorhidrie histaminorefractară care poate preceda cu mai mulți ani instalarea anemiei. Scăderea secreției de acid clorhidric, la care se adaugă și insuficiența enzimatică, determină apariția maldigestiei și suprapopularea microbiană a intestinului, ambele responsabile de *diaree*! Monitorizare gastrică – EDS (incidență crescută a cancerului gastric).
- ▶ **Sistem nervos** - alterări ale substanței mielinice, mai ales la nivelul cordoanelor spinale posterioare și laterale și substanței albe cerebrale, cu degenerarea secundară a axonilor. Sunt prezente parestezii (furnicături, senzație de rece), alterarea sensibilității profunde, în special a sensibilității vibratorii și în stadiile avansate semne de suferință a cordoanelor posterioare (mers ataxic, alterarea simțului pozițional) sau a cordoanelor laterale (semn Babinski, mers spastic, exagerarea reflexelor osteotendinoase).

ANEMIA ADDISON-BIERMER=ANEMIE PERNICIOASĂ

► Hemograma

* Anemie severă, macrocitară, cu reticulocitoza scăzută. $VEM > 95 \mu^3$, uneori chiar $140 \mu^3$ HEM 33-38 pg, uneori pe frotiu hematiile fiind fără zonă centrală clară.

* Leucopenia este moderată, cu granulocite mari, cu tendință la hipersegmentarea nucleului.

* Trombocitele sunt moderat scăzute (rar sub 50.000/mm³), uneori cu trombocite gigante.

► *Medulograma* transformarea megaloblastică a morfologiei celulare normale, fapt ce dă aspectul de „**măduvă albastră**” datorită bazofiliei. La nivelul **magaloblastului policromatofil** apare cel mai evident asincronismul nucleo-citoplasmatic, nucleul fiind încă mare, cu cromatina care abia începe să formeze blocuri, în timp ce citoplasma este întinsă, policromatofilă. În seria granulocitară tulburările de maturare apar cel mai evident la nivelul **metamielocitelor, care devin „gigante”**, cu tendință la hipersegmentare nucleară. **Megacariocitele** au talie mare și granulare deficitară, cu tendință de segmentare a nucleului.

► *Explorarea stomacului*: EDS – gastrita atrofica.

► *Dozarea anticorpilor antifactor intrinsec, nivelul sanguin al vitaminei B₁₂ sau testul absorbției intestinale Schilling* (excreție urinară <5%)

► *Supravegherea tratamentului* se face cu ajutorul hemogramei, pe care apare la 6-9 zile „criza reticulocitară”, atestând că o anemie aregenerativă a devenit hiperregenerativă. Treptat dispar leucopenia, trombocitopenia și macrocitoza, hemoglobina redresându-se în ritm rapid.

ANEMIA MEGALOBLASTICĂ PRIN DEFICIT DE ACID FOLIC

- ▶ Folații – concentrație dependentă de aportul alimentar; concentrația serică 6-21 $\mu\text{g/ml}$
- ▶ Absorbția lor are loc la nivelul duodenului și jejunului printr-un proces activ.
- ▶ Transportul plasmatic se face în stare liberă sau în legătură labilă cu β -globulinele, concentrația serică fiind de 6-21 $\mu\text{g/ml}$.
- ▶ Organ de depozit este ficatul, necesitățile zilnice fiind de aproximativ 50 μg .
- ▶ Rolul biologic al acidului folic este de a transfera unități de „carbon activ“, pe care le fixează sau eliberează cu ușurință, în reacții ale metabolismului acizilor nucleici și ale unor aminoacizi.
- ▶ Deficit de acid folic, unul **cantitativ** (aport alimentar scăzut, a unei alterări a absorbției intestinale sau a unui consum exagerat) sau **de utilizare** - lipsa unor catalizatori (ex. vitamina B₁₂) sau prin blocarea unor enzime (ex. tratamentul cu antifolice).
- ▶ Anemia megaloblastică apare prin deficit nutrițional, condiții economice reduse, la care frecvent se adaugă și consumul de alcool. Absorbția deficitară este întâlnită în sindroame de malabsorbție (ex. enteropatia glutenică) și mai rar în alte afecțiuni intestinale cu interesarea jejunului. Consumul crescut se înregistrează în sarcină și în cursul tratamentului altor anemii, când măduva hematogenă începe să regenereze (ex. anemia feriprivă). În cirozele hepatice se întâlnește frecvent o anemie macrocitară, legată mai mult de deficitul de acid folic, decât de lipsa vitaminei B₁₂.

ANEMIILE HEMOLITICE

► Hemoliza este procesul de îndepărtare a eritrocitelor din circulație. Hemoliza fiziologică reprezintă mecanismul prin care sunt îndepărtate din circulație eritrocitele îmbătrânite, care devin mai rigide și exprimă un antigen de senescentă, care declanșează și o ripostă imună. Anticorpii din clasa IgG învelesc eritrocitele și mediază aderarea lor la macrofagele din splină, care este organul principal care le îndepărtează.

► Hemoliza patologică - **Scurtarea duratei de viață a hematiilor este criteriul major care definește hemoliza patologică**, indiferent dacă anomalia se află în interiorul lor sau în exterior → creștere a producției de eritrocite de către măduva osoasă, creștere care poate atinge de 7 ori valoarea normală → hemoliza este compensată (hiperbilirubinemia indirectă, creșterea urobilinogenului urinar și reticulocitoza sanguină) → Anemia (durata de viață a hematiilor <17 zile - 120:7)

***Hemoliza extravasculară** - fagocitarea eritrocitelor de către macrofage → inelul protoporfirinic este descompus → bilirubina indirectă (neconjugată) crește → urobilinogen urinar → hiperplazia medulară a seriei roșii → hiperreticulocitoză sanguină → splenomegalie.

***Hemoliza intravasculară** – liza eritrocitelor în circulație → eliberarea hemoglobinei în plasmă → dimeri $\alpha\beta$ → captați de proteine și transportați la ficat → catabolizați la bilirubina liberă.

→ dimeri liberi → filtrul glomerular → resorbție tubulară proximală → degradare → depozitare fier în celulele epiteliale (hemosiderină) + „hemosiderinurie”.

Clasificare anemii hemolitice	Mecanism
A. Anemii hemolitice intracorpulare eritrocite cu defecte ale constituenților, inapte să supraviețuiască cele 120 de zile fiziologice într-un mediu plasmatic și pat vascular normale	1. Defecte de membrană: sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară și alte variante, hemoglobinuria paroxistică nocturnă
	2. Defecte enzimatic: enzime ale glicolizei anaerobe (ex. piruvatkinaza), ale șuntului pentozelor (ex. glucozo-6-fosfatdehidrogenaza), ale metabolismului glutationului (ex. glutationreductaza)
	3. Defecte ale globinei: sindroame talasemice, siclemia și alte anomalii structurale
B. Anemii hemolitice extracorpulare anomalii în plasmă sau vase, care scurtează durata de viață a eritrocitelor normale	1. Prin anticorpi • alloanticorpi: reacții posttransfuzionale, boala hemolitică a nou-născutului • autoanticorpi: anemii hemolitice autoimune
	2. Agenți infecțioși
	3. Medicamente • mecanism prin complexe imune • mecanism haptenic
	4. Agenți chimici (ex plumb)
	5. Agenți fizici (ex. arsuri)
	6. Factori traumatici (ex. proteze valvulare, coagulare intravasculară diseminată, sindromul hemolitic-uremic)
	7. Hipersplenism

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE DE MEMBRANĂ

MICROSFEROCITOZA EREDITARĂ=MINKOWSKI-CHAUFFARD

- ▶ Anemie hemolitică prin deficiență de anchirină în stratul intern al mb. eritrocitare
- ▶ Transmitere autosomal dominant 2/3, probabil recesiv 1/3
- ▶ *Paloarea* tegumentară nu este foarte accentuată,
- ▶ *Icterul* scleral este moderat, nepruriginos, se accentuează în intercurte, eforturi fizice, expunere la frig etc, dar este bine tolerat de bolnavi toată viața.
- ▶ *Splenomegalia*, variabilă ca dimensiuni.
- ▶ *Ulcerările cronice ale gambelor* cu localizare distală apar la aproape o treime din cazuri, cu vindecare dificilă, hiperpigmentare reziduală.
- ▶ *Litiaza biliară pigmentară*, uneori la adulți, după mulți ani de evoluție.
- ▶ Perioade de agravare a bolii: *Crizele hemolitice sau de deglobulizare* au durată scurtă (3-5 zile) caracterizându-se printr-o „stare de rău general“, cu cefalee, mialgii, frisoane, subfebrilități. În această perioadă icterul și paloarea se intensifică, splina își mărește volumul, iar examenele de laborator indică o creștere a bilirubinei și reticulocitozei. *Crizele aplastice* sunt mult mai rare dar mai dramatice, debutând cu febră (39-40°C), dureri vii abdominale, greață, vărsături și în formele grave colaps. Examenle de laborator relevă o scădere a nivelului obișnuit al hemoglobinei, hematocritului și reticulocitozei, iar pe medulogramă apare o reducere până la dispariție a eritroblaștilor. Durata crizei este de 7-10 zile, fiind urmată de revenirea capacității regenerative a măduvei

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE DE MEMBRANĂ

MICROSFEROCITOZA EREDITARĂ

- ▶ **Hemograma** *Anemia normocroma* deoarece sunt scăzute concordant atât hemoglobina (8-10 g%) cât și numărul de hematii (3-4 milioane/mm³). **Patognomonică este prezența microsferocitelor pe frotiul sanguin 20-25%.** *Reticulocitoza* este constantă, situându-se de obicei între 10-25%, rar însoțită de apariția unor eritroblaști. Seriile leucocitară și trombocitară nu sunt modificate.
- ▶ **Mielograma** pune în evidență o măduvă cu celularitate bogată și hiperplazie normoblastică. Curba de maturare pe toate seriile este normală.
- ▶ **Rezistența osmotică** în soluții hipotone este scăzută, liza hematiilor începe la valori apropiate de serul fiziologic și se termină la aproximativ 0,4% (normal începe la 0,45%).
- ▶ **Testul de autohemoliză** este foarte sensibil, dar oferă și rezultate fals pozitive. Eritrocitele recoltate steril și menținute în plasma proprie la termostat, la 37°C timp de 48 de ore, se hemolizează mai intens ca cele normale, dar fenomenul se corectează prin adaos de glucoză la mediul de incubare.
- ▶ **Bilirubina liberă** ajunge până la 3-4 mg%.
- ▶ **Sideremia** este moderat crescută, ca și lactat-dehidrogenaza serică (LDH), ca semn al hemolizei.
- ▶ **Urina** este de culoare brun-roșcată și conține urobilinogen și urobilină, fără săruri biliare.

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE DE MEMBRANĂ

OVALOCITOZA EREDITARĂ

- ▶ Ovalocitoza sau eliptocitoza ereditară - grup foarte heterogen de dezordini ale structurii membranei eritrocitare, caracterizat morfologic prin prezența unui procent crescut de eritrocite ovale în sângele periferic, însoțită uneori de anemie hemolitică.
- ▶ Frecvența este apropiată de a sferocitozei ereditare, dar majoritatea cazurilor sunt asimptomatice.
- ▶ Boala este ereditară și transmisă cu un caracter autosomal dominant și uneori recesiv, defectul fiind localizat la nivelul spectrinei și al glicoforinei C.
- ▶ Cele mai multe cazuri se prezintă cu o hemoliză compensată medular, rar fiind prezentă o anemie importantă.
- ▶ Tabloul hematologic, medular și biochimic seamănă cu cel descris la sferocitoză, singura diferență fiind forma hematiilor.

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE DE MEMBRANĂ

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ = SINDROM MARCHIAFAVA-MICHELI

- ▶ boală clonală dobândită a celulei stem mieloide → defect structural al membranei externe → transmitere către descendenții eritrocitari, granulocitari și trombocitari. *Defectul constă în alterarea exprimării unor glicoproteine care inhibă asamblarea fracțiunilor complementului în complexe cu potențial litic pe suprafața acestor celule* → Eritrocitele sunt vulnerabile la acțiunea litică a C activat în plasmă.
- ▶ Debutul este insidios, cu paloare, subicter, splenomegalie moderată, uneori hepatomegalie și emisii de urini hipercrome.
- ▶ Accese de hemoglobinurie caracterizate prin eliminarea unor urini de culoare rubinie sau negricioasă, cu stare de rău general, febră, dureri lombare și vărsături. Aceste episoade hemoglobinurice apar de obicei la 2-3 ani de la debutul hemolizei cronice, după somnul de noapte și legate de infecții, vaccinări, unele medicamente sau fără o cauză evidentă. În formele violente poate apărea un frison de intensitate mare, după care se instalează durerile lombare, paloarea, dispneea, colapsul și uneori anuria. Intensitatea, durata și frecvența crizelor de hemoglobinurie sunt imprevizibile, boala având o evoluție lungă și capricioasă. Pe parcurs apar frecvent complicații infecțioase sau tromboze venoase.

ANEMII HEMOLITICE PRIN DEFECTE DE MEMBRANĂ

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ

Hemogramă: pancitopenie. Anemia este de regulă accentuată, cu tendință la macrocitoză și policromatofilie. Fragmentarea eritrocitară se asociază frecvent cu tromboze venoase, leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie. În timp apare carența de fier, anemia devenind microcitară și hipocromă.

- ▶ **Măduva osoasă** este hipercelulară, cu hiperplazie eritroblastică și hemosiderina medulară de regulă absentă.
- ▶ **Bilirubina liberă** și urme de hemoglobină liberă, care vor crește în timpul crizelor de hemoliză accentuată, cu scăderea haptoglobinei și a sideremiei.
- ▶ **În urină** sunt prezente permanent hemosiderina și urobilinogenul și hemoglobina în timpul crizelor de hemoliză acută.
- ▶ **Testul cu ser acidifiat** (Ham) este cel mai util pentru diagnosticul serologic. Serul normal, acidifiat la pH 6,5-7,0 hemolizează în mod constant eritrocitele bolnavului cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă, dar nu și pe cele normale folosite ca martor. Prin încălzirea serului la 56°C se inactivează complementul și liza nu se mai produce.
- ▶ Testul cu sucroza-activarea C
- ▶ Testul lizei prin anticorpi izoimuni –activarea C
- ▶ Diagnosticul de hemoglobinurie paroxistică nocturnă trebuie luat în considerare ori de câte ori suntem în fața unei anemii hemolitice fără o cauză evidentă, cu hiposideremie, pancitopenie și tromboze repetate.

ANEMIILE HEMOLITICE PRIN DEFECTE ENZIMATICE

ABSENȚA SAU MODIFICAREA STRUCTURALĂ A UNOR ENZIME INTRAERITROCITARE

➤ **Deficitul eritrocitar de glucozo-6-fosfatdehidrogenază** este transmis ereditar, fenomenele hemolitice pe care le determină fiind declanșate de unele medicamente sau substanțe chimice cu potențial oxidant și mai rar de infecții sau modificări ale pH sanguin. Anomalia fiind localizată pe cromozomul X, bărbații vor prezenta un deficit complet, pe când femeile unul parțial, deoarece au o dublă populație eritrocitară, una normală și alta defectă.

- Cel mai des hemoliza are un caracter acut, accidental, legat de folosirea unor medicamente (antimalarice, analgezice și antipiretice, sulfamide, unele antibiotice etc) sau în timpul unor infecții virale. Manifestările clinice apar la 1-3 zile după contactul cu factorul cauzal, fiind reprezentate de icter, dureri abdominale și dorsale, febră și instalarea unei anemii acute. Urina este roșie sau brună, iar dacă hemoliza este importantă apare insuficiența renală. După aproximativ o săptămână boala intră în remisiune, dar există și forme cu hemoliză cronică de mică intensitate, care se însoțesc de splenomegalie încă din copilărie.

- Hemograma în timpul puseului hemolitic evidențiază o *anemie normocromă, rar pancitopenie*. *Reticulocitoza* apare după 4-5 zile, când pe frotiu se constată frecvent o macrocitoză. *Bilirubina liberă și lactat-dehidrogenaza (LDH)* sunt crescute în ser proporțional cu gradul hemolizei. *Dozarea glucozo-6-fosfatdehidrogenazei* confirmă diagnosticul, dar pentru ca rezultatul să fie corect este necesară prezența în sânge de 20-30% eritrocite cu defect.

➤ **Deficitul eritrocitar de piruvatkinază** are drept efect o scădere a capacității de metabolizare a glucozei și instalarea unei anemii hemolitice cronice de intensitate variabilă. Cele mai multe cazuri prezintă un icter permanent sau ondulant și splenomegalie, diagnosticul stabilindu-se prin dozarea enzimei în eritrocite.

HEMOGLOBINOPATIILE

► Hemoglobinopatiile sunt boli ereditare în care leziunea fundamentală afectează rata de sinteză sau structura globinei din hemoglobina normală.

Hemoglobinopatiile se pot împărți în două mari grupe:

1. hemoglobinopatii cantitative, în care sunt incluse sindroamele talasemice, caracterizate prin blocarea parțială sau totală a ratei de sinteză a unuia sau mai multor lanțuri polipeptidice ale globinei;

2. hemoglobinopatii calitative, în care mutația genetică duce la sinteza unei hemoglobine anormale din punct de vedere chimic.

HEMOGLOBINOPATIILE

- ▶ Globina -2 lanturi α
 - 2 lanturi non α
- ▶ Hb A1 -2 lanturi α 95,5-97,5%
 - 2 lanturi β
- ▶ Hb A2 -2 lanturi α 1,5-3,5%
 - 2 lanturi δ
- ▶ Hb F - 2 lanturi α 1%
 - 2 lanturi γ
- ▶ Hb S

HEMOGLOBINOPATIILE

SINDROAMELE TALASEMICE

► Sindroamele talasemice sunt afecțiuni ereditare în care scăderea producției de hemoglobină normală este cauzată de blocarea parțială sau totală a sintezei unuia din lanțurile polipeptidice ale globinei. Termenul de talasemie a fost introdus în 1932 de Whipple și Bradford de la cuvântul grecesc thalassa (mare), deoarece boala este mai frecventă în bazinul mediteranean.

► Beta-talasemia este sindromul talasemic cel mai frecvent, în care leziunea genetică produce blocarea parțială sau totală a ratei de sinteză a lanțului β din molecula de globină. În consecință, în funcție de amploarea defectului genetic, va scădea producția de hemoglobină A₁ și va crește în procente variabile producția de hemoglobină A₂ și F.

► Forme:

- Talasemia majoră (Cooley), cu anemie severă dependentă de transfuzii
- Talasemia intermediară
- Forma minoră (Rietti-Greppi-Micheli), ca o anemie hemolitică hipocromă hipersideremică și
- Talasemia minimă (Silvestroni-Bianco), o formă asimptomatică clinic și hematologic.

HEMOGLOBINOPATIILE

- ▶ **Beta-talasemia** Debutul este precoce, boala fiind recunoscută încă din a doua jumătate, a primului an de viață.
 - *Paloarea tegumentelor și mucoaselor
 - *Icter.
 - * Întârzierea în dezvoltare
 - * Modificări osoase cauzate de hiperplazia medulară intensă de la nivelul oaselor craniului și feței: **faciesul mongoloid**, cu predominanța boselor frontale, hipertrofia maxilarului superior, înfundarea și lărgirea bazei nasului, totul pe fondul palid și icteric al acestor bolnavi. Radiologic se evidențiază îngustarea marcată a corticalei, cu lărgirea cavităților medulare.
 - *Splenomegalia ajunge la dimensiuni impresionante, ocupând cu timpul jumătatea stângă a abdomenului.
 - *Hepatomegalia se dezvoltă treptat, în final ficatul căpătând un caracter cirotic.
 - *Litiaza biliara pigmentara este în procent mare.
 - *Excesul de fier dat de absorbția crescută și transfuziile repetate determină apariția hemocromatozei secundare, principalele organe afectate fiind ficatul, cordul și glandele endocrine.
 - *Afectarea cardiacă apare precoce, exprimată prin tulburări de ritm și de conducere, cardiomegalie și insuficiență cardiacă globală finală.
 - *În formele cu durată de viață mai lungă apare hipogonadismul, cu întârzierea dezvoltării caracterelor sexuale secundare, diabetul zaharat și hipoparatiroidismul



HEMOGLOBINOPATIILE

- ▶ *Hemograma* anemie severă și intens hipocromă, cu valori ale hemoglobinei între 5-7 g/dl și cu scăderea corespunzătoare a numărului de hematii și hematocritului. HEM și CHEM sunt sub limita inferioară a normalului, concordante cu încărcarea deficitară cu hemoglobină a eritrocitelor.
- ▶ *Frotiul de sânge* hipocromia foarte accentuată și însoțită de un grad înalt de anizo- și poikilocitoză. Apar numeroase hematii în țintă, în picătură, ovalocite și hematii cu contur deformat. Hematiile în țintă și cu marginile îndoite sunt comparate cu „pălăria mexicană“, iar cele lipsite complet de hemoglobină cu „umbrele eritrocitare“. Prezența eritroblaștilor în periferie este constantă, între 5 și 20 la suta de leucocite, reticulocitoza atinge 15%.
- ▶ *Leucocitoza* este de obicei între 10.000-20.000/mm³, cu deviere la stânga a formulei, însoțită de o hipertrombocitoză moderată.
- ▶ *Măduva osoasă* este intens hiperplazică, cu predominanța evidentă a seriei eritroblastice, cu un număr de sideroblaști crescut, dar puncția sternală trebuie făcută cu atenție deoarece osul este moale, spongios.
- ▶ *Bilirubina liberă* este crescută, ca și urobilinogenul și stercobilinogenul fecal. La majoritatea cazurilor sideremia este contant crescută, cu un coeficient de saturație a siderofilinei care se apropie de hemocromatoză.
- ▶ *Electroforeza hemoglobinei* este tehnica de bază pentru precizarea diagnosticului β -talasemiei. Talasemia majoră se caracterizează prin valori foarte crescute pentru hemoglobina F (20-90%), valori normale sau crescute de hemoglobină A₂, restul fiind format din hemoglobina A₁. β -talasemia heterozigotă se caracterizează prin creșterea procentuală moderată a hemoglobinei A₂ și/sau F, anemia fiind discretă și fără dezordinile morfologice pe frotiul sanguin din forma majoră.

HEMOGLOBINOPATIILE

SICLEMIA=DREPANOCITOZA prezența în eritrocite a hemoglobinei S. Boala are o incidență maximă în zona ecuatorială a Continentului African, în Peninsula Arabică, sudul Indiei și la populația de culoare din cele două Americi. Cauza este o mutație la nivelul genelor care controlează sinteza hemoglobinei, fiind transmisă autosomal nelegat de sex.

▶ Hemoglobina S în eritrocite - formă de seceră → Schimbările alternative de la forma redusă la forma oxigenată ale hemoglobinei → siclizări și desiclizări repetate → permeabilitatea și integritatea membranei celulare. → rigiditate crescută → durata de viață scăzută

▶ Forma homozigotă de siclemie este o anemie hemolitică severă, cei mai mulți bolnavi neatingând vârsta adultă. Primele manifestări apar în a doua jumătate a primului an de viață:

*Paloarea, icterul, dureri osoase la nivelul membrelor, splenomegalie → fibroză și atrofie (infarcte splenice)

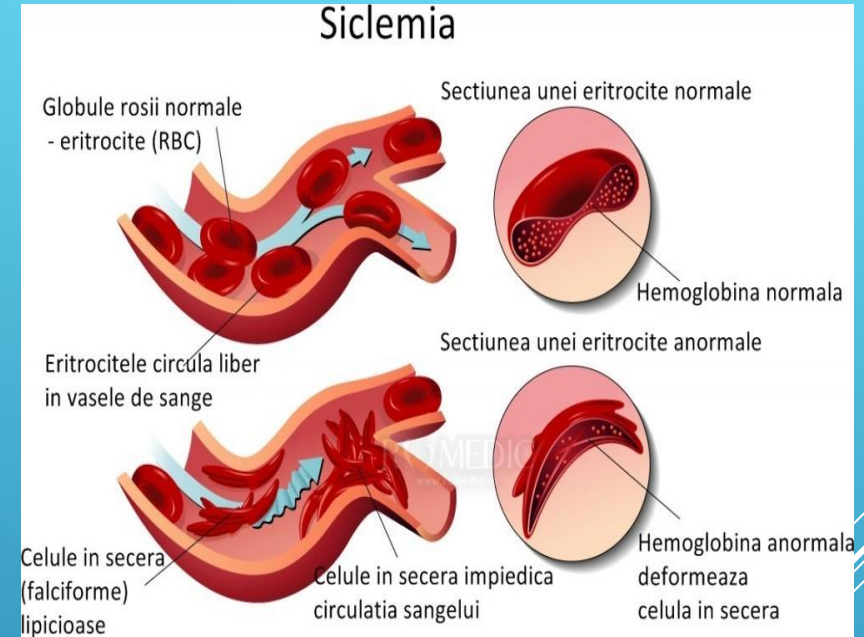
*Afectarea cardiacă începe din a doua copilărie, datorită hipoxiei cronice, depunerii de fier și microinfarctizărilor: sufluri orificiale, tulburările de ritm și de conducere

*Litiază biliară pigmentară și osteoporoza apar la vârsta adultă.

***Elementul caracteristic al acestei anemii hemolitice congenitale este reprezentat de trombozele vasculare**, care se pot localiza la orice organ (infarcte osoase la nivelul extremităților, coloanei vertebrale și bazinului, cu dureri vii, impotență funcțională și chiar osteomielită, infarcte pulmonare, mezenterice sau splenice, manifestările neurologice, cu paralizii de nervi cranieni sau comă.)

*Afectarea renală sfârșește în insuficiență renală cronică.

*Frecvent se observă ulcere cronice maleolare, în special la vârsta adolescenței.



- Anemia este severă, cu reticulocitoză care poate atinge 25%.
- Pe frotiul de sânge periferic modificări de formă, mărime și culoare ale hematiilor, rar apar spontan drepanocite.
- Leucocitele și trombocitele crescute
- Siclizarea: teste specifice cu metabisulfit de sodiu cu rol de agent reductor.
- Electroforeza hemoglobinei - hemoglobina S.

ANEMIILE HEMOLITICE INDUSE PRIN MECANISME IMUNE

- ▶ Aparitia anticorpilor antieritrocitari
- ▶ După locul de distrugere maximă a eritrocitelor - două tipuri de hemoliză:
 - Intravasculară - mediată de sistemul complement;
 - Extravasculară - mediată de sistemul macrofagic.
- ▶ *Hemoliza intravasculară*: sistemul complement- lizează eritrocitele direct în vase- eliberarea hemoglobinei în plasmă.
- ▶ Activarea complementului – hemolizine (anticorpi IgM/ rar IgG) - alloanticorpi sau autoanticorpi – se formează complexe de atac membranar - perforații în membrană prin care se va scurge în afară hemoglobina.
- ▶ *Hemoliza extravasculară* are loc în organele predilecte, în special în splină, prin intermediul macrofagelor. Macrofagele recunosc și rețin eritrocitele pe care sunt fixate molecule de anticorpi (IgG), de complement (fracțiunea C₃) sau ambele - înglobarea și distrugerea lor intracelulară.
- ▶ *Testul Coombs* este metoda prin care se detectează anticorpii antieritrocitari neaglutinanți. Testul Coombs direct detectează anticorpii și/sau fracțiunile complementului fixate pe eritrocitele bolnavului in vivo, pe când cel indirect evidențiază anticorpii liberi.

ANEMII HEMOLITICE INDUSE DE ALLOANTICORPI

HEMOLIZA POSTTRANSFUZIONALĂ

► Hemoliza posttransfuzională accidentală, prin anticorpi naturali, datorită administrării unui sânge incompatibil sau ca urmare a apariției unor anticorpi imuni. Ex imunizarea anti-Rh, care apare la o persoană Rh negativă, care a primit o transfuzie cu sânge Rh pozitiv. La acest prim contact s-a produs imunizarea anti-Rh, atacul imunoeritocitar urmând să se declanșeze dacă va primi din nou un sânge Rh pozitiv. Anticorpul aparține clasei de IgG, care nu activează complementul, dar mediază o hemoliză extravasculară prin intermediul macrofagelor splenice.

► *Tabloul clinic* * Perioadă de latență aprox. 45 min. după transfuzie

* Primele semne sunt frisonul, febra, hipotensiunea arterială și alterarea stării generale.

* Icterul apare în orele următoare, intensitatea fiind dependentă de cantitatea de sânge transfuzat.

Spre deosebire de alloanticorpi, izoanticorpii naturali produc reacții posttransfuzionale imediate și violente dacă s-a administrat din greșală un sânge incompatibil

* Manifestările clinice apar imediat, cu frison, febră, anxietate, dureri lombare intense, vărsături, dispnee și prăbușirea tensiunii arteriale. Frecvent apare congestia feței și o erupție urticariană. Prima urină este hemoglobinurică, cu risc de apariție a anuriei prin insuficiență renală.

* Sindromul de coagulare intravasculară diseminată este sugerată de asocierea microtrombozelor periferice, cu fenomene hemoragice (purpură, echimoze).

* Hemograma: anemie severă, cu leucopenie și trombocitopenie.

* Hiperbilirubinemia liberă, scăderea dramatică a haptoglobinei, alterarea probelor de coagulare și apariția monomerilor de fibrină

ANEMII HEMOLITICE INDUSE DE ALLOANTICORPI

BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUTULUI

- ▶ Expresia clinică a incompatibilității fetomaterne, în care eritrocitele fătului exprimă antigene moștenite de la tată, care lipsesc din repertoriul antigenic al mamei. → Organismul mamei va produce anticorpi de tip IgG, care vor străbate placentă și vor produce hemoliza la făt. Cel mai frecvent sunt implicate antigenele sistemului ABO și Rh. Imunizarea anti-A și anti-B apare aproape exclusiv la mame de grup 0, iar cea anti-Rh la cele Rh-negative.
- ▶ Formele grave conduc la moartea fătului în uter în peste 80% din cazuri, cu anasarcă fetoplacentară. Dacă se nasc totuși vii, ei prezintă anemie, hepatosplenomegalie și retenție hidrică importantă (edeme). Icterul nu se observă sau este discret la naștere, deoarece bilirubina care se eliberează în plasma fătului difuzează prin placentă și este conjugată de ficatul mamei. După naștere bilirubina liberă pătrunde în celule - substanță toxică. Acumularea bilirubinei în nucleii de la baza creierului produce icterul nuclear, responsabil de o encefalopatie care reprezintă cea mai gravă complicație a bolii. Puținii copii care supraviețuiesc rămân cu sechele neurologice și mentale permanente.
- ▶ Pe hemogramă apar reticulocite și eritroblaști în număr mare și leucocitoză cu deviere la stânga a formulei, dar cu numărul trombocitelor normal.

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE

ANEMIILE HEMOLITICE AUTOIMUNE CU AUTOANTICORPI LA CALD

- ▶ Situatii clinice: bolile limfoproliferative cronice, lupusului eritematos sistemic și altor boli cu componentă imună.
- ▶ Debutul este de regulă insidios, cu paloare, subicter și urini hipercrome.
- ▶ Evoluția este lentă, în luni sau ani, cu oscilații, dar cu tendință de accentuare
- ▶ Splenomegalie (hemoliza intrasplenica),
- ▶ Hemograma evidențiază anemia cu reticulocitoză, rar cu descărcări de eritroblaști în periferie.
- ▶ Examenul măduvei hiperplazia seriei roșii, cu morfologie normală, infiltrat limfoid care pune problema existenței unei boli limfoproliferative.
- ▶ Testul Coombs direct este pozitiv cu ser antiglobulinic total (90% din cazuri) și cu ser monospecific anti-IgG. Anticorpul IgG pot fi pe eritrocite singuri sau asociați cu molecule de C₃, când este pozitiv și testul cu serul anticomplement.
- ▶ Testul Coombs indirect (80%), care evidențiază anticorpul care au rămas liberi în ser. Acest aspect are o semnificație nefavorabilă pentru prognostic, deoarece sugerează o încărcare enormă a circulației cu autoanticorpi, care depășesc antigenele Rh.

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE CU AUTOANTICORPI LA RECE

După modul de acțiune al autoanticorpilor:

- ▶ *Boala cu aglutinine la rece* este provocată în marea majoritate a cazurilor de autoanticorpi din clasa IgM cu specificitate anti-Ii, care activează complementul pe suprafața celulelor țintă.
- Manifestări clinice forme fără hemoliză evidentă - hemoliză intravasculară severă. Elementele clinice sugestive sunt fenomenele vasoocluzive declanșate de expunerea la frig. Bolnavii se prezintă cu sindrom Raynaud sau acrocianoză, paretezii sau chiar tulburări trofice cutanate.
- Markerii biochimici ai hemolizei, testul de aglutinare in vitro la +4°C, în mediu salin și testul Coombs direct pozitiv cu ser polivalent și cu ser anti-C₃, dar negativ cu ser anti-IgG. Formele secundare de boală apar în infecții, în special cu Mycoplasma și în mononucleoza infecțioasă, în lupusul eritematos sistemic și neoplasme ale limfocitelor B.
- ▶ *Hemoglobinuria paroxistică a frigore* este cea mai rară formă de anemie hemolitică autoimună, fiind provocată de autoanticorpi bifazici Donath-Landsteiner. Acești anticorpi sunt din clasa IgG, atașându-se la temperaturi scăzute pe antigenele eritrocitare P împreună cu complementul. La temperatură mai ridicată acesta se activează pe eritrocite provocând hemoliza intravasculară. Formele secundare de boală apar cu precădere după unele viroze, crizele de hemoglobinurie debutând cu frisoane, febră, dureri lombare și abdominale după expunerea la frig. Durata acestor crize este de câteva ore sau zile, în timpul lor starea generală a bolnavilor fiind influențată de severitatea anemiei. Hiperbilirubinemia liberă și scăderea dramatică a haptoglobinei sugerează hemoliza intravasculară. Testul Coombs este negativ sau slab pozitiv cu ser anticomplement. Sângele bolnavului recoltat pe anticoagulant și ținut la gheață timp de 90 de minute se hemolizează la încălzirea la 37°C.

ANEMIILE HEMOLITICE PRIN FRAGMENTARE ERITROCITARĂ

Anemia hemolitică microangiopatică

- ▶ Semne de hemoliză intravasculară
- ▶ Prezența de eritrocite fragmentate pe frotiu
- ▶ Frecvent trombocitopenie și tulburări de coagulare.
- ▶ Cauze: leziunea endoteliului vascular sau a unui proces de coagulare intravasculară diseminată.
- ▶ Anemia hemolitică microangiopatică este asociată cu diferite boli cunoscute a se complica cu coagularea intravasculară diseminată, incluzând septicemiile, cancerele diseminate, accidentele obstetricale, hipertensiunea arterială malignă, unele vasculite și colagenoze.

ANEMIILE HEMOLITICE PRIN FRAGMENTARE ERITROCITARĂ

Purpura trombotică trombocitopenică este o boală rară care afectează adultul tânăr, caracterizată prin anemie hemolitică cu fragmentare eritrocitară, trombocitopenie, manifestări neurologice, insuficiență renală și febră.

Sindromul hemolitic-uremic este considerat o variantă a purpurei trombotice trombocitopenice în care microangiopatia cuprinde în special arteriolele și capilarele glomerulare. *Febra* este constantă, chiar în afara unei afectări bacteriologice. *Tulburările neurologice* sunt frecvent inaugurale, fie sub forma afectării de nervi cranieni, fie sub forma unei suferințe corticale difuze, cu comă. Adesea sunt prezente dureri abdominale, lombare și toracice, datorate trombozelor și fenomenelor ischemice. *Manifestările hemoragice* apar rapid pe piele și mucoase (erupție purpurică, echimoze) fiind concordante cu trombocitopenia. *Insuficiența renală* ajunge rar la anurie, dar proteinuria este constantă. Icterul devine vizibil mai rar, ca și splenomegalia. Sugerează diagnosticul apariția unei anemii acute severe, cu fragmente eritrocitare pe frotiu, reticulocitoză și leucocitoză, dar cu trombocitopenie de consum. Creșterea bilirubinei libere, cu hemoglobinurie și scăderea haptoglobinei sugerează existența unei hemolize intra- și extravasculare.

Anemii prin fragmentare eritrocitară în evoluția postoperatorie a unor pacienți care au suferit intervenții chirurgicale pe cord, în special protezări valvulare. Majoritatea cazurilor prezintă o hemoliză compensată, fiind prezentă numai creșterea bilirubinei libere și a reticulocitozei.

ANEMIILE APLASTICE

- ▶ Anemia aplastică = aplazie medulară, este o afecțiune a sistemului hematopoietic caracterizată prin pancitopenie și măduvă osoasă aplazică, depopularea măduvei osoase de celulele stem hematopoietice și înlocuirea acestora cu celule adipoase.
- ▶ Factorii etiologici: diverse substanțe chimice (ex. hidrocarburi aromatice), radiații ionizante, insecticide, medicamente, coloranți, factori imunologici sau unele infecții virale.
- ▶ Debutul anemiei aplastice este insidios, cu paloare progresivă, fatigabilitate, cefalee și dispnee de efort. Pe acest fond apar sângerările spontane sau la traumatisme mici (epistaxis, gingivoragii, echimoze etc) și în final purpura nereliefată de tip trombocitopenic. De regulă în această fază leucopenia este constituită, favorizând apariția infecțiilor, sediile cele mai frecvente fiind cavitatea bucală, pielea și aparatul respirator.
- ▶ Hemograma evidențiază o anemie severă, cu reticulocitoză scăzută, leucopenie prin granulocitopenie și trombocitopenie.
- ▶ Puncția sternală este de obicei „albă“, motiv pentru care se impune biopsia medulară.
- ▶ Frotiul medular, dacă se obține material la puncție este hipocelular, cu rare celule hematopoietice. Aspectul de „măduvă săracă“ din punct de vedere celular este caracteristic aplaziei medulare, deoarece în celelalte forme măduva are celularitate bogată, dar celulele aparțin fiecărui grup etiologic.