

Funcțiile principale ale celulelor sangvine

Tipul de celulă	Funcțiile principale
Eritrocite	Transportul de O ₂ de la plămâni la țesuturi ; transportul de CO ₂ de la țesuturi la plămâni
Granulocte Neutrofile Eozinofile	Chemotaxie, fagocitoză, distrugerea bacteriilor fagocitate
Bazofili	Funcții identice cu ale neutrofililor ; celule efectoare în distrugerea mediată prin anticorpi a metazoarelor, reglează reacțiile de hipersensibilitate imediată (inactivază histamina și substanța cu acțiune lentă a anafilaxiei — SRS-A eliberate de bazofile și cu acțiune lentă a anafilaxiei — SRS-A eliberate de mastocite)
Monocitele	Intervine în reacția de hipersensibilitate imediată (bazofile purtătoare de receptori IgE reacționează cu antigenul specific și eliberează histamina și substanța cu acțiune lentă a anafilaxiei (SRS-A) ; modulează răspunsurile inflamatorii prin eliberarea de heparină și proteaze
Trombocitele	Chemotaxie, fagocitoză, distrugerea unor microorganisme, devin active când se transformă în macrofage
Limfocitele	Aderă la zona subendotelială, participând în procesul de hemostază Implicate în răspunsurile imune

Limfocitele

Valorile procentuale ale tipurilor de limfocite din sângele periferic sunt următoarele :

- 65—80% celule T
- 10—30% celule B
- 2—10% celule nule (non T, non B).

Atât limfocitele B cât și limfocitele T exprimă pe suprafața lor molecule specifice : fiecare celulă devine astfel capabilă să recunoască un determinant antigenic specific. Aceste molecule de suprafață sunt reprezentate de imunoglobuline (pentru limfocitul B) și, respectiv, de receptorul celulei T (TCR). Contactul cu antigen specific, în prezența unor celule intermediare (macrofage) declanșează proliferarea limfocitelor și transformarea lor în celule efectoare sau celule cu memorie.

Grupul limfocitelor T efectoare include :

— celule helper (CD 4+) care induc activarea limfocitelor B și maturationa altor tipuri de limfocite T ;

— celule supresoare — citotoxice (CD 8+) care deprimă activitatea limfocitelor B și exercită un efect citotoxic, asupra celulelor străine și a celor infectate cu virus.

Raportul T helper/T supresor este de 2 : 1.

Celulele nule sunt reprezentate de celulele „killer“ (K) și „natural killer“ (NK). Celulele NK distrug celulele tumorale și pe cele infectate cu virus. Celulele K determină liza celulelor țintă învelite în anticorpi și adesea sunt denumite celulele citotoxice dependente de anticorpi (ADCC).

Acste valori sunt obșnuit determinate pe grupe de persoane sănătoase, la care s-a exclus posibilitatea unei deficiențe în nutriție; de asemenea, aceste determinări au fost făcute la grupe reprezentative de persoane, la care nu s-au administrat în ultimul an medicamente stimulative pentru eritropoieză (exemplu: medicamentele cu fier și acid folic sau polivitaminele).

Hemoglobina g/dl	
Sânge cordon ombilical	13,5-20,5
Prima zi de viață	15,0-23,5
Copii 6 luni - 6 ani	11,0-14,5
Copii 6 ani - 14 ani	12,0-15,5
Adulți bărbați	13,0-17,0
Adulți femei	12,0-15,5
Femei gravide	11,0-14,0

Valorile normale ale hemoglobinei

Tabela 2.1

tabela 2.1.
 Valorile normale pentru concentrația hemoglobinei (Hb) sunt redată în
 Valorile normale acceptate, pentru un individ de o anumită vârstă sau sex.
 Anemia este definită prin scăderea concentrației hemoglobinei (Hb) sub

DEFINIȚIE

Anemia

ANEMIA ȘI POLICITEMIA : CONSIDERAȚII GENERALE

Capitolul 2

Cu B₁₂). Au fost excluse persoanele din zonele geografice unde există o identificată crescută a genelor pentru talasemie. La naștere, valoarea medie a hemoglobinei este de 17,0 g/dl și crește la 19,5 g/dl după 24 ore. Nivelele Hb la copiii între 6 luni și 6 ani tind să fie mai mici decât la adulți. La bărbații adulți valorile Hb sunt mai mari decât la femeile normale, care nu sunt însărcinate. Explicația pare a fi datorată nivelilor mai mari de androgeni la bărbați. După 70 ani, nivelele de hemoglobină la bărbați scad moderat sub valorile normale ale adultului.

La altitudinii mari, de peste 2 500 m, toți indivizii sănătoși au Hb crescută. Nivelele de hemoglobină scad în timpul sarcinii normale, atingând valorile cele mai mici în a 32-a săptămână. În medie, Hb se reduce cu 1,5—2 g/zi. Deși masa de eritrocite crește cu 300 ml, valorile hemoglobinei în sarcină sunt mai mici decât cele normale, datorită expansiunii volumului plasmatic cu aproximativ 1 litru, cu hemodiluție consecutivă. Variațiile fiziologice ale hemoglobinei constituie un reper incontestabil în evaluarea hematologică a unui pacient. Totuși, există un procent de 5% de persoane sănătoase la care hemoglobina nu se încadrează în limitele menționate mai sus. Aceste variații în plus sau în minus ale hemoglobinei pot fi prezente la oamenii sănătoși, în absența unei boli hematologice. Pe de altă parte, Hb unui individ se poate menține aparent în limite normale, deși în realitate este redusă cantitativ datorită unei afecțiuni. Mai precis o concentrație normală a Hb nu exclude în mod obligatoriu o afec-tare a eritropoiezei. Există două situații patologice în care Hb este în limite normale : scurtarea duratei de viață a hematiilor într-o anemie hemolitică, paralel cu o eritropoieză accelerată de 6—8 ori, care compensează scăderea Hb ; — hemocconcentrație prin deshidratare, care maschează valorile scă-zute ale Hb. La indivizii sănătoși există o strânsă corelație între hemoglobina, nu-mărul de hematii și hematocrit. Numărul normal de hematii variază între 4,5—5,8 × 10¹²/l la bărbați și 4,1—5,2 × 10¹²/l la femei. Valoarea hematocritului variază la bărbați între 40—51% și la femei între 36—46%.

RĂSPUNSURILE ADAPTATIVE LA ANEMIE

Cresțerea concentrației de 2,3 difosfoglicerat în hematii este un mecanism compensator important în anemie. Aceasta cauzează o reducere a afinității Hb pentru oxigen (o deplasare a curbei se disocieră a hemoglobinei spre dreapta) și, în consecință, o creștere a eliminării oxigenului la nivelul țesuturilor. Când Hb scade sub 7—8 g/dl, modificările adaptative se pot observa în special la nivelul cardiovascular : creșterea debitului cardiac de repaus, atât prin creșterea volumului-bătăie cât și prin accelerarea frecvenței inimii.

Clasificarea anemiilor constituie o problemă dificilă datorită complexității factorilor clinici, morfologici, etiopatogenici și de cinetică celulară. Astăzi acceptăm existența următoarelor modalități de clasificare:

1. clasificarea clinică;

2. clasificarea morfologică;

3. clasificarea eritrokinetică;

4. clasificarea etiopatogenică.

Anamneza și examenul fizic, cu urmărirea celor mai importanți parametri (puls, TA, număr de respirații), completate cu testele de laborator, reprezintă în fapt o parcurgere „spontană” a clasificărilor anemiei (vezi figura 2.1).

În final, se poate ajunge la descoperirea cauzei generatoare de anemie, care va permite un tratament specific. Dacă urmărirea acest plan de investigații, accesibil pentru orice medic, se poate aprecia că în 70% din cazuri, se obține un diagnostic etiopatogenic corect.

1. Clasificarea clinică

Anamneza repetată și minuțioasă, alături de un examen fizic complet și corect efectuat constituie punctul de plecare al clasificării clinice. Aceste date, permit încadrarea anemiei bolnavului într-o formă ușoară, medie sau severă dar confirmarea gradului de anemie se face numai în funcție de valorile hemoglobinei și hematocritului.

Anemie — ușoară: Hb = 11—8 g/dl, Ht = 39—30%

— medie: Hb = 8—6 g/dl, Ht = 30—22%

— severă: Hb = 6—2 g/dl, Ht = 22—10%

Există cazuri excepționale când valoarea Hb este practic 0 la determinarea obișnuită (hemoliză brutală intravasculară), iar pacientul poate supraviețui 7 ore datorită oxigenului dizolvat în plasmă.

2. Clasificarea morfologică

O metodă utilă pentru clasificarea anemiilor se bazează pe examinarea frotiului de sânge periferic. Pe frotiu se descriu aspectele morfologice ale hematiei legate de dimensiunea acesteia și de încărcarea cu hemoglobină. Astfel, eritrocitele pot fi normocite, microcite sau macrocite; normocrome sau hipocrome.

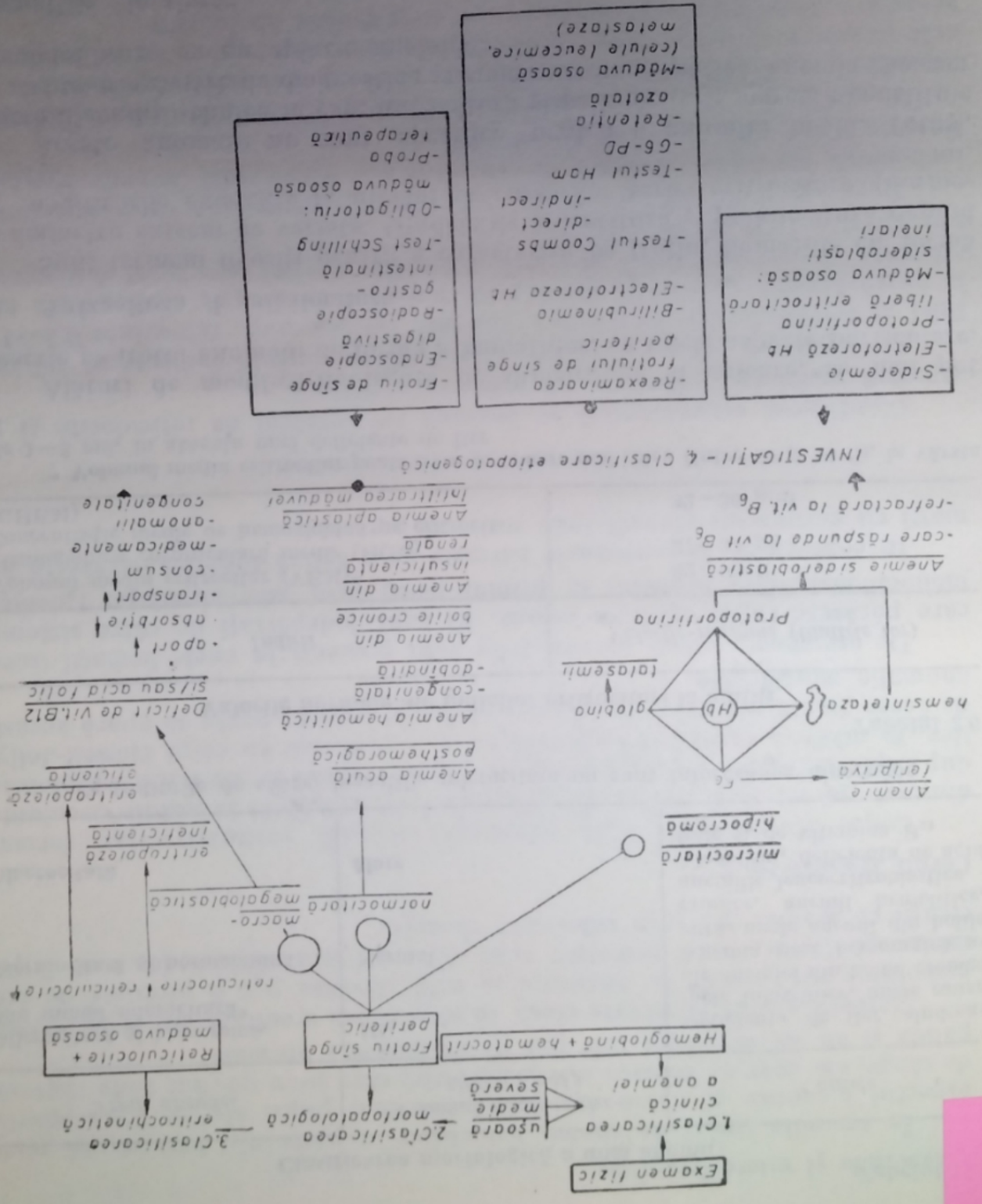
Hematiile normocitare sunt hematii cu diametru normal; hematiile microcitare au un diametru mai mic de 7 μ , iar cele macrocitare au o dimensiune mai mare de 7 μ .

Normocromia desemnează o colorație normală a hematiilor, cu o zonă centrală palidă, ocupând o treime din diametrul celulei. Hipocromia definiște o paloare a hematiilor cu o zonă centrală marcată („hematii goale”). Astăzi, pentru clasificarea morfologică a anemiilor se completează examinarea frotiului de sânge periferic cu determinarea volumului eritocitar mediu (VEM).

Cele trei tipuri morfologice de anemii și cauzele care le pot genera sunt expuse în tabelul 2.5.

Totuși, în practică, indicii eritrocitari se folosesc numai în situațiile în care frotiul de sânge periferic nu este sugestiv, datorită unui polimorfism al populației de eritrocite. Valorile acestora sunt menționate în tabelul 2.6.

Fig. 2.1 — Schema de investigare a anemiilor.



Compuși esențiali care conțin fier sunt larg răspândiți în plasmă și în toate celulele. Deoarece forma ionizată este toxică, fierul este întotdeauna înglobat în gruparea hem a unor hemoproteine (hemoglobina, mioglobina, citocromi) sau legat de o proteină (transferrina, ferritina și hemosiderina).

DISTRIBUȚIA FIERULUI ÎN ORGANISM

Tulburări în metabolismul fierului. Anemii prin deficiența de fier

-
1. Tulburări în metabolismul fierului
Anemia prin deficiența de fier
Anemia din bolile cronice
 2. Tulburări în sinteza porfirinelor și a hemului
Anemii sideroplastice
 3. Tulburări în sinteza globinei
Talasemii
Hemoglobinopatii caracterizate prin hemoglobine instabile
-

Clasificarea anemiilor hipocrome

Tabelul 3.1

Anemiile asociate cu o concentrație eritrocitară medie în hemoglobina (CHEM) scăzută sunt denumite hipocrome. Când volumul eritocitar mediu este de asemenea redus, anemia este considerată hipocromă microcitară. Anemiile hipocrome, a căror principală caracteristică este reprezentată de o sinteză deficitară a hemoglobinei, pot fi clasificate în trei categorii în funcție de tipul componentei afectate (vezi tabelul 3.1).

Definiție și clasificare

ANEMIILE HIPOCROME

Capitolul 3

Fierul circula continuu în plasmă legat de o proteină denumită transe-
rina sau siderofilină. Marea majoritate a fierului circulant provine din dis-
trucția zilnică a aproximativ 20 ml de hematii, care eliberează astfel 20 mg
de fier. Restul fierului plasmatic derivă din formele de depozit și din cantitatea
absorbită intestinal (vezi figura 3.1). Fierul din plasmă este rapid îndepărtat,
fiind preluat în special de țesutul eritropoietic din măduva osoasă, dar
și de alte celule cu turn-over crescut. De asemenea, o parte din fier va fi
dirijată spre locurile de depozit. Timpul de înjumătățire a fierului plasmatic
este de aproximativ 100 de minute.

DINAMICA FIERULUI ÎN ORGANISM (ferokinetica)

Cea mai mare parte a fierului din organism este conținută în hemoglobina
din hematii. Cantități mai mici de fier se găsesc în mioglobina din fibrele
musculare, și în enzimele respiratorii ale tuturor celulelor. Doar un pro-
cent infim se găsește în plasmă, legat de transferrina. Restul fierului este
stocat în macrofagele din splină, măduva osoasă și ficat (în ficat fierul se
depone atât în celulele Kupffer cât și în hepatocite). Depozitele de fier pot
varia între 0—1 g sau mai mult. Există două forme de stocare a fierului:
ferrina și hemosiderina. Ferrina este formată dintr-un înveliș proteic și
un miez care poate conține până la 4500 atomi de fier. Hemosiderina este
compusă din agregate moleculare de ferrina, care și-au pierdut parțial inve-
lișul proteic. Ferrina este solubilă în apă și nu poate fi vizualizată pe sec-
țiunile histologice obișnuite, fiind îndepărtată în cursul preparării. Pe de altă
parte, hemosiderina insolubilă este evidențiată sub forma unor granule brun-
gălbui pe preparatele necolorate și sub forma unor granule albastre în in-
teriorul macrofagelor, când se folosesc coloranții de tip Perl's, cu albastru de
Prusia. Când depozitele totale se modifică, cele două forme cresc sau se
reduc împreună.

Compusul		Bărbat (70 kg)	Femeie (50 kg)	Bărbat	Femeie
Conținutul în fier % din fierul total (mg)					
Hemoglobina	2 670	1 500	69,6	73,1	73,1
Mioglobina	350	220	9,1	10,7	10,7
Enzime (catalaza, citocrom C)	8	7	0,2	0,3	0,3
Transferrina	6	5	0,2	0,2	0,2
Ferrina-hemosiderina	800	320	20,9	15,7	15,7
Total	3 834	2 052	100,0	100,0	100,0

Distribuția fierului în organismul unui adult

Tabela 3.2

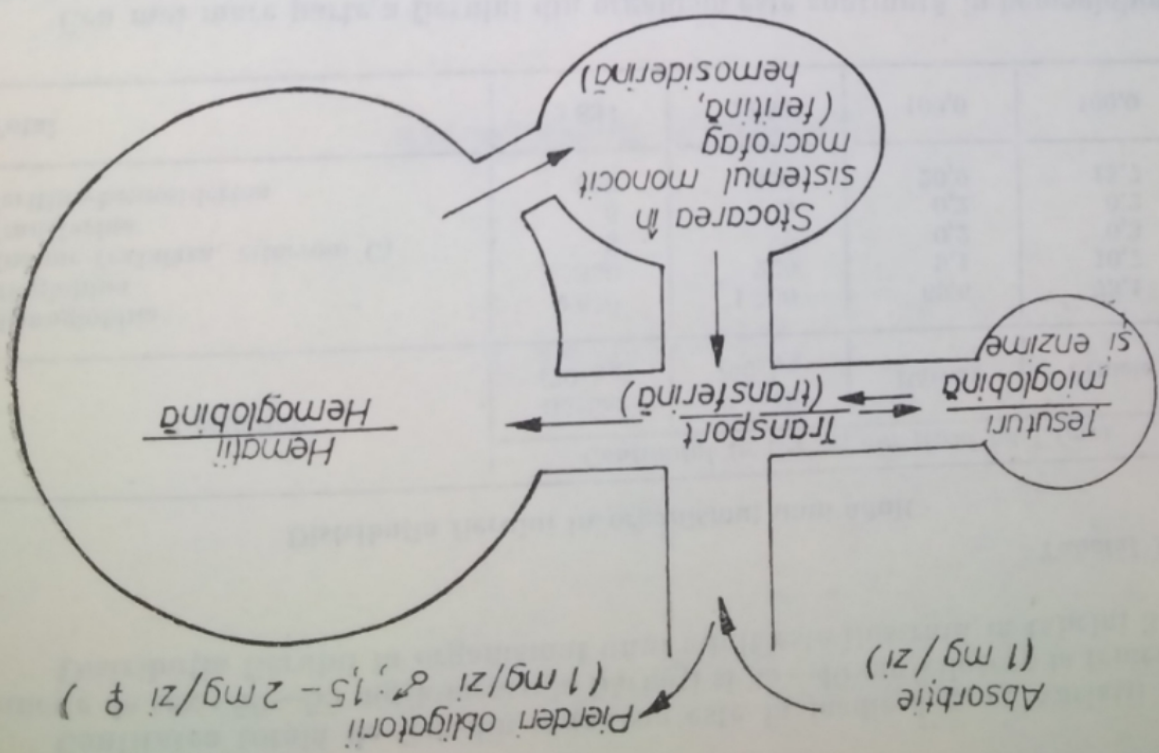
Cantitatea totală de fier din organism este în medie 4 g, cu variații în
funcție de sex: 50—55 mg/kgcorp la bărbați și 35—40 mg/kgcorp la femei.
Distribuția fierului în organismul unui adult este ilustrată în tabelul 3.2.

Fierul este absorbit în jumătatea superioară a intestinului subțire. În alimente, fierul se găsește în special sub forma organică (conținut în gruparea hem din hemoglobina, mioglobina și din alte hemoproteine din alimentele de origine animală), dar posibil și sub forma anorganică de săruri. Fierul sub formă de hem se absoarbe cel mai bine, fiind preluat de celula epitelială intestinală, la nivelul căreia este desfiat de inelul de porfirină. Disponibilitatea pentru absorbție a fierului anorganic este mult mai mică și depinde de starea de oxidare și de solubilitate a fierului, precum și de substanțele chelatoare din alimente. Înainte de a fi absorbit fierul feric (Fe 3+) este redus în fier feros (Fe 2+). Acidul ascorbic stimulează absorbția deoarece, pe de o parte este un agent reductor, iar pe de altă parte formează un complex molecular cu fierul, care este rapid absorbit. Citrații cresc solubilitatea fierului anorganic, facilitând absorbția. Fitații și alte substanțe conținute în cereale formează complexe insolubile cu fierul, împiedicându-i absorbția.

O dietă zilnică, obișnuită, conține în medie 10—20 mg de fier. Doar 5—10% din fierul alimentar (cca 1 mg) este absorbit intestinal și utilizat de organism pentru a contrabalansa pierderile zilnice. Cantitatea de fier absorbită poate însă să crească la valori de 5 ori mai mari decât cele normale, în situațiile în care depozitele de fier sunt epuizate sau eritropoieza este accelerată. În caz de hemosideroză sau de hipoplazie a seriei roșii absorbția intestinală este diminuată. Astfel, balanța fierului este menținută prin procesul de absorbție intestinală („bariera intestinală”), care are la bază un mecanism încă neelucidat.

ABSORBȚIA FIERULUI

Fig. 3.1 — Dinamica fierului în organism.



* PLE = protoporfirina liberă eritrocitară

Stadiul	Depozitele de fier	Fierul plasmatic	Anemia	Hipocromia Microcita	Observații
Normal	Normale	Normal	Absentă	Absente	—
Deficiența pre-latentă	Reduse	Normal	Absentă	Absente	Crește absorbția fierului
Deficiența latentă	Absente	Redus	Absentă	Absente	Crește PLE*
Anemie feriprivă în stadiu inițial	Absente	Redus	Ușoară-medie	Prezente în unele eritrocite; indici normali	Modificări epiteliale
Anemie feriprivă în stadiu avansat	Absente	Redus	Severă	Prezente	100% VEM scăzut CHEM scăzută

Stadiile deficienței de fier

Tabelul 3.3

În stadiile inițiale ale deficienței de fier nu există semne de anemie, iar concentrația plasmatică a fierului este menținută în limite normale, prin spolierea progresivă a depozitelor. Sideremia începe să scadă în momentul dispariției complete a depozitelor de fier, stadiu denumit sideropenie fără anemie, deoarece valoarea hemoglobinei nu este încă modificată. Dacă deficiența se accentuează, fierul nu va mai fi într-o cantitate suficientă pentru a menține masa de eritrocite, cu apariția consecutivă a anemiei feriprive (vezi tabelul 3.3).

STADIILE DEFICIENȚEI DE FIER

Nu există un mecanism specific de excreție a fierului. Totuși, există zilnic o pierdere inevitabilă de fier ca rezultat al exfolierii continue a celulelor epiteliale de la nivelul tractului gastrointestinal și urinar precum și al pielii, celule ale căror enzime conțin fier. La adult, această pierdere este estimată la 0,6—1 mg/zi. La femei, există o pierdere în plus de fier în perioada menstruală, în cursul nașterii și al lactației.

PIERDERILE DE FIER

A fost stabilit că incidența atrofiei gastrice și a aclorhidriei este mai mare la pacienții cu anemie feriprivă decât la indivizii sănătoși, dar asocierea modificărilor gastrice cu deficiența de fier este încă controversată. Probabil că atrofia gastrică constituie un eveniment primar, iar aclorhidria consecutivă este un factor etiologic în apariția carenței de fier. În cele mai multe cazuri, se menține atrofia gastrică după un tratament cu fier. Pacienții tratați cu cimetidină (inhibitor al secreției gastrice) sau cei gastrectomizați prezintă o absorbție deficitară a fierului.

A fost stabilit că incidența atrofiei gastrice și a aclorhidriei este mai mare la pacienții cu anemie feriprivă decât la indivizii sănătoși, dar asocierea modificărilor gastrice cu deficiența de fier este încă controversată. Probabil că atrofia gastrică constituie un eveniment primar, iar aclorhidria consecutivă este un factor etiologic în apariția carenței de fier. În cele mai multe cazuri, se menține atrofia gastrică după un tratament cu fier. Pacienții tratați cu cimetidină (inhibitor al secreției gastrice) sau cei gastrectomizați prezintă o absorbție deficitară a fierului.

PIERDERILE DE FIER

Nu există un mecanism specific de excreție a fierului. Totuși, există zilnic o pierdere inevitabilă de fier ca rezultat al exfolierii continue a celulelor epiteliale de la nivelul tractului gastrointestinal și urinar precum și al pielii, celule ale căror enzime conțin fier. La adult, această pierdere este estimată la 0,6—1 mg/zi. La femei, există o pierdere în plus de fier în perioada menstruală, în cursul nașterii și al lactației.

STADIILE DEFICIENȚEI DE FIER

În stadiile inițiale ale deficienței de fier nu există semne de anemie, iar concentrația plasmatică a fierului este menținută în limite normale, prin spolierea progresivă a depozitelor. Sideremia începe să scadă în momentul dispariției complete a depozitelor de fier, stadiu denumit sideropenie fără anemie, deoarece valoarea hemoglobinei nu este încă modificată. Dacă deficiența se accentuează, fierul nu va mai fi într-o cantitate suficientă pentru a menține masa de eritrocite, cu apariția consecutivă a anemiei feriprive (vezi tabelul 3.3).

Tabelul 3.3

Stadiile deficienței de fier

<i>Stadiul</i>	<i>Depozitele de fier</i>	<i>Fierul plasmatic</i>	<i>Anemia</i>	<i>Hipocromia Microcitoza</i>	<i>Observații</i>
Normal	Normale	Normal	Absentă	Absente	—
Deficiența pre-latentă	Reduse	Normal	Absentă	Absente	Crește absorbția fierului
Deficiența latentă	Absente	Redus	Absentă	Absente	Crește PLE*
Anemie feriprivă în stadiu inițial	Absente	Redus	Ușoară-medie	Prezente în unele eritrocite; indici normali	
Anemie feriprivă în stadiu avansat	Absente	Redus	Severă	Prezente 100% VEM scăzut CHEM scăzută	Modificări epiteliale

* PLE = protoporfirina liberă eritocitară

INCIDENȚA DEFICITULUI DE FIER

Deficiența de fier constituie cea mai frecventă stare de denutriție din orice regiune a globului.

Incidența anemiei feriprive cunoaște cele mai mari valori la nou-născuți, indiferent de sex și la femeile gravide.

Deficiența de fier este frecventă între 6 luni și 5 ani, cu un vârf de incidență la 12 luni. După vârsta de 3 ani este mai puțin frecventă, dar reprezintă încă o problemă de sănătate.

Carența de fier a fost întotdeauna mai mare la femei, decât la bărbați, în special în perioada fertilă. Studiile pe grupe mari de populație au demonstrat că aproximativ 10% din femei au depozite de fier reduse și tot 10% prezintă anemie feriprivă. La bărbați, incidența deficienței de fier a fost găsită mult mai mică: 4,5% prezintă stare sideropenică și numai 1,5% au anemie feriprivă.

CAUZELE DEFICIENȚEI DE FIER

Deficiența de fier apare ca o manifestare a unei balanțe negative a fierului, determinate printr-unul sau mai mulți factori: dieta inadecvată, malabsorbție, pierderi de sânge, sarcini repetate (vezi tabelul 3.4 și figura 3.2).

Tabelul 3.4

Cauzele deficienței de fier

-
- Depozite de fier reduse la naștere (prematuritate, sarcini repetate)
 - Alimentație inadecvată (alimentația naturală sau artificială a sugarului fără suplimentare cu fier, dieta vegetariană, lipsa mijloacelor materiale de procurare a hranei)
 - Nevoi crescute de fier (sarcina și lactația)
 - Malabsorbție: aclorhidrie, gastrectomie, boala celiacă
 - Hemoragii cronice:
 - a) uterine: menoragii, metroragii
 - b) gastro-intestinale: hernie hiatală, varice esofagiene, ulcerații peptice, carcinom gastric, diverticul Meckel, colita ulceroasă, diverticuloza colonică, carcinom de colon sau de rect, hemoroizi, telangiectazia ereditară, infestare cu paraziți
 - c) hematurie recidivantă
 - Hemoliza intravasculară cronică cu hemoglobinurie și hemosiderinurie.
-

La nou-născuți există doi factori predispozanți pentru deficiența de fier: depozitele reduse ale mamei și alimentația inadecvată. Deoarece jumătate din depozitele de fier ale fătului se formează în ultima lună de sarcină, prematuritatea constituie o cauză importantă a carenței de fier. Laptele matern are o concentrație scăzută de fier, de aceea este necesară introducerea în alimentație, în primul an de viață, a unor preparate speciale cu fier (ideal) sau administrarea de fier sub forma de sirop, ca medicament. Deficiența de fier este o complicație frecventă a gastrectomiei. La acești pacienți, cauza principală a anemiei feriprive este tranzitul intestinal accelerat (sindromul „dumping” al gastrectomizaților), cu scăderea disponibilității pentru absorbție a fierului și mai puțin aclorhidria consecutivă gastrectomiei.

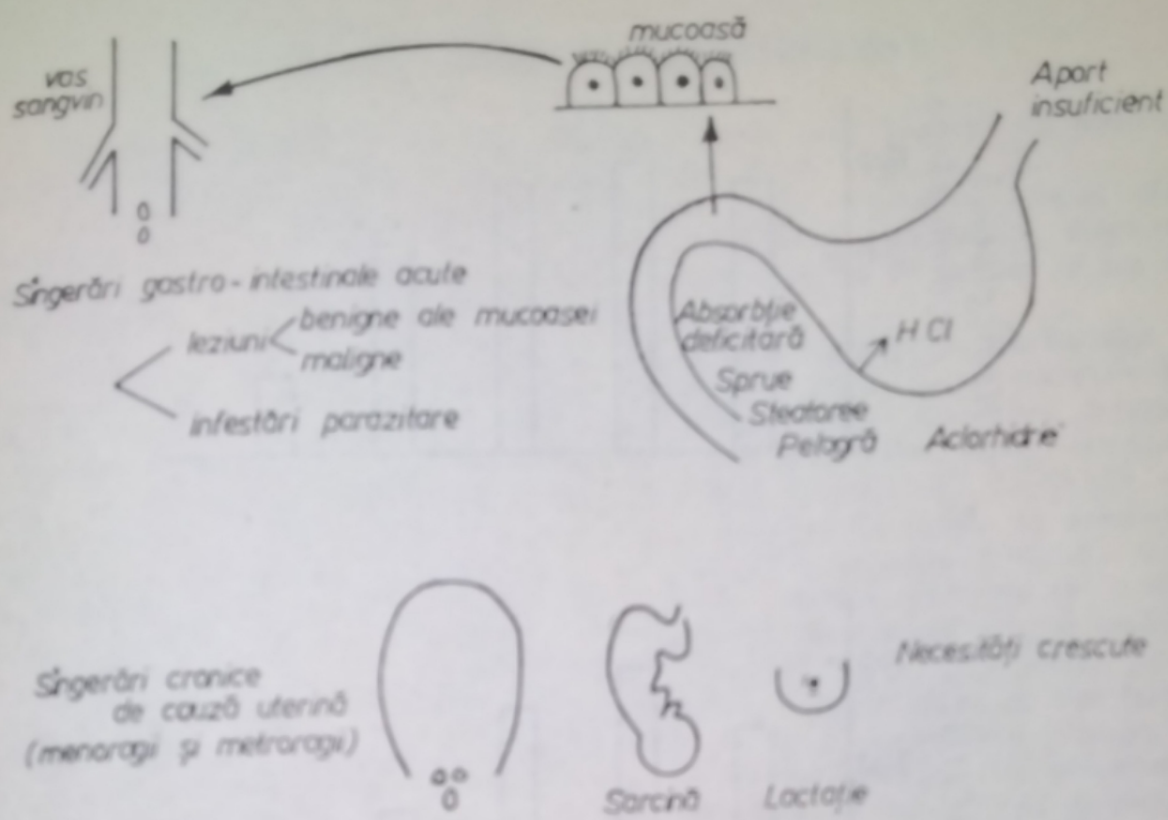


Fig. 3.2 — Cauzele deficienței de fier.

În cazul pierderilor de fier la femei, pe primul loc se situează sîngerările uterine. Măsurarea pierderii de sînge în cursul menstruației arată că la unele femei este suficient de mare pentru a reduce depozitele de fier. A fost studiat un lot de femei, la care s-a constatat o pierdere medie de 34 ml de sînge pentru fiecare menstruație. Urmărind figura 3.3 se poate observa că grupul de femei care pierde mai mult de 60 ml la fiecare menstruație prezintă o reducere a valorii hemoglobinei, a CHEM și a sideremiei, în comparație cu grupul celor care pierd cantități mai mici.

În timpul sarcinii, creșterea volumului plasmatic depășește pe cea a masei eritrocitare, cu hemodiluție consecutivă și scăderea valorii hemoglobinei (10—12 g/dl). Creșterea masei eritrocitare necesită un aport de 200—500 mg de fier, în parte contrabalansat prin scăderea excreției datorită amenoreei. Cantitatea totală de fier necesară mamei în cursul fiecărei sarcini este mare, de ordinul a 500—700 mg. Fătul necesită aproximativ 250 mg, iar restul pierdut prin placentă și prin hemoragie la naștere. De aceea, femeia însărcinată are nevoie zilnic de 2—3 mg de fier. Necesarul este mult mai mare decît poate fi obținut printr-o dietă obișnuită, de aceea se impune administrarea suplimentară de fier.

La bărbați, sîngerarea gastro-intestinală este cu certitudine cea mai frecventă cauză a deficienței de fier. Deși orice leziune hemoragică a tractului gastro-intestinal poate determina o anemie feriprivă, sîngerările cronice ascunde predomină. Spre exemplu, cancerul de cec este clinic asimptomatic, pînă la momentul apariției anemiei feriprive.

Tratamentul siclemiei

Fiind o afecțiune cronică, trebuie să asigurăm o bună nutriție a pacientului, efectuarea corectă a imunizărilor și evitarea infecțiilor. Nu există un tratament specific pentru episoadele vasoocclusive. Este necesară hidratarea bolnavilor și calmarea durerilor cu analgetice obișnuite sau opiacee.

Transfuziile de sânge trebuie administrate de urgență în crizele de aplazie medulară și de sechestrare splenică. De asemenea transfuziile pot preveni accidentele trombotice cerebro-vasculare.

Ca în toate anemiile hemolitice este necesară suplimentarea cu acid folic.

Talasemiile

Un studiu larg și amănunțit asupra talasemiilor a fost realizat de Weatherall și Clegg în 1981.

În funcție de lanțul de globină care prezintă defectul cantitativ de sinteză, talasemiile sunt divizate în două grupuri principale :

— alfa talasemiile și beta talasemiile.

Sinteza fiecărui tip de lanț de globină (alfa, beta, gama, delta, epsilon, zeta) este codificat de gene separate. Subunitățile epsilon și zeta sunt întâlnite doar în hemoglobina embrionară. Un individ normal moștenește două gene beta, patru gene alfa și patru gene gama. Genele care codifică lanțurile gama, delta și beta sunt localizate pe cromozomul 11 (vezi fig. 4), iar genele alfa — pe cromozomul 16.

La adult putem găsi : Hb A₁ — 2 2 — 95,5—97,5 %

Hb A₂ — 2 2 — 1,3—3,5 %

Hb F — 2 2 — 1 %

Harta cromozomială permite înțelegerea defectului genetic din sindroamele talasemice — elementul fundamental — care stă la baza fiziopatologiei acestor hemoglobinopatii (vezi figura 4.4).

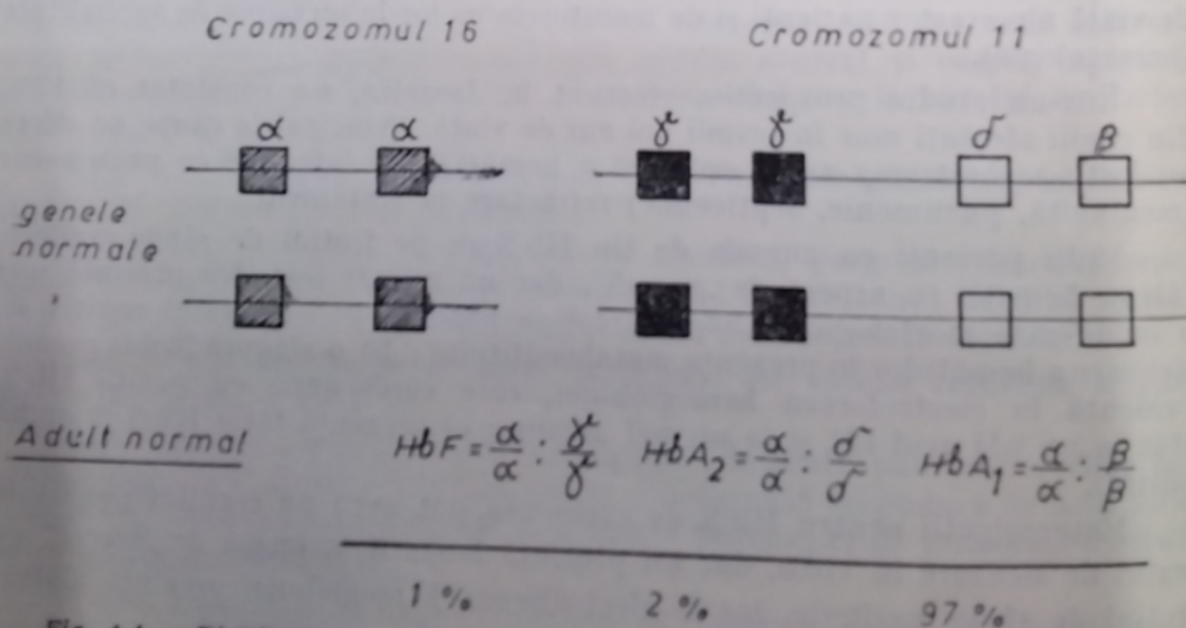


Fig. 4.4 — Distribuția genelor care codifică lanțurile globinei la adultul normal.

Beta-talasemiile

Sunt forme de talasemie răspândite pe tot globul, dar cu frecvență mai mare în bazinul mediteranean, în anumite regiuni ale Orientului Mijlociu, India, Pakistan, Asia de Sud-Est etc. În aceste zone, frecvența purtătorilor de tară genetică este de 2—30%.

S-a presupus că prevalența mare a genei beta-talasemice în regiunile menționate, rezultă din faptul că starea de heterozigot conferă indivizilor o protecție împotriva infestării cu *Plasmodium falciparum*.

Beta-talasemiile sunt consecința unor anomalii genetice variate. Într-un număr de cazuri, defectul constă într-o mutație (substituție de bază) în vecinătatea sau în interiorul unui intron, conducând la erori în rearanjarea axonilor și în transcripția informației la nivelul ARNm. Se produc lanțuri beta dar în cantități reduse: această variantă este denumită beta \pm talasemie.

În alte cazuri, se produce o mutație fără sens în regiunea de codificare a lanțului beta cu absența producerii acestuia. Aceasta este cauza cea mai comună a variantei denumită beta-talasemie (vezi figura 4.5).

Forma heterozigotă de beta-talasemie

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Concentrația de Hb este, fie normală (talasemie minimă), fie ușor redusă (talasemie minoră). Pe frotiurile colorate Giemsa, se descriu microcite hipocrome, hematii „în țintă” și eritrocite cu granulații bazofile (foarte fine sau conglomerate alcătuite din ribosomi).

Nivelul de Hb A₂ este crescut la 3,5—7% din pacienți, iar în jumătate din cazuri se constată creșteri moderate de HbF între 1—5%. Sideremia, capacitatea de legare a fierului, cantitatea de feritină — sunt normale în absența unei boli care ar putea provoca pierderea cronică de fier (hernia hiatală, ulcerul duodenal).

Forma homozigotă de beta-talasemie

În forma homozigotă de beta-talasemie sunt incluse două sindroame: unul caracterizat prin anemie severă care apare în a 2-a sau a 12-a lună de viață (talasemie majoră), iar cealaltă asociată cu anemie moderată, care apare după vârsta de 1—2 ani (beta-talasemie — formă intermediară). Fiziopatologia β -talasemiilor este prezentată în figura 4.6. Incapacitatea de a produce lanțul beta conduce la un exces de lanț alfa (α) în eritroblaștii bazofili și policromatofili.

Precipitatele de lanțuri alfa din interiorul acestor celule duc la o ineficiență funcțională a acestor eritroblaști care vor fi fagocitați și degradați la nivelul sistemului monocit-macrofag din măduva osoasă (eritropoeza ineficientă).

Hematiile care ajung în sângele periferic și care conțin precipitate de lanțuri alfa vor avea o durată de viață scurtă, fiind recunoscute drept imperfecțe calitativ de către sistemul monocit-macrofag din splină, ficat și alte organe.

Astfel, anemia care apare, rezultă din combinația unei eritropoieze medulare ineficiente cu o hemoliză periferică. Răspunsul la această anemie și la eritropoieza ineficientă este o hiperplazie eritroidă masivă, explicând modificările osoase care afectează craniul și oasele lungi.

Beta-talasemia majoră (anemia Cooley)

Această boală nu este prezentă la naștere, deoarece producția de hemoglobină fetală (Hb F) nu este afectată. Sugarul devine profund anemic (concentrația de Hb 2,5—6,5 g/dl) cu un icter moderat, în primele luni de viață — în momentul în care Hb F trebuie să fie înlocuită de Hb adultă (Hb A). La anemie și icter se adaugă tulburări de creștere și mărirea abdomenului prin hepatosplenomegalie tumorală.

Dacă nu se instituie programul de transfuzii, creșterea copilului este întârziată, abdomenul devine din ce în ce mai mare cu o musculatură hipotonă și apar deformări ale scheletului, datorită expansiunii țesutului eritropoietic.

Modificările de schelet determină „faciesul” caracteristic — talasemie, cu boselarea oaselor frontale și parietale, mărirea oaselor maxilare care cauzează anomalii de implantare a dinților, uneori cu aspecte monstruoase și ocluzia cu dificultate a cavității bucale.

Oasele lungi și oasele mâinii prezintă o corticală subțire. Fracturile oaselor lungi sunt frecvente. Radiografia calotei poate descrie un aspect caracteristic cu lărgirea spațiilor diploice și striațiuni radiale în osul subperiosteal (aspect de craniu „păros”). Distrucția excesivă a hematiilor (datorită depozitării intracelulare a lanțului alfa în exces), conduce la mărirea considerabilă a splinei și aceasta la agravarea anemiei, deoarece reține în cordoanele Billroth, un număr crescut de hematii, determină o mărire a volumului plasmatic și apariția în final, a hipersplenismului secundar, cu o scurtare și mai importantă a duratei de viață a hematiilor.

Hipersplenismul cauzează de asemenea neutropenie și trombocitopenie.

Fierul absorbit din intestin este excesiv și împreună cu cel adus în organism prin politransfuzarea regulată a pacientului (fiecare unitate de sânge conține 200 mg fier) contribuie la apariția hemosiderozei, care poate fi cauză de deces la acești pacienți cu talasemie Cooley, la vârsta de 10—20 ani.

Depozitarea de fier determină ciroză hepatică, diabet bronzat, leziuni miocardice cu aritmii severe și insuficiență cardiacă congestivă. Hemosideroza produce și disfuncție endocrină cu tulburări de creștere la pubertate și o dezvoltare insuficientă a caracterelor sexuale secundare. Examinarea frotului de sânge periferic este deosebit de importantă. Apar hematii microcitate, hipocrome (palide), care prezintă modificări de mărime și formă, precum și hematii „în țintă”.

Sideremia este crescută, capacitatea totală de legare a fierului este scăzută iar indicele de saturare cu fier este mare, transferina fiind aproape complet saturată. Electroforeza Hb arată procentul mai mare de 50% de Hb F (vezi tabelul 4.5).

HbA ($\alpha_2\beta_2$) este redusă sau absentă în funcție de varianta de beta-talasemie (β^+ sau β^0).

Capitolul 7

ANOMALII ALE LEUCOCITELOR

Leucocitele circulante sunt celulele efectoare ale seriei mieloide. Hematologii din secolul trecut le-au denumit granulocite, deoarece în citoplasma tuturor acestor celule, pe frotiurile colorate Giemsa, au fost descrise granulații de diverse mărimi. Astăzi, este cunoscut faptul că aceste granulații conțin enzime intraleucocitare specifice, indispensabile pentru procesele de apărare ale organismului.

În multe stări patologice, leucocitele circulante pot prezenta alterări morfologice, funcționale sau numerice. Deși modificările numerice absolute ale granulocitelor sunt comune pentru multe boli, pot constitui uneori elemente esențiale de diagnostic.

Numărarea leucocitelor și aprecierea morfologică a lor pe o hemogramă obișnuită efectuată în condiții de mare urgență și fără „pretenții tehnice“ poate fi de un real folos pentru orice clinician, indiferent de specialitatea sa.

Variațiile în plus sau în minus ale numărului de granulocite sunt cel mai frecvent asociate cu afecțiuni benigne, dar pot fi prezente și în sindroamele mielodisplazice (stări preleucemice), în bolile mieloproliferative cronice și în alte boli maligne, inclusiv leucemiile.

Variațiile normale și durata de viață a leucocitelor în sângele periferic sunt prezentate în capitolul 1.

Leucopenia

Termenul de leucopenie și neutropenie sunt folosite pentru a descrie o reducere a numărului total de leucocite, respectiv neutrofile sub valorile considerate normale.

NEUTROPENIA

Neutropenia selectivă se poate observa într-un număr mare de cazuri (tabelul 7.1).

Tabelul 7.1

Cauze de neutropenie selectivă

-
- fiziologică — neutropenia la populația de culoare neagră
 - medicamente — antiinflamatorii — indometacin
— oxifenbutazona
— fenilbutazona
— săruri de aur
 - antibiotice și
chimioterapice — cloramfenicol
— co-trimoxazol
— sulfonamide
 - anticonvulsivante
 - antidiabetice
 - antitiroidiene
 - antimalarice
 - tranchilizante
 - antidepresive
 - antihistaminice
 - infecții — bacteriene — infecții piogene, bruceleza, febra tifoidă
— tuberculoza miliară
 - unele infecții virale, fungice sau parazitare
 - neutropenie imună — boala lupică
— sindromul Felty
— neutropenia autoimună
— neutropenia alloimună neonatală
— agranulocitoza indusă de amidopirină
 - alte condiții : — hipotiroidism
— neutropenia ciclică
— neutropenia cronică benignă familială
-

În mod special, neutropenia ar putea fi prezentă la pacienții care au primit variate medicamente, multe dintre acestea fiind de uz comun.

Când numărul de neutrofile scade sub $0,5 \times 10^9$ /litru ($500/\text{mm}^3$), există riscul unor infecții severe. Neutropenia poate fi unul dintre elementele tabloului hematologic de pancitopenie.

Agranulocitoza

Clasic, termenul de agranulocitoză a fost folosit pentru a caracteriza o boală acută febrilă cu leziuni necrotice ale cavității bucale și orofaringelui, asociate cu o reducere extrem de marcată a numărului total de granulocite neutrofile în sângele periferic.

Boala a fost descrisă în 1902 de Brown, în 1907 de Türk, și în 1922 de Werner Schultz care a prezentat cel mai complet tablou clinic și hematologic și a denumit afecțiunea „agranulocitoză“. Este o boală destul de rară, dar astăzi este cunoscut faptul că poate fi produsă printr-o neutropenie severă indusă de medicamente. Trombocitele și hematiile nu sunt afectate.

Primul medicament incriminat a fost amidopirina. Deși, această substanță a fost limitată, foarte mult, substanțele folosite în scop analgezic și antipi-

Reprezintă o creștere a numărului absolut al leucocitelor neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite, limfocite peste valorile normale, admise a fi între 4,0 și 11,0 × 10⁹/litru (4 000 și 11 000/mm³).

Leucocitoza

Limfocitopenia este definită prin scăderea numărului de limfocite sub 500/mm³ la o valoare a leucocitelor de 40—80 × 10⁹/litru (4 000—8 000/mm³). La copii, limfocitopenia este definită prin scăderea limfocitelor sub 3 000 elemente/mm³.

Limfocitopenia este prezentă în sindromul de imunodeficiență congenitală, în stressul acut, post-iradiere, tratamentul cu corticosteroizi și medicamente citotoxice, traumatisme și operații mari. Este, de asemenea, caracteristică în sindromul Cushing, uremie, boala lupică, sarcoidoză, boala Hodgkin.

Limfocitopenia (limfopenia)

Limfocitopenia este definită prin scăderea numărului de limfocite sub 500/mm³ la o valoare a leucocitelor de 40—80 × 10⁹/litru (4 000—8 000/mm³). La copii, limfocitopenia este definită prin scăderea limfocitelor sub 3 000 elemente/mm³.

Limfocitopenia este prezentă în sindromul de imunodeficiență congenitală, în stressul acut, post-iradiere, tratamentul cu corticosteroizi și medicamente citotoxice, traumatisme și operații mari. Este, de asemenea, caracteristică în sindromul Cushing, uremie, boala lupică, sarcoidoză, boala Hodgkin.

Limfocitopenia este definită prin scăderea numărului de limfocite sub 500/mm³ la o valoare a leucocitelor de 40—80 × 10⁹/litru (4 000—8 000/mm³). La copii, limfocitopenia este definită prin scăderea limfocitelor sub 3 000 elemente/mm³.

Limfocitopenia este prezentă în sindromul de imunodeficiență congenitală, în stressul acut, post-iradiere, tratamentul cu corticosteroizi și medicamente citotoxice, traumatisme și operații mari. Este, de asemenea, caracteristică în sindromul Cushing, uremie, boala lupică, sarcoidoză, boala Hodgkin.

Limfocitopenia este definită prin scăderea numărului de limfocite sub 500/mm³ la o valoare a leucocitelor de 40—80 × 10⁹/litru (4 000—8 000/mm³). La copii, limfocitopenia este definită prin scăderea limfocitelor sub 3 000 elemente/mm³.

Limfocitopenia este prezentă în sindromul de imunodeficiență congenitală, în stressul acut, post-iradiere, tratamentul cu corticosteroizi și medicamente citotoxice, traumatisme și operații mari. Este, de asemenea, caracteristică în sindromul Cushing, uremie, boala lupică, sarcoidoză, boala Hodgkin.

Există 4 forme comune ale leucemiei: acută limfoblastică, acută mieloidă, granulocitară, cronică și limfatică cronică. Termenii „acută” și „cronică” se referă la evoluția naturală a bolii. Pacienții cu forma acută au o evolu-

Clasificare

In general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurs mai lent ciclul celular).

În general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurs mai lent ciclul celular).

În general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurs mai lent ciclul celular).

În general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurs mai lent ciclul celular).

În general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurs mai lent ciclul celular).

Definiție

Leucemiile

Leucemiile sunt boli neoplazice care rezultă din transformarea malignă a celulelor precursore hematopoietice. Celulele maligne circulă prin sânge și infiltrază orice țesut din organism. Leucemiile sunt boli clonale deoarece apar prin proliferarea unei singure celule.

În aproape 20% din cazurile de leucemie acută și în leucemia granulocitară cronică, celula care suferă transformarea este probabil, celula sușă pluripotentă (acea celulă capabilă să genereze toate liniile celulare sanguine înclusiv seria limfatică). În alte cazuri, se presupune că leucemiile rezultă din celulele precursore mult mai mature cu posibilități de diferențiere restrânse la una-trei linii celulare.

Clona malignă va genera o populație de celule hematopoietice, care sunt incapabile de a se matura (fenomenul de „blocare” a maturăției). Apariția celulelor leucemice presupune mai multe etape care includ defecte de diferențiere și diferențiere. Una dintre aceste etape, se referă la dobândirea capacității de producere a unor factori de creștere proprii celulelor leucemice — fenomen care stă la baza proliferării autonome a acestor celule.

Astfel, s-a constatat recent că celulele leucemice ar putea produce unul sau mai mulți factori hematopoietice de creștere: factori stimulatori ai celulelor granulocitelor și macrofagelor (GM-CSF), interleukina 1 (IL-1) și interleukina 6 (IL-6), factorul alfa de necroză tumorală (TNF α). Acești factori conferă celulelor leucemice un avantaj de creștere, astfel că, in vitro — aceste celule formează colonii, în absența serului sau oricărui factor de creștere, adăugat în cultură.

In general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurs mai lent ciclul celular).

Sindromul de anemie refractară cu sideroblaști înclari are un prognostic mult mai bun decât alte entități clinice. Numai o parte din aceste anemii refractare dezvoltă leucemii acute.

Tratamentul acestor pacienți este început numai în momentul de evoluție al bolii când o parte din simptome devin evidente și creează o stare alterată. Tratamentul citopenic este dificil și uneori este aplicat un tratament suportiv cu transfuzie de trombocite, transfuzie de masă eritrocitară, un tratament adecvat cu antibiotice.

Asupra numărului de leucocite se poate acționa cu agenți de tip citotoxic cum ar fi doze mici de citosinarabinozin (Cytosar) sau acid cis-retinoic. Dacă apare leucemia acută mieloidă, cei mai mulți pacienți, au o evoluție scurtă de câteva luni; acest tip de leucemie răspunde foarte puțin la tratament.

L ₁ L ₂ L ₃	Celulă mică, citoplasma redusă și aspect uniform Celulă mare, pleiomorfică cu citoplasma abundentă Celulă mare cu citoplasma bazofilă moderat abundentă și numeroase vacuole (celule asemănătoare cu cele descrise în limfomul Burkitt)
Categoria FAB	Aspecte ale limfoblaștilor leucemici — în măduva osoasă — în sângele periferic

Clasificarea FAB : a leucemiilor acute limfoblastice

Tabela 7.12

In ultima decadă, anticorpii monoclonali față de variate antigene celulare și tehnicile citochimice au permis o recunoaștere mai bună a celulelor leucemice și realizarea unui sistem internațional de clasificare a leucemiilor acute. Modelul propus de grupul de cooperare francez-american-anglez — FAB este prezentat în tabelele 7.12 și 7.13.

Limfoblastică acută Mieloblastică acută Limfatică cronică Granulocitară cronică (mieloidă)	Limfoblaști Mieloblaști, uneori promielocite, monoblaști sau promonocite; Ocazional eritroblaști și rareori megakarioblaști Limfocite Neutrofile, mielocite, metamielocite
Tipul de leucemie	Tipul celular predominant în măduvă și sângele periferic

Tipurile celulare predominante în 4 forme majore de leucemii

Tabela 7.11

Intre de câteva săptămâni sau luni, spre deosebire de cei cu forma „cronică” care au o durată de supraviețuire mai lungă. Clasificarea clinică a leucemiilor corespunde cu gradul de maturitate a tipului celular predominant, prezent în măduva osoasă și în sângele periferic. Celulele cu gradul de maturitate cel mai redus, asemănătoare cu celulele blastice, constituie tipul celular predominant găsit în sângele periferic și măduva osoasă din leucemia acută. In leucemiile cronice predomină celulele cu un aspect morfologic mult mai matur. Tipurile celulare predominante care sunt găsite în cele 4 forme comune de leucemie sunt prezentate în tabelul 7.11.

Etiologia leucemiilor este încă sub investigații atente. Studiile susse de a soareci, înrudite au arătat că există o susceptibilitate a acestor animale de a dezvolta leucemie, bazată pe interacțiunea complexă, dintre factori genetici și alți factori, cum ar fi vârsta, staturul hormonal și imunologic, gradul de expunere la iradiere, substanțe chimice leucemogene sau virusuri.

Etiologie

Tipul leucemiei		P (%)	Markeri	Anom. "n"	Rearanjarea genelor plr. Ig	Riscul de recădere după tratament
LAL - forma comună	50	CALLA, T T, po-sibil IgM în citoplasmă		14 q ⁺	+	standard
LAL - cu celule T	20	Antigenele celulei T, T T		t (11, 14)	-	mare
LAL cu celule B	5	Ig de suprafață		t (8; 14)	+	mare
LAL cu celule "nule"	25	TdT poate fi prezentă		t (4; 11)	±	mare

Clasificarea leucemiei acute limfoblastice pe baza unor markeri imunologici

Tabelul 7.14

Mai există o clasificare a leucemiilor acute limfoblastice, pe baza markerilor imunologici: antigenele de suprafață ale limfocitelor B și T, prezența TdT și a antigenului comun al leucemiei acute limfoblastice (CALLA sau CD 10) — vezi tabelul 7.14.

Categoria FAB	Aspecte din mada osoasă
M ₁ - leucemie mieloblastică fără matu- rație	Predomină mieloblasti; cei mai mulți sunt imaturi sau foarte puțin maturi
M ₂ - leucemie mieloblastică cu matu- rație	Predomină mieloblasti; unele celule se pot matura până la stadiul de promielocit
M ₃ - leucemie promielocitară	Predomină promielocite cu granulații în citoplasmă
M ₄ - leucemie mielo-monocitară	Evidența unei maturări a seriei granulocitelor și monocitelor; promonocite și monocite 20% în sângele periferic sau în mada osoasă
M ₅ - leucemie monocitară	Predomină monoblasti și promonocite
M ₆ - eritroleucemie	Prezența unui procent crescut de eritroblasti cu multe anomalii morfologice alături de 1-10% mieloblasti
M ₇ - leucemie megakarioblastică	Predomină megakarioblasti și micromegakariocite și se poate asocia cu mielofibroza acută

Clasificarea FAB a leucemiilor acute mieloides (M1-M7)

Tabelul 7.13

Tabelul 11.1

Propunere de clasificare a sindroamelor hemoragipare

Etapa hemostazei	Sindromul hemoragipar "purpura"
1. Etapa vasculară, de vasoconstricție	Purpura vasculară — congenitală — dobândită
2. Etapa hemostazei primitive tromboclare	Purpura prin eliminarea cantitativă și calitativă a trombocitelor
3. Etapa de activare a factorilor coagulării	Purpura prin deficiența congenitală și dobândită a factorilor coagulării (hemofilie)
4. Etapa fibrinolizei fiziologice	Purpura fibrinolitice (fibrinoliza primară și secundară)
5. Etapa de activare a sistemului monocit-macrolag	Purpura complexă : coagulare diseminată intravasculară
6. Etapa reologică	Purpura ortostatică, mecanică
7. Faza de acțiune a factorilor naturali antitrombotici	Purpura prin prezența în exces a anticoagulanților naturali și dobândiți

TESTE DE LABORATOR IN SINDROAMELE HEMORAGIPARE

Sunt prezentate în tabelul 1.2.

Tabelul 11.2

Teste de investigare a unui pacient cu sindrom hemoragipar

Testul	Valoarea nominală	Orientare în diagnosticul aspectului hemostatic
Examinarea repetată a frotiului de sânge periferic	Formula leucocitară aspectul morfologic al hematiilor : prezența trombocitelor și aspectul lor morfologic	leucemie cronică leucemie acută purpură tromopenică coagulare diseminată intravasculară
Numărul de trombocite	160—450 × 10 ⁹ /litru (160 000—450 000/mm ³)	Purpură tromopenică trombocitoze (reactive sau maligne)
Timpu de sângereare (TS)	2—4 minute	Test fidel pt. hemostaza primară globală defect de număr și calitate funcțională a trombocitului Boala Willebrand
Timpu parțial activat al tromboplastinei (TPT)	68—82 secunde	Deficiența factorului VIII, IX, XII, V, X și protrombină

Tabelul 11.2 (continuare)

Testul	Valoarea normală	Orientare în diagnosticul aspectului hemostatic
Timpul de protrombină timpul Quick (TQ)	11—15 secunde	Factorul VII, X, V protombină, fibrinogen
Timpul de coagulare global (TC)	5—11 minute	VIII, IX (A și B hemofiliie)
Timpul de generare al trombolastinei (TGT)	80—120 secunde	Deficiența factorilor XII, IX, VIII, V, X
Timpul de trombină (TT)	13—17 secunde	Tratament cu heparină, deficiența de fibrinogen, inhibitori ai trombinei și polimerizarea fibrinei
Fibrinogen	160—415 mg/l	Coagulare diseminată intravasculară Fibrinoliza patologică din neoplazii și boli hepatice
Testul de liză a euglobulinel	150—180 secunde	Fibrinoliza patologică Coagulare diseminată intravasculară
Testul de liză spontană a coagulului în eprubetă	După 4 h coagulul se menține	Fibrinoliză patologică
Prođuși de degradare ai fibrinei (PDF)	prezente normal sub 4 μg/dl	Coagulare diseminată intravasculară (PDF în exces)
Anticoagulanți în ser	prezente/crescute	Boală lupică, hemofiliici, politransfuzai

PURPURA VASCLARA

Săngerările printr-o anomalie proprie peretelui vasului sunt foarte frecvente, ocupând primul loc în cadrul sindroamelor hemoragipare. Defectul interesează endotelul vasului, matricea din zona subendotelială sau țesutul conjunctiv din peretele vasului care susține stratul endotelial. Purpurile vasculare cuprind și cazurile în care se formează vase sanguine anormale.

Aceste afecțiuni pot fi congenitale sau dobândite. Investigarea paraclinică nu are teste specifice pentru acest grup de zordini hemoragice. Examenul histopatologic poate oferi uneori date sigure de diagnostic.

Prezentarea acestor purpuri, foarte variate ca etiologie și manifestare clinică, o vom face după o schemă arbitrară aleasă. Astfel vom prezenta tipurile de leziuni posibile, de la periferia peretelui vascular, din aproape în aproape, până la nivelul celulei endoteliale.

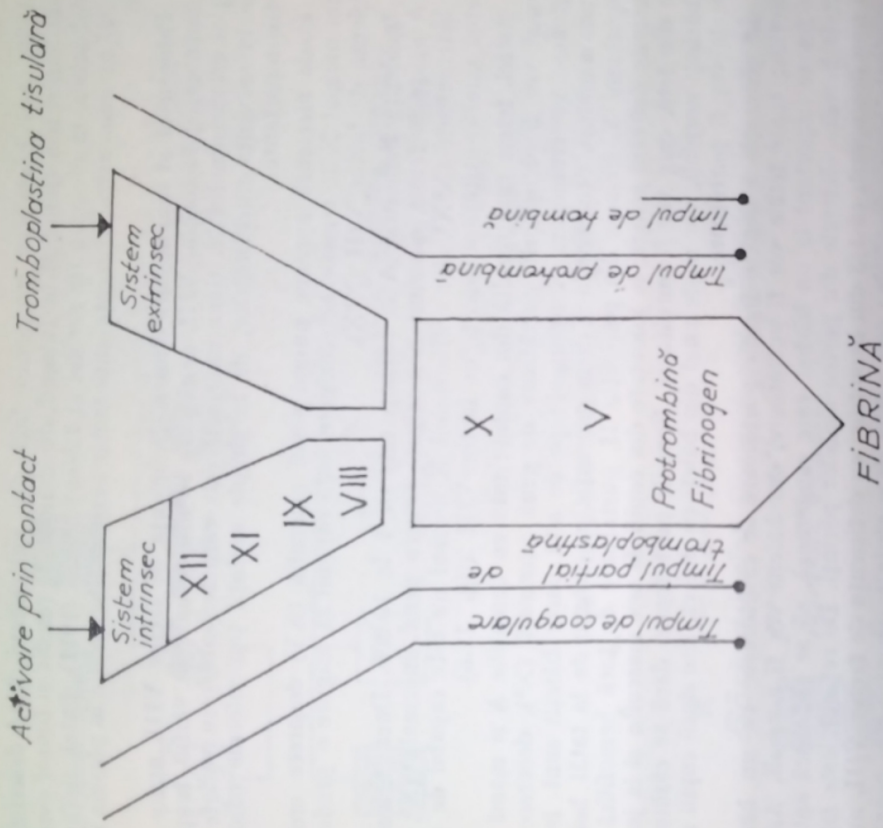


Fig. 11.7 — Testele de laborator în sindroamele hemoragice prin anomalii ale coagularii.

ficiențe ale vitaminei K și ca rezultat al bolilor hepatice. A doua, cu un număr mai mic de bolnavi, este cea a pacienților cu defecte congenitale ale unuia din factorii coagularii (80% sunt cu deficiența factorului VIII, 10—20% cu deficiența factorului IX și 1% cu diferite defecte congenitale ale factorilor coagularii).

În figura 11.7 sunt prezentate testele utile în diagnosticul sindroamelor hemoragice asociate cu anomalii ale coagularii atât prin afectarea sistemului intrinsec cât și a celui extrinsec.

Hemofilia A, deficiența factorului VIII

Hemofilia tip A este un sindrom hemoragic sever care apare la copii de sex masculin și este dependentă de transmiterea unei gene anormale legată de cromozomul X. Termenul de hemofilie a fost introdus prima dată de Schönlein

În 1839, deși boala era cunoscută încă din antichitate, fiind descrisă de Rabbî Simon ben Gamaliel în Talmud, de Maimonide (medic și filozof evreu), de Albucasis, medic arab (în secolul al 12-lea), Addis (1911), Patek și Taylor în 1937 au demonstrat prezența unui factor activ antihemofilic în plasma normală.

Patogeneza și manifestări clinice. Deficiența de factor VIII, apare din anomalia genelor factorului VIII, gena care se află situată la vârful brațului lung al cromozomului X. Gena anormală este caracterizată prin variate defecte în secvența nucleotidelor, de la simple mutații punctiforme până la deleții importante.

Boala afectează aproape numai sexul masculin (XY) deoarece cromozomul normal X la femeile heterozigote, este capabil să asigure o producție suficientă de factor VIII (X^pX).

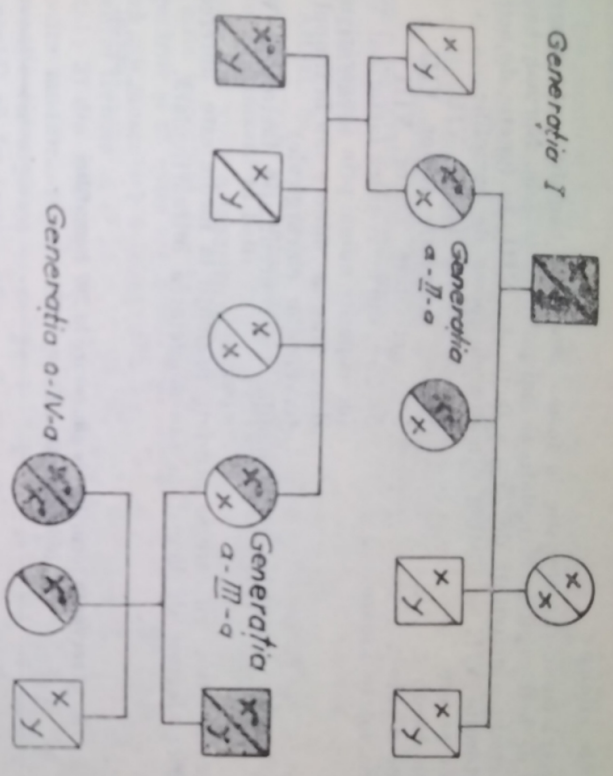
Incidența hemofiliei A la bărbați este de 1 la 10 000. Dacă hemofilia tip A apare la femei, ele sunt homozigote pentru gena anormală (X^p, X^p) sau heterozigote (X^pX), dar cromozomul X normal nu este capabil de pro-ducerea unei cantități suficiente de factor VIII (fig. 11.8).

Astfel, fetele care rezultă din cuplul: tată cu hemofilie A și mamă sănătoasă vor fi obligatorii purtătoare de gena anormală (X^p), deoarece ele moștănesc un cromozom X anormal: pe de altă parte băieții sunt întotdeauna sănătoși, deoarece la a doua generație moștănesc de la tatăl bolnav cromozomul Y. Femeia din generația II, purtătoare de țară hemofilică va transmite defectul genic la jumătate din copii de sex masculin și la jumătate din fete, care vor fi purtătoare. Femeile purtătoare, dacă se căsătoresc cu bărbați normali, vor naște unii din băieți cu defect, sau dacă copiii sunt fete ele vor fi purtătoare.

În generația I dacă o femeie purtătoare se căsătorește cu un bărbat hemofilic, toate fetele vor fi purtătoare, dar băieții vor fi normali. Astfel, este foarte important la un bărbat care sângerează, să se cunoască antecedentele heredo-colaterale din partea ambilor părinți. De reținut, este faptul mai nou descoperit, că 1/3 din hemofilici cu deficiența de factor VIII, nu au antecedente heredo-familiale; este vorba de o mutație spontană în gena responsabilă de producția de factor VIII.

Factorul VIII este o proteină cu greutate moleculară de 80 000 daltoni. În plasma factorul VIII este găsit numai pe suprafața factorului von Willebrand cu rol de „carier”. Factorul VIII are activitate coagulantă numai când se combină cu acest factor von Willebrand. Factorul VIII este sintetizat de celula parenchimului hepatic. Concentrația lui este de 10 $\mu\text{g/l}$, fiind foarte susceptibil la proteoliză, de aceea este denumit și factorul labil al coagularii. Durata de viață este 8—12 ore. Activitatea factorului VIII este măsurată biologic prin capacitatea sa de a acționa drept cofactor al factorului IX. Factorul von Willebrand, purtătorul lui în circulație, poate precipita cu anticorpi specifici, de aceea acest factor mai este cunoscut sub numele de antigen al factorului VIII (factor VIII-Ag).

În hemofilia cantitatea de factor von Willebrand este normală, deși activitatea coagulantă a factorului VIII este depresată. Observația este importantă pentru descoperirea femeilor purtătoare de țară hemofilică, care vor avea o activitate coagulantă pe fiecare unitate de factor von Willebrand redusă la jumătate comparativ cu indivizii normali.



X^h cromozomul anormal
 Bărbații sînt figurați prin pătrățele iar femeile
 prin cercuri.
 bărbați bolnavi
 femei purtătoare
 femei bolnave

Fig. 11.3 - Model de transmitere a defectului genetic în hemofilia A.

Diagnosticul de hemofilie tip A se poate pune prenatal prin analiza ADN fetal sau a sîngelui fetal. ADN fetal este obținut din vilozitățile chorionului în a 9-a săptămână sau prin amniocenteză între a 13-a și a 16-a săptămână. Analiza ADN fetal se face după o metodă directă folosind un model de ADN apropiat sau indirect, prin metoda de fragmentare și analiză a fiecărui segment al ADN.

Sângele fetal, recoltat mai tîrziu în evoluția sarcinii în a 18-20-a săptămână este cercetat pentru activitatea coagulantă a factorului VIII și prin metode de reactivitate imunologică.

Sindromul hemoragipar se constituie de obicei după o perioadă de ore sau zile de la traumatism. În formele severe manifestările sunt aparent spontane, nelegate de o leziune cunoscută. Hematoamele pot fi foarte mari, necroză masei musculare sau afectarea ischemică a nervului. Bolnavii cu hemofilie, deseori dezvoltă neuropatie femurală, datorită compresiei exercitate de hematoamele retroperitoneale. Unele hematoame se calcifică și pot lua un aspect pseudotumoral.

Hemartrozele afectează articulațiile mari: genunchii, coate, glezne, umăr. Prezența sângelui în articulație declanșează inflamația sinovială, iar sângerările repetate erodează cartilajul articular și determină osteoartrita. Fibroză articulară cu anchiloză și reducerea funcționalității articulare. Masele musculare vor fi atrofiate ca un fenomen secundar.

Foarte importantă este sângerarea orofaringiană și cea de la nivelul sistemului nervos central. Aceasta dir urmă se poate manifesta în lipsa unui traumatism crano-cerebral în antecedente sau a unei leziuni specifice și reprezintă 20—30% din cauzele de deces.

Leziuni sau operație		Procentul
Hemartroze Hematoame în mușchi Hematurie Epistaxis Sângerări gastro-intestinale Extracții dentare Acte chirurgicale majore	}	79
		15
		6

Frecvența locurilor de sângerare la 207 hemofiliici (adaptat după Rizza, 1977)

Tabela 11.6

Aspectul clinic caracteristic în forma severă de hemofilie este apariția spontană de hemoragii în articulații și mai puțin în mușchi. Normal, hemostaza, necesită o activitate de 25% a factorului VIII. În funcție de activitatea factorului VIII se disting următoarele forme de hemofilie:

- Forme severe 1% activitate factor VIII
- Forme medii 1—5% activitate factor VIII
- Forme ușoare 5% activitate factor VIII
- Forme foarte ușoare 5—25% din activitatea factorului VIII

(descoperite numai prin sângerări mari după traume minore sau în timpul intervențiilor chirurgicale)

Majoritatea pacienților cu hemofilie au concentrația factorului VIII sub 5%.

Simptomul tipic cu care se prezintă pacienții la medic este durerea la nivelul ariei afectate de hematom sau sângerarea intraarticulară.

Diagnosticele bolii este susținut de aspectul clinic și de datele de laborator: timpul de sângerare normal, timpul de activare parțială a tromboplastinei (TPT) prelungit, timpul de protombină (timpul Quick) normal. Timpul global de coagulare este prelungit net, peste 5—11 minute. Numărul de trombocite este normal. Diagnosticul este confirmat prin determinarea specifică a activității coagulante a factorului VIII.

In hemograma pacientului se poate descrie o leucocitoză moderată și o anemie moderată hipocromă feriprivă.

Tratament

Astăzi, în tratamentul pacienților cu hemofilie s-au produs modificări importante, care au îmbunătățit longevitatea cazurilor și au redus din aspectul infirmizant al bolii. Mulți hemofilici, indiferent de forma de exprimare a bolii, pot avea o inserție socială adecvată.

Este important ca: 1) pacientul să-și recunoască semnele care preced sângerările și să evite traumatismele. Semnul cel mai fidel este durerea articulară sau musculară însoțită de o alterare a stării generale. În acest moment pacientul trebuie să se prezinte la medicul avizat, iar acesta va începe tratamentul; 2) din medicatia bolnavului să fie îndepărtată aspirina pentru că ea poate modifica funcția trombocitelor cu agravarea sângerării; 3) Orice intervenție chirurgicală (extracție dentară, ulcer duodenal perforat, apendicita acută) să fie supravegheată de medicul hematolog.

Produsele standard pentru tratamentul hemofiliei A sunt:

— crioprecipitatul care conține jumătate din activitatea factorului VIII din plasma proaspătă. Este folosit în orice condiție, fiind găsit în stajile de recoltare și conservare a sângelui, chiar în orașe mai mici, regionale. Se administrează intravenos;

— concentratul de factor VIII, preparat de la mulți donatori; se prezintă ca o pudră liofilizată. El poate fi păstrat acasă la pacient, în frigiderul obișnuit la 4°C. Redizolvarea lui se face cu puțin timp înainte de administrarea intravenoasă.

Pentru a reduce riscul infecției cu HIV, datorită acestui factor VIII recolat de la un mare număr de donatori (500—5000 donatori) astăzi, produsul final este tratat prin încălzire la 80°C timp de 72 h, proces care distruge virusul.

Fiecare unitate de factor VIII, care este prezentă în 1 ml de plasmă normală, va crește nivelul factorului VIII din plasma pacientului cu 2%/kilocorp. Infuzia cu factor VIII se face continuu sau de două ori pe zi, pentru a menține o concentrație de factor VIII activă. Perfuzarea se face 3—4 zile în funcție de parametrii de laborator.

In formele medii și ușoare de hemofilie este indicat tratamentul cu DDAVP (DDAVP); dacă pacienții trebuie să suporte o extracție dentară, preventiv se indică EACA (acidul amino-caproic) 4—6 g de 4 ori pe zi. Acesta este un medicament puternic antifibrinolitic care inhibă activatorul tisular al plasminogenului, eliberat în cursul extracției dentare, și care ar putea împiedica formarea cheagului și ar favoriza extinderea sângerării. Este