

Examene de laborator

Hb, Ht	↓	
Frotiu de sânge		<ul style="list-style-type: none"> – normocromie, uneori macrocitoză – hipocromie – talasemie/hemoglobinoze/deficit de Fe – poikilocitoză – talasemie – E în semn de „tras la țintă“ – talasemie – sferocite – sferocitoză ereditară <ul style="list-style-type: none"> – afectare dobândită de membrană – E fragmentate – distrugere mecanică intravasculară – drepanocite – hemoglobinopatia S
Leucocite	↑	
Trombocite	↑	
Măduva osoasă		– hiperplazie eritroidă
Sideremie	↑	
Bilirubină indirectă	↑	
LDH 1,2	↑	
Haptoglobina*	↓	în hemoliza intravasculară (N = 100-150 mg/100)

* Haptoglobina – α_2 globină ce fixează Hb liberă din plasmă, împiedică excreția ei urinară.

Teste specifice

Testul Coombs direct

- evidențiază Ig și/sau complementul legate de membrana eritocitară;
- se folosesc seruri cu anticorpi anti Ig umane (Ig G, Ig M, Ig A) și anticomplement (C'3);
- reacția este de aglutinare;

– este pozitiv în anemiile hemolitice autoimune.

Testul Coombs indirect detectează anticorpii plasmatici „liberi“, aflați în echilibru dinamic cu cei de pe hematii.

– serul bolnavului se incubează cu eritrocite compatibile (grup 0), ce fixează autoanticorpii, se spală și se efectuează cu el testul Coombs direct.

Test Coombs direct	Test Coombs indirect	Tip anemie
+	+	AH autoimune
-	+	Alloimunizare – sarcină – transfuzii

Sferocitoza ereditară

(microsferocitoza, boala Minkowski-Chauffard)

Cauza – deficiență înăscută a unor proteine membranare eritrocitare.

Caracteristici:

- anemie hemolitică;
- sferocitoză pe frotiul de sânge;
- răspuns terapeutic bun după splenectomie (splina reține și distruge selectiv ferocitele).

Simptome și semne:

- debutul – în copilărie, adolescență, la adultul tânăr (20-40 ani), rar la vârstnici;
- icter;
- splenomegalie;
- colici biliare, litiază biliară cauzată de pigmenți biliari;
- ulceratii ale gambelor care, după vindecare, lasă zone hiperpigmentate, alternând cu zone siefii;
- urină brun-roșcată;
- scaune intens colorate.

În timpul unor infecții pot apărea:

- crize severe de hemoliză, cu greață, vărsături, dureri abdominale, mărirea splinei;
- crize de aplazie (inhibare) medulară:
 - în infecții cu parvovirusuri ± sd. pseudogripal ± rash maculopapulos și apar eritroblastopenie, reticulopenie, leucopenie și trombopenie.

Formele severe de boală:

- debutează la vârste mici;
- deficit staturo-ponderal;
- întârzierea pubertății și dezvoltării genitale;
- rar – distrofie cranio-facială.

Examene de laborator

Hb	8-10g/dl
Frotiu sânge	– normocromie – 20-25% microsferocite = patognomonice
Indici eritrocitari	VEM – normal (nu reflectă aspectul pe frotiu, unde sunt multe reticulocite cu volum crescut)
	CHEM – crescut până la 40 g/dl
	HEM normal
Reticulocite	8-25%
Măduva osoasă	hiperplazie eritocitară
Bilirubina indirectă	3-4 mg/dl

Teste specifice

Testul pentru fragilitatea osmotică

– eritrocitele puse în diluții succesive de soluție NaCl lizează precoce, la concentrație 0,6-0,8% și liza e completă la 0,4%;

– normal, liza începe la 0,5% și se termină la 0,3%.

Testul de autohemoliză

– se incubează sângele la 37°, fără glucoză, timp de 48 de ore;

– lizează 10-20% din hematii, față de 4% cât este normal;

– cauza lizei precoce este raportul scăzut suprafață/volum eritocitar.

Teste cu radioizotopi

• eritrocitele marcate cu crom radioactiv:

– au durată de viață scăzută (20-30 de zile);

– au sechestrare splenică crescută.

Eliptocitoza ereditară

(ovalocitoza)

Cauza: anomalie înnăscută a membranei eritocitare.

Simptome și semne:

- variate;
- hemoliză compensată – la heterozigoți;
- hemoliză severă (rară) – la homozigoți.

Examene de laborator:

- anemia poate lipsi;
- pe frotiu: ovalocite 10-100%;
- reticulocitele și bilirubina indirectă – ușor crescute.

Enzimopatiile

Sunt un grup de anemii hemolitice ereditare, nesferocitare.

Cauza o constituie deficiența unor enzime care intervin în metabolismul glucozei, singura sursă de energie a eritrocitului.

Cel mai frecvent afectate sunt:

- glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G-6-DP);
- piruvat kinaza (PK).

Răspândirea geografică coincide cu cea a malariei – Africa, bazinul mediteranean, Orientul.

Deficitul de G-6-DP ar conferi rezistență la infestarea eritrocitului cu *Plasmodium falciparum*, ca și siclemia (Hemoglobinosa S) și talasemia.

Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază

Acesta duce la scăderea nivelurilor de NADPH și GSH, compuși ce împiedică oxidarea hemoglobinei. În prezența unor agenți oxidanți (medicamente,

infecții) Hb precipită și formează corpi Heinz.

Transmiterea bolii este legată de sex:

- gena ce dictează sinteza G-6-DP este pe cromozomul X;
- femeile heterozigote pentru G-6-DP au dublă populație eritocitară;
- bărbații care au moștenit de la mamă cromozom X purtător de tară au deficit sever.

Simptome și semne:

Hemoliza apare când activitatea enzimei se află sub 20% din normal.

– la 1-3 zile după:

- medicament – clorochină, fenacetină, cloramfenicol, acid nalidixic, nitrofurantoin, furazolidon;

- infecții – virusuri gripale, virusul hepatitei B;

– este acută:

- semne de anemie acută;
- icter;
- dureri – abdominale;
 - lombare;
 - în membre.
- diaree;
- urină roșie-brună.

– se autolimitează după 7-10 zile.

Caz particular – *favismul* apare după ingestia de fasole Vicia fava.

– hemoliză severă;

– la copii:

- hemoglobinurie masivă;
- insuficiență renală;
- șoc – moarte.

Examene de laborator:

- anemie normocromă;
- corpi Heinz intraeritocitari;

– reticulocitoză după 4-5 zile;
 – uneori pancitopenie (postinfecțios);

– test de autohemoliză negativ;
 – test Coombs negativ.

Teste specifice – sofisticate.

– măsurarea activității enzimelor prin oxidarea sau reducerea unor nucle-

otide cu ajutorul unui spectrofotometru cu ultraviolete sau prin fluorescență.

Anemiile hemolitice ereditare prin deficit cantitativ sau calitativ al globinei

Tipuri de Hb ce apar în cursul dezvoltării organismului:

Hb	Lanțuri	Locul sintezei	Vârsta	%
Gowers I Gowers II Portland	$\xi_2 \ \epsilon_2$ $\xi_2 \ \gamma_2$ $\alpha_2 \ \epsilon_2$	sacul vitelin	embrion < 6 săptămâni 4-13 săptămâni 4-13 săptămâni	42% 24%
Hb F	$\alpha_2 \ \gamma_2$	ficat	făt > 3 luni nou-născut la termen la 6 luni adult	90-95% 50-70% < 2-3% < 1%
Hb A	$\alpha_2 \ \beta_2$	măduva osoasă	făt 9-13luni adult	4-13% 97-98%
Hb A ₂	$\alpha_2 \ \delta_2$	măduva osoasă	adult	2-3%

Talasemiile

Sunt afecțiuni ereditare, caracterizate prin scăderea producției de Hb normală, din cauza unui deficit parțial sau total de sinteză a unuia dintre lanțurile polipeptidice ale globinei.

Clasificare – după lanțul de globină ce prezintă defect cantitativ de sinteză: $\alpha, \beta, \varphi\beta, \delta, \gamma\varphi\beta$.

Transmitere ereditară – autosomală.

Caracteristici:

- anemie hipocromă, microcitară;
- hipersideremie;
- eritropoieză inefficientă;
- icter;
- splenomegalie.

Beta talasemia

(talasemia major și minor, anemie și tara Cooley, anemia mediteraneană)

Ocupă primul loc în rândul hemoglobinopatiilor, ca incidență și gravitate.

Este răspândită pe tot globul, predominant în bazinul mediteranean și Asia de sud-est.

Ar fi o formă de selecție pentru protecția eritrocitului contra agentului malariei.

Mecanism:

- este boală genetică;
- mutații la gena structurală β , ce controlează sinteza lanțurilor β ;
- blocarea sintezei:

- parțială – β^+ talasemia: două subtipuri principale de boală;
 - severă mediteraneană;
 - ușoară africană;
- totală – β^0 talasemia.

Formele heterozigote de β talasemie:
 – valori crescute ale Hb A₂: 3,5-7%;
 Hb F: 2-5%.
 – forme clinice diverse.

Tipul	Caracteristici
Silent talassaemia	– rară – asimptomatică – Hb, Ht valori normale
Talasemia minimă	– asimptomatică – clinic – hematologic – Hb, Ht aproape normale
Talasemia minoră	– anemie – hipocromă – hipersideremică – ușoară/medie
Severă	– cu necesar de transfuzii în perioadele de decompensare

Formele homozigote

Anemia Cooley	– severă – dependentă de transfuzii
	– moderată – bolnavii ajung la vârstă adultă

Talassaemia intermedia

- formele heterozigote severe;
- formele homozigote moderate.

Anemia Cooley (talasemia majoră)

Simptome și semne:

- debut în primul an de viață;
- paloare;
- icter;
- febră;
- dezvoltarea staturo-ponderală deficitară;

- hepatosplenomegalie;
- modificări osoase din cauza hiperplaziei măduvei:

- craniu „în perie“ sau „turn“;
- facies mongoloid;
- deformări ale scheletului;
- fracturi spontane.

- rar – ulcere cronice maleolare;
- adenopatii moderate;
- tendință la sângerare și infecții;
- la aproximativ 10 ani apar semnele supraîncărcării cu fier a organismului: ciroză hepatică, diabet zaharat și insuficiență cardiacă.

Examene de laborator

Hb	5 – 7 g/dl
Frotiu sânge	– anizopoikilocitoză accentuată – hematii „în țintă“ – schizocite – „umbre eritrocitare“ – eritoblaști 5-20/100 leucocite
Indici eritrocitari	CHEM ↓, HEM ↓, VEM ↑ – când apare deficit de acid folic
Reticulocite	↑
Leucocite	↑ 10 000 – 20 000/mm ³ deviere la stânga a formulei leucocitare
Măduva osoasă	hiperplazie eritroblastică cu raport G/E = 1/4-1/8
Sideremie	↑
Capacitatea totală de legare a transferinei	↓ (300 (μg/dl))
Coeficientului de saturare a transferinei	↑↑60-100%
Bilirubina indirectă	↑1-3 mg/dl
Electroforeza Hb	HbF 20-90%, HbA ₂ normală restul HbA ₁

Alfa talasemia

Mecanismul este reprezentat de blocarea parțială/totală a sintezei lanțurilor α, afectarea formării tuturor celor 3 hemoglobine fiziologice: A₁, A₂, F.

Forma heterozigotă determină anemie ușoară.

Forma homozigotă generează sindrom de *hydrops foetalis*, incompatibil cu viața.

În viața fetală excesul de lanțuri γ formează Hb Bart (γ₄).

În perioada adultă excesul de lanțuri β formează Hb H (β₄).

Ambele sunt:

- nefuncționale;
- instabile.

Siclemia sau hemoglobinoza S

(drepanocitoza, anemia falciformă, anemia cu hematii în seceră)

Această afecțiune are la bază producerea de hemoglobină patologică HbS care apare din cauza unei singure leziuni moleculare prin înlocuirea acidului glutamic din poziția a 6-a a lanțurilor β cu valină. În condiții de hipoxie, acidoză, temperaturi joase, febră, infecții, deshidratare, HbS deoxigenată are tendința la agregare și formare de fibre helicoidale.

La nivelul eritrocitului are loc procesul de ciclizare, distorsiunea celulei ce ia formă de seceră și devine rigidă.

Simptome și semne:

- majoritatea pacienților au stare clinică satisfăcătoare;

- periodic prezintă crize:
 - cu debut brusc, uneori fatale și accidente vasoocluzive cu:
 - dureri de oase, torace, abdomen sau în alte teritorii;
 - infarcte splenice – cu timpul determină „autosplenectomie“;
 - infarcte cerebrale pe vase mici, artera carotidă internă, artera cerebrală anterioară, artera cerebrală mijlocie.
 - în infecții cu parovirusuri apar crize aplastice și necroză medulară, crize de sechestrare splenică – la tineri și copii, cu anemie severă și hemoliză cu icter și paloare.

- hiperplazia măduvei duce la modificări osoase:
 - craniu „în perie“;
 - deformarea coloanei vertebrale.
 - necroza medulară generează:
 - depresiuni ale corpurilor vertebrale;
 - dactilită – după expunere la frig, la copii, cu tumefacția feței dorsale, a mâinilor și picioarelor;
 - grefarea de infecții stafilococ și/ sau *salmonella*;
 - embolie pulmonară.
 - ulcere ale gambelor – dureroase, apoi indolore cronice, care pot fi și supra-infectate;
 - receptivitate la infecția cu pneumococ, stafilococ și *salmonella*.

Examene de laborator

Hb	5-10 g/dl
Frotiu de sânge	- normocromie, normocitoză - hematii în seceră
Reticulocite	↑
Electroforeza de Hb	heterozigoți: Hb S 50%
	homozigoți: HbS 80-95% 0-20% HbA ₂ 2-3% Hb A ₁ – lipsește

Teste specifice

Teste de ciclizare

Frotiul de sânge se amestecă cu o substanță oxidantă (metabisulfid) și se observă la microscop.

Teste de precipitare mecanică

- HbS formează pricipitate când hematiile sunt puse în soluție diluată și agitate.

Anemiile hemolitice dobândite

Mecanism:

Imunologic	Neimunologic
- AH autoimună - AH indusă de medicamente - Hemoglobinuria paroxistică à frigore	- valve cardiace mecanice - AH microangiopatică - arsuri - toxine - hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Anemia hemolitică autoimună

– autoanticorpi ce reacționează cu eritrocitele proprii;

– test Coombs direct pozitiv.

Caracteristici:

– scăderea duratei de viață a eritrocitelor;

Tip AC	Primitive	Secundare
Ac la cald – reacționează la 37°C	– idiopatice	– leucemie limfatică cronică – limfoame – mielom multiplu – lupus eritematos sistemic – poliartrită reumatoidă – rectocolita ulcerohemoragică – medicamente – α metil dopa – L Dopa – peniciline – cefalosporine – neoplasme – ovar
Ac la rece – reacționează sub 37°C, chiar sub 30°C	– idiopatice	– infecții – mycoplasma – HIV – mononucleoză infecțioasă – gripa – neoplasme – pulmonar – ovarian – leucemie limfatică cronică – limfoame

Simptome și semne:

Ac la cald	Ac la rece
– prevalența la femei – anemie severă, uneori fatală – febră – splenomegalie – hepatomegalie – tahicardie – angină – insuficiență cardiacă	– acrocianoză – ocluzii venoase la mâini, picioare, nas, urechi – ulcere, necroze cutanate – splenomegalie

Mecanismul formării autoanticorpilor:

– reactivitate încrucișată;

– stimulare policlonară a limfocitelor β ;

– proliferări maligne ale limfocitelor β .

Testul Coombs direct

	Ser anti	Ser antiC'	
1	+	-	- AHAI - medicamente – α metil dopa - penicilină
2	+	+	- LED - AHAI
3	-	+	- AHAI - medicamente - boala aglutininelor la rece - hemoglobinurie paroxistică la rece

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Definiție

Reprezintă anemia hemolitică datorată unei susceptibilități crescute a hematiei pentru complementul seric.

Cauze:

- defect dobândit la nivelul membranei;

- prezintă o serie de deficite proteice, printre care și unele cu rol în modularea funcției complementului.

Este o boală clonală:

- defectul apare inițial la o singură celulă;

- afectează și celelalte serii hematopoietice: granulocitară, trombocitară, posibil și limfocitară.

Simptome și semne:

- urini roșu-maronii;

• datorate hemoglobinuriei nocturne;

• apar dimineța;

• ziua, în timpul somnului;

• declanșate de infecții și substanțe de contrast injectabile;

- astenie;

- dispnee;

- paloare;

- splenomegalie;

- sângerări (trombocitopenie severă);

- tromboze:

• arteriale;

• venoase;

• vene suprahepatice (sd. Budd-Chiari);

• microtromboze pulmonare;

• tromboze cerebrale.

- cauza – eliberarea din hematiile distruse de ADP care activează și agregă trombocitele;

- renal:

• hematurie;

• proteinurie;

• infarcte renale;

• necroză papilară;

• insuficiența renală – acută și cronică.