

CURS 6

Semiologia hematologică

Semiologia hematologică descrie manifestările afecțiunilor care interesează:

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

Apariția unei perturbări în unul sau mai multe din aceste componente poate reprezenta boală **hematologică primară** sau modificări **hematologice secundare**, în cadrul altei boli nehematologice.

Spre exemplu, există **anemii** care sunt **boli hematologice primitive** (ex. anemia Biermer) și **anemii asociate unor boli cronice** cum ar fi insuficiența renală cronică sau bolile hepatice cronice, denumite generic "anemii din boli cronice".

Anamneza și **examenul obiectiv** trebuie să fie făcute foarte atent deoarece bolile hematologice determină **manifestări sistemice**, din partea diverselor organe sau generale, **nespecifice**, iar din punct de vedere etiologic unele sunt dobândite, iar altele congenitale sau cu componentă genetică. În practică cele mai frecvente dezordini hematologice sunt cele secundare, motiv pentru care **planul de explorare** trebuie să cuprindă și investigații care să stabilească etiologia bolii. Astfel, la un caz la care datele clinice și de laborator pledează pentru o anemie hemolitică autoimună, este obligatoriu să se verifice dacă aceasta este primară sau aparține altei boli, de exemplu unui lupus eritematos sistemic.

6.1. Anamneza

6.1.1. Motivele internării întâlnite la anamneza pacienților cu patologie hematologică pot fi grupate în **manifestări generale** (nespecifice) și **specifice** (care, de regulă, orientează anamneza către o afecțiune hematologică).

6.1.1.1 Manifestările generale întâlnite frecvent în afecțiunile hematologice sunt: febra, astenia fizică, scăderea ponderală, cefaleea și manifestările senzoriale.

Febra poate fi o manifestare inițială comună a limfoamelor agresive și a leucemiei acute.

Sindromul febril prelungit de etiologie necunoscută s-a dovedit a fi frecvent întâlnit în limfomul Hodgkin.

Metaplazia mieloidă cronică sau mielomul multiplu (MM), precum și leucemia granulocitară cronică se însoțesc, de regulă, de *febră*.

Sindroamele infecțioase, consecutive citopeniilor induse de citostatice sau de virusul imunodeficienței primare (HIV), sunt cauze frecvente de *febră*. Mai putem întâlni *febră* în anemiile hemolitice (hemoliza intravasculară) sau anemia Biermer.

Uneori se adaugă frisoane în *febrele mari* (ex. hemoliza acută intravasculară severă sau bacteriemia).

Transpirațiile nocturne, care sugerează subfebrilități, pot apărea la persoanele cu limfoame și leucemii cronice.

Astenia fizică este relatată frecvent la anamneză, dar trebuie stabilit dacă bolnavul se referă la:

- scăderea performanțelor în activitate,

- la fatigabilitatea (slăbiciunea) musculară sau
- la dificultatea respiratorie la efort.

De cele mai multe ori aceste trei aspecte se intrică în anemiile severe, diferențierea fiind de multe ori dificilă.

Manifestările motorii musculare pot fi date de o suferință directă a mușchilor sau de o componentă neurogenă apărută în cadrul bolii (ex. neuropatiile periferice din disproteinemii). *Slăbiciunea musculară generalizată* apare la pacienții cu leucemii, mieloame sau limfoame și poate indica compresiunea sistemului nervos central sau periferic.

Există o *slăbiciune musculară la nivelul membrelor inferioare*, caracteristică anemiei Biermer, asociată cu parestezii, tulburări de echilibru și mers.

Paraliziile localizate pot apărea în intoxicația cu plumb, amiloidoză, boli autoimune (lupus) sau ca o complicație a tratamentului cu vincristină.

Porfirie acută intermitentă se poate manifesta prin crize dureroase abdominale, iritabilitate, halucinații, delir, convulsii și *pareze sau paralizii*, simetrice sau asimetrice, care în formele severe pot merge până la tetraplegie și *paralizie diafragmatică*.

Pierderea ponderală apare în multe boli hematologice primare, dar predomină în bolile consumptive grave cum sunt tuberculoza pulmonară și neoplaziile viscerale, în special cancerul visceral cu metastaze osoase.

Cefaleea poate fi dată de:

- anemie sau policitemie,
- de invazia sau compresiunea cerebrală din leucemii sau limfoame,
- de hemoragiile cerebrale din sindroamele hemoragipare sau
- de sindromul de hipervâscozitate sanghină din gamapatiile monoclonale.

De foarte multe ori cefaleea se însoțește și de *tulburări vizuale și amețeli*, iar în hemopatiile maligne poate fi afectată și *starea de conștiință*.

6.1.1.2. Simptome și semne specifice

1. Manifestările cutanate în bolile hematologice cuprind *modificări de culoare, prurit și leziuni cutanate specifice* sau nespecifice.

Paloarea tegumentară este semnul comun al anemiilor, cu nuanță albă în anemiile feriprive, gălbuie în hemolitice și cu aspect pergamentos, „ca ceara” în anemiile megaloblastice (anemia Biermer). În anemiile feriprive pielea este uscată, părul friabil, iar unghiile sunt concave sau plate, aspect cunoscut sub numele de koilonichie. În hipotiroidism, pielea este palidă, uscată, aspră și se descuamează ușor.

Icterul moderat, cu nuanță galben-pai, nepruriginos, caracterizează anemiile hemolitice cronice, bolnavul fiind „mai mult palid decât icteric”. În anemia Biermer, pielea este palid-ceroasă, cu aspect pergamentos, fiind acoperită de echimoze. În hemopatiile maligne (metaplazia mieloidă cu mieloscleroză, leucemia granulocitară cronică și leucemia limfatică cronică), icterul apare ca rezultat al afectării hepatocelulare sau obstrucției căilor biliare intrahepatice (colestază intrahepatică).

Cianoza generalizată apare la bolnavii cu policitemie primară sau secundară și în methemoglobinemie (ereditară sau dobândită) sau sulfhemoglobinemii (hemoglobine anormale sau cu o afinitate scăzută pentru oxigen). *Cianoza localizată* apare după expunerea la frig a pacienților cu anemie hemolitică prin aglutinine la rece sau la pacienții cu crioglobulinemie (sindrom Raynaud).

Eritrodermia se întâlnește în unele limfoame și, în special, în limfomul cutanat cu celule T (sindromul Sezary).

Culoarea bronzată (hiperpigmentată) a pielii caracterizează hemocromatoza primară sau secundară.

Pruritul apare la unii bolnavi cu boală Hodgkin, chiar în absența unor leziuni cutanate, iar în policitemia vera este prezent la căldură și după baie.

Peteșiile nereliefate din planul pielii sunt caracteristice purperei trombocitopenice, în timp ce *forma reliefată* aparține purpurelor vasculare.

Echimozele spontane sau la locul injecțiilor apar în sindroamele hemoragipare, iar leziunile necrotice în unele crioglobulinemii și coagularea intravasculară diseminată. *Sângerarea cutanată* facilă, în absența altor simptome hemoragipare indică o anomalie ereditară ca boala von Willebrand sau alt defect calitativ al trombocitului. *Epistaxisul* este o manifestare ce apare în trombocitopenii, trombocitopatii și boala von Willebrand.

Leziunile infiltrative (papuloase) caracterizează leucemiile și limfoamele, fiind uneori manifestările care conduc bolnavul la medic. Leucemia mieloblastică prezintă mai frecvent aceste *infiltrate cutanate*, denumite leucemide și reprezintă infiltrate dermice cu celule maligne.

Leziunile ulceronecrotice din cavitatea bucală se întâlnesc în unele forme de leucemii acute, la realizarea lor contribuind și procesul infecțios supraadăugat.

Leziunile necrotice apar în CID, purpura fulminans, necroza indusă de warfarină (la pacienții cu deficit de proteină C) și rareori în urma expunerii la frig la persoanele cu crioglobulinemie sau anemiile hemolitice cu aglutinine la rece.

Ulcerele de gambă apar în unele anemii hemolitice congenitale, în special în siclemie.

2. Manifestările de la nivelul mucoaselor

Hiperemia conjunctivală și hiperlacrimația sunt trăsături ale policitemiei, iar paloarea este caracteristică anemiei.

Anosmia și pervertirile olfactive apar în anemia feriprivă și anemia Biermer.

Nasofaringele poate fi invadat de limfomul extraganglionar sau sarcomul granulocitar, manifestările clinice fiind epistaxisul și obstrucția nazală.

Sinusurile paranazale pot fi implicate în infecțiile cu germeni oportuniști, ca de exemplu infecții fungice la pacienții cu hemopatii maligne.

Glosodia și usturimile linguale apar în anemia Biermer, anemia feriprivă, alte deficiențe vitaminice (vitamina C, A).

Disfagia poate apărea la pacienții cu anemie feriprivă, în care se produce o atrofie severă a mucoasei faringo-esofagiene.

Macroglosia apare în amiloidoză și LLC.

Uscăciunea mucoasei bucale apare ca rezultat al hipercalcemiei în mielomul multiplu, dar și ca rezultat al infiltrării leucemice a glandelor salivare în sindromul Mikulitz.

Ulcerările linguale și ale mucoasei jugale pot fi severe în leucemiile acute, limfom Hodgkin sau la pacienții cu neutropenie severă (infecții oportuniste cu fusospirili).

Sângerările gingivale apar în afecțiunile hemoragipare, în timp ce *hipertrofia gingivală* și *ulcerările gingivale* apar în infiltrarea acestora cu celule leucemice (LAM). *Epistaxisul* este o manifestare ce apare în trombocitopenii, trombocitopatii și boala von Willebrand.

3. Manifestările osteoarticulare apar frecvent în bolile hematologice, uneori deschizând tabloul clinic.

Dureri osoase apar în multe hemopatii maligne, în special în leucemiile acute și în mielomul multiplu, în metastazele osoase ale cancerelor, în unele anemii hemolitice ereditare (ex. siclemia) și chiar în metaplazia mieloidă cu mielofibroză.

Artrite sau numai artralгии apar în purpura vasculare, colagenoze, proliferările plasmocitare, unele leucemii și în hemocromatoză.

Hemartrozele fac parte din tabloul clinic al hemofiliei A, fiind prezente rar în alte sindroame hemoragice.

Omalgia stângă (durerea scapulohumerală) poate apărea într-un infarct splenic (în contextul splenomegaliei din anemiile hemolitice sau mieloproliferărilor), iar omalgia dreaptă apare în litiaza veziculară, asociată anemiilor hemolitice ereditare (sferocitozei ereditare).

4. Adenopatiile superficiale sau profunde caracterizează multe

- limfoproliferări maligne, dar reprezintă și
- metastaze ganglionare ale cancerelor sau
- reacții inflamatorii care se însoțesc de modificări hematologice.

Adenopatiile dure și dureroase sunt secundare inflamațiilor din mononucleoza infecțioasă și adenitele supurative.

Adenopatiile laterocervicale nedureroase sunt caracteristice limfomului Hodgkin, dar pot fi decelate și în alte afecțiuni hematologice. Ocazional, adenopatiile din limfoame pot fi dureroase datorită ingestei de alcool, creșterii rapide sau infecțiilor secundare.

Adenopatiile mediastinale pot da fenomene compresive pe diverse organe și edem difuz, dur al capului, gâtului și toracelui superior.

5. Manifestările cardiorespiratorii

Hemopatiile maligne dau multiple **determinări pleuropulmonare** care justifică dispneea, tusea, hemoptiziile sau durerile toracice.

Palpitațiile și dispneea, de obicei la eforturile fizice, apar datorită anemiei. Anemiile pot precipita apariția **crizelor dureroase coronariene** sau **insuficiența cardiacă** la pacienții în vârstă, iar hemoragiile mari determină *scăderea tensiunii arteriale*, până la aspectul de șoc.

Tusea iritativă poate fi consecința insuficienței ventriculare stângi apărute la un pacient cu sindrom anemic, dar poate fi și consecința compresiei traheobronșice exercitate de masele ganglionare mediastinale.

Durerea toracică (parietală) poate apărea în urma: interesării costale și sternale ca în cazul limfoamelor hodgekiniene sau mielomului multiplu, compresiei sau invaziei rădăcinilor nervoase în cazul mielomului multiplu și leucemiei acute sau datorită zonei zooster intercostale. Uneori, durerea neuropată din zona zooster poate preceda leziunile cutanate.

6. Manifestările digestive

Disfagia poate fi prezentă la pacienții cu atrofie severă a mucoasei faringiene care se întâlnește în anemia feriprивă.

Anorexia apare frecvent, dar de regulă, nu are specificitate diagnostică. Hipercalcemia și azotemia din mielomul multiplu generează anorexie, greață și vărsături.

Sațietatea precoce, balonările postprandriale, eructațiile și disconfortul abdominal pot apărea datorită măririi importante a splinei, deși sunt și situații de splenomegalie fără manifestări abdominale.

Durerea abdominală poate rezulta prin obstrucția intestinală din limfoame, sângerările retroperitoneale, intoxicația cu plumb (saturnism), ileusul dinamic consecutiv terapiei cu alcaloizi din Vinca, hemoliza acută, purpurele vasculare, crizele abdominale din siclemie sau din porfirie acută intermitentă.

Diareea apare frecvent în anemia Biermer. De asemenea, diareea poate fi importantă în diferitele forme de malabsorbție intestinală. În malabsorbția intestinală din limfomul Hodgkin steatoreea este o manifestare curentă.

Constipația poate apărea la pacienții cu hipercalcemie sau în urma tratamentului cu alcaloizi din Vinca.

Sângerările digestive mici și repetate sau cele mari, evidențiate prin **hematemeză, melenă sau hematochezie** apar în diverse boli hematologice (trombocitopenie sau trombocitopatie).

7. Afectarea renală manifestată prin **hematurie și proteinurie**, poate fi produsă prin leziuni glomerulare, vasculare sau prin invazie neoplazică.

Foarte multe boli hematologice determină leziuni renale, amintind numai leucemiile, gamapatiile monoclonale din proliferările plasmocitare și anemiile hemolitice autoimune.

Hematuria izolată poate fi o manifestare a hemofiliei A sau C.

Urina roșcată poate apărea în hemoliza intravasculară (hemoglobinurie), mioglobinurie, injecțiile cu antracilină sau ingestia unor medicamente.

8. Manifestări genitale apar în unele hemopatii maligne (ex. *impotența, amenoreea*), iar la femeie sunt frecvente *sângerările intermenstruale și menoragiile* în sindroamele hemoragipare.

Menoragia este o cauză frecventă a lipsei de fier, iar din acest motiv cercetarea pierderilor menstruale de sânge trebuie realizată cu multă atenție. Pierderile menstruale normale durează 1-3 zile, prelungirea acestei perioade putând reprezenta o cauză a anemiei feriprive la femeile active.

9. Paresteziile rezultă din neuropatiile periferice care apar în hemopatiile maligne și anemia pernicioasă sau sunt secundare terapiei citostatice (Vincristină).

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 sanghină din paraproteinemii (mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström).

10. Manifestările senzoriale

În urma sângerărilor retiniene din trombocitemiile severe apar *tulburări de vedere (amauroză)*.

Din cauza hipervâscozității sangvine din leucemii și macroglobulinemii apare „*vederea încețoșată*”.

Vertijul, tinitusul și zgomotele în urechi pot apărea în: anemiile severe, policitemie și hipervâscozitatea din mielomul multiplu și macroglobulinemia Waldenström.

6.1.2. Antecedentele

6.1.2.1. Antecedentele heredocolaterale

Istoricul familial poate avea o mare importanță în diagnosticul bolilor hematologice. În cazul **anemiilor hemolitice**, medicul va pune întrebări referitoare la existența icterului, anemiei sau litiazei biliare printre rudele bolnavului.

La pacienții cu **tulburări ale hemostazei** sau tromboze venoase, o atenție deosebită trebuie acordată manifestărilor hemoragipare sau trombozelor venoase profunde întâlnite la alți membri ai familiei.

În cazul suspiciunii unei afecțiuni hematologice moștenite cu transmitere recesivă, ca de exemplu anemia hemolitică prin deficit de proteinkinază, părinții pacientului pot să nu prezinte semnele bolii, în schimb manifestările clinice specifice pot să apară la frații pacientului. De asemenea, la pacienții vârstnici este important să aflăm dacă au avut frați sau surori care au murit în copilărie.

La pacienții cu afecțiuni moștenite cu transmitere dominantă, ca de exemplu sferocitoza, ne putem aștepta ca unul dintre părinți sau frați să prezinte stigmatul bolii.

Când suspectăm o afecțiune ereditară cu transmitere sex-linkată (hemofilia), este necesar să insistăm asupra existenței simptomelor acestei boli la bunicii și unchii mamei sau la nepoții și frații tatălui.

Bazele etnice sunt importante ori de câte ori ne gândim la o talasemie, siclemie, deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza și alte boli, care se întâlnesc mai frecvent în anumite zone geografice.

6.1.2.2. Antecedentele personale patologice

Patologia sistemică și organică care se însoțește frecvent de manifestări hematologice este reprezentată de boli infecțioase, inflamatorii cronice, colagenoze, boli respiratorii, cardiovasculare, hepatice, renale și endocrine, alcoolismul cronic, problemele nutriționale și folosirea cronică a unor medicamente pentru această patologie organică.

De exemplu, un sindrom anemic asociat cu adenopatie poate fi tabloul unei boli hematologice primare, dar poate fi întâlnit și în tuberculoza pulmonară sau colagenoze.

Prezența precursorilor hematologici în sângele periferic poate fi semn de boală mieloidă (leucemie granulocitară cronică), dar pot fi întâlniți și la pacienții cu cancer visceral cu metastaze osoase.

Prezența eritroblastozelor periferice indică un mielom multiplu sau o hipoxemie cronică dintr-o insuficiență cardiacă congestivă.

6.1.2.3. Condițiile de viață și muncă sunt importante deoarece mulți pacienți sunt expuși la substanțe chimice sau radiații ionizante din mediu, unele dintre ele având potențial crescut de a induce tulburări hematologice.

Atunci când se suspectează prezența unei substanțe chimice sau iradierii la locul de muncă se vor revizui toate procesele tehnologice la care muncitorul este expus permanent sau în mod accidental (benzen, amoniac și radiații ionizante).

Nutriția pacientului trebuie cercetată, caci unele alimente, cum ar fi fasolea fava (*Vicia fava*), pot genera hemoliză la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, afecțiune X-linkată, care apare la negrii și locuitorii din bazinul mediteranean.

Deficitul nutrițional poate fi implicat în producerea unor anemii, de exemplu deficitul de fier poate produce anemie feriprivă, deficitul de vitamina B12 la vegetarieni, conduce la anemie Biermer, iar consumul de pește crud infestat cu *Botryocephal* induce o anemie parabiermeriană.

Copiii alăptați la sân timp îndelungat, care nu primesc suplimente cu fier, pot dezvolta o anemie feriprivă.

6.1.2.4. Noxele din mediu trebuie de asemenea descoperite, căci alcoolismul cronic poate genera anemie megaloblastică, iar fumatul conduce la cianoză prin hipoxemie cronică la pacienții cu bronșită cronică obstructivă.

6.1.2.4. Medicamentele, autoadministrate sau prescrise de medic, pot induce sau agrava diverse boli hematologice.

De aceea, este esențial să facem o anamneză farmacologică atentă fiecărui bolnav care prezintă manifestări hematologice, interesându-ne atât de beneficiile, cât și de reacțiile adverse ale acestor medicamente, deoarece folosirea lor zilnică face parte din viața bolnavului.

Astfel, în cazul unui **sindrom anemic**, va trebui să insistăm asupra grupelor de medicamente capabile să genereze manifestări digestive (*aspirina, antiinflamatoarele steroidiene sau nesteroidiene*), să inhibe eritropoieza (*cloramfenicol, citostatice, fenitoina*), să genereze megaloblastoză (*hidrazida, biseptolul, metotrexatul*), să producă hemoliză imună (*penicilina, sulfamidele, nitrofurantoin, acid nalidixic*) sau hemoliză non-imună (*aspirină, primaquină, sulfamide, fenacetină și derivați de vitamina K*).

6.2. Examenul obiectiv

Examenul obiectiv al pacientului cu manifestări hematologice trebuie efectuat cu multă atenție pentru a obține o evaluare completă a stării de sănătate.

O atenție sporită se vor acorda: pielii, membrilor, ganglionilor, scheletului osos, splinei, ficatului și sistemului nervos.

6.2.1 Pielea

Culoarea tegumentului, exceptând diferențele rasiale, depinde de cantitatea de hemoglobină din sânge, de vascularizația dermului superficial, de fluxul sangvin, de încărcarea cu pigment melanic și de grosimea epidermului. Culoarea tegumentului legată de cantitatea de hemoglobină din sânge, poate fi un bun indicator al *anemiei* și *policitemiei*, în sensul că paloarea apare atunci când nivelul hemoglobinei scade, iar eritroza indică creșterea nivelului hemoglobinei. Alterările fluxului sangvin pot modifica culoarea pielii, astfel după expuneri la frig, emoții negative sau dureri puternice, colicative, apare paloarea prin vasoconstricție reflexă. Expunerea prelungită la căldură va produce vasodilatație, obiectivată prin *eritem* caloric. Expunerea prelungită la soare și vânt pot determina înroșirea pielii, așa cum consumul cronic de alcool duce la faciesul pletoric. Gradul de eritem al tegumentului poate fi evaluat prin executarea unei presiuni digitale pe piele, astfel încât să se obțină golirea capilarelor și se va compara această zonă cu cele nesupuse vitropresiunii, după încetarea acestei presiuni.

Mucoasele și patul unghial pot fi indicatori clinici mai fideli pentru anemie și eritroză. Pe de altă parte, conjunctivele și gingiile pot fi inflamate, nereflectând

valoarea reală a hemoglobinei, iar gingiile pot fi palide datorită compresiei exercitate de buze. Uneori patul unghial poate fi pigmentat, impunându-se exercitarea unei presiuni pe fețele laterale ale ultimei falange pentru a evidenția culoarea reală a acestuia.

Pliurile palmare pot fi folosite drept indicator clinic al nivelului hemoglobinei, ele fiind *mai roșii decât restul palmei* atât timp cât hemoglobina *depășește 7 g %*. Pe de altă parte, bolile hepatice și poliartrita reumatoidă, pot prezenta eritemul eminentei tenare și hipotenare chiar la pacienții cu anemie.

Datorită acestor aspecte, culoarea pielii la un pacient cu afecțiune hematologică trebuie interpretată cu multă atenție și în concordanță cu valorile hemoglobinei.

1. *Paloarea generalizată* din anemii poate avea nuanțe diferite, în funcție de etiopatogenia și severitatea acesteia, așa cum am arătat la manifestările cutanate.
2. *Cianoza generalizată* este colorația albastră-violacee a tegumentelor și mucoaselor vizibile, determinată de creșterea peste 5 g % a Hb reduse, peste 1-2 g % a methemoglobinei sau peste 0,5 g % a sulfhemoglobinei.
3. *Icterul* este colorația galbenă a pielii, sclerelor și mucoaselor superficiale, fiind determinată de impregnarea cu bilirubină a acestora și devine manifestă clinic când nivelul bilirubinei totale depășește 2-3 mg%. Colorația galbenă a tegumentelor, fără a fi icter, apare în unele intoxicații cu acid picric, după unele medicamente antihelmintice sau la marii consumatori de morcovi.
4. *Eritemul generalizat* a fost prezentat la manifestările cutanate.
5. *Hiperpigmentarea tegumentelor* a fost de asemenea citată la manifestările clinice.
6. *Petele hemoragice (peteșiile și echimozele)*. Peteșiile sunt leziuni roșii sau brune, mici, rotunde, rezultate în urma unor hemoragii cutanate, fiind prezente în zonele cu presiune venoasă mare, cum ar fi membrele inferioare. Aceste leziuni nu dispar la vitropresiune. Unele erupții peteșiale sunt plane (purpura trombocitopenică), în timp ce altele sunt reliefate (purpura vasculară). Echimozele pot avea dimensiuni și forme variate, ele putând fi roșii, purpurice, albastre și galben-verzui, în funcție de intensitatea și vechimea sângerării.
7. *Telangiectaziile* din telangiectazia ereditară Rendu-Osler sunt leziuni vasculare mici, roșii, plane, nepulsatile, care dispar la vitropresiune.
8. *Escoriațiile* sunt leziuni elementare cutanate care apar prin grataj la pacienții cu prurit. Pruritul poate fi intens în unele boli hematologice (limfom Hodgkin), chiar în absența unor leziuni cutanate evidente.
9. *Ulcerele de gambă*, active sau cicatriceale, localizate perimaleolar intern sau extern, se evidențiază la pacienții cu siclemie și purpură vasculară.
10. *Hemosideroza membrelor inferioare* cu nuanță maron-cenușie și hiperkeratoza regională apare la pacienții cu purpură vasculară sau trombocitopenică recidivantă.
11. *Unghiile* pot fi plate sau concave, fragile(koilonichie) în anemia feriprivă severă. Koilonichia denotă o hiposideremie severă și se întâlnește tot mai rar.

6.2.2. Mucoasele

A. Sclerele și conjunctivele

1. *Icterul, paloarea și eritroza* pot fi apreciate și prin examinarea conjunctivelor și sclerelor. Icterul este decelat mai bine la nivelul sclerelor decât al tegumentului.

2. *Examenul fundului de ochi (examenul oftalmologic)* este esențial la pacienții cu afecțiuni hematologice, deoarece poate evidenția o serie de modificări specifice.

Exudatele și hemoragiile retiniene „în flacără” pot fi decelate la pacienții cu trombocitopenie și anemii severe. Dilatările venoase pot fi vizualizate pe retina pacienților cu policitemia vera și a pacienților cu macroglobulinemie Waldenström.

B. Mucoasa bucală

1. *Paloarea și icterul* pot fi corect apreciate la nivelul frâului lingual.

2. *Lizereul gingival* apare la baza dinților la pacienții cu intoxicație profesională sau neprofesională cu plumb.

3. *Gingiile infiltrate, roșii, tumefiate și sângerânde*, sunt întâlnite la pacienții cu leucoze acute.

4. *Ulcerațiile mucoasei bucale* apar la pacienții cu neutropenie severă, iar sângerările mucoasei bucale apar în bolile de collagen sau sindroamele hemoragipare (purpura trombocitopenică și vasculară).

5. *Limba ”lăcuită”* (roșie și netedă), apare în anemia feriprivă și anemia Biermer, dar și în alte deficite nutriționale.

6. *Limba mare și dură la palpare* se întâlnește în amiloidoză.

6.2.3. Sistemul osteoarticular

Deformările mari articulare ale extremităților (genunchi, coate, glezne, uneori pumni și șolduri) apar datorită hemostazelor repetate la pacienții cu hemofilie A, C sau la pacienții cu deficiențe severe de factor VII.

Durerea osoasă difuză apare în leucemii, iar durerea osoasă localizată în mielomul multiplu sau metastazele osoase.

Mărirea coastelor și sensibilitatea sternului sunt semne fizice importante care adesea sunt ignorate, de aceea se impune o examinare atentă a suprafeței tuturor oaselor, în ariile frecvent afectate de aceste boli.

6.2.4. Sistemul ganglionar

Scopul principal al examenului obiectiv este decelarea ganglionilor măriți de volum sau dureroși în regiunile: cervicale, supraclaviculare, axilare, epitrohleare, inghinale și popliteale.

Ganglionii superficiali măriți din diferite stații ganglionare, pot fi decelați doar prin palpare, sensibilitatea ganglionară putând indica un proces inflamator, dar apare și în limfoamele rapid progresive.

Ganglionii profunzi pot fi decelați doar prin metode imagistice, computer tomografie, rezonanță magnetonucleară, ecografie abdominală, scintigrafie cu Crom radioactiv și tomografie cu emisie de pozitroni.

6.2.5. Splina

Splina este organul limforeticular situat subdiafragmatic stânga, cu axul longitudinal paralel cu cea de-a X-a coastă și cu o greutate de 150-190 grame. **Splenomegalia** reprezintă mărirea de volum a splinei.

Examenul obiectiv local (al splinei)

a. Inspecția

Splenomegalia importantă poate produce **bombarea abdomenului** (hipocondru stâng, apoi a flancului stâng și în cele din urmă a întregului hemiabdomen stâng, în cazul splenomegaliilor gigante din leucemia granulocitară cronică și metaplasiei mieloidă cu mieloscleroză). La persoanele emaciate cu splenomegalie, pe suprafața abdomenului se poate schița, uneori, marginea anterioară a splinei, cu incizurile sale. Splina mărită trebuie diferențiată și de: o tumoră de perete abdominal anterior (care se solidarizează cu peretele, atunci când bolnavul contractă musculatura abdominală anterioară), lobul stâng hepatic hipertrofiat (când masa tumorală se prelungește spre dreapta și face corp comun cu ficatul), o tumoră a mării curburi gastrice, o tumoră voluminoasă de mezenter, un neoplasm al unghiului stâng al colonului sau cu o tumoră de coadă de pancreas. În plus, un **abdomen meteorizat** poate masca o splenomegalie ușoară sau moderată.

b. Palparea

În mod normal splina este inaccesibilă la palparea abdominală, ea fiind **percutabilă pe fața laterală a toracelui între coastele IX și XI**, axul lung cu direcție oblică anteroinferioară, cu diametru de aproximativ 12 cm. Palparea monomanuală cu pacientul aflat în decubit dorsal, presupune palparea hipocondrului drept imediat sub rebordul costal stâng, aproximativ la nivelul liniei axilare anterioare, apăsând abdomenul și exercitând o presiune în direcția axilei, în timp ce bolnavul execută un inspir maximal. Poziția ideală de palpare a splinei este decubitul lateral drept, cu membrul inferior stâng semiflectat și brațul stâng deasupra capului. Examinatorul fixează mâna sa stângă în regiunea lombară stângă și împinge ușor spre anterior această regiune, în timp ce mâna sa stângă insinuată ca o "gheară", palpează sub rebordul costal stâng, timp în care pacientul execută un inspir forțat.

Analiza semiologică a splenomegaliei presupune descrierea *criteriilor clasice*, care se descriu la orice formațiune abdominală palpabilă: volumul sau dimensiunile, consistența, marginea anterioară, suprafața, sensibilitatea și mobilitatea respiratorie a splinei.

- **Volumul splinei** se apreciază după poziția marginii sale anterioare față de rebordul costal stâng, creasta iliacă și linia mediană. Hackett a propus o clasificare, care ulterior a fost adoptată de OMS, pe baza căreia se disting 5 stadii: **stadiul I** corespunde splinei palpabile în inspir forțat; **stadiul II**, în care splina este palpabilă în inspir normal, dar nu depășește linia orizontală care trece prin jumătatea distanței dintre rebordul costal și ombilic; **stadiul III** corespunde splinei care se palpează dincolo de jumătatea distanței dintre rebord și ombilic, dar nu depășește linia ombilicală; **stadiul IV** corespunde splenomegaliilor care nu depășesc jumătatea distanței dintre ombilic și simfiza pubiană; **stadiul V** include splina mărită care

depășește jumătatea distanței dintre ombilic și simfiza pubiană. În practica medicală se poate folosi și clasificarea etiologică a splenomegaliilor în funcție de volumul organului, în acest sens deosebindu-se: splenomegalia cu **volum mic** (bolile infecto-contagioase, anemiile hemolitice extracorporeale, trombocitopenia esențială, leucemiile acute, policitemia vera, trombocitemia esențială); splenomegalia cu **volum mediu** (hepatitele acute și cronice, cirozele hepatice, sarcoidoza, amiloidoza, limfomul Hodgkin sau non-Hodgkin, leucemia limfatică cronică); splenomegaliile **gigante** (malaria cronică, talasemia majoră, leishmanioza viscerală, metaplasia mieloidă cu mieloscleroză, leucemia granulocitară cronică, limfomul limfoblastic, leucemia limfatică cu “celule păroase”, boala Gaucher).

- **Consistența splinei** diferă după cauza care a produs splenomegalie: **moale** (febra tifoidă, malarie, endocardita subacută), elastică (chistul hidatic splenic), **fluctuantă** (abcesul splenic) și **dură** (malaria cronică, amiloidoză, policitemia vera, metaplasia mieloidă cu mieloscleroză).

- **Marginea anterioară** a splinei se palpează cu ușurință, fiind un caracter clinic distinctiv splenomegaliilor.

- **Suprafața splenică** este de regulă **netedă**. **Neregularitățile** se observă în: tuberculoză, chist hidatic, tumori splenice și în unele limfoame.

- **Splina** mărită de volum **devine sensibilă** în caz de: infarct splenic, ruptură și perisplenită. În perisplenită se percep la palpare **frecături peritoneale**.

- **Mobilitatea respiratorie** a splinei se păstrează în toate situațiile cu splină mărită, cu excepția celor gigante, care devin fixe cu respirația.

-

c. **Percuția** splinei este utilă mai ales pentru recunoașterea unei splenomegalii incipiente sau cu volum mic, inaccesibilă palpării. Pentru determinarea splinei pacientul stă în decubit lateral drept, cu membrele inferioare flectate și mâna dreaptă deasupra capului. Examinatorul efectuează o percuție ușoară, de sus în jos, de-a lungul liniilor axilare posterioară, mijlocie și anterioară. **Limita superioară** a proiecției organului este indicată de locul în care sonoritatea pulmonară se transformă în submatitate; **limita inferioară** este locul în care matitatea este înlocuită cu timpanismul din spațiul Traube; **limita anterioară** este determinată pornind din spațiul Traube în sens lateral; **marginea posterioară** este dificil de determinat datorită maselor musculare dorsale. Percuția splinei prezintă o importanță practică limitată din cauza dificultății de diferențierii matității determinate de splină de cea datorată de structurile anatomice de vecinătate.

d. **Auscultația** splinei poate evidenția prezența **frecăturilor peritoneale** cu ocazia perisplenitei sau infarctului splenic din zonele periferice ale organului.

Anemiile hemolitice cronice congenitale se manifestă prin: paloare, icter, **splenomegalie** moderată sau importantă (ca sediu de distrugere al hematiilor, ca sediu al focarelor de hematopoieză extramedulară sau secundar depunerii fierului), hepatomegalie, litiază veziculară, anomalii osoase și hemocromatoză secundară.

Purpura trombocitopenică autoimună cronică asociază o **splenomegalie mică** sau moderată și reprezintă unica boală în care splenectomia poate duce la vindecare.

În **hemopatiile maligne**, **splenomegalia** apare frecvent, în special în sindroamele mieloproliferative, în care splina mărită poate ocupa jumătatea stângă a abdomenului.

Tumorile splenice maligne (limfoamele maligne) sunt rar strict localizate la nivelul splinei; de obicei, splenomegalia se asociază cu poliadenopatie, atingere medulară, osoasă și viscerală. Biopsia ganglionară sau splenectomia cu examenul anatomopatologic al splinei precizează tipul citologic al limfoproliferării.

6.2.6. Ficatul

Examenul ficatului se face prin **palpare și percuție** : *marginea superioară* a matității hepatice se determină prin percuție pe linia medio-claviculară dreaptă. Este situată fiziologic în spațiul V intercostal drept sau pe marginea superioară a coastei VI. *Marginea inferioară hepatică* se determină prin palpare. Palparea se poate face mono- sau bimanual, cu bolnavul în decubit dorsal. Normal, marginea inferioară se palpează sub rebordul costal numai în inspirul profund, iar în epigastriu la 4-5 cm sub apendicele xifoid. Diametrul matității hepatice pe linia medioclaviculară dreaptă nu depășește 11 cm.

În afară de delimitarea nivelului la care se află marginea inferioară a ficatului în raport cu rebordul costal, *apreciem* : grosimea, consistența, regularitatea, sensibilitatea și mobilitatea cu respirația, căutând acolo unde este cazul și semnele vasculare (refluxul hepatojugular și pulsul sistolic hepatic).

În mod normal, marginea anterioară este subțire și elastică, permițând o discretă răsturnare în sens cranial în timpul palpării în inspir. Ea devine groasă, rotunjită în hepatitele cronice și subțire, scuțită și dură în cirozele hepatice. Atât marginea anterioară, cât și suprafața palpabilă a ficatului sunt netede în hepatita cronică, devenind neregulate în cirozele hepatice și unele cancere hepatice primitive sau metastatice.

Consistența normală de organ parenchimos crește în toate procesele patologice difuze : *puțin*, în hepatita acută, ficatul de stază cardiacă (inițial), hepatosteatoză ; *moderat*, în hepatitele cronice și devine *dură*, în cirozele hepatice și cancerul hepatic.

La o palpare blândă, ficatul este nedureros. În hepatitele acute, ficatul poate fi *sensibil* la palpare, fiind *foarte dureros* în : staza venoasă sistemică, abcesul, neoplasmul hepatic și angiocolitele acute.

Auscultația se practică rar, permițând descoperirea unor *frecături peritoneale* în perihepatite sau a unor *sufuri vasculare* în caz de hipertensiune portală sau formațiuni vascularizate.

În **anemiile hemolitice** există o hepatomegalie cu ficat ferm, suprafață netedă, nedureros.

În **sindroamele mieloproliferative**, ficatul este mărit, suprafață este netedă, iar consistența este dură.

În **sindroamele limfoproliferative**, hepatomegalia însoțește splenomegalia, ficatul fiind dur, neted, cu margine inferioară îngroșată și netedă.

6.2.7. Sistemul nervos central

Evaluarea funcțiilor neurologice este necesară la majoritatea pacienților cu afecțiune hematologică.

Deficitul de vitamină B12 va determina afectări ale funcțiilor cerebrale, olfactive, medulare și nervoase periferice, iar deficitele cronice severe pot determina degenerări neurologice ireversibile.

Meningita leucemică este frecvent cauză de *cefalee, tulburări vizuale sau disfuncții ale nervilor cranieni*.

Tumorile cerebrale și medulare pot produce compresii locale în cazul limfoamelor sau mielomului multiplu.

Pacienții cu leucemii, mieloame și limfoame pot prezenta o multitudine de *anomalii neurologice* ca o consecință a: tumorilor infiltrative, sângerărilor, infecțiilor și sindroamelor paraneoplazice.

Polineuropatia periferică poate fi o trăsătură a sindromului POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamapatie monoclonală și manifestări cutanate).

6.3. Explorarea de bază

Țesutul sanghin cuprinde:

- **sângele periferic** și
- organele hematopoietice:
 1. **măduva osoasă** și
 2. **organele limfoide** centrale (timus, bursa lui Fabricius) și periferice (**ganglioni limfatici**, splina, țesutul limfoid digestiv).

I. Sângele periferic se compune din plasmă și elementele figurate celulare.

Plasma este mediul fluid care conține, dizolvate sau în suspensie, toate componentele biochimice care asigură homeostazia organismului și produsele de catabolism și anabolism pentru toate procesele fiziologice specifice fiecărui organ.

Celulele sanghine periferice sunt eritrocitele, reticulocitele, leucocitele și trombocitele. Prin sedimentare în tubul de hematocrit, stratul celular se depune la fund, reprezentând 45% eritrocite și 1% leucocite și trombocite și deasupra se află plasma.

a. Eritrocitele normale au o serie de **constante** care fluctuează în limite strânse, cele mai importante fiind:

- **numărul**,
- **hematocritul** și
- **cantitatea de hemoglobină în g/100 ml sânge(g/dl)**.

Pornind de la aceste trei date de bază se pot calcula **constantele eritrocitare**:

- **volumul eritrocitar mediu (VEM)**,
- **hemoglobina eritrocitară medie (HEM)**,
- **concentrația medie de hemoglobină eritrocitară (CHEM)**, formulele și normalitățile fiind redată în tabelul de mai jos.

Formulele de calcul și normalitățile constantelor eritrocitare

Volum eritrocitar mediu (VEM)	$\frac{\text{Hematocrit}(\%)}{\text{Nr.hematii}(x10^6 / \text{mmc})} \times 10$	
Hemoglobina eritocitară medie (HEM)	$\frac{\text{Hemoglobina}(\text{g} / \text{dl})}{\text{Nr.hematii}(x10^6 / \text{mmc})} \times 10$	
Concentrația medie de hemoglobină eritocitară (CHEM)	$\frac{\text{Hemoglobina}(\text{g} / \text{dl})}{\text{Hematocrit}(\%)} \times 100$	
	Bărbați	Femei
Hemoglobina (g/dl)	15,7 (14,0-17,5)	13,8 (12,3-15,3)
Nr. hematii $\times 10^6/\text{mmc}$	5,21 (4,52-5,90)	4,60 (4,10-5,10)
Hematocrit (%)	46 (42-50)	40 (36-45)
Reticulocite (%)	1,6 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5
VEM-fl/hematie (femtolitru=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)	

Abaterile de la morfologia eritocitară normală pot îmbrăca patru aspecte:

- variații de mărime,
- variații de formă,
- variații de culoare și
- prezența unor incluzii eritrocitare.

Aceste aspecte sunt evidențiate pe frotiul sanghin, fiecare boală având particularitățile ei.

Variațiile patologice ale seriei roșii:

- **Scăderea** numărului de hematii și a hemoglobinei caracterizează **sindroamele anemice**.
- **Creșterea** numărului de eritrocite și a hemoglobinei caracterizează **policitemiile**, care la rândul lor pot să fie primitive sau secundare.

Forma primitivă este numită policitemia vera și aparține sindroamelor mieloproliferative.

Formele secundare, numite și eritrocitoze, apar la locuitorii din zonele montane cu altitudini mari, la 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).

b. Leucocitele sunt:

- în mod normal între **4000-10.000/mmc**,
- fiind repartizate procentual și în valoare absolută astfel:
 1. polinucleare neutrofile 60-70% (4000-5000/mmc),
 2. eozinofile 2-3% (200-250/mmc),
 3. bazofile 0,5-1% (5-10 mmc),
 4. limfocite 25-40% (1500-2500/mmc),
 5. monocite 5-8% (300-500/mmc).

Leucocitele se studiază curent pe frotiuri fixate și colorate cu metoda May-Grünwald-Giemsa.

După funcția îndeplinită în cadrul răspunsului imun și după originea lor se disting limfocitele T (65-85%) și limfocitele B (15-25%). În cadrul limfocitelor T sunt cuprinse tipurile Th (helper = ajutător) și Ts (suppressor = inhibitor), cu raport Th/Ts (T_4/T_8) de 1,6/2. În populația de limfocite se distinge o celulă mare, granulară, numită NK (natural killer), un „ucigaș natural” care asigură apărarea imună anticanceroasă.

Variațiile patologice ale seriei albe.

Neutrofilia reprezintă creșterea numărului de neutrofile peste limita superioară a normalului.

1. Un prim grup de cauze în care se produce o creștere necontrolată a numărului de neutrofile sunt **sindroamele mieloproliferative**, care au origine neoplazică.
2. Cea mai frecventă cauză a neutrofiliei o reprezintă **infecțiile acute**, localizate sau generalizate, cu bacterii sau fungi, spirochete, paraziți și rickettsii.
3. **Stările inflamatorii acute** care pot produce o neutrofilie sunt multiple, menționând: infarctele, intervențiile chirurgicale, arsurile, reacțiile alergice, guta și unele boli cu mecanisme imune (vasculite, colagenoze).
4. Creșteri ale numărului de neutrofile se observă după **hemoragiile sau hemolizele acute** și uneori în unele **intoxicații** (ex. benzen, etilenglicol).
5. Reacții neutrofilice apar în unele **cancere**, în special gastrice, bronșice, pancreatice sau ale sistemului nervos.

Neutropenia este scăderea numărului de neutrofile sub 1500/mm³, pericolul iminent al infecțiilor apărând la valori mai mici de 1000/mm³. Se cunosc două mecanisme de producere a neutropeniei și anume unul central (medular) și altul periferic (sanghin).

Mecanismul central intervine prin producția scăzută de neutrofile, care poate fi datorată:

1. invadării medulare cu celule străine (ex. **leucemiile acute**);
2. distrugerii medulare prin iradiere sau medicamente citostatice (**aplazia medulară**);
3. granulocitopoiezei ineficiente ca urmare a lipsei vitaminei B₁₂ și acidului folic (**anemiile megaloblastice**).

Distrugerea în periferie se produce prin:

1. anticorpi sau hipersplenism;
2. trecerea exagerată în țesuturi întâlnită în infecțiile sau inflamațiile severe.

Eozinofilia reprezintă creșterea numărului de eozinofile peste 700/mm³, care evoluează paralel cu majorarea procentului lor la nivel medular.

Principalele cauze ale **eozinofiliei** sunt:

- **bolile alergice** (ex. urticaria, astmul bronșic),
- **parazitozele**, în special cele cu invadare tisulară (ex. trichinoza),

- **unele hemopatii maligne** evoluează cu eozinofilie, reprezentative fiind sindroamele mieloproliferative, boala Hodgkin, leucemia cu eozinofile și limfadenopatia angioimunoblastică.
- **dermatoze** (ex. pemfigus) ocazional,
- **în tumori** de orice tip, metastazate sau necrozate.
- o serie de afecțiuni **mai rare** prezintă hipereozinofilie, între care:
 1. sindromul Löffler,
 2. infiltratul pulmonar cu eozinofile,
 3. granulomul eozinofilic,
 4. sindromul hipereozinofilic primar,
 5. poliarterita nodoasă,
 6. sindromul Churg-Strauss și
 7. fasciita eozinofilică.

Importanța clinică a **eozinopeniei** este redusă, mecanismele fiind necunoscute.

Bazofilia reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste **150/mm³**.

- În **sindroame mieloproliferative** (ex. **leucemia granulocitară cronică**) apare o bazofilie absolută, care dacă crește anunță o evoluție spre faza accelerată a bolii.
- Anumite forme de **leucemii acute mieloblastice** se însoțesc de bazofilie moderată, existând și cazuri de leucemie acută cu bazofile.
- Bazofilia însoțește de obicei creșterea nivelului sanghin 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.

Monocitoza constă în creșterea numărului absolut de monocite peste **800/mm³**, fiind dată de o stimulare medulară prin diverse mecanisme.

- Dintre **bolile infecțioase**, endocardita bacteriană și tuberculoza se însoțesc de monocitoze sanghine și mai rar sifilisul, histoplasmoza, listerioza și febra tifoidă.
- **Boli neoplazice** cu monocitoză pot fi *hematologice* (ex. leucemii acute mielomonocitare, sindroame mieloproliferative) sau *nehematologice* (diverse cancere de organ).
- Uneori monocitoza apare în **colagenoze**, boli inflamatorii intestinale și în unele ciroze hepatice.
- În **agranulocitoză, monocitoza** 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** semnificative sunt tuberculoza, sifilisul, toxoplasmoza și bruceloza.

Modificări primare neoplazice apar în leucemii și limfoame.

Limfocitopenia (<1500/mm³) apare ca urmare a unei producții scăzute, a unei distrucții exagerate sau a unei modificări în circulația limfocitelor.

Producția scăzută poate fi dată de o anomalie congenitală (ex. imunodeficiența limfopenică) sau apare ca urmare a :

- tratamentelor citostatice, radiațiilor, corticoterapiei,
- bolilor endocrine (ex. mixedem, boala Cushing),
- bolii Hodgkin.

Distrucțiile periferice pot fi date de:

- mecanisme imune mediate prin anticorpi antilimfocitari,
- infecții virale, cea mai reprezentativă fiind SIDA.

Modificările în circulația limfocitelor sunt tranzitorii (24-48 de ore), fiind uneori întâlnite după:

- traumatisme,
- infecții.

Plasmocitoza în sângele periferic apare în:

- proliferările maligne plasmocitare (**gamapati monoclonale**),
- **infecții virale** (rubeolă, varicelă, mononucleoza infecțioasă),
- **reacții alergice**.

c. Trombocitele sunt produse în măduva osoasă din citoplasma megacariocitelor, în sânge găsindu-se **150.000-400.000/mm³**.

Durata de viață la om este de **8-12 zile**, existând o pierdere zilnică, dar compensată medular.

Trombocitoza (creșterea numărului de trombocite) poate fi:

- **esențială** (primară), făcând parte din sindroamele mieloproliferative (**trombocitemia esențială**),
- **secundară**, după
 1. *splenectomie*,
 2. *intervenții chirurgicale*,
 3. *sângerări acute*,
 4. *anemii hemolitice*;
 5. uneori apar hipertrombocitoze secundare în boli inflamatorii acute sau cronice,
 6. *boli neoplazice*.

Trombocitopenia (scăderea numărului de trombocite) poate avea mecanisme multiple, care necesită o explorare complexă.

1. Diminuarea sau defectele de producție trombocitară, de natură *ereditară sau dobândită*, reprezintă primul mecanism de producere al trombocitopeniei, acesta fiind întâlnit în:

1. anemiile megaloblastice,
2. după unele medicamente (ex. diuretice tiazidice),
3. alcoolismul acut sau
4. infecții virale.

2. Cea de a doua cauză a trombocitopeniilor este distrugerea lor:

- a. **imunologică**, existentă în **purpura trombocitopenică idiopatică** și în cele în care un medicament funcționează ca **haptенă**. Rar sunt întâlnite trombocitopenii **alloimune** neonatale sau după transfuzii.
- b. **non-imunologică**, în cazul splenomegaliilor importante, care pot asocia o trombocitopenie, atribuită de obicei **hipersplenismului**.

3. A treia cauză de trombocitopenie este distrugerea non-imunologică a acestora, mecanism întâlnit în **purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic-uremic**, cu formele lor idiopatice și secundare (sarcină, septicemii cu E. Coli și Shigella, metastaze neoplazice, chimioterapia antineoplazică).

II. Măduva osoasă este componenta centrală generatoare de celule precursorare pentru eritrocite, granulocite, monocite și trombocite.

Proeritroblastul este primul precursor eritrocitar medular cu morfologie individualizată, frecvența lui în mielogramă fiind de **0,5-1,5%** din elementele seriei roșii.

Grupul **eritroblaștilor** se află într-o continuă schimbare dictată de apropierea lor de maturare.

- **Eritroblastul bazofil** se găsește pe medulogramă cu o frecvență de **10-25 la 100 de elemente ale seriei roșii**, fiind urmat de
- **Eritroblastul policromatofil**, care reprezintă circa **50%** din totalul eritroblaștilor.
- **Eritroblastul oxifil** este cel mai ușor de identificat, frecvența pe frotiu fiind între **30 și 35%** din totalul precursorilor eritrocitari.
- Numărul **reticulocitelor** din măduvă este de 3-4 ori mai mare ca în sângele periferic, dar determinarea lor este necesară numai pe hemogramă.
- Cu ajutorul unor colorații speciale se determină **sideroblaștii medulari**, care sunt eritroblaști cu granule de fier, procentul lor fiind în medie de **30%**.

Seria granulocitară este reprezentată de:

- **mieloblast** care are o frecvență de **2% (0,3-5)**,
- **promielocit** cu pondere de **5% (1-8)**. (Aspectul mieloblastului și al promielocitului este identic pentru cele trei tipuri de granulocite, diferențierea fiind posibilă de la nivelul mielocitului odată cu apariția granulațiilor caracteristice).
- Frecvența **mielocitelor**:
 1. **neutrofile** este de **12% (5-19)**, a celor

2. *eozinofile* de **1,5%** (0,5-3) și a celor
 3. *bazofile* de **0,3%** (0-0,5).
- *Metamielocitele* reprezintă **22%**,
 - *Granulocite segmentate* :
 1. neutrofile **20%**,
 2. eozinofile **2%**,
 3. bazofile **0,2%**.
 - Pe frotiu se mai găsesc *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**), apreciindu-se mai mult trombocitogeneza.

III. Biopsia ganglionară este indicată în mai 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.

6.4. Sindromul anemic

6.4.1 Definiție

Anemia reprezintă sindromul clinic determinat de scăderea numărului de eritrocite, hematocritului și hemoglobinei sub limitele inferioare ale normalului, în funcție de sex, vârstă și unele stări fiziologice.

Limitele inferioare ale normalului pentru diferite categorii de pacienți sunt:

	Hb (g%)	Ht (%)	Nr eritr (/mmc)
• Copii (0-6 ani)	≤11 g%		
• Copii (7-14 ani)	≤12 g%		
• Femei însărcinate	≤11 g%	≤33%	≤3,7x10 ⁶
• Femei fără activitate ovariană	≤12 g%	≤37%	≤4 x 10 ⁶
• Bărbați	≤13 g%	≤40%	≤4,5x10 ⁶

6.4.2. Fiziopatologie

I. Tabloul clinic al **anemiilor cronice** este consecința:

- Hipoxemiei cronice și
- Afecțiunilor subiacete, generatoare de anemie (infecții, inflamații, neoplazii, gastrite, ulcere, afecțiuni hepatice, renale, endocrine, ginecologice).

Hipoxemia cronică este responsabilă de apariția următoarelor tipuri de manifestări:

1. **cardiovasculare**, compensatorii care apar atunci când Hb scade cu peste 30% din valoarea normală:
 - dispnee de efort, tahicardie, hiperpulsatilitate (anemii moderate),

- cardiomegalie și sufluri cardiace (aortice sau mitrale) (anemii severe),
 - insuficiență cardiacă, angor pectoris, claudicație intermitentă (atunci când pacientul are o patologie cardiovasculară latentă din punct de vedere clinic, care precede instalarea sindromului anemic).
2. **cerebrale:** cefalee, amețeală, instabilitate, somnolență, scăderea atenției și concentrării,
 3. **musculare:** astenie fizică, scăderea capacității de muncă;
 4. **digestive:** inapetență, balonare, tulburări de tranzit;
 5. **sexuale:** amenoree, scăderea libidoului;
 6. **osoase:** anomalii osoase și tulburări de creștere.

II. Tabloul clinic al **anemiilor acute** este dominat de manifestările:

1. **Șocului hipovolemic:** amețeală, lipotimie, hipotensiune arterială, tahicardie, puls filiform, deces (anemie posthemoragică acută);
2. **hemolizei intravasculare:** frison, febră, dureri abdominale sau lombare, greață, vărsături, dispnee, urini hiperchrome, oligurie, hipotensiune arterială, puls filiform, stare de șoc.

6.4.3. Examenul clinic obiectiv decelează :

- În **anemiile cronice:** **paloare** cutaneo-mucoasă, leziuni de hemosideroză, adenopatii localizate sau generalizate (limfoproliferări), TA normală sau scăzută, frecvență cardiacă normală sau crescută, hepatomegalie, splenomegalie, tumori abdominale, parestezii, tulburări ale statusului mental;
- În **anemiile acute:** paloare cutaneomucoasă accentuată, transpirații reci, **polipnee, tahicardie, hipotensiune arterială, puls slab, oligurie,** tulburări de echilibru.

6.4.4. Paraclinic

1. Examenul sângelui periferic (hemograma)

Eritrocitele normale au o serie de constante care fluctuează în limite strânse, cele mai importante fiind:

- **numărul hematiilor pe mmc,**
- **hematocritul și**
- **cantitatea de hemoglobină în g/100 ml sânge.**

Pornind de la aceste trei date de bază se pot calcula **constantele eritrocitare:**

- **volumul eritocitar mediu (VEM),**
- **hemoglobina eritocitară medie (HEM) și**
- **concentrația medie de hemoglobină eritocitară (CHEM).**

Determinarea **numărului de reticulocite** în sângele periferic are o valoare semiologică deosebită, reflectând eficiența activității hematoformatoare a măduvei.

Creșterile au valoare diagnostică în anemiile hemolitice și prognostică în timpul tratamentului anemiilor aregenerative, iar **scăderea** traduce o insuficiență a măduvei osoase în producția de eritrocite.

Abaterile de la morfologia eritrocitară normală pot îmbrăca patru aspecte:

- variații de mărime: anizocitoză (micro- și macrocitoză)
- de formă: poikilocitoză (sferocitoză, ovalocitoză, eliptocitoză, schizocite, hematii în ”seceră”, „pară”, „halteră”, „semn de tras la țintă”, „pălărie mexicană”)
- de culoare: anizocromie (hipo- sau normocromie)
- prezența unor incluzii eritrocitare (policromazie): punctațiile bazofile (intoxicația cu plumb), corpii Jolly și inelele Cabot (anemiile hemolitice prin disenzimopatii), corpii Popenheimer (anemia sideroblastică).

Aceste aspecte sunt evidențiate pe frotiul sanghin, fiecare boală având particularitățile ei.

2. Examenul măduvei osoase (medulograma) permite examinarea componentei centrale, generatoare de celule sangvine periferice (mature).

Precursorii medulari eritrocitare sunt: proeritroblastul (0,5-1,5%), eritroblastul bazofil (10-25%), policromatofil (50%) și oxifil (30-35%), reticulocite și sideroblaști medulari (30%).

Precursorii medulari granulocitari sunt: mieloblastul (1-5%), promielocitul (1-8%), mielocitele neutrofile (12%), eozinofile (1,5%), bazofile (0,5 %); metamielocitele neutrofile (20%), eozinofile (2%), bazofile (1,2%); limfoblaștii (10%), monocite (0,4%), plasmocite (2%).

Precursorii seriei megacariocitare sunt: megacarioblastul și megacariocitul trombogen (0,1%)

3. Examenele biochimice specifice diferitelor tipuri de anemii sunt:

- a. sideremie, feritină serică, siderofilină serică, coeficientul de saturație a siderofilinei, capacitatea liberă de transport a siderofilinei;
- b. concentrația serică a vitaminei B12 și acid folic;
- c. testele rezistenței mecanice și osmotice eritrocitare;
- d. testul de autohemoliză ;
- e. testul HAM
- f. testul Coombs
- g. electroforeza hemoglobinelor.

4. Teste funcționale

- a. Testul absorbției intestinale a vitaminei B12 (Schilling)

6.4.5. Clasificarea anemiilor

1. etiopatogenică:

- a. anemii prin pierdere de sânge,
- b. anemii prin distrugere exagerată de sânge,
- c. anemii prin producție inefficientă a hematiilor,
- d. anemii prin producție insuficientă a hematiilor.

2. clinică:

- | | | |
|---------------------|---------|--------|
| a. anemie ușoară: | 9-12 g% | 27-36% |
| b. anemie moderată: | 6-9g% | 22-26% |
| c. anemie severă: | ≤ 6g% | 10-21% |

3. morfologică:

- a. microcitară, hipocromă: an feriprivă, talasemia, anemia din boli inflamatorii cronice, anemia sideroblastică;
- b. normocitară, normocromă: an posthemoragică acută, anemiile hemolitice;
- c. macrocitară, normocromă: an megaloblastică prin deficit de vitamină B12 și acid folic, hipotiroidie, boli hepatice, alcoolism cronic.

4. eritrocinetică

Ținând cont de numărul de reticulocite și de aspectul seriei eritroblastice din măduva osoasă, deosebim 2 tipuri de anemii:

- a. **anemii regenerative:** cu eritropoieză eficientă și reticulocitoză periferică, în care producția de eritrocite reușește să compenseze parțial sau total distrugerea sau pierderea hematiilor. acest tip de anemie indică un mecanism periferic de producere al anemiei, sângerare acută sau hemoliză;
- b. **anemii aregenerative:** cu eritropoieză inefficientă și reticulocite scăzute, în care eritropoieza este fie inefficientă (distrugerea intramedulară a hematiilor anormale), fie insuficientă (înlocuirea măduvei cu alte tipuri de celule).

Numărul de reticulocite din sângele periferic se corelează invers proporțional cu valoarea hemoglobinei.

6.4.6. Etapele diagnosticul pozitiv al sindromului anemic

1. Anemia este o stare patologică definită prin:

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

2. După stabilirea diagnosticului de anemie, trebuie să precizăm **tipul de anemie.**

I. În funcție de **numărul de reticulocite** sangvine anemiile pot fi:

- „**regenerative**“ (cu reticulocitoză) sau
- „**hiporegenerative**“ (cu reticulocitopenie).

Asocierea reticulocitozei la anemie arată că mecanismul acesteia este periferic și anume sângerare sau hemoliză.

Dimpotrivă, reticulocitopenia sugerează un mecanism central, medular, un defect de producție a hematiilor.

II. După criteriile **morfologice** (aspectul microscopic al hematiilor) anemiile pot fi împărțite în:

- **normocitare:**
- **macrocitare:**
- **microcitare:**

III. După **încărcarea cu hemoglobină** a hematiei în

- **normocrome:**
- **hipocrome:**

3. Din punct de vedere al **modului de debut clinic** deosebim :

- **anemii acute** (anemia posthemoragică și anemia hemolitică intravasculară) și
- **anemii cronice** (anemia feriprivă, anemia Biermer, anemiile hemolitice corpusculare, anemiile hemolitice autoimune).

4. După diagnosticul tipului de sindrom anemic, urmează aprecierea dacă acesta reprezintă o:

- **boală de sine stătătoare (anemie primitivă)** sau
- manifestarea aparține **altei stări patologice** (ex. anemia din bolile renale, hepatice, din neoplazii etc). (anemie secundară)

5. Deoarece **etiologia** poate fi congenitală sau dobândită, la anumite sindroame anemice este necesar un studiu genetic.

6.4.7. Forme clinice

6.4.7.1. Anemii prin pierdere de sânge

1. Anemia posthemoragică acută

Definiție

Reprezintă scăderea masei eritrocitare circulante, consecutiv unei hemoragii externe sau interne, importante, survenită brusc. Orice hemoragie importantă antrenează o pierdere paralelă de plasmă și eritrocite, motiv pentru care în primele ore după hemoragie, atât hemoglobina, cât și hematocritul sunt în limite normale.

Fiziopatologie

Manifestările clinice ale APA sunt dominate de semnele hipovolemiei și mai puțin de cele ale hipoxiei tisulare. Manifestările compensatorii evoluează în 2 etape și urmăresc:

- Refacerea volemiei normale, prin:
 - Vasoconstricția în teritoriile periferice (tegumente și mușchi) și unele teritorii splanhnice (tub digestiv, rinichi);
 - Reducerea filtratului glomerular și creșterea retenției tubulare hidroelectrolitică, determinând apariția oliguriei;
 - Influxul de apă din spațiul extracelular, contribuind la refacerea volemiei.
- Refacerea masei eritrocitare circulante, prin:
 - Splenoconstricție, cu eliberarea în circulația periferică a hematiilor;
 - Stimularea sintezei de eritropoietină, care va produce o stimulare a eritropoiezei.

Tablou clinic

Manifestările clinice la **debutul** unei anemii posthemoragice acute depind de: sediul hemoragiei, cantitatea de sânge pierdută și starea anterioară a organelor vitale.

a. În funcție de **sediul hemoragiei** deosebim:

- Hemoragii externe: care se produc la nivelul tegumentului sau mucoaselor superficiale,
- Hemoragii exterioarizate: hematemeză, melenă, hematochezie, rectoragie, hemoptizie, epistaxis, hematurie, metroragie,
- Hemoragii interne:

- În seroase: hemotorace, hemopericard, hemoperitoneu
- Intratisular: intramuscular (hematoame) sau în focarele de fractură.

NB. În aceste cazuri, gravitatea se apreciază în funcție de constantele hemodinamice și hematologice.

b. În funcție de **cantitatea de sânge** pierdută, deosebim:

- Hemoragiile mici (<500 ml; < 10% din volumul plasmatic) sunt în general asimptomatice la un adult anterior sănătos. Rareori, la o anamneză atentă se găsesc amețea și transpirațiile în ortostatism.
- Hemoragiile medii (1000 – 1500 ml; 20-30% din volumul de sânge) pot fi asimptomatice în clinostatism, dar în ortostatism pacientul reclamă: amețea, dispnee, palpitații, sete, tahicardie și hipotensiune arterială.
- Hemoragiile severe (1500-2000 ml; 30-40% din volumul de sânge) se manifestă prin: sete, dispnee, palpitații, oligurie, paloare extremă, mucoase uscate, transpirații reci, tahicardie, puls slab, filiform, colaps sau șoc.
- Hemoragiile grave (2000-2500 ml; 40-50% din volumul de sânge) se manifestă prin semnele severe ale șocului hipovolemic: pacient inconștient, paloare extremă, extremități cianotice, vene colabate, puls imperceptibil, fără tensiune arterială periferică decelabilă. Dacă nu se intervine terapeutic, decesul este iminent.

c. În funcție de **starea anterioară** a organelor vitale:

- Tinerii suportă mult mai bine o hemoragie decât vârstnicii care au fenomene latente de ischemie cerebrală sau miocardică.

În **perioada de stare**, manifestările clinice sunt dependente de gradul hipoxiei tisulare și sunt reprezentate de :

- Dispneea de efort, astenia fizică, amețea;
- Paloare, tahicardie, sufluri orificiale în focarele mitral și pulmonar, valori stabile ale TA.

Paraclinic

1. Primul semn hematologic al unei hemoragii importante este **trombocitoza** moderată (apărută în prima oră de la începerea hemoragiei).
2. Al doilea semn hematologic (după 2-6 ore) este **leucocitoza** moderată (sub 30.000/mm³).
3. După primele 24 ore, hemograma și hematocritul vor începe să scadă progresiv, odată cu oprirea hemoragiei și apariția hemodiluției, pe frotiul din sângele periferic evidențiindu-se o **anemie normocromă, normocitară**. Prezența unor hematii anormale indică existența unei anemii anterioare hemoragiei actuale.
4. **Reticulocitoza** începe să se manifeste din ziua a 5-a de la producerea hemoragiei și va atinge valoarea maximă între ziua a 6-a și a 10-a.
5. **Leucocitoza și trombocitoza** dispar după 3-4 zile de la oprirea hemoragiei, iar reticulocitoza se normalizează după 10-14 zile.
6. **Medulograma** nu este necesară, dar dacă se efectuează ea arată o hiperplazie eritroblastică.
7. **Probele biochimice** care suferă modificări sunt:
 - creșterea ureei plasmatice (hiperazotemia), datorită oliguriei și hemoragiei digestive superioare;
 - creșterea bilirubinei indirecte datorită hemoragiilor intracavitare sau intratisulare (hematoamelor).

6.4.7.2. Anemii prin tulburări ale eritropoiezei (eritropoieză ineficientă)

6.4.7.2.1. Anemii prin tulburări ale metabolismului fierului

1. Anemia feriprivă

Definiție

Este anemia hipocromă caracterizată printr-o deficiență a sintezei hemoglobinei, datorită scăderii cantității totale a fierului din organism.

Etiopatogeneză

Principalele cauze ale deficienței de fier sunt:

- **Pierderile crescute** datorită sângerărilor cronice la nivelul: tractului genital, tubului digestiv, arborelui respirator și aparatului urinar.
- **Consumul crescut** de fier din timpul: sarcinii, alăptării și din perioada de creștere (copilărie).
- **Aportul alimentar** insuficient, în raport cu necesitățile metabolice.

Fiziopatologie

Depleția de fier începe la nivelul depozitelor, apoi continuă cu reducerea semnificativă a aportului la nivelul măduvei osoase și-n final se materializează prin apariția anemiei. Deci, anemia este precedată de o perioadă de hiposideremie.

Tabloul clinic

Debutul este insidios, cu manifestările comune sindromului anemic: astenie fizică și intelectuală, cefalee, amețală, palpitații.

În **perioada de stare**, pe lângă manifestările obișnuite musculare (astenie), neuropsihice (cefalee, amețală) și cardiovasculare (dispnee de efort, palpitații, durere anginoasă, sufluri cardiace), apar o serie de **manifestări specifice** anemiei feriprive date de modificarea țesuturilor epiteliale (piele, fanere, mucoase respiratorie, digestivă și genitală).

- **Tegumentul** este palid, uscat; părul este friabil, albește repede (caniție); unghiile sunt casante, au striții longitudinale, iar suprafața lor devine plană sau concavă (koilonichie);
- La nivelul **mucoasei nazale** apare anosmia datorită atrofiei epiteliale,
- La nivelul **mucoasei digestive** apar manifestări ale:
 - Stomatitei angulare (ragade comisurale),
 - Glositei (limbă lăcuită, roșie, depapilată, dureroasă),
 - Esofagitei (disfagia de tip superior), care împreună cu stomatita și glosita sideropenice formează sindromul Plummer-Vinson,
 - Gastritei atrofice care evoluează cu hipoaciditate gastrică, frecvent asimptomatică.
- Datorită atrofiei **mucoasei vaginale**, unele femei acuză dispareunie (durere în cursul actului sexual).

Manifestările neuropsihice frecvent întâlnite la acești pacienți, pot lua uneori aspectul unor curiozități clinice, manifestate prin pica (dorința irezistibilă de a mânca pământ, var, cretă, praf de cărămidă).

Manifestările somatice lipsesc chiar dacă anemia se instalează în copilărie. Uneori aceștia acuză durere osoasă datorită expansiunii măduvei eritroide.

Explorări paraclinice

Hemograma arată o anemie hipocromă, microcitară, hiporegenerativă, cu modificări ale dimensiunilor și morfologiei eritrocitare (anulocite, hematii în semn

de tras la țintă), numărul eritrocitelor fiind mai puțin scăzut decât scăderea înregistrată de hematocrit. Numărul de leucocite și trombocite se mențin în limite normale.

Medulograma evidențiază o serie eritocitară normo- sau hiperplazică, cu predominanța eritroblaștilor eozinofili, care au o citoplasmă "franjurată", denumiți eritroblaști feriprivi. Sideroblaștii (evidențiați prin colorație specială cu albastru de Prusia) sunt absenți, acest criteriu fiind important pentru diagnosticul anemiei feriprive.

Explorările biochimice relevă:

- Scăderea **sideremiei** sub 50 $\mu\text{g}\%$ (80-180 $\mu\text{g}\%$);
- Scăderea **feritinei** sub 10 $\mu\text{g}\%$ (12-325 $\mu\text{g}\%$);
- Creșterea **siderofilinei** (capacității de transport a transferinei) peste 400 $\mu\text{g}\%$ (250-400 $\mu\text{g}\%$);
- Scăderea **coeficientului de saturație** a siderofilinei sub 15% (peste 30%);
- Creșterea **protoporfirinei eritrocitare libere** peste 80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de hematii (30-80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ hematii).

2. Anemia din bolile cronice (anemia hipoproliferativă)

Definiție

Este anemia **hipocromă** caracterizată printr-o sinteză deficitară a hemoglobinei, datorită blocării sau eliberării dificile a fierului din depozitele monocito-macrofagice.

Etiopatogeneză

Principalele cauze ale anemiei hipoproliferative sunt:

- bolile infecțioase cronice: tuberculoza, pielonefrita cronică, abcesul pulmonar;
- bolile inflamatorii cronice: PR, LES, vasculite, boală Crohn;
- neoplaziile.

Paraclinic

Hemograma evidențiază o anemie moderată, normocromă, normocitară, care uneori poate fi hipocromă, microcitară, cu număr de reticulocite normale sau ușor crescut. Numărul de leucocite și trombocite este normal.

Medulograma arată o măduvă cu o serie eritroblastică normo- sau ușor hiperplazică, cu sideroblaști în cantitate redusă, dar bogată în macrofage încărcate în fier (markerul citologic al anemiei hipoproliferative).

Explorările biochimice care contribuie la diagnosticul acestor anemii sunt:

- Scăderea **sideremiei**;
- Creșterea **feritinei** (markerul biochimic specific, care o deosebește de anemia feriprivă);
- Creșterea **capacității de legare a transferinei**;
- Scăderea **coeficientului de saturație a siderofilinei**;
- Creșterea **protoporfirinei eritrocitare libere**.

6.4.7.2.2. Anemii produse prin tulburări ale sintezei porfirinelor și hemului

1. Anemiile sideroblastice

Definiție

Sunt anemii hipocrome, microcitare caracterizate printr-o sinteză deficitară a hemoglobinei, datorită unor defecte în biosinteza porfirinelor care conduc la diminuarea sintezei hemului și creșterea captării celulare a fierului. Sunt anemii ereditare sau dobândite caracterizate prin:

- Anemie microcitară, hipocromă;
- Hipersideremie și concentrație crescută a feritinei;
- Prezența sideroblaștilor „inelari” în măduva hematogenă (eritroblaști ale căror mitocondrii sunt încărcate cu fier. Aceste depozite de fier sunt evidențiate prin colorație cu albastru de Prusia, denumită colorația Pearls).

Clasificare

1. Anemii sideroblastice ereditare
2. Anemii sideroblastice dobândite:
 - Primare (idiopatice);
 - Secundare (boli inflamatorii cronice, saturnism, medicamente: cloramfenicol).

1. 1. Anemii sideroblastice ereditare

Sunt afecțiuni X-linkate, care se manifestă doar la bărbați.

Boala debutează de la naștere și se caracterizează prin manifestările depunerii de fier în toate organele (hemocromatoză secundară): piele ardezică, cardiomegalie, hepatosplenomegalie și diabet zaharat.

1. 2. Anemia sideroblastică dobândită idiopatică

Afecțiune dobândită de cauză necunoscută, care debutează după 50 ani.

Jumătate dintre pacienți prezintă semnele unui sindrom anemic cu hepatosplenomegalie și ale hemocromatozei secundare. O parte dintre pacienții cu această anemie poate evolua spre leucemie acută mieloblastică sau spre eritroleucemie, această formă de anemie fiind considerată o stare preleucemică.

Hemograma evidențiază tabloul unei:

- Anemii cu două tipuri eritrocitare: unele hipocrome, microcitare cu punctații bazofile și altele normocrome;
- Leucopenii și trombocitopenii (1/3 dintre pacienți).

Medulograma confirmă prezența sideroblaștilor inelari.

Explorările de laborator arată:

- **Sideremie crescută**, capacitatea totală de legare a transferinei (siderofilinei) scăzută, coeficientul de saturație a siderofilinei crescut;
- **Feritină crescută**;
- **Fosfataza alcalină leucocitară** scăzută în populația leucocitară anormală.

1. 3. Anemia sideroblastică dobândită

Este situația patologică care apare după consumul prelungit de alcool, al unor medicamente (cloramfenicol) și în intoxicațiile cu metale grele (plumb).

Fiziopatologie

Intoxicația cu plumb (în mediu industrial sau datorită consumului de alcool fabricat în instalații artisanale de tipul „cazănelelor”, din mediu rural) determină o inhibare a hem-sintetazei, astfel încât fierul nu mai este încorporat în structura hemoglobinei și

se va acumula în mitocondriile eritroblaștilor medulari, generând o eritropoieză inefficientă.

Tabloul clinic al acestei afecțiuni cuprinde următoarele manifestări:

- comune sindromului anemic,
- digestive: lizereu cenușiu gingival și colici abdominale,
- cardiace: valori crescute ale TA,
- neuropsihice: polinevrite cu pareze sau paralizii ale nervilor periferici.

Paraclinic

Hemograma arată o anemie microcitară, hipocromă, ușor regenerativă, hematiile periferice având „punctații bazofile”.

Medulogramă evidențiază sideroblaștii inelari într-un procent crescut.

Explorările biochimice pun în evidență:

- valori plasmatice și urinare crescute ale plumbului, precum și
- nivele ridicate ale coproporfirinilor urinare.

2. Porfiriile

Definiție

Sunt afecțiuni metabolice ereditare caracterizate prin tulburări de sinteză ale hemului care determină:

- acumulări tisulare crescute de porfirine și/sau precursorilor porfirinici,
- excreții masive ale acestora prin urină și fecale.

Fiecare afecțiune din acest grup de boli este dată de un defect enzimatic specific în sinteza hemului. Aceste boli se caracterizează prin manifestări:

- cutanate,
- digestive și
- neuropsihice.

În funcție de țesutul în care se desfășoară diversele etape ale sintezei protoporfirinelor deosebim: porfirii eritropoietice și hepatice

2.1. Porfiriile eritropoietice

2.1.1. Porfirie eritropoietică ereditară (boala Gunther)

Definiție

Este porfirie eritropoietică ereditară, cu transmitere autozomal-recesivă, care afectează predominant bărbații și se datorează unui deficit major de uroporfobilinogen III-sintetază, care asigură transformarea uroporfirinogenului I în uroporfirinogen III, care conduce la formarea hemului.

Tablou clinic

Boala debutează imediat după naștere când părinții observă că urina și fecalele colorează intens scutecele.

Perioada de stare se manifestă prin:

- **fotosensibilitate cutanată** sesizată în sezonul estival, pe zonele corpului expuse la soare, unde pielea devine roșie, edemațiată și apar vezicule și bule care se sparg producând ulcerații care se pot infecta. Prin vindecarea acestora apar pigmentări, atrofil și cicatrici, la care se asociază hipertricoză.
- **Veziculele și bulele** pot apărea și pe mucoasa bucală sau oculară, ducând la apariția ulcerărilor corneene care pot genera cecitatea;
- **Dinții** au culoare galben-brună, iar în lumină ultravioletă dau o fluorescență roșie-purpurie;
- **Paloare** tegumentară este un semn caracteristic acestor porfirii eritropoietice;
- **Splenomegalie** se constituie datorită hemolizei accentuate.

Paraclinic

Hemograma arată o anemie de tip hemolitic, cu eritrocite fluorescente în lumină ultravioletă.

Explorările biochimice

Urina capătă o culoare roșie maronie sau neagră în urma expunerii la radiații ultraviolete, pătând lenjeria de corp. Excreția urinară de uroporfirine și coproporfirine este crescută și depășește limita de 500 mg/zi.

2.1.2. Protoporfiria eritropoietică ereditară

Definiție

Este porfirie eritropoietică care se datorează unui deficit major de fero-chelatază.

Tablou clinic

Boala debutează în prima copilărie cu manifestări de fotosensibilitate cutanată.

Perioada de stare se manifestă prin:

- Fotosensibilitate cutanată: eritem solar cu edem și vezicule, care apar pe locurile expuse la soare (frunte, nas, pomeți, fețele dorsale ale mâinilor), care prin vindecare duc la cicatrici și hipertricoză;
- Afectare hepatică caracterizată prin creșterea transaminazelor datorită cristalizării protoporfirinelor în ficat.

Paraclinic

Hemograma pune în evidență:

- Eritrocite cu o culoare roz-portocalie, dacă sunt examinate în U.V
- Creșterea nivelului **protoporfirinei eritrocitare libere** (PEL) de peste 10 ori valorile normale.

2.2. Porfiriile hepatice

2.2.1. Porfirie acută intermitentă (porfirie suedeză)

Este afecțiunea ereditară, cu transmitere autozomal dominantă, consecutivă unui **deficit de uroporfobilinogen-sintetază**.

Tablou clinic

Persoanele care dezvoltă manifestările clinice sunt, de obicei, femei, simptomatologia debutând în jurul vârstei de 20 ani, rar după menopauză. Principalele grupe de acuze sunt reprezentate de:

- **Crize dureroase abdominale**, determinate de anomaliiile inervației autonome intestinale, sunt intense, intermitente, declanșate de diferite medicamente (sulfamide, barbiturice) sau infecții intercurrente, care în unele cazuri pot simula abdomenul acut chirurgical. Aceste crize dureroase se însoțesc de: greață, vărsături, constipație, dar nu se însoțesc de: apărare musculară, febră sau leucocitoză (cauza durerii nefiind hemoliza). Poate să apară distensia abdominală datorită ileusului dinamic. Vezica urinară poate fi afectată în mod similar, putând fi observate: retenția acută de urină, incontinența, disuria și polakiuria. Examenul obiectiv al abdomenului arată o discordanță între intensitatea severă a acuzelor digestive și semnele obiective, care de regulă sunt minime, neexistând semne de iritație peritoneală și lipsa agravării durerii la palparea profundă a abdomenului. Între crize, recuperarea este de obicei completă.
- **Paresteziile, parezele sau paralizările** pot fi simetrice sau asimetrice, ușoare sau severe; în acuzile severe pot apărea tetaplegia și paralizia diafragmatică

• **Iritabilitatea, halucinațiile, delirul și convulsiile** se datoresc afectării SNC. Hiponatremia poate fi cauza acestor manifestări sau le poate exacerba.

• **Fotosensibilitatea**, febra și leucocitoza lipsesc din tabloul clinic al acestei porfirii, mecanismul producerii acestei boli fiind anomaliile de inervație ale sistemului nervos autonom și somatic, datorită excesului de porfirine din sânge.

Paraclinic

Explorările biochimice relevă:

- Creșterea **porfobilinogenului urinar** peste 200 mg/zi (0-4 mg/zi) și a **acidului aminolevulinic urinar** peste 100 mg/zi (0-7 mg/zi) în cursul crizei. Urina proaspătă are culoare normală, dar se închide la lumină sau la aer.
- **Hiponatremia** se datorează, parțial, secreției inadecvate de ADH, deși la unii pacienți, pot contribui și pierderile gastro-intestinale.

2.2.2. Coproporfiria ereditară

Este afecțiune ereditară, cu transmitere autozomal dominantă, consecutivă unui **deficit de coproporfirinogen-oxidază**.

Boala debutează, de obicei, la pubertate, 60% dintre pacienți rămânând asimptomatici.

Principalele acuze clinice sunt:

- Colicile abdominale intense, intermitente
- Paresteziile și parezele
- Iritabilitatea psihică
- Tahicardie și hipertensiune arterială
- Transpirații abundente

Paraclinic

Creșterea porfobilinogenului, coproporfirinelor și acidului aminolevulinic (ALA) urinare;

Creșterea coproporfirinei III în scaun.

2.2.3. Porfirie variegata

Afecțiune ereditară, cu transmitere autozomal dominantă, frecvent întâlnită în Africa de Sud, caracterizată printr-un **deficit de protoporfirinogen-oxidază**.

Manifestările clinice frecvent întâlnite la acești pacienți sunt:

- **leziunile cutanate de fotosensibilitate,**
- **colicile abdominale,**
- **parezele sau paraliziile,**
- **tahicardia și hipertensiunea arterială.**

Explorarea paraclinică indică creșterea în urină a: coproporfirinelor, porfobilinogenului și acidului δ-aminolevulinic (ALA).

2.2.4. Porfirie cutanată tardivă (porfirie cutanea tarda)

Este porfirie cea mai frecvent întâlnită. Cazurile sunt sporadice sau ereditare, fiind determinată de un **deficit de uro-decarboxilază**.

Boala este legată de ingerarea anumitor medicamente, iar afectarea hepatică prin alcoolism, hepatită C și hemosideroză, este deseori prezentă.

Tablou clinic

În general, boala este asimptomatică. Cazurile simptomatice reclamă:

- **Fotosensibilitate**, manifestată prin apariția unor vezicule nedureroase și a unei fragilități cutanate, pe fețele dorsale ale mâinilor. De asemenea, sunt frecvente hipertricoza facială și hiperpigmentația.
- **Afectare hepatică**, manifestată prin astenie fizică, hepatosplenomegalie, datorită alcoolismului, infecției cu virus C și siderozei hepatice.

Paraclinic

Uroporfirinele urinare sunt crescute de 2 până la 5 ori față de coproporfirinele urinare.

Alterarea **probelor hepatice** (bilirubinei, γ -glutamiltranspeptidazei, fosfatazei alcaline, transaminazelor, albuminei serice, timpilor de coagulare) apar datorită siderozei hepatice sau infecției cu virusul hepatitei C.

Anemii prin sinteza scăzută a acizilor nucleici (anemiile megaloblastice)

Anemiile megaloblastice au la bază o tulburare a diviziunii celulare prin sinteza scăzută a acizilor nucleici datorată 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**.

Din punct de vedere morfologic se observă scăderea raportului nucleocitoplasmatic, cu asincronism de maturare, în sensul că nucleul rămâne cu un aspect „tânăr”, structurat fin, în timp ce citoplasma capătă caractere de „maturitate”. Tulburările diviziunii celulare determină și apariția mitozelor anormale, cu tendința la înmugurire a nucleului și hipersegmentare (seria granulocitară și megacariocitară).

Ca urmare a acestei transformări megaloblastice are loc o distrugere intramedulară exagerată a acestor celule (în special pe seria roșie) care nu pot ajunge la maturitatea funcțională. În consecință, în sânge asistăm la scăderea numărului de hematii, granulocite și trombocite.

1. ANEMIA ADDISON-BIERMER

Cea mai frecventă formă de anemie megaloblastică este dată de **deficitul de vitamina B₁₂**, fiind numită și anemie pernicioasă. Boala este întâlnită la vârstnici, fiind mai puțin frecventă la femei.

Etiopatogeneza

Elementul patogenetic fundamental este deficitul de absorbție a vitaminei B₁₂ alimentare, ca urmare a absenței factorului intrinsec legată de gastrita atrofică. Rolul factorilor imunologici este sugerat în primul rând de prezența de anticorpi autoimuni în serul bolnavilor, la 90% din cazuri având specificitate pentru antigene din celula parietală gastrică. Antigenele din celulele parietale gastrice care au fost identificate sunt subunitățile α și β ale pompei de protoni. Mai specifici anemiei Biermer sunt, însă, 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”).

Tabloul histologic al gastritei atrofice cu infiltrație limfoplasmocitară sugerează intervenția și a unor mecanisme autoimune de tip celular, care susțin faptul că anemia Biermer este o boală autoimună idiopatică specifică de organ.

Tablou clinic

Debutul bolii este insidios, bolnavii ajungând la medic de obicei cu anemie severă, dar, surprinzător, destul de 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 apare 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.

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 membrelor superioare.

La nivelul **aparaturii cardiovasculare** apar frecvent cardiomegalia, cu tulburări de ritm, sufluri anemice și semne de insuficiență cardiacă. Aceste modificări se corectează odată cu tratamentul anemiei, care acționează prin hipoxie și alterarea metabolismului miocardic.

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. Această gastrită atrofică trebuie monitorizată deoarece incidența polipozei și a cancerului gastric este mult mai mare comparativ cu populația generală. Afectarea epiteliului intestinal determină un grad de malabsorbție, care poate implica și fierul. Uneori apare și o insuficiență pancreatică cu maldigestie, care contribuie la sindromul diareic.

Suferința **sistemului nervos** are la bază 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).

Explorări paraclinice

1. **Hemograma** este caracteristică, elementul major fiind **anemia severă, macrocitară, cu reticulocitoză scăzută**. Constantele eritrocitare sunt modificate, caracteristice fiind VEM peste $95 \mu^3$, uneori chiar $140 \mu^3$ și diametrul eritrocitar mediu până la 12μ sau chiar mai mult. HEM se situează între 33-38 pg, uneori chiar mai mult, 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/mmc), uneori cu trombocite gigante.

2. **Medulograma** este obligatorie pentru diagnostic, elementul caracteristic fiind transformarea megaloblastică a morfologiei celulare normale, fapt ce dă aspectul de „**măduvă albastră**” datorită bazofiliei. La nivelul megaloblastului policromatofil apare cel mai evident asincronismul nucleocitoplasmatic, 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.

3. **Explorarea stomacului** vizează aspectul endoscopic, ocazie cu care se prelevează biopsii pentru examenul histologic și studiul secreției clorhidropeptice care evidențiază achilia.

4. Rar sunt necesare pentru diagnostic **dozarea anticorpilor antifactor intrinsec**,

5. **nivelul sanghin al vitaminei B₁₂** sau

6. **testul absorbției intestinale Schilling**. Testul **Schilling** permite aprecierea indirectă a activității factorului intrinsec, prin măsurarea capacității individuale de absorbție a ciancobalaminei administrate oral. În prima etapă a testului, se administrează oral 1 microgram de ciancobalamină marcată radioactiv, concomitent cu administrarea intramusculară a 100 micrograme de ciancobalamină nemarcată radioactiv. Vit B₁₂ administrată intramuscular va satura proteinele plasmatică (transcobalamina), ceea ce va favoriza excreția urinară a *Co (radioactiv). Se consideră că absorbția intestinală de vit B₁₂ este deficitară dacă excreția urinară de *Co este mai mică de 10% din doza administrată oral. În anemia Biermer excreția urinară a *Co este mai mică de 5%. În a 2-a etapă a testului se administrează oral *ciancobalamină și factor intrinsec, ceea ce va duce la ameliorarea absorbției intestinale de vit B₁₂. Acest test oferă informații despre mecanismul major al deficienței de vit B₁₂.

7. În cursul tratamentului, odată cu revenirea la producția normală de eritrocite, poate apare o **scădere a rezervelor de fier și a fierului seric** și așa afectate de tulburările de absorbție.

8. **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.

2. **ANEMII MEGALOBLASTICE PARABIERMERIENE** apar rar după rezecții intestinale sau gastrice, deoarece rezervele organismului de vitamina B₁₂ sunt suficient de mari.

3. **ANEMIA MEGALOBLASTICĂ PRIN DEFICIT DE ACID FOLIC**

Organismul uman este incapabil de a sintetiza folații, fiind dependent de aportul alimentar. 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 μg/ml.

Principalul 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.

Etiopatogeneză

În practică se disting două categorii de deficit de acid folic, unul **cantitativ** și al doilea de utilizare (**calitativ**).

Deficitul cantitativ apare ca urmare a unui aport alimentar scăzut, a unei alterări a absorbției intestinale sau a unui consum exagerat.

Deficitul de utilizare (calitativ) rezultă din lipsa unor catalizatori (ex. vitamina B₁₂) sau prin blocarea unor enzime (ex. tratamentul cu antifolice).

Anemia megaloblastică prin deficit nutrițional de folați apare la persoanele cu condiții economice reduse, la care frecvent se adaugă și consumul de alcool, realizându-se un sindrom carențial mai amplu. *Absorbția deficitară* apare la bolnavii cu diverse 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.

Diagnosticul deficitului se face în mod obișnuit prin demonstrarea scăderii folatului seric și a folatului eritrocitar.

C. Anemii prin eritropoieză insuficientă (insuficiență medulară cantitativă)

1. Anemia aplastică

Definiție

Definește dispariția precursorilor eritroblastici din măduva hematogenă datorită:

- unui defect al celulei stem pluripotente sau
- unei afectări a micromediului din măduvă.

Anemia aplastică (AA) este sinonimă cu **aplazia medulară** caracterizată prin:

- dispariția țesutului mieloid (depopularea măduvei hematogene de celulele stem hematopoietice) și
- înlocuirea acestuia cu țesut adipos.

Etiologie

Factorii etiologici implicați în producerea AA sunt:

- substanțele chimice: hidrocarburi, insecticide, coloranți, medicamente;
- radiațiile ionizante din: accidente nucleare, exploziile atomice, iradierea terapeutică prelungită;
- infecțiile virale: virusul Ebstein-Bar, virusul hepatitei C;
- factorii imunologici: lupusul eritematos sistemic.

Tabloul clinic

Debutul este insidios, pacientul prezentând elemente ale sindroamelor:

- **anemic**: astenie, amețeală, cefalee, dispnee, paloare;
- **hemoragipar**: sângerări cutanate sau mucoase, spontane sau provocate de traumatisme minore;
- **infecțios**: febră și infecții recurente la nivelul: pielii, cavității bucale și aparatului respirator.

Paraclinic

Hemograma arată :

- anemie normocromă, normocitară, aregenerativă cu
- leucopenie cu granulocitopenie și
- trombocitopenie.

Medulograma

La încercarea de punționare osoasă, de obicei, punția este „albă” nereușind extragerea sucului medular, motiv pentru care se recomandă biopsia osoasă. Dacă se obține suc medular, acesta este hipocelular pe toate cele 3 linii celulare hematopoietice.

Aspectul de „măduvă săracă” din punct de vedere celular este caracteristic aplaziei medulare, deoarece celelalte forme de anemie care evoluează cu pancitopenie, măduva are celularitate bogată.

Diagnostic diferențial

Principala problemă practică este stabilirea cauzei unei **pancitopenii** (anemie, leucopenie, trombocitopenie).

O primă cauză centrală este **anemia aplastică**, o afecțiune rară în forma congenitală, cele mai multe cazuri fiind dobândite.

A doua grupă de boli sunt cele în care **insuficiența medulară (cantitativă)** este dată de înlocuirea parenchimului medular funcțional cu un țesut lipsit de proprietăți hematopoietice normale, ca în leucemii acute, limfoame, metastaze neoplazice, fibroză sau tezaurismoze (**anemiile mieloftizice**).

A treia categorie este cea a carențelor, care împiedică desfășurarea unei hematopoieze normale (**insuficiența medulară calitativă**), așa cum se întâmplă în deficitul de vitamina B₁₂ și acid folic.

În afară de aceste trei cauze în care pancitopenia are origine „centrală”, există și **forme „periferice”** în care distrugerea celor trei linii celulare este dată de:

- **hipersplenism**,
- de o **coagulopatie de consum**,
- de o **distrugere imunologică** sau în
- **hemoglobinuria paroxistică nocturnă**.

D. Anemiile hemolitice

D1. Hemoliza reprezintă procesul **fiziologic** de îndepărtare din circulație a eritrocitelor îmbătrânite, rigide, cu o durată de viață mai mare de 120 zile, care exprimă pe suprafața lor un antigen de senescență, de către componentele sistemului monocitomacrofagic, predominant din splină.

D2. Hemoliza patologică reprezintă distrugerea prematură a eritrocitelor datorită, fie unor anomalii intraeritrocitare, fie unor anomalii extraeritrocitare. **Scurtarea duratei de viață** a eritrocitelor va determina o creștere a eritropoezei medulare, creștere care poate atinge de șapte ori valoarea normală, în scopul menținerii unor valori aproximativ normale ale hemoglobinei.

Hemoliza patologică poate parcurge 2 etape:

- 1 - hemoliza compensată și
- 2 - etapa de anemie hemolitică.

1. Cât timp hemoliza patologică nu depășește capacitatea maximă de regenerare medulară, hemoliza este **compensată**, astfel încât:

- **anemia nu se instalează**,
- apărând doar: bilirubină indirectă crescută (hiperbilirubinemie neconjugată), urobilinogen urinar crescut, reticulocite crescute (reticulocitoză) și sideremie crescută (hipersideremie).

2. Când hemoliza depășește capacitatea de regenerare medulară (când durata de viață a eritrocitelor este mai mică de 17 zile) apare **anemia hemolitică** caracterizată prin:

- scăderea hemoglobinei, hematocritului și numărului de eritrocite,
- reticulocitoză,
- hiperbilirubinemie neconjugată,
- sideremie crescută (hipersideremie) și
- urobilinogen crescut.

D3. Clasificarea etiologică a anemiilor hemolitice

În funcție de **sediul defectului**, intraeritrocitar sau extraeritrocitar, al procesului patologic care inițiază anemie hemolitică, deosebim:

1. Anemiile hemolitice intraeritrocitare secundare formării (aparitiei) unor *eritrocite cu defecte* ale constituenților, care sunt inapte să supraviețuiască 120 zile într-un mediu plasmatic și pat vascular normale. Acestea, care aproape în totalitate sunt **ereditare** (cu excepția hemoglobinuriei paroxistice nocturne), se pot produce prin:

- **defecte membranare:** sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară și hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN; singura anemie dobândită);
- **defecte enzimatic:** anemiile hemolitice prin deficite de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G-6PDH) și piruvat-kinază (PK) eritrocitare;
- **defecte ale globinei:** siclemie și talasemie.

2. Anemiile hemolitice extraeritrocitare sunt caracterizate prin apariția unor anomalii în **plasmă** sau **vase**, care scurtează durata de viață a eritrocitelor normale. Acestea, care aproape în totalitate sunt **dobândite**, se produc prin **mecanisme imune sau non-imune**:

- **Imune:**
 - anticorpi antieritrocitari:
 - **alloanticorpi:** reacții posttransfuzionale, boala hemolitică a nou-născutului.
 - **autoanticorpi:** anemiile hemolitice autoimune.
- **Non-imune:**
 - hipersplenism hematologic,
 - agenți mecanici: coagulare intravasculară diseminată (CID), proteze valvulare,
 - agenți infecțioși,
 - agenți chimici (plumb),
 - medicamentoși și
 - agenți fizici.

D4. Tabloul clinic al anemiilor hemolitice

În funcție de sediul hemolizei, deosebim:

1. Hemoliza extravasculară definește procesul în care eritrocitele sunt fragmentate de celulele sistemului monocito-macrofagic (SMM) din **splină**, ficat și măduva hematogenă, celule care:

- recuperează aminoacizii și fierul (pentru procesul normal al eritropoiezei) și
- degradează inelul protoporfirinic, cu formarea bilirubinei indirecte (BRI).

Acest tip de anemie se caracterizează prin:

- **clinic:** **paloare** cu nuanță **icterică**, urini hipercrome și **splenomegalie** (în formele cronice);
- **sânge:** hemoglobină scăzută, **reticulocitoză**, **hiperbilirubinemie** indirectă și **hipersideremie**;
- **urină:** urobilinogen urinar crescut;
- **măduva osoasă:** hiperplazia seriei roșii;

2. Hemoliza intravasculară definește liza eritrocitelor în circulație, mediată de fracțiunea C₃ a complementului seric și care este responsabilă de:

- eliberarea hemoglobinei în plasmă și
- degradarea hemoglobinei în dimeri α și β .

Dimerii rezultați din disocierea hemoglobinei pot parcurge mai multe căi metabolice:

a. o parte dintre dimeri sunt fixați de proteine (haptoglobină, hemopexină și albumină) și transportați la ficat, unde vor fi catabolizați până la bilirubină neconjugată. Cantitatea de haptoglobină disponibilă este de 50 - 200 mg/dl, iar **scăderea nivelului plasmatic al haptoglobinei** (< 50 mg/dl) reprezintă cel mai fidel indicator al apariției hemoglobinemiei (deci al hemolizei intravasculare).

b. cealaltă parte, dimerii liberi, străbat filtrul glomerular și apoi sunt rezorbiți la nivelul celulelor epiteliale ale tubilor contorți proximali, unde vor fi degradați, iar *fierul* va fi depozitat în citoplasma acestor celule sub formă de hemosiderină. Aceste celule se vor descuama și vor fi detectate în urină, sub formă de **hemosiderurie** (alt indicator al hemolizei intravasculare).

Există două forme de **hemoliză intravasculară** acută și cronică.

Caracteristicile **hemolizei intravasculare acute** sunt:

- **clinic:** febră, frison, durere abdominală și lombară, urini roșietice, oligurie asociată sau nu cu: semne de șoc, semne de coagulare intravasculară diseminată sau de insuficiență renală acută, paloare și icter (tardiv);
- **sânge:** hemoglobinemie (primele câteva ore), scăderea haptoglobinei (câteva zile) și hemopexinei, apariția hem-albuminei, creșterea LDH seric, pe seama celei eritrocitare;
- **urină:** hemoglobinurie (primele ore), hemosideruria (câteva săptămâni).

Caracteristicile **hemolizei intravasculare cronice**, secundare acțiunii prelungite a anticorpilor antieritrocitari, fracțiunilor serice ale complementului, factorilor medicamentoși sau obstacolelor mecanice din circulația sangvină, sunt:

-**clinic:** paloarea, icterul, splenomegalia, urinale roșu-brune (după expunerea la un toxic sau frig, după ingestia unui medicament),

-**sânge:** scăderea Hb, Ht, numărului de eritrocite și reticulocite, **hiposideremia**, hiperbilirubinemia neconjugată, prezența hemoglobinemiei, scăderea haptoglobinei, apariția met-hem-albuminei, **creșterea LDH seric**,

-**urină:** hemoglobinuria și hemosideruria (prezența fierului fiind pusă în evidență prin colorația sedimentului urinar cu albastru de Prusia).

D5. Formele clinice

I. ANEMIILE HEMOLITICE INTRACORPUSCULARE (AHIC)

A. AHIC PRIN DEFECTE MEMBRANARE

1. Microsferocitoza ereditară (boala Minkowski-Chauffard)

• Definiție:

Microsferocitoza ereditară este o afecțiune **ereditară** cu transmitere **autozomal-dominantă** (AD) (75%) și autozomal-recesivă (AR) (25%), caracterizată printr-o anomalie structurală a **stratului intern al membranei eritrocitare** (deficitul de ankirină), care este responsabilă de modificarea raportului grosime-volum eritrocitar.

• Clinic

Boala **debutează** în perioada școlară sau adolescență cu **manifestările comune** ale **sindromului anemic** (astenie, cefalee, amețală) și **manifestările specifice** anemiilor hemolitice conice (paloare, icter, splenomegalie).

În **perioada de stare** tabloul clinic devine complet și cuprinde:

1. **paloarea**, care nu este accentuată, măduva osoasă reușind să compenseze distrugerea eritocitară;
2. **icterul** este moderat, nepruriginos, bine tolerat de către pacient, evident doar pe mucoasele superficiale și se accentuează cu ocazia: infecțiilor intercurente, eforturilor fizice și expunerilor la frig.
3. **splenomegalia**, care apare din copilărie, crește treptat spre vârsta adultă și nu depășește gradul II.
4. **tulburările de dezvoltare** somato-psihică sunt rare și apar la formele care debutează precoce (în prima copilărie). La acești copii se observă o dezvoltare staturo-ponderală deficitară, cu: aspect gracil, distrofie craniofacială minimă, hipostaturalitate și hipopondere;
5. **ulcerele cronice de gambă** prezente într-o treime din cazuri, sunt declive, se vindecă dificil și se însoțesc de o hiperpigmentare gambieră reziduală;
6. **litiaza biliară pigmentară** apare la vârsta adultă, după mulți ani de evoluție.

• Paraclinic:

1. Hemogramă evidențiază:

- **anemie** ușoară (8 - 10 g%), regenerativă, **normocromă, normocitară** (cu o scădere concordantă a hemoglobinei și a numărului eritrocitelor),
- cu prezența pe frotiul din sângele periferic a **microsferocitelor**, în procent variabil (20 - 25%), policromatofilie cu reticulocitoză cu 10 - 25% (100 - 250‰) și rareori a eritroblaștilor;
- seriile leucocitară și trombocitară sunt nemodificate.

2. Medulograma

- evidențiază o hiperplazie normoblastică a seriei roșii, cu maturare normală pe toate cele 3 serii celulare.

3. Modificările plasmatică care indică hemoliza extravasculară sunt:

- hiperbilirubinemie neconjugată (3 - 4 mg%),
- hipersideremie și
- LDH crescută.

4. Testele urinare indică:

- urobilinogen și urobilină crescute, fără prezența de săruri biliare în urină (permițând diferențierea de icterul hepatocelular)

5. Testele specifice anemiile hemolitice arată:

- **rezistență osmotică eritocitară scăzută** în soluțiile hipotone de ser fiziologic (SF), liza hematiilor începând la valori apropiate de cele ale SF (0,9 ‰) și terminându-se la 0,4 ‰ (valori normale 0,45 - 0,35 ‰);
- **rezistența mecanică** a hematiilor este **scăzută**;
- **testul de autohemoliză (Dacie)** presupune incubarea eritrocitelor în plasma proprie la 37°C, timp de 48 ore, cu producerea **hemolizei**. Acest fenomen este corectat prin administrarea de glucoză la mediu de incubare;

• Complicații

1. **Crizele de deglobulinizare** presupun o hemoliză intravasculară acută **indusă de infecții intercurente, efort fizic și expunere la frig.**

Clinic se caracterizează prin:

- frison, febră, **dureri abdominale sau lombare**, cefalee, mialgii;
- paloarea, icterul și splenomegalia se intensifică;

Paraclinic se evidențiază hiperbilirubinemie, cu reticulocitoză și accentuarea anemiei.

2. Crizele aplastice sunt rare, mai dramatice, caracterizate printr-o scădere marcată a hemoglobinei și a **numărului de reticulocite**.

Aceste crize sunt precedate de boli infecțioase febrile (cu E. Coli), pneumonii bacteriene sau infecții cu parvovirusul B19.

Clinic apar: febra, durerile abdominale vii, greața, vărsăturile și colapsul.

Hemograma indică valori foarte scăzute ale hemoglobinei, hematocritului și numărului de eritrocite, cu reticulocite **scăzute**.

Medulograma: reducerea până la dispariție a eritroblaștilor (**Ebl = 0/↓**).

Criza durează 7 - 10 zile, fiind urmată de revenirea spontană a capacității regenerative a măduvei hematogene.

2. Ovalocitoza ereditară

• Definiție

Ovalocitoza este o boală **ereditară**, cu transmitere **autozomal-dominantă** sau **autozomal-recesivă**, caracterizată printr-un defect localizat la nivelul spectrinei și al glicoforinei C din membrana eritocitară, care are drept consecințe:

- apariția unor eritrocite ovale (ovalocite) în sângele periferic și a unei
- anemii hemolitice cronice.

• Clinic

Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, prezentând o **hemoliză compensată** medular, rareori pacienții prezentând o **anemie importantă**.

Tabloul clinic, hematologic, medular și biochimic este asemănător cu cel descris de sferocitoză, singura deosebire fiind forma eritrocitelor.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (sindromul Marchiafava-Micheli)

• Definiție

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este anemia hemolitică cronică **dobândită**, caracterizată printr-o sensibilitate crescută a eritrocitelor (dar și a leucocitelor și trombocitelor) la constituenții plasmatici normali (complement și properdină), care are drept consecințe hemoglobinuria persistentă și hemoliza intravasculară acută.

• Etiopatogeneza

Această sensibilitate eritocitară este consecința unui defect structural al membranei externe din **celula stem mieloidă** și a descendenților acestei serii, caracterizat prin **lipsa** exprimării unor **glicoproteine** (factorul de accelerare a degradării: DAF sau CD 55 și inhibitorul membranal al lizei reactive: MIRL sau CD 59) **care inhibă asamblarea fracțiunilor complementului** în complexe cu potențial litic pe suprafața acestor celule.

Ca urmare, **elementele figurate circulante** devin vulnerabile la acțiunea litică a complementului seric activat din plasmă, efectul cel mai evident apărând la nivel eritocitar. La nivelul plachetelor, deși aceste proteine sunt absente, durata de viață a trombocitelor este normală; totuși, activarea complementului seric va stimula agregarea plachetară și hipercoagulabilitatea, care, cel puțin în parte, sunt responsabile de tendința la tromboză a acestor pacienți.

• Clinic

Boala apare predominant la tineri, afectarea fiind egală la ambele sexe.

Debutul: este insidios cu: paloare, subicter, splenomegalie moderată, uneori cu hepatomegalie și urini hipercrome (tabloul anemiei hemolitice cronice).

Pe acest fond, în **perioada de stare**, se suprapun:

a. **Crizele nocturne de hemoglobinurie**, caracterizate:

- prin stare generală alterată, febră, dureri lombare, vărsături, urini negricioase, până la forme severe cu: frison, febră, dureri lombare, dispnee, colaps și anurie;
- apar la 2 - 3 ani de la debutul hemolizei cronice;
- apar după somnul de noapte, infecții, vaccinări, medicamente sau fără vreo cauză evidentă.

Boala se poate complica cu:

b. **infecții severe** și

c. **tromboze venoase** periferice și profunde.

• Paraclinic

• **Hemograma** evidențiază pancitopenie (frecvent) cu:

- **anemie severă, regenerativă**, cu tendință la **macrocitoză** și policromatofilie cu schizocite (care favorizează trombozele venoase) sau anemie microcitară, hipocromă (prin pierdere de fier);
- **leucopenie** cu neutropenie;
- **trombocitopenie**.

• **Medulograma** evidențiază o măduvă hiper celulară cu:

- hiperplazia eritroblastică și
- **absența hemosiderinei medulare**.

• **Testele plasmatice** modificate sunt:

- bilirubină neconjugată crescută,
- **scăderea sideremiei**,
- hemoglobinemie urme sau nivele crescute (în crizele de HPN);
- **haptoglobină scăzută**,
- hemopexină scăzută
- hem-albumină prezentă.

• **Teste urinare** evidențiază:

- *permanent*: urobilinogen crescut și **hemosiderurie pozitivă**;
- *intermitent*: hemoglobinurie.

• **Teste specifice**

Testul HAM (testul de hemoliză în ser acidifiant);

Serul normal, acidifiat la pH 6,5 – 7, prin adaos de soluție de acid clorhidric, va hemoliza eritrocitele bolnave, dar nu și pe cele normale (folosite ca martor).

Testul de hemoliză cu sucroză presupune încălzirea serului la 56°C cu inactivarea complementului și anularea hemolizei. Reactivarea complementului cu soluții de sucroză sau cu anticorpi izoimuni, va duce la liza eritrocitelor bolnave, dar nu și a celor normale. Acest test este mai sensibil, dar mai puțin specific decât testul Ham.

Citometria de flux (flow-citometria), care permite determinarea absenței proteinelor membranare (CD55 și CD59) în eritrocite și granulocite, este cel mai sensibil și specific test diagnostic pentru HPN.

• **Diagnostic pozitiv:**

HPN va fi luată în calcul la orice bolnav cu:

- pancitopenie,

- anemie hemolitică,
- **hiposideremie** și
- tromboze venoase repetate.

B. ANEMII HEMOLITICE INTRAERITROCITARE PRIN DEFECTE ENZIMATICE (ENZIMOPATII)

Sunt anemiile hemolitice **ereditare** caracterizate prin absența sau modificarea structurală a unor enzime intraeritrocitare (glucozo-6-fosfatdehidrogenaza: G6-PDH și piruvat-kinaza: PK).

1. Deficitul eritrocitar de G6-PDH (defectele șuntului hexozo-monofosfaților)

• Definiție

Deficitul eritrocitar de G6-PDH este o afecțiune ereditară cu **transmitere X - linkată**, caracterizată prin fenomene hemolitice intravasculare declanșate de:

- unele medicamente (sulfamide, antimalarice, nitrofurantoin),
- substanțele chimice cu potențial oxidant (ingestia accidentală de naftalină),
- alimente (oxidanții din Vicia fava)
- modificări ale pH-ului sangvin (acidoza metabolică) și
- infecții.

Fiind o afecțiune X-linkată, bărbații vor prezenta un deficit complet care interesează întreaga populație de hematii, pe când femeile au două populații eritrocitare, una normală și alta cu defect enzimatic.

• Clinic

Din punct de vedere clinic există 2 forme:

a. Forma caracterizată prin **episoade de hemoliză acută**, declanșată de:

- medicamente (analgezice, antipiretice, sulfonide, antibiotice, antimalarice) și
- infecții acute virale sau cu germenii atipici (Mycoplasma sau rickettsii).

Tabloul clinic apare după 1 - 3 zile de la contactul cu factorul cauzal și se manifestă prin:

- **febră**, dureri abdominale și lombare, **icter**, **paloare** recentă;
- **urină roșie** sau brună ± anurie;
- anurie (dacă hemoliza intravasculară este masivă).

b. Forma cu **hemoliză cronică** de mică intensitate, care se însoțește de:

- **icter**,
- **paloare** și
- **splenomegalie**,

chiar și-n absența expunerii la oxidanți.

O minoritate dintre acești pacienți sunt cei care vor dezvolta o hemoliză acută fulminantă, în urma expunerii la **Vicia fava (favismul)**, anemie hemolitică frecvent întâlnită la persoanele din zona mediteraneană.

• Paraclinic

- Hemograma

În timpul puseului hemolitic se evidențiază o:

- **anemie normocromă, normocitară**, regenerativă, cu eritrocite care conțin **corpi Heinz**,
- reticulocitoză (la 4 - 5 zile de la hemoliză) cu macrocitoză,
- rareori, pancitopenie.

- **Medulograma** evidențiază hiperplazia seriei roșii;
- **Teste plasmatice** arată:
 - creșterea BRI,
 - creșterea LDH și
 - creșterea sideremiei;
- **Teste specifice:**
 - **nivelele G-6-PDH scăzute** în 20 - 30% din populația de eritrocite circulante.

2. Deficitul eritrocitar de piruvatkinază

• Definiție

Deficitul eritrocitar de piruvatkinază este **anemia hemolitică cronică**, caracterizată printr-o scădere a capacității de metabolizare a glucozei eritrocitare, consecutivă **scăderii concentrației de PK-ază intraeritrocitară**.

• Clinic

- paloare;
- icter permanent/ondulant;
- splenomegalie;

• Paraclinic

- **Teste specifice:** indică **scăderea concentrației eritrocitare de piruvatkinază**.

C. ANEMII HEMOLITICE INTRAERITROCITARE PRIN ANOMALII CANTITATIVE / CALITATIVE ALE HEMOGLOBINEI (HEMOGLOBINOPATIILE)

Hemoglobinopatiile sunt afecțiuni eritrocitare ereditare în care leziunea fundamentală afectează:

- rata de sinteză (blocarea parțială sau totală a ratei de sinteză) a unuia sau mai multor lanțuri polipeptidice ale globinei, generând **hemoglobinopatiile cantitative**;
- structura lanțurilor globinice din Hb (sinteza unei Hb anormale din punct de vedere chimic), generând **hemoglobinopatiile calitative**.

C1. HEMOGLOBINOPATIILE CANTITATIVE (SINDROAME TALASEMICE)

• **Definiție:** Sindroamele talasemice sunt afecțiuni ereditare în care scăderea sintezei de hemoglobină normală (HbA1) este cauzată de blocarea parțială sau totală a sintezei unuia din laturile α/β ale globinei.

• **β TALASEMIA** definește blocarea parțială sau totală a **ratei de sinteză a lanțului β** din molecula de globină, datorită unei mutații genetice, ceea ce are ca rezultat scăderea sintezei HbA1.

Acest deficit de sinteză este compensat prin creșterea sintezei HbA2 și HbF (fetale).

În funcție de starea de homo- sau heterozigot, deosebim 3 forme clinice:

- talasemia majoră (Cooley) manifestată prin anemie hemolitică severă;
- talasemia minoră (Rietti - Greppi - Micheli) manifestată prin anemie hemolitică microcitară, hipocromă, hipersideremică;
- talasemia minimă (Silvestroni-Bianca), formă asimptomatică clinic și hematologic.

a. Talasemia majoră

- **Debutază** devreme, în a doua jumătate a primului an de viață;
- **Clinic:**

Semnele clinice specifice talasemiei sunt:

1. **paloarea** sclero-tegumentară;
2. **icterul** cu grad variabil;
3. **tulburările de dezvoltare somatică:**
 - a. nanism (dezvoltare întârziată);
 - b. faciesul mongoloid (proeminența boselor frontale, hipertrofia maxilarului superior, lărgirea și înfundarea bazei nasului);
4. **splenomegalia** care în timp ajunge să ocupe jumătatea stângă a abdomenului și să se însoțească de hipersplenism hematologic,
5. **hepatomegalia** care spre final capătă aspectul unui ficat cirotic;
6. **litiaza veziculară** cu aspect de calculi pigmentari;
7. **hemocromatoza secundară** datorită excesului de fier, care rezultă din hemoliza excesivă și transfuziile de sânge repetate, răspunzătoare de:
 - i. **culoarea ardezie** (cărămizie) a tegumentelor;
 - ii. **cadiomegalie**, TR/TC, ICC;
 - iii. **ciroză hepatică** (datorită cantității de Fe hepatic = 20-30%);
 - iv. **hipogonadism și hipoparatiroidism**.

• **Paraclinic:**

1. Hemograma indică o:

- **anemie:**

- a. severă (5 - 7%);
- b. **hipocromă**, cu o scădere concordantă a hemoglobinei și numărului de eritrocite cu valori scăzute ale HEM și CHEM;
- c. cu **anizocitoză și poikilocitoză** severe (hematii în semn de „tras la țintă”, picătură, ovalocite în halteră, contur deformat);
- d. cu **policromatofilie** intensă prin: prezența **eritroblaștilor (5 - 20%)** și
- e. **reticulocitoză (15%)**;

- **leucocitoză** ușoară (10.000 - 20.000/mm³) cu deviație la stânga a formulei leucocitare;

- **trombocitoză** ușoară.

2. Medulograma arată :

- os osteoporotic, moale, spongios (atenție la puncția medulară);
- măduvă osoasă hiperplazică cu:
 - predominența seriei roșii și
 - prezența sideroblaștilor;

3. Teste plasmatice evidențiază:

- creșterea BRI,
- creșterea LDH,
- creșterea sideremiei,
- coeficientul de saturație al siderofilinei (CS) este crescut (apropiat de cel al hemocromatozei),

4. Teste urinare:

- creșterea urobilinogenului.

5. Teste specifice:

- **Electroforeza hemoglobinei** evidențiază:

- **valori crescute Hb F (20 - 40%),**
- valori normale / crescute ale Hb A2 și
- **scăderea Hb A1.**

6. Radiografie osoasă (craniană) indică îngustarea marcată a corticalei și lărgirea cavității medulare;

b. Talasemia minimă se caracterizează prin:

- absența semnelor clinice;
- anemie ușoară, fără dezordini morfologice eritrocitare pe frotiul stâng;
- creșterea concentrațiilor HbF și HbA₂.

2. HEMOGLOBINOPATIILE CALITATIVE

2.1. SICLEMIA SAU DREPANOCITOZA

• Definiție

Siclemia este o anemie hemolitică cronică (AHC) caracterizată printr-o mutație genetică la nivelul genelor care codifică sinteza hemoglobinei, care are ca efect sinteza unei hemoglobine anormale (HbS).

Prezența și concentrația HbS reprezintă factorii determinanți pentru modificarea în formă de seceră sau banană a hematiilor. În timpul trecerii de la forma oxidată la forma redusă, solubilitatea HbS se reduce de aproximativ 50 de ori (comparativ cu HbA₁, a cărei solubilitate se reduce doar de 2 ori), intraeritocitar făcându-se un gel semisolid, cu apariția unor cristale alungite, filamentoase, numite tactoide, hematiile lăsând aspect de seceră.

Modificarea formei eritrocitare are 2 consecințe fiziopatologice importante:

- sechestrarea și **distrugerea** lor intrasplenic și
- apariția **trombozelor vasculare**, la care contribuie și creșterea vâscozității sanguine.

În funcție de caracterul hemo- sau heterozigot al mutației genice, deosebim:

- forma **homozigotă** de siclemie, care evoluează cu anemie hemolitică severă, cei mai mulți bolnavi neatingând vârsta adultă;
- forma **heterozigotă** cu anemie hemolitică severă sau moderată.

a. Forma homozigotă

Debutează în a doua jumătate a primului an de viață, părinții observând:

- **paloarea, icterul** variabil în raport cu perioada de exacerbare a hemolizei, nanismul (lipsa unei dezvoltări somatice normale), **durerile osoase** la nivelul membrelor;
- **splenomegalia** care apare în prima copilărie, dar pe parcursul anilor se reduce datorită infarctelor splenice și fibroză, **hepatomegalia**;
- afectarea **cardiacă** (care începe în perioada preșcolară) se caracterizează prin cardiomegalie, sufluri orificiale și TR/TC;
- **litiaza biliară** pigmentară și **osteoporoză** - în perioada adultă;
- **trombozele vasculare** reprezintă elementul caracteristic al acestor anemii hemolitice, putându-se localiza la orice organ:
 - **osos**: la nivelul extremităților, coloanei vertebrale, bazinului unde determină dureri vii, impotență funcțională și chiar osteomielită;
 - **cutanat**: ulcer cronic de gambă (perioada adolescenței).
 - **pulmonar**;
 - **mezenteric**;
 - **splenic**;
 - **renal**: microinfarcte renale cu evoluție spre IRC;
 - **neurologic**, cu apariția paraliziiilor de nervi cranieni și comei;

- **Paraclinic**

1. **Hemograma** arată o:

- **anemie** severă (6 - 8 g%), regenerativă (reticulocitoză aproximativ 25%), cu anizocitoză, poikilocitoză,
- **drepanocitele** apar rareori spontan (ele pot fi evidențiate doar cu metabisulfid de Na ca agent reducător) și policromatofilie.

2. **Electroforeza hemoglobinei** identifică HbS în procente variabile.

3. **Fenomenul de siclizare** apare doar atunci când $SaO_2 < 40\%$, fapt care este atins foarte rar, chiar și în sângele venos.

b. Formele heterozigote se caracterizează:

- absența semnelor clinice
- aspect hematologic normal
- concentrație HbS (40%).

- **Clinic**

Totuși ei pot prezenta:

- **necroză papilară renală** cu hematurie spontană. Mai târziu pacienții pierd capacitatea de concentrare a urinei.

- **infarctul splenic** apare la pacienții cu stări hipoxice severe.

- **Paraclinic**

- **Fenomenul de siclizare** apare doar atunci când $SaO_2 < 40\%$, fapt care este atins foarte rar, chiar și în sângele venos.

II. ANEMIILE HEMOLITICE EXTRACORPUSCULARE (AHEC)

A. AHEC INDUSE PRIN MECANISME IMUNE

Eritrocitele exprimă antigene de suprafață care:

1. sunt determinate genetic și
2. sunt grupate în sisteme de grup sanguin.

Un **indivd normal** va tolera antigene eritrocitare proprii și eritrocitele transfuzate cu variantă antigenenică identică și nu va tolera eritrocitele cu alte antigene (alloantigene) transfuzate, împotriva cărora va produce **alloanticorpi**.

La primul contact cu un alloantigen eritocitar, sistemul imun propriu va produce alloanticorpi, iar eritrocitele incompatibile vor fi hemolizate selectiv, abia la următorul contact pricinuit de transfuzii incompatibile sau după sarcini incompatibile.

În anumite situații (**stări patologice** autoimune sau administrarea unor medicamente care joacă rol de haptenă), în serul unui individ pot apărea **autoanticorpi** orientați împotriva antigenelor eritrocitare *autologe*, care vor produce hemoliza eritrocitelor proprii, cât și a eritrocitelor cu variantă antigenică identică, administrate în scop terapeutic. Există medicamente care sunt *imunogene* și care se comportă ca *haptene*, după ce se combină cu proteinele structurale din membrana eritocitară **sau** cu unele proteine solubile care au rol de căraș. Aceste complexe căraș-haptenă vor declanșa mecanismele organismului de epurare a complexelor imune (CI) și implicit a eritrocitelor pe care acestea sunt fixate.

Mecanismele hemolizei imune sunt aceleași indiferent de procesele patologice care au generat apariția de anticorpi antieritrocitari și poate avea loc:

- intravascular, mediată de sistemul complementului sau
- extravascular, mediată de sistemul monocito-macrofagic (SMM).

a. Hemoliza intravasculară presupune apariția unor anticorpi antieritrocitari (aparținând claselor **IgM** și rar **IgG**) denumiți hemolizine, care pot fi alloanticorpi sau

autoanticorpi, care se fixează pe suprafața hematiilor și apoi determină activarea complementului seric, ducând la formarea complexului de atac membranar, care provoacă perforații membranare prin care hemoglobina se eliberează la exteriorul hematiilor.

b. Hemoliza extravasculară presupune apariția unor anticorpi antieritrocitari (aparținând clasei **IgG**) care se cuplează cu unele fracțiuni ale complementului seric (**C₃** seric), care se depun pe suprafața eritrocitelor pe care le „sensibilizează“, aceste eritrocite fiind apoi recunoscute și distruse de către macrofagele sistemului monocitomacrofagic (SMM) din splină. Anticorpilor capabili să fixeze complementul pe eritrocite aparțin clasei **IgM** și a unor subclase **IgG**.

Diagnosticul AHAI se stabilește prin detectarea **anticorpilor entieritrocitari** neaglutinați pe *suprafața eritrocitelor* sau în *serul pacienților* cu anemie hemolitică, cu ajutorul **testului Coombs direct sau indirect**.

Aceste teste se bazează pe capacitatea anticorpilor antieritrocitari neprecipitanți de a se fixa pe suprafața eritrocitelor prin situsul Fab și de a se expune situs-urile antigenice ale fragmentului Fc.

Dacă la aceste eritrocite se adaugă ser antiglobulinic (obținut prin imunizarea unor animale), se va declanșa aglutinarea eritrocitelor.

Serurile antiglobulinice pot fi polispecifice (anti-IgG, anti-IgM, anti-C₃) sau monospecifice, în funcție de fracțiunea plasmatică injectată.

Testul Coombs direct evidențiază anticorpi sau fracțiunile **C₃ fixate pe eritrocitele** circulante, iar **testul Coombs indirect** evidențiază anticorpi antieritrocitari liberi, *în serul pacienților* bolnavi.

A1. AH INDUSE DE ALLOANTICORPI

1. HEMOLIZA POSTTRANSFUZIONALĂ

Hemoliza poate apărea:

- accidental, prin **izoanticorpi** naturali, datorită administrării greșite a unui sânge incompatibil sau
- ca urmare a apariției unor **alloanticorpi** orientați împotriva unui antigen eritocitar, altul decât cele din sistemul ABO.

a. Hemoliza cu izoanticorpi naturali, apărută datorită administrării greșite a unui sânge incompatibil, este o reacție posttransfuzională imediată și violentă, în care **izoanticorpii (care sunt IgM)**, se fixează pe suprafața hematiilor transfuzate și produc activarea complementului seric, generând o hemoliză intravenoasă.

Activarea C₃ seric va declanșa și activarea coagulării intravasculare, atât direct, prin activarea factorului XII, cât și indirect prin apariția tromboplastinei eliberate din eritrocite, ducând în final la apariția **coagulării intravasculare diseminate (CID)**, cu **stare de șoc și insuficiență renală acută (IRA)**.

Clinic, pacientul acuză *frison, febră, anxietate, dureri abdominale* și lombare intense, vărsături, polipnee, colaps; *congestia feței, erupție urticariană, urini roșcate* (hemoglobinurice) și anurie.

Instalarea **CID** este sugerată de apariția microtrombozelor periferice și a fenomenelor hemoragipare (purpură, echimoze) datorită trombocitopeniei.

Starea de șoc este definită prin scăderea marcată a TA (sub 60 mmHg) și accelerarea alurii ventriculare (AV).

Paraclinic

- **Hemograma** arată anemie severă cu leucocite și trombocite scăzute;

• **Testele plasmatice** arată scăderea haptoglobinei, apariția hem-albuminei, creșterea BRI, alungirea timpului Quick, apariția monomerilor de fibrină și scăderea fibrinogenului.

b. Hemoliza cu alloanticorpi imuni apare atunci când o persoană cu Rh negativ, a primit în trecut o transfuzie cu sânge Rh pozitiv.

La primul contact al **eritrocitelor Rh pozitive** cu sistemul imunoformator al primitorului s-a produs o imunizare anti-Rh, cu apariția unor anticorpi anti-Rh care aparțin **clasei IgG**. Atacul imunoeritocitar se produce abia la a doua transfuzie cu sânge Rh pozitiv, când acești anticorpi se fixează pe suprafața eritrocitelor transfuzate, făcând ca acestea să fie recunoscute de macrofagele splenice.

Clinic:

Debutul este după aproximativ 45 minute după transfuzie și constă din:

frison, febră, alterarea stării generale;

hipotensiune arterială,

paloarea și **icterul** apar în orele următoare, intensitatea fiind dependentă de cantitatea de sânge transfuzat.

2. BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUTULUI este expresia clinică a incompatibilității fetomaterne, datorită faptului că eritroblaștii fetalii moștenesc antigenele eritrocitare de la tată, care uneori lipsesc din repertoriul antigenic al eritrocitelor materne.

Pasajul eritrocitelor fetale la mamă (cu ocazia primei nașteri) poate provoca o imunizare a acesteia la „antigenele fetale” (moștenite de la tată), prin producerea unor **anticorpi de tip IgG** sau vor străbate placenta și vor produce hemoliza la făt (cu ocazia celei de-a doua sarcini).

Deși, teoretic, se poate produce imunizarea pentru oricare din antigenele eritrocitare fetale, în practică, cel mai adesea se întâlnește imunizarea în sistem Rh, deoarece **antigenul Δ (delta)** este cel mai imunogen.

După fiecare sarcină Rh pozitivă, mama se va imuniza din ce în ce mai intens și mai precoce, iar copiii respectivi vor face *boala hemolitică a nou-născutului*.

• **Tablou clinic**

a. În formele ușoare copiii au doar:

- hepatosplenomegalie,
- eritroblastoză sanguină,
- fără edem.

b. În formele grave:

• se poate produce **decesul** fătului în uter (80%) prin **anasarcă fetoplacentară**;

• dacă **reușesc să se nască** (20%) ei prezintă:

- **anemie** hemolitică,
- **icter**,
- **retenție hidroelectrolitică**;
- **hepatosplenomegalie**.

Anemia hemolitică va determina o hipoxemie fetală, responsabilă de apariția focarelor extramedulare de eritropoieză.

Icterul este discret la naștere (datorită conjugării BRI fetale în ficatul matern), dar devine din ce în ce mai intens după 24 ore de la naștere (excesul de BI neputând fi conjugat de ficatul fetal imatur), producând o intoxicație a celulelor întregului organism. Cele mai sensibile celule sunt celulele nervoase din nucleii bazali ai

creierului, a căror intoxicație produce o **encefalopatie severă**, care lasă sechele neurologice și mentale permanente la supraviețuitori (icterul nuclear al nou-născutului).

- **Paraclinic**

- **Hemograma** arată:

- **anemie** cu **reticulocitoză** și **eritroblastoză** importantă,
- **leucocitoză** cu deviere la stânga a formulei leucocitare,
- număr normal de trombocite.

A2. ANEMII INDUSE DE AUTOANTICORPI (ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE)

Definiție

Anemiile hemolitice autoimune sunt boli cu patogenie necunoscută, caracterizate prin apariția unor anticorpi antieritrocitari (**autoanticorpi**), cu specificitate pentru **antigenele normale ale membranei eritrocitare** (de obicei, antigenele de grup sanguin, cu frecvența cea mai mare în rândul populației).

Etiopatogeneză

Cel mai adesea apar în condițiile unei:

1. reactivități încrucișate cu unele antigene infecțioase;
2. stimulării și proliferării policlonale a limfocitelor B prin trigeri nespecfici;
3. stimulării și proliferării maligne a limfocitelor B;
4. o activare nativă a acestora.

Clasificare

În practică se regăsesc:

1. Anemii hemolitice cu anticorpi activi la cald (70%);
2. Anemii hemolitice cu anticorpi activi la rece

ambele forme prezentând variante:

- **idiopatice, primare** sau
- **secundare** altor boli (infecții, colagenoze, limfoame).

1. A HAI CU ANTICORPI LA CALD

- **Etiopatogenic:**

AHAI secundare: lupus eritematos sistemic (LES), limfoproliferări (AHAI precedând cu mulți ani boala de bază);
AHAI primare, de cauză necunoscută.

- **Patogenie**

- antigenul eritocitar împotriva căruia este orientat răspunsul imun este **antigenul Δ**;
- anticorpii antieritrocitari aparțin clasei **IgG**, care se pot fixa pe eritrocite singuri sau asociați cu moleculele de C₃, când este pozitiv și testul cu ser anticoagulant.

- **Clinic**

Debutul este insidios cu:

- **paloare**,
- **icter** cu evoluție ondulantă, spre accentuare,
- **urini hipercrome**.

În timp, în **perioada de stare**, se constituie și o **splenomegalie** ușoară, deoarece hemoliza are localizare în splină.

- **Paraclinic:**

1. **Hemograma:** anemie normocromă, cu reticulocite crescute, rareori însoțită de eritroblastoză.
2. **Medulograma:** hiperplazia seriei roșii sau infiltrarea limfoidă a măduvei (în limfoproliferări).
3. **Testul Coombs direct:** este pozitiv pentru seruri antiglobulinice polispecifice (90%) sau monospecifică (anti-IgG și/sau anti-C₃).
4. **Testul Coombs indirect:** este pozitiv în 80%, evidențiind o cantitate crescută de anticorpi antieritrocitari rămași liberi în ser, după ce au acoperit toate antigenele Δ eritrocitare. Acest test evidențiază un prognostic mai sever.

2. AHAI CU ANTICORPI LA RECE

În funcție de **modul de acțiune** al anticorpilor antieritrocitari (AAE) deosebim:

a. Boala cu aglutinări la rece (BAR)

- apar cu ocazia unor *infecții* (Mycoplasma, mononucleoza infecțioasă), *LES* și *limfoproliferări maligne cu limfocite B*;
- Antigenul eritocitar împotriva căruia este orientat răspunsul imun este **antigenul I**.
- Anticorpilor cu specificitate anti-I aparțin **clasei IgM** și produce o activare a complementului pe suprafața eritocitară cu producerea unei **hemolize intravasculare**.

- **Clinic**

BAR poate îmbrăca aspecte variate de la:

- forme fără hemoliză;
- forme grave cu hemoliză intravasculară.

Debutul este insidios, cu:

- sindrom Raynaud,
- crize de acrocianoză,
- paretezii și
- apariția crizelor vasoocluzive (cu tulburări trofice cutanate), declanșate de expunerea la frig.

- **Paraclinic**

- markerii hemolizei intravasculare;
- teste de aglutinare in vitro, la + 4°C, în mediu salin;
- test Coombs direct pozitiv cu ser antiglobulinic polivalent și cu ser anti-C₃ (și negativ cu ser anti-IgG).

b. Hemoglobinuria paroxistică a frigore

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este cea mai rară de AHAI, declanșată de AAE bifazici (Donath-Landsteiner), care aparțin **clasei IgG** și care se atașează împreună cu C₃ pe suprafața **antigenului P**, la temperatură scăzută și produce o hemoliză intravasculară la temperaturi mai ridicate.

- **Etiopatogenie**

- secundare: după viroze;
- primitive, idiopatice.

- **Clinic**

- **debutează** după unele viroze cu: frisoane, febră, dureri lombare, vărsături, urini roșcate, după expunerile la frig;

- crizele durează câteva zile/ore, starea generală fiind influențată de severitatea anemiei.

- **Paraclinic**

- **anemie**;
- **BRI** crescută, scăderea haptoglobinei;
- **Test Coombs** negativ/slab pozitiv cu ser anti-C₃.
- prezența **anticorpilor bitermici** (Donath-Landsteiner): serul bolnavului recoltat pe anticoagulant și ținut la gheață timp de 90 minute, va hemoliza prin încălzire la 37°C.

B. ANEMII HEMOLITICE EXTRACORPUSCULARE NON-IMUNE

B1. HIPERSPLENISMUL HEMATOLOGIC

- **Definiție**

Hipersplenismul hematologic indică citopenie sangvină (periferică) cu hiperplazie în măduva hematogenă a elementelor reduse în circulație, ca urmare a **hiperfuncției splenice** și care, prin urmare, se **corectează prin splenectomie**.

Hipersplenismul se caracterizează printr-un **mecanism** care produce splenomegalie însoțită de filtrarea crescută a hematiilor și creșterea funcției fagocitare.

Deși **mecanismul primar** este unul de sită, ce duce la sechestrarea hematiilor, gradul anemiei este determinat și de un factor diluțional ce rezultă din **expansiunea volumului plasmatic**, asociată splenomegaliei. În unele afecțiuni mediate imun, splina poate să sechestreze hematii și să producă anticorpi, suprapunând și un **mecanism imun** celui congestiv.

- **Etiologie**

Splenomegalia este de obicei produsă de:

- **afecțiuni infiltrative**, cum ar fi: mieloproliferările, limfoproliferările și tezaurismozele,
- **afecțiuni inflamatorii sistemice** ce duc la hipertrofia splinei (colagenoze, endocardită subacută, anemii hemolitice cronice și trombocitopenia imună idiopatică) sau
- **splenomegalia congestivă** din ciroza hepatică și tromboza venelor splenice, portale și hepatice

- **Tablou clinic**

- **Splenomegalia** este semnul distinctiv al hipersplenismului, iar dimensiunile splinei se corelează direct cu gradul anemiei. Splina se poate mări cu până la 2 cm sub rebordul costal pentru fiecare scădere cu 1 g a hemoglobinei.
- **Anemia** este adesea asociată cu alte citopenii (**trombocitopenie, leucopenie**), ducând la ușurarea diagnosticului. Dacă nu sunt și alte mecanisme care accentuează gravitatea, anemia și citopeniile sunt reduse și asimptomatice.
- Alte **semne clinice** la pacienții cu splenomegalie congestivă sunt legate, de obicei, de **boala de fond** (ciroză hepatică, sindrom Budd-Chiari).

- **Paraclinic**

Diagnosticul poate fi sugerat de prezența **anemiei** regenerative, normocrome, normocitare, în asociere cu celelalte citopenii (**trombocitopenie** sau **leucopenie**). Dat fiind că anemia este produsă prin sechestrare splenică, nu există nicio morfologie eritrocitară particulară.

Studiile de **supraviețuire eritrocitară** cu ^{51}Cr arată hemoliză accelerată și sechestrare splenică selectivă.

Frecvent, este demonstrabilă o **expansiune a volumului sangvin**.

B2. AHEC PRIN FRAGMENTARE ERITROCITARĂ (hemoliza datorată traumatismelor intracirculatorii) presupun fragmentarea eritrocitelor datorită expunerii lor la microtraumatisme în interiorul aparatului cardiovascular.

Acestea conduc invariabil la *hemoliză intravasculară* și în majoritatea cazurilor la apariția fragmentelor eritrocitare numite *schizocite*.

Aceste traumatisme mecanice se pot produce în trei circumstanțe clinice:

- atunci când eritrocitele curg prin vase mici din *apropierea proeminențelor osoase* și sunt supuse la un traumatism extern în cursul diverselor activități fizice,
- când hematiile se mișcă împotriva unui gradient de presiune creat de o *valvă cardiacă anormală sau de o proteză valvulară* și sunt fragmentate prin stress de forfecare și
- când *depozitarea fibrinei în microvascularizație* le supune unei traume fizice care le fragmentează (microvascular).

1. ANEMIA HEMOLITICĂ MICROANGIOPATICĂ este anemia hemolitică care apare ca urmare a unei: - leziuni a endoteliului vascular sau

- a unui proces de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Această anemie se asociază cu boli care în evoluție se asociază cu CID ca:

- septicemiile;
- cancerele metastazate;
- accidentele obstetricale, HTA malignă;
- vasculite, colagenoze.

Se caracterizează prin:

- **hemoliză intravasculară** cu apariția schizocitelor pe frotiul sanguin,
- **trombocite scăzute** și
- **tulburări de coagulare**.

În ultimul timp este folosit termenul de **microangiopatie trombotică**, în care sunt incluse:

1. PTT (purpura trombotică trombocitopenică),
2. SHU (sindromul hemolítico-uremic);
3. Microangiopatiile secundare asociate cu:
 - boli cu complexe imune circulante (CIC);
 - neoplazii;
 - HTA malignă;
 - medicamente.

a. PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ afectează adultul tânăr și asociază:

- **anemia hemolitică** cu fragmentare eritrocitară (**schizocite**) + **FEBRĂ**,
- **trombocitopenie**,
- **insuficiență renală acută (IRA)** și

- **modificări neurologice.**

b. SINDROMUL HEMOLITICOUREMIC este o variantă particulară a PTT, întâlnită la copilul mic, după o infecție intestinală cu E. Coli, în care microangiopatia cuprinde în special:

- arteriolele și
- capilarele glomerulare.

• **Clinic:**

- **febră**, în afara unei afectări bacteriene evidente;
- **dureri abdominale**, lombare și toracice datorită trombozelor și fenomenelor ischemice;
- **tulburări neurologice**: pot fi uneori inaugurale și pot îmbrăca aspectul:
 - unei afecțiuni localizate a unor nervi cranieni (paralizii);
 - unei afecțiuni corticale difuze, cu comă.
- **manifestări hemoragipare**, secundare numărului de trombocite scăzut, se manifestă în special cutaneo-mucos;
- **icterul și splenomegalia**, rareori devin evidente clinic.

• **Paraclinic**

1. Hemograma evidențiază o:

- **anemie acută**, severă, cu:
 - **schizocite** și
 - reticulocite crescute.
- **trombocitopenie** de consum.
- leucocite crescute (**leucocitoză**).

2. Testele plasmatice arată:

- creșterea bilirubinei neconjugate,
- scăderea haptoglobinei,
- hemoglobinemie.

2. PROTEZAȚII VALVULAR (hemoliza prin fragmentare **macrovasculară**) pot exprima o hemoliză intravasculară compensată, obiectivată doar prin:

- creșterea **numărului de reticulocite** cu,
- scăderea ușoară a **hemoglobinei** și
- creșterea **bilirubinei neconjugate**.

B3. AHEC PROVOCATĂ DE AGENȚII INFECȚIOȘI

Unii **agenți infecțioși** pot să genereze anemie hemolitică prin:

- acțiunea directă a toxinelor asupra hematiilor (ex. *Clostridium perfringens*, *streptococii α- și β-hemolitici*, *meningococii*) sau
- prin invadarea și distrugerea hematiilor de către microorganism (ex. *Plasmodium* sau *Bartonella*).