

Sindroamele anemice

Prof. Dr. Paul Mitrut

Definitie

- Anemiile sunt afectiuni caracterizate prin scaderea Hb circulante totale:
 - < 13 g/dl la barbati
 - < 12 g/dl la femei

Diagnosticul sindromului anemic – Dg.

Clinic – Etapa 1

- **Simptome comune**

- Astenia fizica si psihica
- Simptome determinate de sindromul hipoxic:
 - Cardiace (palpitatii, dureri precordiale anginoase, dispnee de efort)
 - Neuropsihice (tulburari de atentie si memorie, ameteli, insomnii, lipotimii, depresiuni si agitare)
 - Periferice (parestezii, pareze)

- **Semne comune**

- Paloarea (alb ca varul, verzuie, galben pal, teroasa)

- **Simptome si semne specifice fiecarei anemii:**

- simptomele lipsei de fier in anemia feripriva (cutaneomucoase, digestive)
- splenomegalia in anemiile hemolitice
- sindromul hemolitic in anemiile hemolitice
- tumori abdominale in anemiile neoplazice

Informatii anamnestice utile pentru dg. etiologic:

- debut vechi sau recent
- AHC pozitive (anemii congenitale, polipoza familiala)
- obiceiuri alimentare (vegetarieni, malnutritie)
- expunere la medicamente sau agenti chimici sau fizici (agenti hemolitici, aplazie medulara).

Diagnosticul paraclinic – Etapa 2

- **Obigatorii:**

- Hb: N barbat 14-17 g% (15 g%)
femeie 12,3-15,3 g% (13,5 g%)
- Ht: N barbat 42-50% (46%)
femeie 36-45% (40%)
- Nr.H N barbat 4,5-6mil/mmc (5,21mil/mmc)
femeie 4-5mil/mmc (4,6mil/mmc)
- Determinare indici eritrocitari
VEM=77-93 femto ($Ht \times 10 / NrH$)
HEM=30-32 picog ($Hb \times 10 / NrH$)
CHEM= 32-34 g% ($Hb \times 10 / Ht$)

- Examenul frotiului periferic
 - microcitare hipocrome
 - normocitare normocrome
 - megalocitare megaloblastice
- Determinarea numarului absolut de reticulocite
 - N: 25000-75000/microl (1,5+/-0,5%)
 - Nr. Reticulocite crescut: anemie hiperregenerativa de tip periferic: hemoragie recenta, hemoliza, criza reticulocitara
 - Nr. Reticulocite N: anemie normoregenerativa
 - Nr. Reticulocite scazut: anemie hipo sau a-regenerativa (de tip central): hipo/aplazie medulara, infiltratie medulara neoplazica
- Examenul MO absolut obligatoriu in anemiile de tip central (medulograma) – vezi valori normale

• Explorari paraclinice specifice

- sideremia N: 80-120 microg/dl
- capacitatea totala de legare a fierului N: 300-360microg/dl
- transferina (siderofilina)
- feritina serica
- rezistenta osmotica globulara in solutii hipotone de NaCl N: $R_{max} = 0,45g\%$, $R_{min} = 0,35g\%$ (apare hemoliza) este scazuta in microsferocitoza si creste in talasemii si anemii feriprive
- testul de autohemoliza a sangelui defibrinat incubat 24 - 48 ore la 37 grade C creste in sferocitoza ereditara corectabil prin adaos de glucoza
- electroforeza Hb (talasemii)
- determinarea enzimelor eritrocitare
- testul HAM (HPN)
- testul Coombs (AHAI)

Clasificarea etiopatogenica a anemiilor

- Anemii prin mecanism periferic:
 - Anemia posthemoragica acuta
 - Anemii hemolitice (distrugere crescuta a hematiilor)
 - Cauze corpusculare (congenitale, castigate)
 - defecte de membrana (Sferocitoza ereditara, eliptocitoza ereditara, HPN)
 - defecte enzimatice (piruvatkinaza, G-6 PD)
 - defecte ale globinei: calitative (siclemia) si cantitative (talasemiile)
 - Cauze extracorpulculare:
 - imunologice
 - agenti infectiosi, medicamente, fizici, chimici, traumatici, hipersplenism

- Anemiile prin mecanism central (productie insuficienta de hematii la nivel medular)
 - Prin deficit nutritional sau pierderi de:
 - Fier – anemie feripriva
 - Vitamina B12 si acid folic – anemii megaloblastice
 - Acid ascorbic – anemii sideroblastice
 - Prin reducerea precursorilor eritroizi:
 - Anemia aplastica
 - Infiltratia maduvei osoase (leucemii, limfoame, cancer)
 - Prin eritropoeza ineficienta:
 - Anemia din bolile cronice, endocrine, IRC, sindroame mielodisplazice
- Obs. **In unele cazuri mecanismele se intrica (IRC: insuficienta medulara + pierdere de sange + hemoliza)**

Diagnosticul unei anemii

Astenie + tulburari hipoxice + tulburari hipovolemice



Paloare + simptome specifice + informatii anamnestice



Obligatori: Hb, Ht, NrH, Indici eritrocitari



Diagnosticul de sindrom anemic



Examen frotiu periferic – tip morfologic (macro, microcitara)



Numar reticulocite



Crescut Anemie de tip
periferic (hiperregenerativa)
(posthemoragica, hemolitica
Criza reticulocitara)



Normal sau scazut Anemie de tip central
(hipo sau aregenerativa) Obligatori ex MO
(insuficienta medulara cantitativa-aplazier
medulara, calitativa-feripriva, megaloblastica)

Anemiile prin mecanism de tip central

1. Anemiile prin tulburari in metabolismul Fe

● **Anemia feripriva**

- Anemie hipocroma cu sinteza deficitara de Hb datorita scaderii totale de fier din organism

- Metabolismul fierului (distributia fierului in organism):

Hb: 2 g + mioglobina: 130 mg + enzime si citocromi 8 mg

Fierul de rezerva: barbat = 1 g, femeie = 0,5 g

Forme de rezerva: Feritina si hemosiderina (derivat insolubil al feritinei) se gasesc in SRH (feritina N: barbat 50-250 microg/l, femeie 20-50 microg/l).

Compartimentul de transport: fierul plasmatic legat de transferina (siderofilina): conc. totala=3mg, conc. plasmatica=80-120microg/dl, CTFF=300-360microg/dl

Necesar zilnic: 1mg/zi barbat, 2-3mg/zi femei

Pierderi zilnice: 1mg/zi barbat, 2-3mg/zi femei

Reutilizare 20mg/zi din hemoliza

Cauzele deficitului de fier

- Aport insuficient – vegetarieni
- Aport redus fata de necesitati (prematuritate, sarcina)
- Pierderi pe diferite cai:

Digestiva la barbati (ulcer gastric si duodenal, varice esofagiene, cancer de colon)

Genitala la femei (menstruatii abundente, tumori uterine benigne si maligne)

- Malabsorbție globala sau selectiva pentru fier (sindrom Riley)

Obs. NICIODATA NU SE LASA O ANEMIE FERIPRIVA SA FIE TRATATA DACA NU SE CUNOASTE CAUZA.

Tablou clinic

1. Simptome si semne comune oricarei anemii

- Astenie fizica si psihica (Sindromul gospodinei obosite)
- Simptome determinate de sindromul hipoxic (cardiovasculare, neuropsihice)
- Paloare cu nuanta deschisa, verzuie

2. Simptome specifice date de carenta de fier

- Piele palida, uscata
- Par friabil, incarunteste repede
- Unghiile se rup usor, au striuri longitudinale (koilonichie-se aplatizeaza si deprima ca o lingurita)
- Stomatita angulara – ragade la comisurile labiale
- Limba lacuita cu atrofia mucoasei si usturimi
- Disfagie sideropenica – Sindrom Plummer-Vinson
- Gastrita atrofica cu hiposecretie gastrica

Diagnosticul paraclinic

1. Examenul sangelui periferic

- Anemie microcitara hipocroma cu reticulocite normale sau scazute (de tip central) – criza reticulocitara dupa tratamentul cu fier

2. Examenul MO

- Aspect normo sau hiperplazic pe seria eritroida cu elemente sarace in hemoglobina (eritroblasti feriprivi)
- Specific rezervele de fier medulare scazute (feritina, hemosiderina)

3. Semne directe ale deficitului de fier

- Sideremia scazuta
- CTFF si siderofilina crescuta
- Feritina scazuta

4. Explorare etiologica

- Endoscopie digestiva
- Examen ginecologic

Anemiile sideroblastice

- Grup de afectiuni caracterizat prin supraincarcarea cu fier a organismului, dar cu incorporare defectoasa in Hb la nivelul precursorilor eritropoetici (exista fier dar nu poate fi incorporat in Hb datorita unor deficiente enzimatice).
- Tabloul periferic este de anemie hipocroma microcitara, dar cantitatea de fier din organism este crescuta atat la nivelul maduvei cat si la nivel seric.
- Clasificare:
 - **Anemia sideroblastica congenitala** cu transmitere legata de cromozomul X care implica o gena ce controleaza sinteza acidului delta-aminolevulinic cu piridoxal-fosfatul. Se corecteaza prin adaos de vitamina B6 (piridoxina) si impune tratament cu chelatori de fier pentru hemocromatoza (fier depus in ficat, pancreas, cord, piele)

- Anemii sideroblastice dobandite

Dupa boli cronice: colagenoze, neoplazii

Dupa toxice: alcool, plumb, izoniazida

Dupa chimioterapie cu agenti alchilanti

Anemia refractara cu sideroblasti inelari (ARSI)

Anemia din intoxicatia cu Pb:

- Lizereu gingival
- Dureri abdominale (abdomen acut medical)
- Semne de polinevrita
- Anemie microcitara hipocroma cu punctatii bazofile
- Plumbemie si coproporfirine serice si urinare crescute

ARSI – sindrom mielodisplazic - stare preleucemica

- Hepatosplenomegalie
- Sideroblasti inelari 40-90% in MO
- Saturatia transferinei 90-100%
- Feritina serica crescuta

2. Anemiile megaloblastice

- Megaloblastoza presupune hematopoeza anormala cu celule de talie mare, asincronism de maturatie nucleocitoplasmatic (nuclei tineri si citoplasma matura), determinata de deficitul de acid folic si/sau vitamina B12.
- Acidul folic intervine in sinteza ADN
 - Se gaseste in ficat, drojdie de bere, vegetale proaspete.
 - Necesar zilnic 100 microg
 - Rezerve totale 5 mg (necesar pe 3-4 luni)
 - Nivel seric normal 5-20 ng/ml
 - Absorbtie jejun proximal si se activeaza in prezenta vitaminei B12.

Vitamina B12 (cobalamina)

- Sursa numai produsele animale (ficat, carne rosie)
- Necesar 1 microg/zi
- Absorbtie la nivelul ileonului terminal
- Rezerva hepatica 1000 gama-3-5 ani
- Absorbtie necesar factor intrinsec (Castle) produs de celulele parietale gastrice si proteinele transportoare (transcobalamina 1 si 2) de la ileon-ficat-MO

Clasificarea anemiilor megaloblastice

- AM prin deficit de vitamina B12

- Aport deficitar (malnutritie, vegetarieni)
- Malabsorbție

Productie inadecvata de FI (Addison Biermer, gastrectomie, defect congenital)

Boli ale ileonului terminal (resectii, B Crohn)

Consum intestinal de vit B12 (botriocefaloza)

Medicamente care interfereaza cu absorbtia vitaminei B12 (PAS, colchicina, neomicina)

- Deficit de transport si utilizare a cobalaminei (deficit congenital de transcobalamina 1 si 2)

- AM prin deficit de acid folic

- Aport deficitar (alcoolici, sugari, prematuri)
- Necesitati crescute (sarcina, boli maligne, hemolize)
- Malabsorbție (celiachie, sprue tropical)
- Metabolism deficitar (alcoolism, Metotrexat, deficite enzimatice)

Anemia pernicioasa – Addison Biermer

- Etiopatogenie imuna prin prezenta in 70% din cazuri a anticorpilor anti FI si/sau anticelule parietale gastrice.
- Debut dupa 40 de ani la nordici, femei.
- Sindrom anemic cu anemie bine suportata la valori mici ale Hb + paloare cu subicter (galben ca ceara).
- Simptome specifice:
 - Digestive: Glosita Hunter – limba rosie dureroasa cu atrofia papilelor si aspect lacuit caracteristic
Gastrita atrofica cu anaciditate
histaminorefractara cu risc de polipoza si cancer gastric
 - Neurologice pe sistemul extrapiramidal (parestezii, alterarea sensibilitatii vibratorii si a cordoanelor posterioare si laterale cu mers ataxic si spastic)

Date paraclinice

- Examenul sangelui periferic:

Anemie severa macrocitara cu reticulocite scazute

Leucopenie + trombocitopenie moderata

- Examenul MO obligatoriu pentru diagnostic

Maduva hiperplazica pe linie eritrocitara

Asincronism de maturatie (nucleu tanar, citoplasma matura)

Maduva albastra datorita bazofiliei

- Alte explorari

EDS – gastrita atrofica

Ex secretie gastrica – anaciditate

histaminorefractara

Testul Schilling

Atc anti FI si anti celule parietale gastrice crescuti

Anemia megaloblastica prin deficit de acid folic

- Tabloul clinic al anemiei Biermer dar cu absenta manifestarilor neurologice.
- Semnele afectiunii cauzatoare.
- Tablou hematologic identic cu al anemiei Biermer.
- Acidul folic este scazut sub 3 ng/ml, iar vitamina B12 este in limite normale si testul Schilling negativ.

3. Anemiile aplastice – aplazia medulara

- Disparitia celulelor hematopoetice din MO si inlocuirea acestora cu celule adipoase.
- **Etiologie:** substante toxice (hidrocarburi aromatice, benzen), radiatii ionizante, insecticide, medicamente (cloramfenicol, citostatice), factori imunologici, congenitali.
- **Clinic** insuficienta medulara cantitativa
 - Astenie progresiva
 - Paloare
 - Infectii prin leucopenie
 - Sangerari spontane prin trombocitopenie
- **Paraclinic:**
 - Pancitopenie severa
 - ExMO obligator: punctie alba, biopsia medulara arata frotiu hipocelular cu celule hematopoetice reduse si tesut gras.

Anemii prin mecanism periferic

1. Anemia posthemoragica acuta

- **Etiologie:** Hemoragie interna sau externa.
- **Tablou clinic:**
 - **Initial** simptome determinate de hipovolemie (primele ore): TA scazut, AV crescute, Soc hipovolemic cand se pierde mai mult de 2 l sange (40% din volumul total). Peste 2500ml sange pierdut risc de deces.
 - **Faza tardiva** – faza de constituire a anemiei apare la 3-4 zile cu astenie fizica si psihica, paloare tegumentara, sufluri sistolice la varf, TA stabila.
- Este obligatorie stabilirea cauzei sangerarii si corectarea ei.

Paraclinic

- Faza initiala primele ore

Trombocitoza moderata in prima ora

Leucocitoza la 2-6 ore prin mobilizarea elementelor figurate din tesuturi

HT scazut treptat prin hemodilutie

- Faza tardiva la 3-4 zile

Anemie normocitara normocroma initial care poate deveni hipocroma microcitara daca nu se corecteaza pierderea de fier sau acid folic.

Reticulocitoza la 4-5 zile, maxima la 6-10 zile si dispare la 10-14 zile.

Ex MO nu este necesar (anemie de tip periferic) nu arata decat hiperplazie eritroblastica.

2. Anemiile hemolitice

- Apar in urma unei distrugerii exagerate de hematii in interiorul organismului in special in SRH. Se manifesta clinic ca anemie cand viata medie a hematiilor scade sub $1/8$ din cea normala (sub 15 zile).
- **Etiologie:**
 - Anemii hemolitice intracorpusculare – congenitale cel mai des: deficit de membrana, enzimatice, hemoglobinopatii
 - Anemii hemolitice extracorpusculare – cel mai des dobandite: AHAI, agenti infectiosi, toxici, fizici.

Tipuri de hemoliza

1. Hemoliza acuta intravasculara – Este o mare urgenta medicala

- Liza hematiilor se face brutal si in circulatie apare o cantitate mare de hemoglobina eliberata ce se elimina prin urina care are un aspect rosu inchis (nu e fixata de haptoglobina a carei scadere in plasma arata hemoliza).

- Hemoglobinemie + hemoglobinurie + hemosiderinurie + haptoglobina scazuta in plasma.

- Dureri lombare intense, febra, frison, IRA, stare de soc si risc de deces.

2. Hemoliza cronica extravasculara

- Distrugerea hematiilor lenta la nivelul SRH (splina, ficat, MO)

- Splenomegalie

- In sange BI, urobilinogen in urina, hiperreticulocitoza, hiperplazia medulara a seriei rosii.

Diagnosticul anemiilor hemolitice

- **Etapă 1 – Diagnosticul Sindromului hemolitic**

- Simptome și semne de anemie instalate acut (hemoliza acută) sau cronic (hemoliza cronică)
- Splenomegalie specifică pentru formele cronice în special intracorporeale
- Reticulocitoză în sângele periferic
- Morfologia sângelui – modificări de formă ale hematiilor pe frotiul periferic (poichilocitoză, policromatofilie) specifice diverselor entități.
- BI crescut – hemoliza cronică
- Urină normal colorată în hemoliza cronică și închisă la culoare în hemoliza acută (hemoglobinurie + hemosiderinurie)
- Urobilinogen fecal crescut, LDH crescut, haptoglobina scăzută
- Durata de viață a hematiilor cu crom 51 scăzută

Etapa 2 – Diagnosticul tipului si formei anemiei hemolitice

- Agregate de hematii, aglutinare pe lame, test Coombs pozitiv – AHAI cu anticorpi la rece
- Hematii in secera, test de siclizare pozitiv – Siclemie
- Poichilocitoza cu policromatofilie, electroforeza hemoglobinei anormala – talasemie.

Anemii hemolitice intracorpulare

A. Anemii hemolitice prin defect de membrana

- **Microsferocitoza ereditara (boala Minkowsky - Chauffard)**

- **Etiopatogenie** – Boala ereditara cu transmitere autosomal dominant cu scaderea spectrinei din membrana eritrocitara si alterarea elasticitatii si deformabilitatii hematiei, care devin mici sferice rigide si sunt distruse in capilarele splenice.

- **Tablou clinic**

- 25% hemoliza compensata fara anemie

- 75% sindrom hemolitic cronic cu anemie moderata, icter, splenomegalie, litiaza biliara cu bilirubinat de calciu, ulceratii cronice ale gambelor. La copii apare nanism si facies mongoloid datorita deformarilor osoase secundare hiperplaziei medulare

- Evolutie. Complicatii

Crize hemolitice sau de deglobulizare cu durata de 3-5 zile caracterizate de cefalee, mialgii, frisoane, subfebrilitati si intensificarea icterului, palorii, bilirubinei, reticulocitozei si marirea splinei.

Crizele aplastice sunt mai rare dar mai dramatice cu durata de 7-10 zile cu febra 39-40 grade, dureri abdominale, greata, varsaturi, scaderea hemoglobinei, Ht, Nr H.

- Date de laborator

Microsferocite cu VEM scazut

Rezistenta globulara osmotica scazuta mult in solutii hipotone de NaCl

Testul de autohemoliza a sangelui defibrinat incubat la 37 grade C timp de 24-48 ore este crescut fiind corectabil prin adaos de glucoza.

• **Eliptocitoza ereditara**

- Boala rara caracterizata prin faptul ca cel putin 25% din eritrocite au aspect ovalar, eliptoidal (eliptocite).
- Defectul corpuscular este la nivelul spectrinei.
- Clinic tabloul variaza de la purtator asimptomatic la acela de hemoliza severa.
- Diagnosticul este similar cu cel din Microsferocitoza ereditara diferita fiind numai forma hematiilor.

- **Hemoglobinuria paroxistica nocturna (HPN) – Boala Marchiafava-Micheli**

- Boala clonala, dobandita a celulei stem, caracterizata prin formarea de eritrocite, leucocite si trombocite anormale cu o glicoproteina membranara alterata care le face sensibile la actiunea complementului seric pe cale alternativa, in lipsa autoanticorpilor cu producere de hemoliza intravasculara.

- **Clinic:**

- Hemoliza cronica cu anemie si icter si cu pusee de hemoliza acuta intravasculara precipitate de efort fizic si emotii.

- Tromboze venoase – vene suprahepatice (Sd Budd-Chiari)

- Hemoragii cutaneomucoase prin trombopenie
 - Infectii repetate prin leucopenie

- Date de laborator

Pancitopenie: anemie (microcitara hipocroma in deficitul de fier) + leucopenie + trombocitopenie

MO: hiperplazie eritroida

Hemosiderinurie + hemoglobinurie

Test specific – testul HAM – testul hemolizei cu ser acidifiat – serul normal acidifiat la pH: 6,5-7 hemolizeaza in mod constant eritrocitele bolnavului cu HPN, dar nu si pe cele normale folosite ca martor. Prin incalzirea serului la 56 grade C se inactiveaza complementul si liza nu se mai produce.

Testul hemolizei la sucroza pozitiv

Nou evidentiarea cu anticorpi monoclonali a deficitului membranei eritrocitare.

B. Anemii hemolitice congenitale prin defect enzimatic

- **Deficitul de Glucozo 6 fosfat dehidrogenaza**
 - **Etiopatogenie** deficit legat de o gena localizata pe cromozomul X astfel incat deficitul manifest apare aproape exclusiv la barbati. G 6PD enzima cheie a glicolizei eritrocitare. Exista 3 forme genetice (mutatii clasa I < 5%, clasa II < 10%, clasa III < 50%).
 - **Clinic** manifestari corespunzatoare celor trei mutatii:
 - Hemoliza acuta precipitata de infectii, medicamente oxidante sau de fasolea fava (tip II, III).
 - Mai rar hemolize severe cronice corespunzand mutatiilor de tip I.
 - **Date biologice:** Sindrom hemolitic cronic + specific determinarea cantitativa a G 6PD.

- **Deficitul de Piruvat-kinaza (Pk)**

- Boala ereditara autosomal recesiva.

- **Date clinice**

- Hemoliza cronica (anemie + icter variabil)

- Splenomegalie

- **Paraclinic**

- Hematii de aspect normal sau cu tepi (acantocite)

- Sindrom hemolitic cronic

- Specific determinarea activitatii Pk**

eritrocitare

C. Anomalii ale hemoglobinei

C1. Hemoglobinopatii calitative

- **Siclemia (Drepanocitoza)**

- **Etiopatogenie** aparitia hemoglobinei S (alfa 2 beta 2 S) prin inlocuirea acidului glutamic cu valina in pozitia 6 al moleculei de globina care in forma redusa duce la deformarea hematiilor luand aspectul in secera si cu rigiditate crescuta. Anomalie genetica autosomala recesiva.

- **Date clinice**

- Homozigotii au peste 90% HbS si manifestari severe.

- Manifestari de tromboze – crize vasoocluzive (osteoarticulare, infarct pulmonar, infarct enteromezenteric, priapism, infarct cerebral) aparute brusc in timpul crizelor de siclizare (cresterea numarului de hematii in secera).

- In perioada de acalmie apar semne de Hemoliza extravasculara cronica si manifestari datorate hipervascozitatii (CPC, litiaza biliara, impotenta, hemoragii oculare).

- **Date de laborator**

Sindrom hemolitic cronic.

Morfologic – Specific **celule in secera**, dar si poichilocitoza, celule in semn de tras la tinta si corpi Howell-Jolly

Test specific – **Electroforeza Hb** care evidentiaza HbS.

- **Methemoglobinemiile**

- **Etiopatogenie**

MetHb apare cand in mai mult de 1% din eritrocite fierul se gaseste in forma sa oxidata (Fe^{3+}) cu afinitate foarte mare pentru oxigen. Poate fi congenitala sau castigata dupa expunere la unele toxice care produc oxidarea directa a fierului (nitriti, fenacetina, sulfamide).

- **Date clinice.** Tipic intoxicatia cu nitriti la copiii de la tara.

Cianoza

Cefalee, vertij, tulburari de constienta pana la coma.

- **Date de laborator.**

MetHb crescuta

C2. Hemoglobinopatii cantitative.

Talasemiile

- **Etiopatogenie**

- Cele mai frecvente boli ereditare caracterizate prin mutatii la nivelul genelor care codifica sinteza globinei cu scaderea sau abolirea sintezei anumitor tipuri de lanturi globinici.
- N la adult: 95,5-97,5% HbA (alfa 2 beta 2)
1,5-3,5% HbA2 (alfa 2 delta 2)
1% HbF (alfa 2 gama 2)

Tablou clinic

1. Alfa Talasemiile (blocarea sintezei lanturilor alfa).

- Forme: Alfa Talasemia 2 (purtator asimptomatic), Alfa Talasemia 1 (anemie microcitara hipocroma fara hemoliza), boala HbH (beta 4, instabila cu hemoliza cronica), Hb Barts (gama 4, fat mort in uter)
- Paraclinic: Hemoliza cronica + Anemie microcitara hipocroma + Electroforeza Hb.

2. Beta talasemiile

Frecvente la populatiile asiatice, africane si din bazinul mediteranean.

- **Forme clinice:**

Beta talasemia majora (boala Cooley)

Beta talasemia intermedia (Rietti-Grepi-Micheli)

Beta talasemia minima (Silvestroni-Bianco)

Heterozigotii sunt asimptomatici (forme minime).

Boala Cooley prezinta:

Anemie severa cu debut in primul an de viata.

Modificari staturale (nanism, facies mongoloid, icter, infectii frecvente).

Supraincarcare cu fier (hemocromatoza).

- **Paraclinic:** Anemie microcitara hipocroma + Anizocitoza + Poichilocitoza (specific hematii in semn de tras la tinta sau in palarie de mexican) + Rezistenta globulara in solutii hipotone de NaCl crescuta (invers ca la microsferocitoza).

SPECIFIC: Electroforeza hemoglobinei (HbF crescuta 20-90%).

Anemii hemolitice extracorpusculare

- **Anemii hemolitice induse prin mecanisme imune**

- Sunt determinate de alloanticorpi (formati la contactul cu antigene din exterior: medicamente, transfuzii incompatibile) sau autoanticorpi (directionati impotriva unor antigene eritrocitare de suprafata: IgG, IgM, rar IgA).
- Produc hemoliza acuta (intravasculara) sau cronica (extravasculara, SRH).
- Mecanism de producere prin reactii de tip II cu anticorpi de tip citotoxic sau de tip III prin complexe imune circulante fixatoare de complement.
- Testul Coombs este metoda de diagnostic specifica. Testul direct evidentiaza atc si/sau fractiunile complementului fixate pe eritrocitele bolnavului in vivo, pe cand cel indirect evidentiaza anticorpii liberi.

A. Anemii hemolitice induse de alloanticorpi

- **Hemoliza post transfuzionala**

- 1. Incompatibilitatea de grup sanguin AB0**

- Reactie posttransfuzionala imediata mediata de izoanticorpi naturali de tip IgM fixatori de complement.
- Apare Hemoliza brutala intravasculara la prima administrare cu stare de soc, CID, IRA (prin cilindrii hemoglobinici) si deces.

- 2. Incompatibilitatea de tip Rh**

- La cei Rh negativ prima administrare de sange Rh pozitiv determina sensibilizare cu formarea atc anti Rh (IgG), care la a doua administrare de sange Rh pozitiv sau la gravide sensibilizate cu fat Rh pozitiv poate determina hemoliza acuta intravasculara (CID, IRA chiar deces).
- Se administreaza gamaglobulina dupa nastere imediat pentru a impiedica formarea anticorpilor (imunizare).

- **Boala hemolitica a nou nascutului**

- Determinata de incompatibilitatea feto-materna in care eritrocitele fatului mostenesc antigene de la tata, care lipsesc la mama. Pasajul eritrocitelor fetale la mama provoaca imunizarea acesteia cu producerea de atc de tip IgG care vor strabate placenta si vor produce hemoliza la fat.

- Tipuri: **imunizarea Rh** care apare la a doua sarcina cu fat Rh pozitiv care determina boala hemolitica precoce la nou nascut cu diverse forme de gravitate (moarte in uter sau forme medii usoare, hepatomegalie, anemie, edeme, leziuni neurologice). Formele usoare sunt compatibile cu viata.

- Imunizarea in sistemul ABO** apare exclusiv la mamele de grup 0 (anti A si anti B).

Anemii hemolitice autoimune (AHAI)

Determina scaderea duratei de viata a eritrocitelor mediata imun prin autoanticorpi de tip IgG, IgM, rar IgA directionati impotriva unor antigene de suprafata.

- **AHAI cu atc la cald (70%)** in care temperatura optima la care are loc hemoliza este de 37 grade C.
 - **Etiologie:** idiopatice 55-60% si secundare 40-45% (boli autoimune: colagenoze, hepatite autoimune, maligne: sindroame limfo si mieloproliferative, postmedicamentoase).
 - Atc IgG, IgA rar IgM care de obicei nu fixeaza complementul.
 - **Tablou clinic:** Hemoliza cronica extravasculara (paloare, icter, splenomegalie) + Semnele bolii de baza.

AHAI + trombocitopenie imuna = Sd Evans
 - **Paraclinic:** An. normocroma, normocitara + reticulocite crescute + Specific TEST COOMBS pozitiv direct si indirect.

- **AHAI cu anticorpi la rece (20-30%)**

- Hemoliza este precipitata de expunerea la frig.
- **Etiologie:** idiopatice sau secundare (infectii cu micoplasme sau mononucleoza infectioasa, boli limfoproliferative) tipuri de autoanticorpi (IgM, rar IgG) care fixeaza complementul.

- **Tablou clinic:**

Hemoglobinuria paroxistica la frig (idiopatica sau secundara sifilisului tertiar) prezinta atc IgG bifazic Donath-Landsteiner care se fixeaza la frig pe atg eritrocitare si fixeaza complementul si dau hemoliza la temperaturi crescute.

Formele secundare virale

SINDROM HEMOLITIC CRONIC + SEMNELE BOLII DE BAZA

- **Paraclinic:** TEST COOMBS direct cu ser anticomplement pozitiv la temperaturi ridicate, iar cu ser anti IgG negativ la temperaturi ridicate si pozitiv la temperaturi scazute.

- **Alte tipuri de anemii hemolitice extracorpusculare**

- **Anemii hemolitice determinate de agenti infectiosi** (mecanism direct, imun) ex: streptococ betahemolitic grup A.
- **Anemii hemolitice determinate de medicamente** (imun, haptenic), **agenti chimici** (Pb) sau **fizici** (arsuri) (mecanism toxic direct).
- **Anemii hemolitice prin fragmentare eritrocitara** (mecanice):
 - **An. microangiopatica (Microangiopatia trombotica)** care apare in caz de afectiuni caracterizate prin depunere de trombi in microcirculatie sau in caz de afectare primara a peretelui capilar (PTT, CID, interventii de protezari valvulare). Specific pe frotiu apar fragmente eritrocitare (schizocite)

PORFIRIILE

- Tulburari metabolice predominant ereditare ale biosintezei hemului.

- **Porfiriile eritropoetice**

- 1. Porfirie eritropoetica congenitala – boala Gunter**

- Deficit de uroporfirinogen 3 sintetaza cu rol in formarea hemului cu transmitere autosomal recesiva, predominant la barbati.

- **Tablou clinic:**

- Fotosensibilitatea pielii (necroze vindecate cu cicatrici si pigmentari cutanate).

- Afectare oculara pana la cecitate.

- Dinti galbeni, bruni care dau la lumina UV o fluorescenta rosie purpurie (eritrodontie).

- Splenomegalie si urini rosii maronii uneori negre care pateaza lenjeria datorita eliminarilor de porfirine.

- **Paraclinic:** Anemie hemolitica + eritrocite fluorescente in lumina UV prin exces de porfirina.

2. Protoporfiria eritropoetica ereditara

- Determinata de deficitul de ferrochelataza ultima enzima a ciclului pofirinic.
- **Tablou clinic identic cu boala Gunter** dar cu **afectare hepatica** si cresterea protoporfirinei eritrocitare de peste 100 de ori.

Porfiriile hepatice

- **Porfiria acuta intermitenta**

- Defect enzimatic determinat de scaderea uroporfirinogen 1 sintetazei sau porfobilinogen dezaminazei.

- **Tablou clinic:**

- Apare la femei adulte tinere.

- Sindrom abdominal: Abdomen acut medical.

- Tulburari neurologice: paralizie, areflexie osteotendinoasa, atrofii musculare.

- Tulburari psihice

- Tulburari urinare: urini inchise la culoare ca vinul rosu de la emisie sau dupa ce stau putin la lumina zilei.

- **Paraclinic:** cresterea precursorilor porfirinici si a uroporfirinei in timpul crizei cu revenire la normal in remisiune.

Porfiria cutanata tardiva

- Forma cronica de porfirie hepatica in care exista numai un deficit de uroporfirinogen decarboxilaza localizat numai la nivelul ficatului.

- **Tablou clinic:**

- Semne cutanate cu hipersensibilitate la traume minore, fotosensibilitate, ingrosarea pielii.

- Afectare hepatica.

Porfiria secundara intoxicatiei cu Pb

- Forma cel mai frecvent neprofesionala prin consumul de tuica de cazan

- **Tablou clinic:**

- Colica saturnina

- Anemie sideroblastica

- Tulburari neuropsihice

Semiologia splinei

- **Palparea splinei in decubit dorsal**



Palparea splinei in decubit lateral drept prin acrosare



Percutia splinei



Informatii la palparea splinei

- Dimensiuni (cm sub rebordul costal)
- Margini (in special cea anterioara)
- Consistenta
- Suprafata
- Sensibilitate
- Mobilitate respiratorie

Clasificarea splenomegalilor

- **Splenomegalii gigante:** MMM, limfom limfoblastic, malarie cronică, boala Gaucher
- **Splenomegalii medii:** hepatita cronică, ciroza hepatică, LGC, boala Hodgkin, sarcoidoza, amiloidoza + cauzele de mai sus
- **Splenomegalii mici:** anemii hemolitice, infecții virale, bacteriene, parazitare, colagenoze, alte boli mieloproliferative (policitemia vera și trombocitemia ereditară)

Investigatii complementare in bolile splinei

- **Imagistice:** ecografia
- **Teste de explorare a ficatului** (boli hepatice cu splenomegalie)
- **Teste de explorare hematologica** (anemii hemolitice congenitale, sindrom mielo si limfo proliferativ, tumori splenice)
- **Explorari specifice** pentru boli infectioase, colagenoze sau tezaurizmoze

Hipersplenismul

- Defineste o crestere a functiilor splinei in ce priveste distrugerea elementelor figurate. Acesta imbraca trei forme: trombocitopenia, leucopenia si pancitopenia de origine splenica. Hipersplenismul poate insoti orice splenomegalie dar apare mai frecvent in cele congestive

Semiologia sistemului ganglionar limfatic

- Sunt grupe ganglionare superficiale accesibile palparii si adenopatii profunde care pot fi vizualizate imagistic (ecografie, tomografie computerizata).
- Tehnica examinarii sistemului ganglionar limfatic se face simetric prin palpare in ordinea: ganglionii submentonieri, pre si retroauriculari, occipitali, laterocervicali, supraclaviculari, subclaviculari, axilari, epitrohleeni, inghinali, poplitei.

Elemente urmarite la examenul clinic al unei adenopatii

- Localizarea
- Dimensiunea in cm
- Sensibilitatea
- Elasticitatea
- Aderenta intre ei (blocuri ganglionare)
- Aderenta fata de planurile superficiale si profunde

Cauzele adenopatiilor – 1. Adenopatii infectioase

- Adenite acute cu germeni piogeni (stafilococ, streptococ): ggl durerosi, fermi, rosii, calzi
- TBC ganglionara: ggl netezi, fermi, dimensiuni variabile, in evolutie devin fluctuenti si fistulizeaza. Frecvent laterocervicali si submandibulari
- Adenopatii sifilitice care apar in stadiile primar si secundar al bolii: ggl fermi, mobili, nedurerosi localizati initial inghinal, unul mai mare (closca cu pui)
- Mononucleoza infectioasa: adenopatii laterocervicale si occipitale, elastici, nedurerosi. Se asociaza cu angina produsa de virusul Epstein-Barr (boala studentilor, boala sarutului)

2. Adenopatii maligne

- Adenopatiile din hemopatiile maligne: leucemii acute, limfoame maligne (boala Hodgkin), leucemia limfatica cronica, leucemia granulocitara cronica
- Adenopatii metastatice: dure, formeaza blocuri ganglionare aderente intre ele si de planurile superficiale si profunde, adesea dureroase. Sunt localizate in locurile de drenaj limfatic ale cancerelor viscerale (ggl Troisier – cancerul gastric, axila-san, inghinal-cancere digestive)

Adenopatii din bolile imunologice si tezaurizmoze

- Aspectul ganglionilor: dimensiuni reduse, elastici, mobili si nedurerosi
- Apar in colagenoze, vasculite, PR, boala Gaucher, Nieman-Pick

Examenul regiunii cervicale (ggl submandibulari si laterocervicali)



Semnul Troisier - ggl supraclaviculari



Examenul vaselor limfatice

- **Limfangita:** inflamatia vaselor limfatice produsa de stafilococi sau streptococi piogeni. Cuprinde o poarta de intrare un traseu subcutanat cald, rosu si dureros si statia ganglionara de drenaj cu aspect de adenita acuta.
- **Celulita acuta difuza** reprezinta inflamatia vaselor limfatice si a tesuturilor din jur cu eritem, edem cu aspect inflamator (erizipel)
- **Dilatatia vaselor limfatice** (limfangiectazii, limfangioame) congenitale.
- **Obstructia vaselor limfatice** determina edemul limfatic de cauza neoplazica, chirurgicala, radioterapie locala.