

Fiziopatologia sângelui rosu

Anemiile

Eritrocitozele

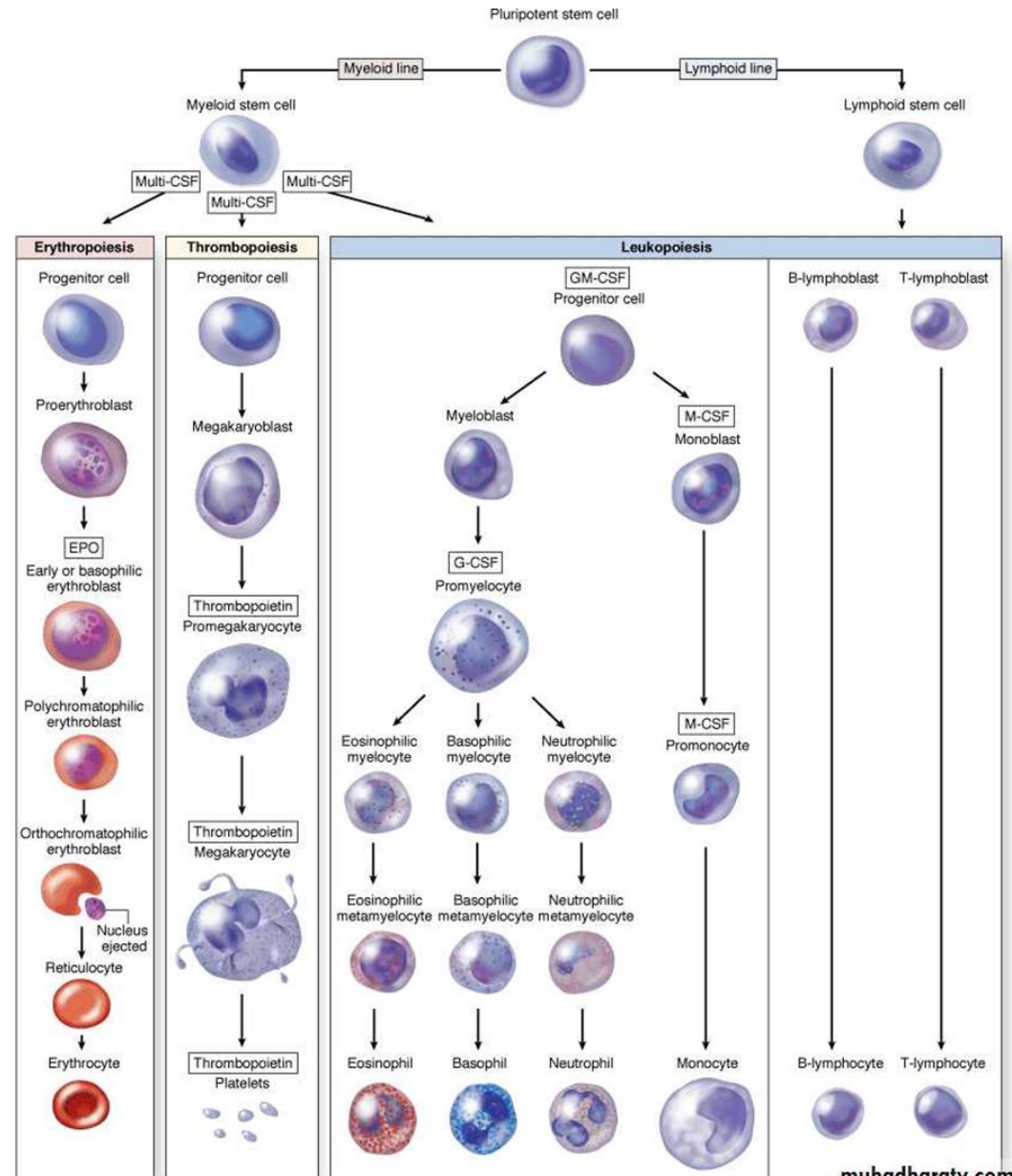
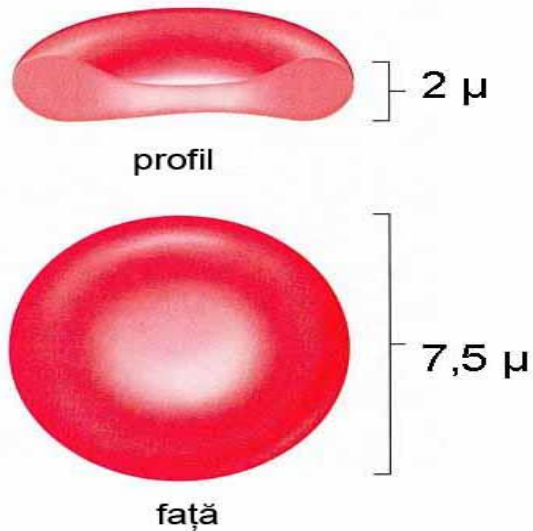
Catedra Patologie
Disciplina Fiziopatologie si fiziopatologie clinică

Dr., conferențiar universitar, Hangan Corneliu

FIZIOLOGIA ERITROCITELOR

Eritrocitele (hematii, globule roșii):

- formă de **disc biconcav**
- dimensiunea **7,5 x 2 μm**
- celule **anucleate**
- **4,5 - 5 milioane/mm³** la bărbați
- **4 - 4,5 milioane/mm³** la femei



Indicii eritrocitari

Eritrocite-	B: 4.3-5.5x10 ⁶ mm ³	F:3.5-4.5x10 ⁶ mm ³
Hemoglobina-	13.6- 17g/dL	12.0- 15.0 g/dL
Reticulocite-	0.5- 1.5%	0.5- 1.5%

Volumul eritocitar mediu (VEM) - Mean corpuscular volume (MCV) –

- **VEM** = 82 - 96fL (fL-10⁻¹⁵) – (Ht (%)) / Nr. eritrocite (milioane/mm³) x 10)

Hemoglobina eritocitară medie (HEM) – Mean cell hemoglobin (MCH)

- **HEM** = 27-33 pg – (Hb g(%)) / Nr. eritrocite (mil./mm³) x 10)

- **Concentrația medie a Hb eritocitare (CMHbE) - Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)**

$$\text{CMHbE} = 33 - 37 \text{ g/dL}$$

- **Diametrul eritocitar mediu (DEM) - Mean corpuscular diameter (MCD)**

$$\text{DEM} = 7,5 \pm 0,3 \mu$$

Indicii eritrocitari

- **Concentrația medie a Hb eritrocitare (CMHbE) - Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)**

$$\text{CMHbE} = 33 - 37 \text{ g/dL}$$

- **Diametrul eritocitar mediu (DEM) - Mean corpuscular diameter (MCD)**

$$\text{DEM} = 7,5 \pm 0,3 \mu$$

Modificări patologice ale eritrocitelor

Modificare patologică a eritrocitului	Descriere	Stări asociate
Modificări de mărime (anizocitoză)		
<i>Microcitoză</i>	eritrocite mature cu dimensiuni sub valorile normale	anemie feriprivă, sideroblastică
<i>Macrocitoză</i>	eritrocite mature cu dimensiuni peste valorile normale	anemii megaloblastice
<i>Megalocitoză</i>	eritrocite mature cu talie foarte mare	anemii megaloblastice
Modificări de formă (poikilocitoza)		
<i>eliptocite sau ovalocite</i>	eritrocite de formă ovală	eliptocitoză ereditară
<i>sferocite</i>	eritrocite sferice	microsferocitoză ereditară
<i>drepanocite</i> (hematii falciforme)	eritrocite în formă de seceră	drepanocitoză (siclemie)
<i>acantocite</i>	eritrocite cu marginea neregulată, care au pe suprafața lor numeroase excrescențe (spiculi)	acantocitoză
<i>eritrocite "în semn de tras la țintă"</i>	prezintă o repartiție particulară a Hb în centru și la periferie între care se afla o zonă clară	talasemii (defect al lanțurilor globinice)
<i>schizocite</i>	fragmente de eritrocite	anemii hemolitice
<i>knitocite</i> (eritrocite "ciupite")	eritrocite din care s-a desprins un fragment	expunerea eritrocitelor la traumatisme importante (proteze valvulare)
Modificări de culoare		
<i>hipocromia</i>	eritrocite palide, slab încărcate cu Hb	anemie feriprivă
<i>anizocromia</i>	eritrocite hipocrome și normocrome pe același frotiu	anemie feriprivă

Anemia - reprezintă un simptom, o stare patologică sau o boală caracterizată prin micșorarea numărului de eritrocite și/ sau a cantității de hemoglobină într-o unitate volumetrică de sânge.

Clasificare:

- I. După etiologie (ereditare și dobândite)

- II. După patogenie:
 - a). Anemii prin tulburarea eritropoiezei (anemia hipo- și aplazică, anemia deficitară de vitamina B12, acid folic, fier).
 - b). Anemii prin intensificarea hemolizei (anemii hemolitice cu defect genetic eritrocitar, anemii hemolitice dobândite).
 - c). Anemii prin pierderi de eritrocite (anemiile posthemoragice acute și cronice).

CLASIFICARE

III. Capacitatea regenerativă a măduvei roșii

Conform cantității reticulocitelor (0,5 – 1,5% sau 30000 – 60000/mm³)

- **normoregenerativă: valori normale**
- **hiperregenerativă: valori crescute (anemii hemolitice)**
- **hiporegenerativă: valori scăzute (anemii hipo-, aplastice)**

CLASIFICARE

IV. Morfologia eritrocitelor

Modificări de mărime – anizocitoză

Modificări de formă – poikilocitoză

Modificări de culoare

Normocrome (0,85-1)

Hipocrome (<0,8)

Hiperocrome (> 1, 0)

Anemiile diseritropoietice

Anemiile hipo- și aplastice - sindroame clinice caracterizate prin deficit de eritrocite, neutrofile și trombocite și prin reducerea sau absența precursorilor celulelor hematopoietice.

1. **ANEMIA APLASTICĂ CONGENITALĂ (anemia FANCONI)** boală genetică (aberație cromozomială) cu transmitere RA caracterizată prin insuficiența funcțională sau reducerea globală a celulelor stem hematopoietice

CAPACITATE HEMATOPOIETICĂ INEFICIENTĂ

**Pancitopenie, normoblastică, a- sau hiporegeneratoare,
normocromă**

2. ANEMII APLASTICE DOBÂNDITE

PRIN AGENȚI FIZICI SAU CHIMICI

- BENZENUL ȘI COMPUȘII SĂI
- CLORAMFENICOL
- ANTIMALARICE
- SULFANILAMIDE
- ANTICONVULSIVE
- COMPUȘI DE AUR

- RADIAȚII IONIZANTE
(provoacă hipoplazia măduvei roșii cu distrugerea celulelor stem)

Efect mielotoxic -
tulbură sinteza
acizilor nucleici și a
proteinelor în
celulele stem

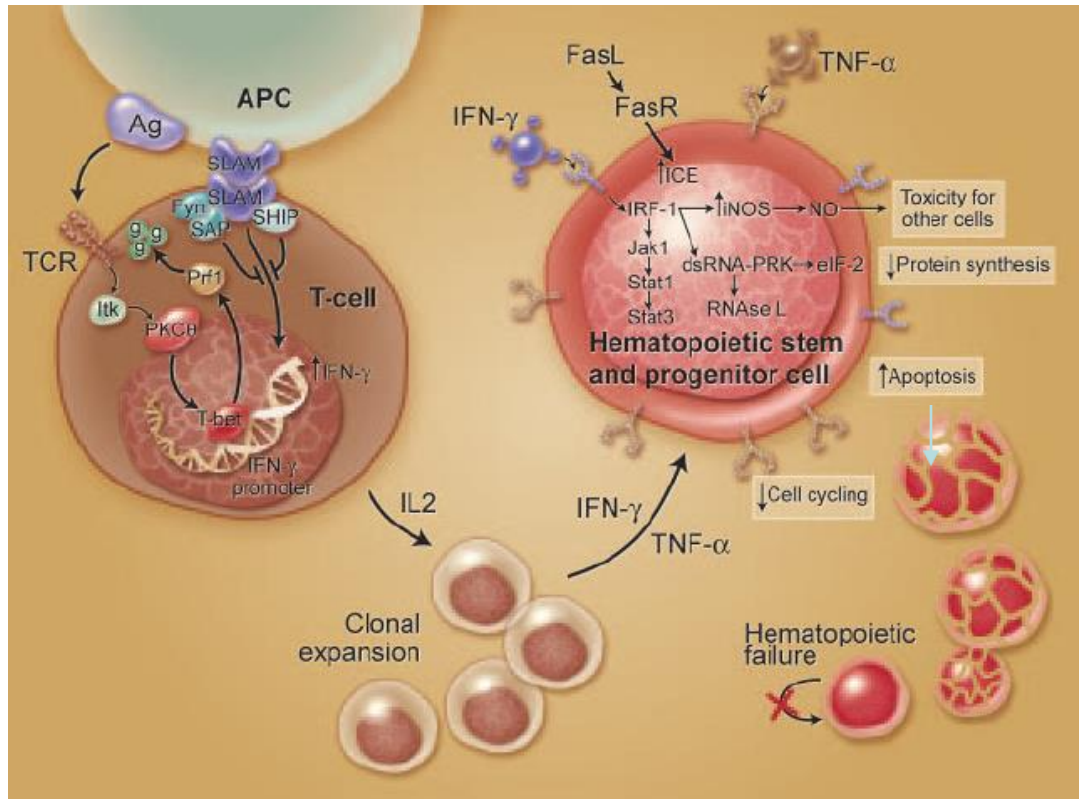


Suprimarea mielopoiezei este asociată cu apariția în măduva roșie și în sânge a limfocitelor **T citotoxice** producătoare de factor de necroză tumorală (**TNF**) și de **Interferon- γ** , care, la rândul lor, suprimă germenii hematopoietici.

3. ANEMII APLASTICE DOBĂNDITE DE CAUZĂ INFECȚIOASĂ

- Virusul EPATITEI B, C, D (anemia hipoplastică apare de obicei în termen de șase luni de la hepatita virală)
- CITOMEGALOVIRUSUL
- Bacilul Koch (TBC MILIARĂ)
- human herpes virus type 4, Epstein–Barr virus (MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ)
- VIRUSUL GRIPEI

Mecanismele imune ale mielotoxicității



Aceste evenimente conduc în cele din urmă la **reducerea ciclului celular** și la moartea celulelor prin **apoptoză**.

Antigenii sunt prezentați limfocitelor T de către APC, care declanșează activarea și proliferarea celulelor T.

Crește expresia **genei INF- γ** sub acțiunea factorului de **transcripție T-bet**.

T-ly secretă **IL-2** ceea ce duce la expansiunea policlonală a celulelor T.

IFN- γ și **TNF** produse de T-ly stimulează formarea receptorilor celulari ai T-ly și, de asemenea, **receptorul Fas**.


Activarea receptorului Fas duce la **apoptoza** celulelor țintă

Unele efecte ale IFN- γ sunt mediate prin intermediul factorului de reglare a interferonului 1 (**IRF-1**), care **inhibă** transcrierea genelor celulare și **diviziunea celulară**.

IFN- γ este un inductor puternic al nitricoxidsintazei (NOS), iar producția de **NO amplifică efectele toxice**.

MANIFESTĂRI CLINICE

Sindrom hematologic:

1. sindrom anemic:  paloare,
astenie fizică,
manifestări cardio-vasculare, tahicardie, înțepături în
piept
tulburări de creștere,
vertije,
zgomot în urechi etc.

2. leucocitopenie:  infecții severe:

- stomatită,
- pneumonii,
- infecții ale pielii
- Infecțiile tractului urinar

3. trombocitopenie  manifestări hemoragipare:

- peteșii și echimoze pe piele,
- gingivoragii,
- epistaxis,
- metroragie,
- hemoragii gastro-intestinale,
- hematurie

MANIFESTĂRI CLINICE

La copii sub 10 ani se mai aduga – Sindrom malformativ:

❑ extremitatea cefalică: microcefalie, facies mic, microftalmie, malformații ale urechilor, strabism, nistagmus, epicantus;

❑ osoase: malformații ale radiusului (aplazie, hipoplazie), vertebrelor, șoldului (luxație congenitală),

❑ retard staturo-ponderal

❑ viscerale: hipoplazia rinichilor, și a tractului urogenital (vezicale, ureterale), hipospadie



❑ neurologice (surditate, retard psihomotor)

❑ tulburări de pigmentare: hiperpigmentare, melanodermie difuză

ANEMIA FERUMDEFICITARĂ

BILANȚUL FIERULUI ÎN ORGANISM

Necesitatea – 30 mg / zi

Pirderile fiziologice: liza eritrocitelor – 28 mg/zi;
epiteliul descuamat – 2 mg / zi

Satisfacerea necesității de fier:

- a) fierul endogen - reutilizat din eritrocitele lizate –**
28 mg / zi
- b) Fierul exogen - absorbția intestinală-**
2 mg / zi

CAUZELE DEFICIENȚEI DE FIER

- 1. Carența de fier alimentară**
- 2. Dereglarea absorbției în enterocit**
- 3. Dereglarea depozitării / mobilizării fierului din enterocit**
- 4. Dereglarea transportului fierului cu sângele**
- 5. Dereglarea depozitării / mobilizării fierului din macrofag**
- 6. Dereglarea utilizării fierului de către celule**

1. APORTUL ALIMENTAR

Alimentele vegetale – compușii anorganici și organici de fier - fierul non-hemic

Alimentele animaliere – hemoglobina, mioglobina – fierul hemic

DEFICITUL APORTULUI FIERULUI EXOGEN

a. Deficit absolut

1. Dieta vegană

b. Deficit relativ

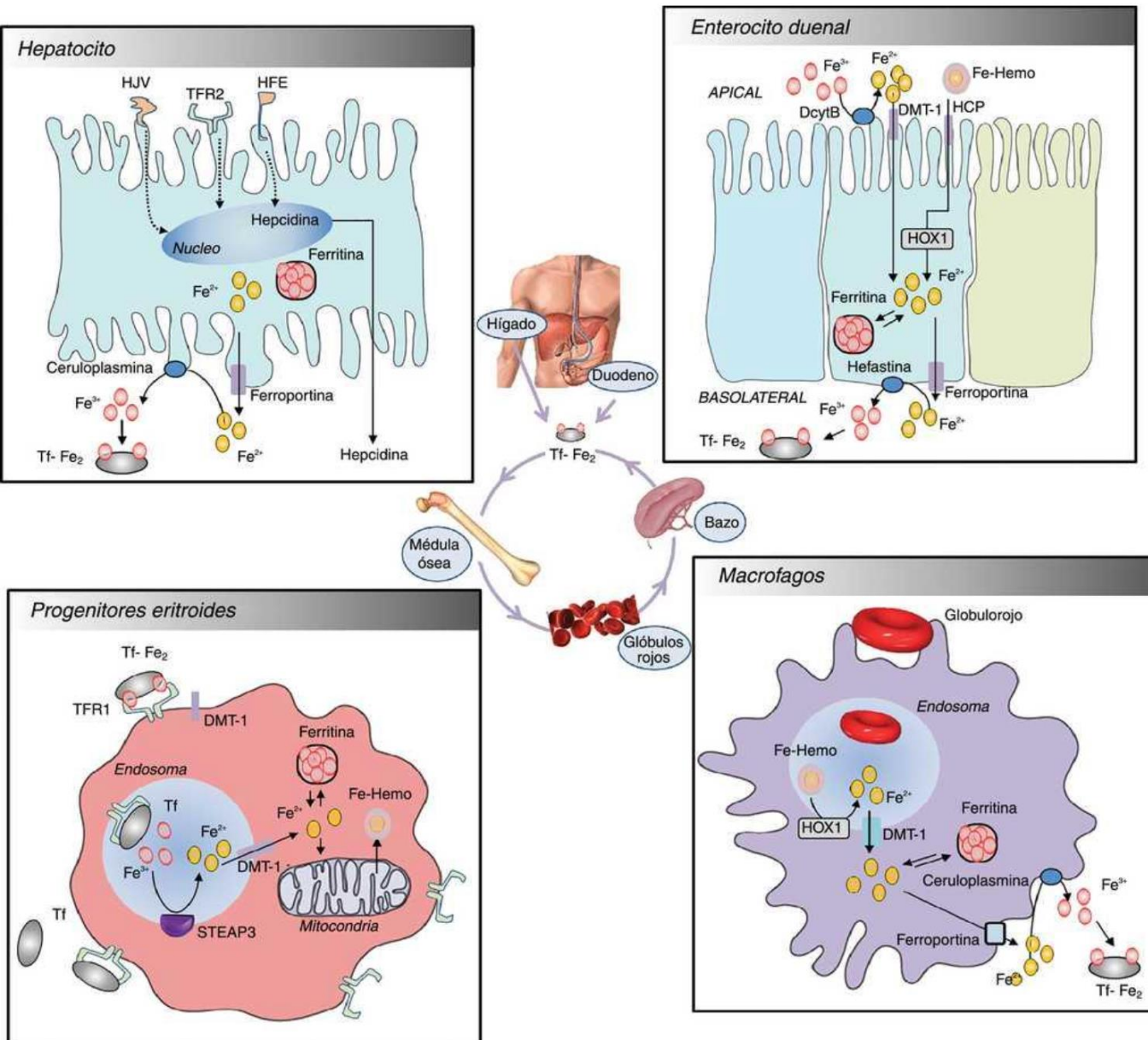
2. Sarcina
3. Copii-sugari
4. Adolescența fetițelor – hemoragii ciclice
(2 ml sânge = 1 mg Fe)
5. Hemoragii cronice
– ginecologice, digestive

2. ABSORBȚIA INTESTINALĂ a Fe FIERUL HEMIC (Hb, Mioglobina)

**1. În stomac sub acțiunea HCl și pepsina –
eliberarea hemului**

**2. În duoden –
endocitoza hemului în enterocit**

Etapele principale în asimilarea Fe



Metabolismul fierului include absorbția intestinală a fierului, transportul în celule, încorporarea fierului în proteine și reciclarea sa prin eritrocite, precum și reglarea acestuia de către hormonul **hepcidină** și de către proteina de export **feroportină**.

Absorbția fierului are loc atunci când fierul este prezent în alimente (fiind principala sursă de fier), în principal Fe³⁺, care este redus la Fe²⁺ de către **Dcytb** (citocromul b duodenal) înainte de a intra în celule prin intermediul proteinei membranare **DMT1** (transportatorul de metale bivalente-1).

În enterocite, fierul poate fi exportat în plasmă prin intermediul proteinei membranare **feroportină** sau poate fi stocat în proteina de stocare **ferritină**, în funcție de nevoile de fier ale organismului la momentul respectiv.

Exportarea Fe²⁺ în plasmă este însoțită de oxidarea imediată a acestuia de către **hefastină** sau **ceruloplasmină**.

Fe³⁺ este apoi legat de **transferină** și transportat în circulația sanguină către celulele țintă pentru a fi utilizat.

FIERUL NONHEMIC

(anorganic, compuși organici, helați)

1. Stomac - HCl – ionizarea și solubilizarea Fe³⁺

2. Duoden: Dcytb (citocromul b duodenal) -
reducerea Fe³⁺ - Fe²⁺

DMT-1 – transportorul metalelor bivalente
transportul activ al Fe în enterocit

Mobilferina - transportul intracelular al Fe²⁺

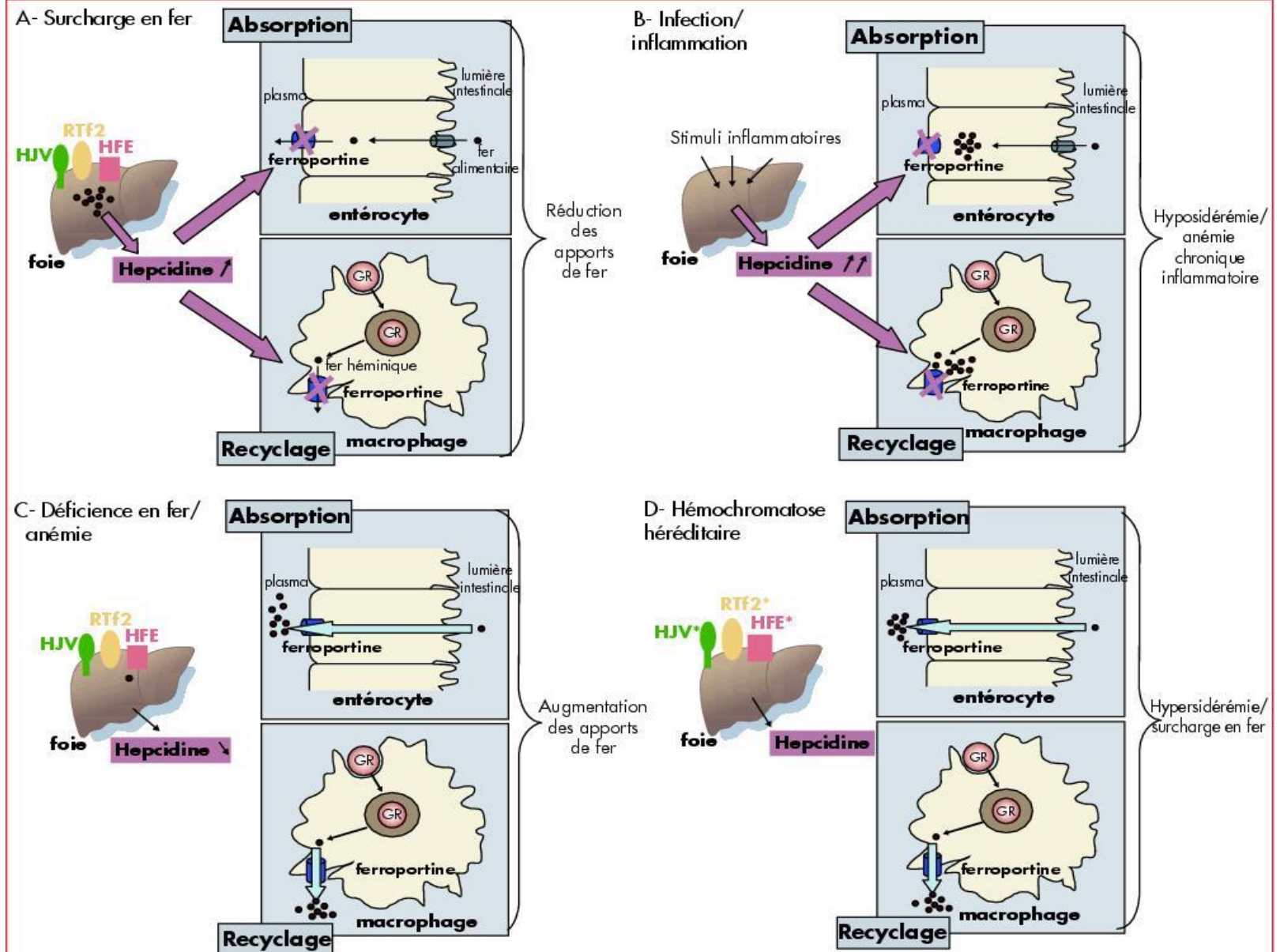
Hefestina – oxidarea Fe²⁺ - Fe³⁺

Fieroportina – exteriorizarea Fe³⁺

DEREGLĂRILE ABSORBȚIEI FIERULUI

- 1. Achilia, aclorhidria, gastrita atrofică, cancer gastric, gastrectomia – lipsa HCl;**
- 2. Duodenită, ileita, atrofia mucoasei intestinale**
- 3. Excesul alimentar de Fe excesul de feritină în enterocit**

Regaarea Fe prin hepcidină



REGLAREA ABSORBȚIEI ȘI IEȘIRII Fe DIN ENTEROCIT

Diminuarea feritinei în enterocit

Anemia

Hipoxia

Diminuarea concentrației de feritină în sânge

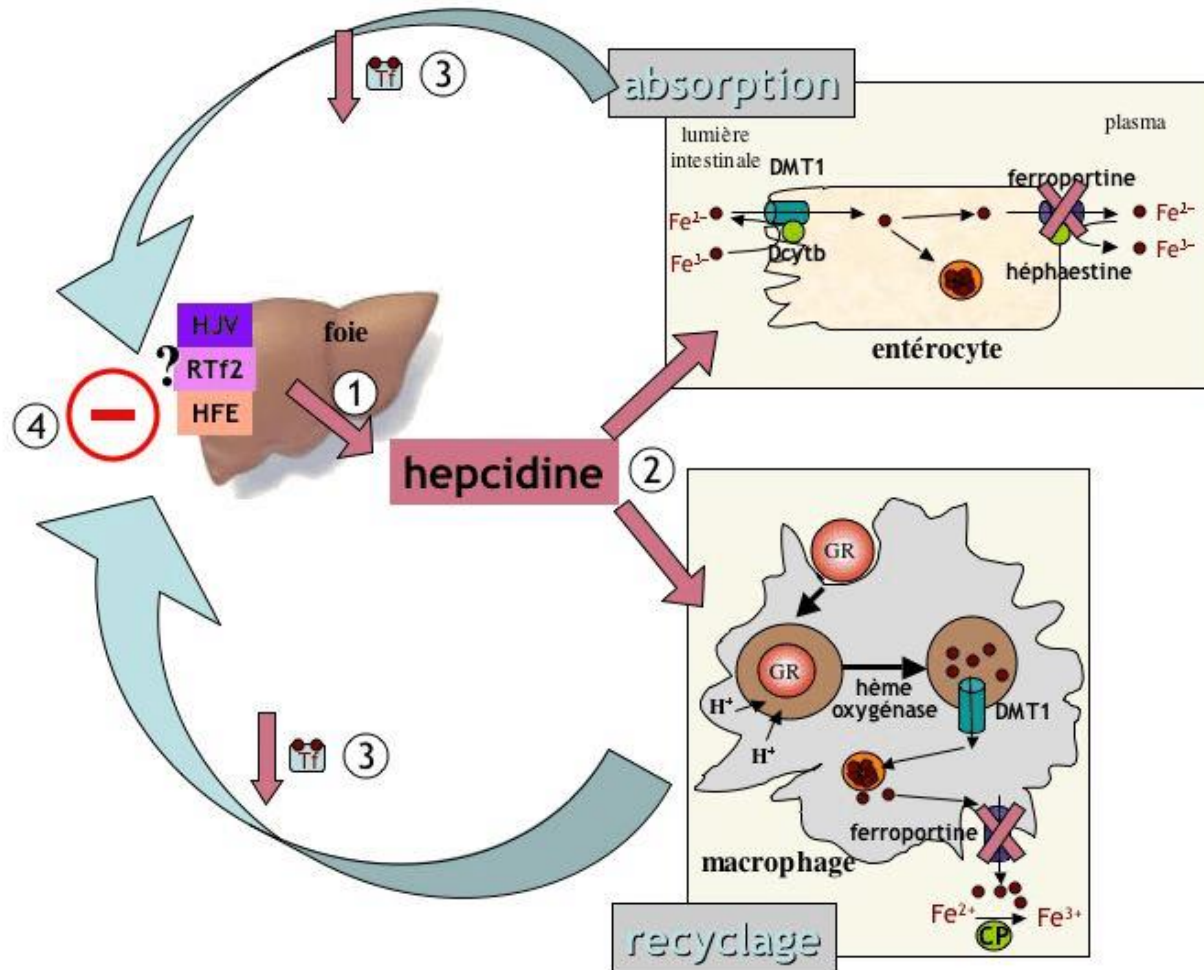
Diminuarea concentrației de transferină în sânge

INHIBIȚIA SECREȚIEI HEPCIDINEI

Stimularea Dcytb, DMT-1 – stimularea absorbției Fe

Stimularea hefestinei, fieroportinei – stimularea ieșirii Fe

Reglarea Fe prin hepcidină și ferroportină



Semnalele de reglementare sunt integrate în ficat de HFE, RTf2 și/sau HJV pentru a controla sinteza hepcidinei (1). Atunci când hepcidina este eliberată în fluxul sanguin, aceasta acționează în duoden asupra enterocitelor și macrofagelor, internalizând și degradând ferroportina pentru a reduce absorbția și, respectiv, reciclarea fierului (2), ceea ce duce la o reducere a fierului din plasmă (3).

BLOCAREA FIERULUI ÎN ENTEROCIT

Excesul de feritină în enterocit

Concentrația normală hemoglobină

Concentrația normală de oxigen

Concentrația normală de feritină în sânge

Concentrația normală de transferină în sânge



STIMULAREA SECREȚIEI HEPCIDINEI



Inhibiția Dcytb, DMT-1 – inhibiția absorbției Fe

Inhibiția hefestinei, fieroportinei – inhibiția ieșirii Fe

3. TRANSPORTUL Fe CU SÂNGELE

Apotransferina plasmatică secretată de ficat –

fixează fierul trivalent și se transformă în transferină (Tf);

raportul Tf/apo-Tf = 30% / 70%

Transferina este ligand pentru receptorii specifici de pe celule

- se fixează pe celulele consumatoare de Fe
- endocitoza în celulă
- cedează fierul
- este reîntoarsă în circulație

- la saturația Tf cu fier în sânge apare

fierul non-transferinic



survine stresul oxidativ

DEREGLĂRILE TRANSPORTULUI Fe CU SÂNGELE

- 1. Deficiența apotransferinei – în insuficiența hepatică**
- 2. Modificarea conformațională a apotransferinei –
în procesele de acetilare, glicare, peroxidare**
- 3. Modificarea conformațională a receptorilor pentru
transferină –
în procesele de acetilare, glicare, peroxidare**

4. MOBILIZAREA Fe DIN MACROFAG

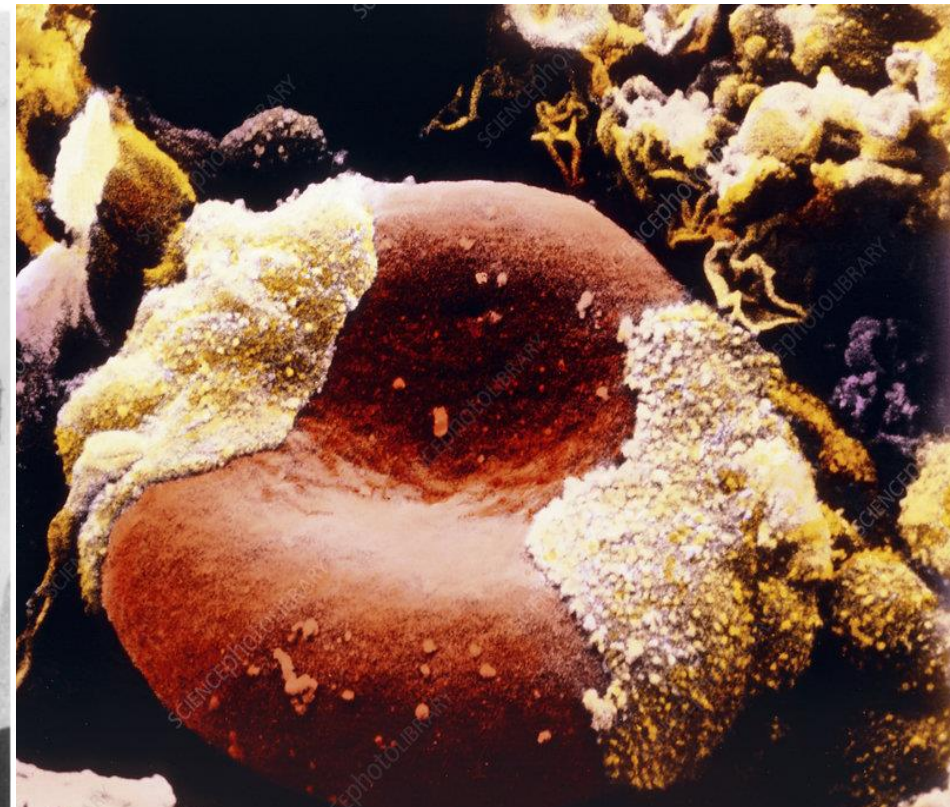
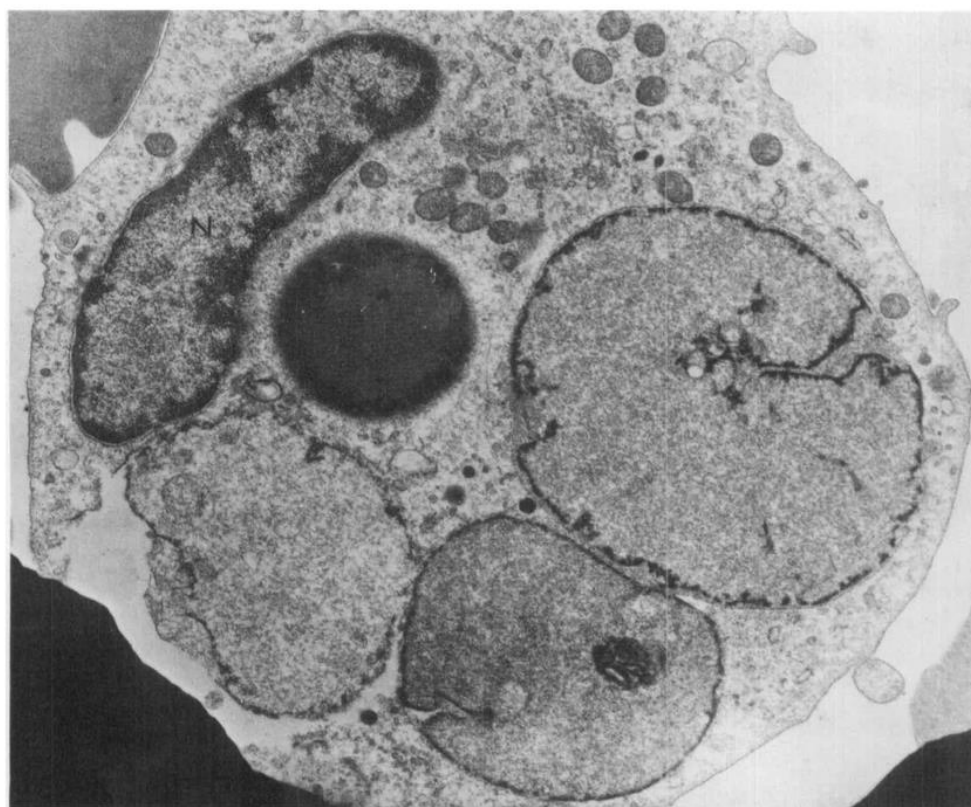
Macrofagul fagocitează eritrocitele

extrage fierul – zilnic cca 28 mg

eliberează Fe^{3+} în sânge – hefestina;
fieroportina

depozitează excesul de fier în feritină

Blocarea Fe în macrofag - surplusul de Fe seric, hepcidina



BLOCAREA FIZIOLOGICĂ A Fe ÎN MACROFAG

Concentrația normală de hemoglobină în sânge

Concentrația normală de oxigen în sânge

Concentrația normală de feritină în sânge

Concentrația normală de transferină în sânge

 **SECRETȚIA HEPCIDINEI**

Inhibiția hefestinei, fieroportinei – **inhibiția ieșirii Fe**

BLOCAREA PATOLOGICĂ A Fe ÎN MACROFAG

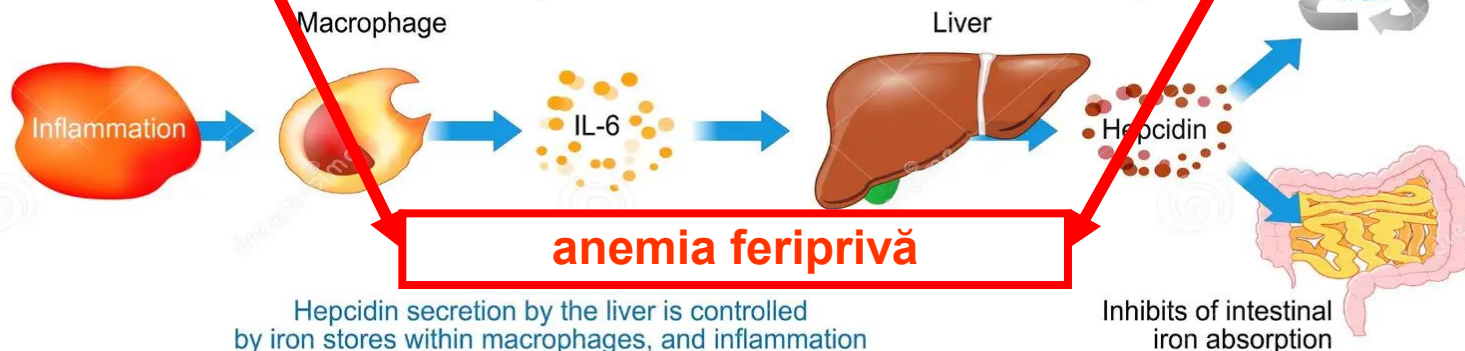
**Inflamația cronică – Sinteza IL1, 6 -
Secreția proteinelor fazei acute
inclusiv hepcidinei –**

Supresia Dcytb și MDT-1

**inhibiția absorbției în
enterocit;**

**Supresia hefestinei și
fieroportinei**

**blocarea ieșirii Fe din
enterocit și macrofag –**



5. DEREGLAREA UTILIZĂRII FIERULUI

Interiorizarea Fe în proeritroblast:

Ligand Transferina cu Fe³⁺ + Receptor pe Eritroblast



interiorizarea transferinei



detașarea Fe



exocitoza apotransferinei

Dereglarea utilizării: neconformismul ligand receptor

UTILIZAREA REZERVEI DE FIER ÎN CARENȚĂ FIERULUI

1. feritina enterocitelor, macrofagelor, hepatocitelor –
prima rezervă epuizabilă de fier;

micșorarea feritinei în sânge –

insuficiența prelatentă de fier;

2. transferina sângelui –

a doua rezervă epuizabilă de fier;

micșorarea concomitentă a feritinei și transferinei -

insuficiență latentă de fier;

După epuizarea feritinei și transferinei urmează

micșorarea hemoglobinei sângelui –

insuficiență manifestă de fier

Indicii biochimici ai deficienței de fier:

Indicii	Valoarea	Forma clinică
Feritina Transferina Hemoglobina	Scade Norma Norma	Deficit prelatent
Feritina Transferina Hemoglobina	Scade Scade Norma	Deficit latent
Feritina Transferina Hemoglobina	Scade Scade Scade	Deficit manifest (anemie)

MANIFESTĂRILE DEFICIENȚEI DE FIER

Dereglarea sintezei hemoglobinei - anemia fierodeficitară

Tabloul hematologic:

Eritrocitopenie – sub $4,5-5 \times 10^{12}$ /L

Anizocitoză - **microcitoză** – diametrul eritrocitului sub 7,5 mcm
volumul mediu al eritrocitului – sub 90 fL

Poikilocitoză – **anulocite**

*Cantitatea de hemoglobina, Volumul eritrocitar mediu (VEM),
hemoglobina eritrocitară medie (HEM) - **scad***

Hipocromie: indicile cromatic – sub 0,9

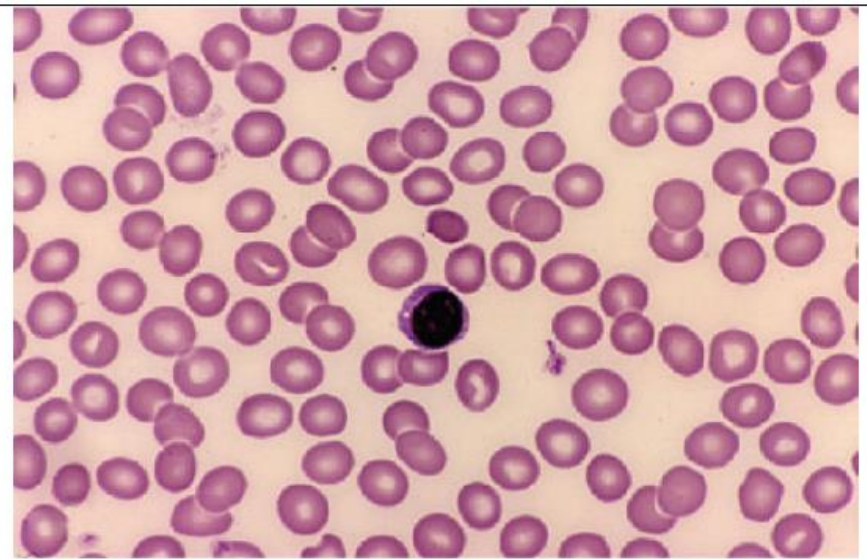
Manifestările clinice în deficitul Fe

1. **Specifice anemiei-** (hipoxie, cefalee, tahicardie, palpitații, dispnee)
2. **Specifice carenței de fier**
 - Modificări cutaneo- mucoase: displazie unghinală, glosită atrofică, stomatită, disfagie, gastrită atrofică, atrofia mucoasei intestinale malabsorbție
 - Pica (parorexie)
 - Scăderea performanțelor fizice (hipoxia și deficitul enzimelor cu conținut de Fe)
 - Deficit imunitar- scade nivelul limfocitelor T și fagocitoza.



Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:
Williams Hematology, 8th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

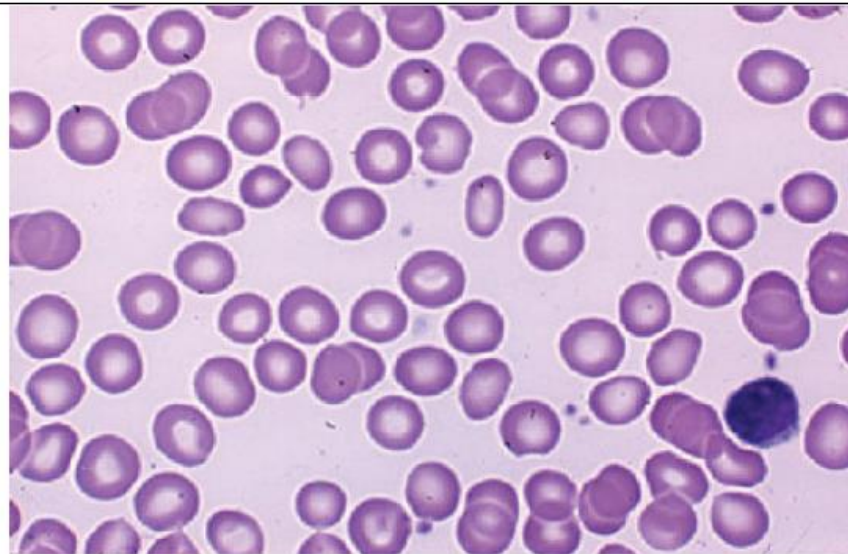
1



A

Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:
Williams Hematology, 8th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

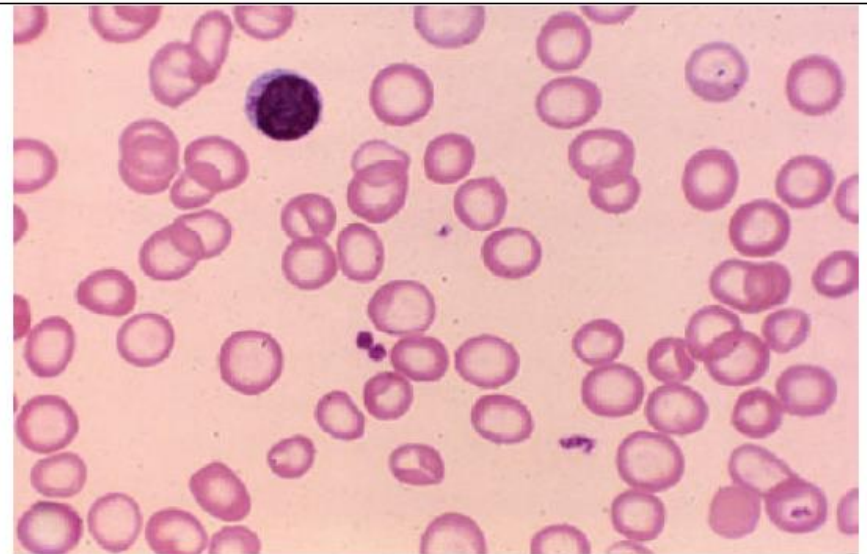
2



B

Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:
Williams Hematology, 8th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

3



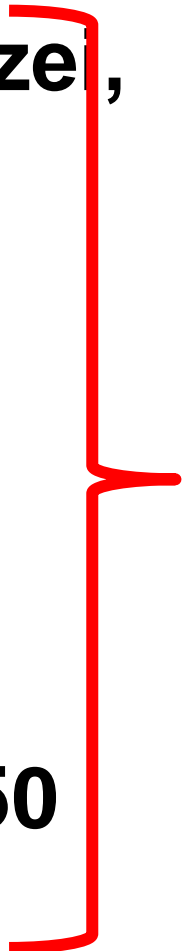
C

Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:
Williams Hematology, 8th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

4

2. Insuficiența metaloenzimelor:

**citocromoxidaze,
oxidazele,
citocromii,
catalaza,
peroxidaze,
NO-sintaza,
citocromul p450
etc.**



Dreglarea multiplicării, creșterii și
activității celulelor:



distrofie, atrofie

EXCESUL FIERULUI ÎN ORGANISM HEMOCROMATOZA

1. Lipsa ereditară a hepcidinei (hemocromatoza ereditară)

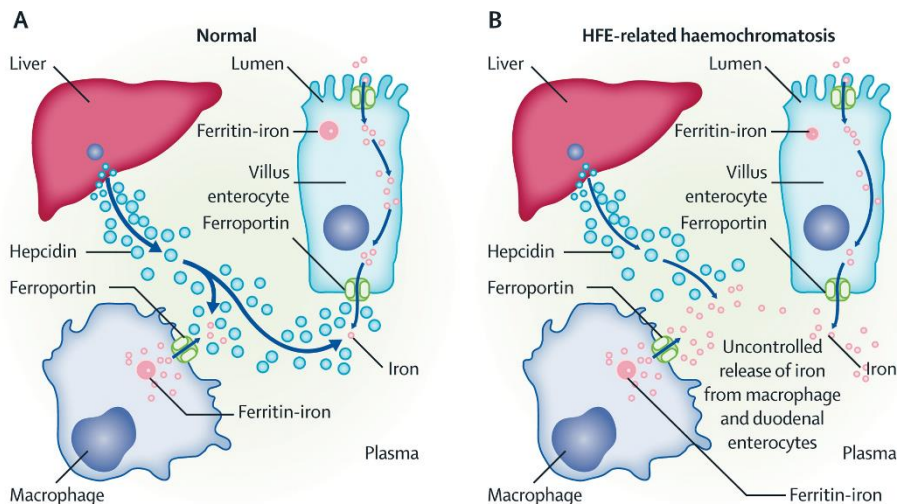
2. absorbția intestinală excesivă necontrolată a fierului

3. eliberarea excesivă necontrolată a fierului din depozite

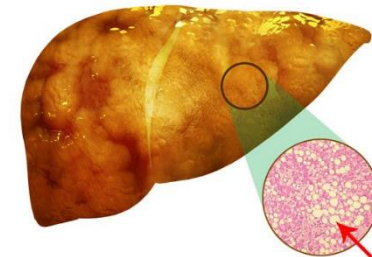
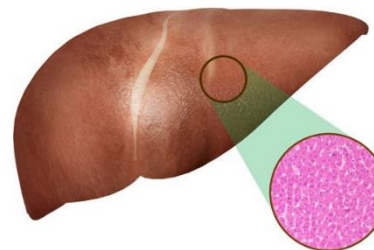
4. exces de fier în sânge:

- saturația transferinei cu fier;
- prezența în sânge a fierului liber non-transferinic

Stresul oxidativ și
alterarea organelor
(miocard,
ficat,
pancreas,
ruinichi,
creier etc.)



Hemochromatosis



Healthy Liver

Hemochromatosis Liver

Disponibilitatea Vitaminei B12



Necesarul zilnic de Vit. B12

- 0-6 luni, 0,4 mcg/zi
- 7-12 luni, 0,5 mcg/zi
- 1-3 ani, 0,9 mcg/zi
- 4-8 ani, 1,2 mcg/zi
- 9-13 ani, 1,8 mcg/zi
- 14-18 ani, 2,4 mcg/zi
- adulți, 2,4 mcg/zi

Vitamina B12 se găsește în cantități mari în **alimentele de origine animală**

(carne de vită, porc, halibut, hamburger, miel, somon și vițel).

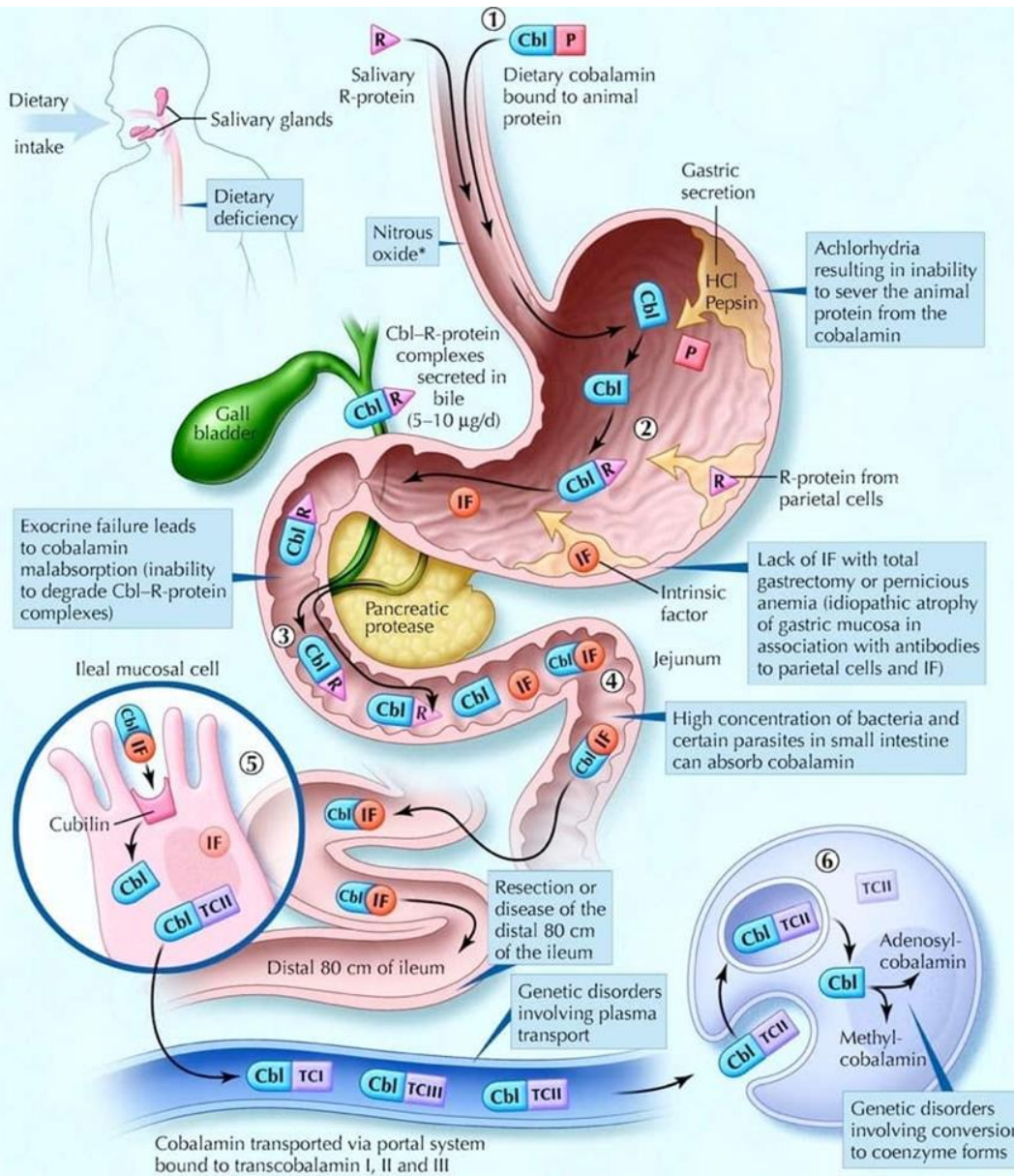
Cele mai bogate surse sunt **ficatul și rinichii,**

urmate de ouă, lapte pește, brânză și carne.

Stridiile, sardinele, drojdia de bere sunt, de asemenea, bogate în b12.

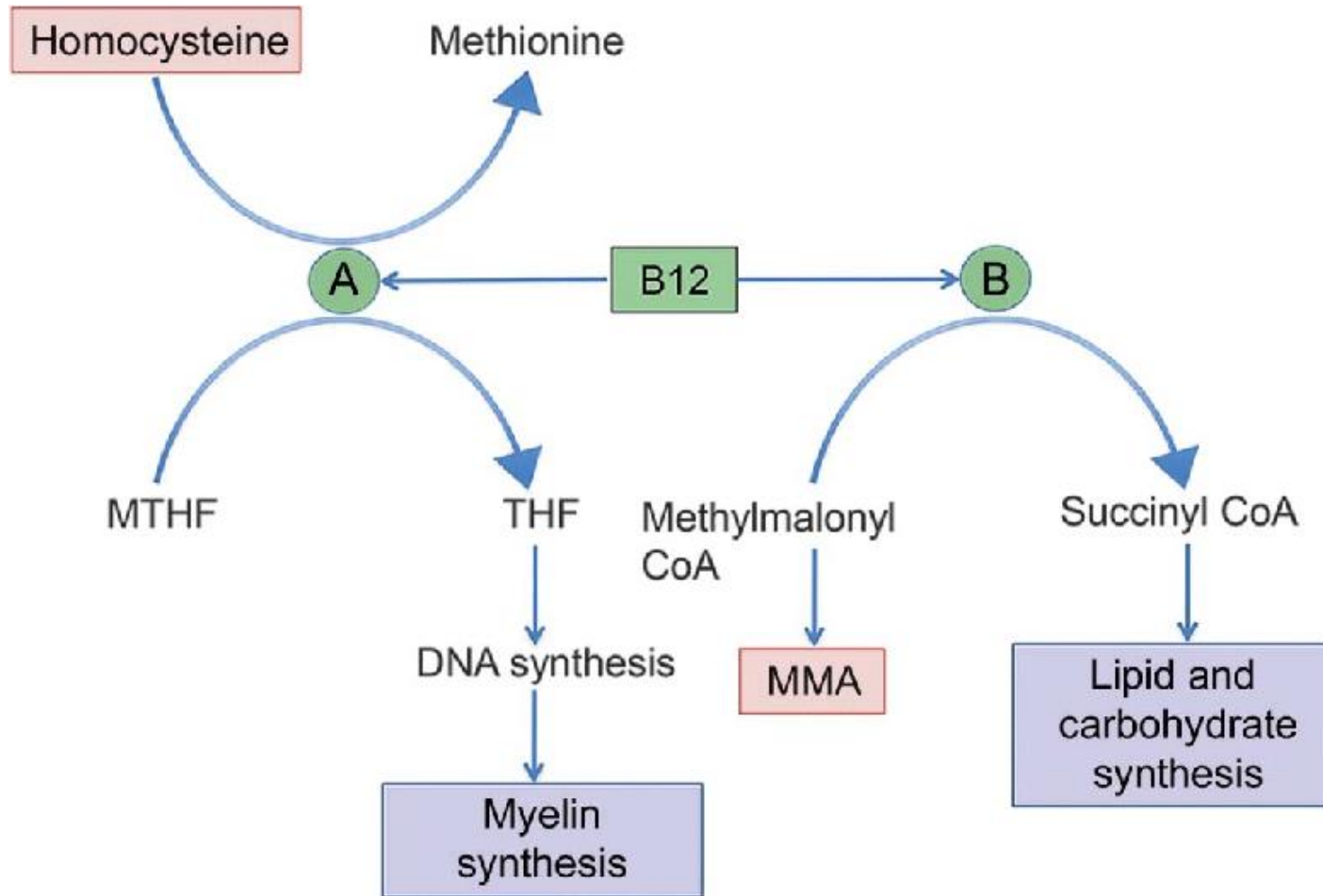
Unele cereale pentru micul dejun sunt și ele îmbogățite cu vitamina B12.

Etapele principale în absorbția Vitaminei B12



1. După separarea Cbl de proteina alimentară,
2. Cbl se leagă de prima proteină de legare a Cbl, haptocorrina (HC) din stomac, pentru a forma complexul Cbl-HC.
3. În duoden, proteazele pancreatice degradează complexul HC-Cbl.
4. Astfel, Cbl se leagă de factorul intrinsec (IF), formând un complex IF-Cbl, ligandul unui receptor localizat în intestin (jejunum).
5. Are loc apoi endocitoza în enterocit mediată de receptorul specific.
6. În cele din urmă, enzimele lizozomale eliberează molecula Cbl din complex, astfel încât
7. Cbl se deplasează în sistemul v. porta sub forma de transcobalamina I, II, III (TC I,II,III) – proteina de transport.

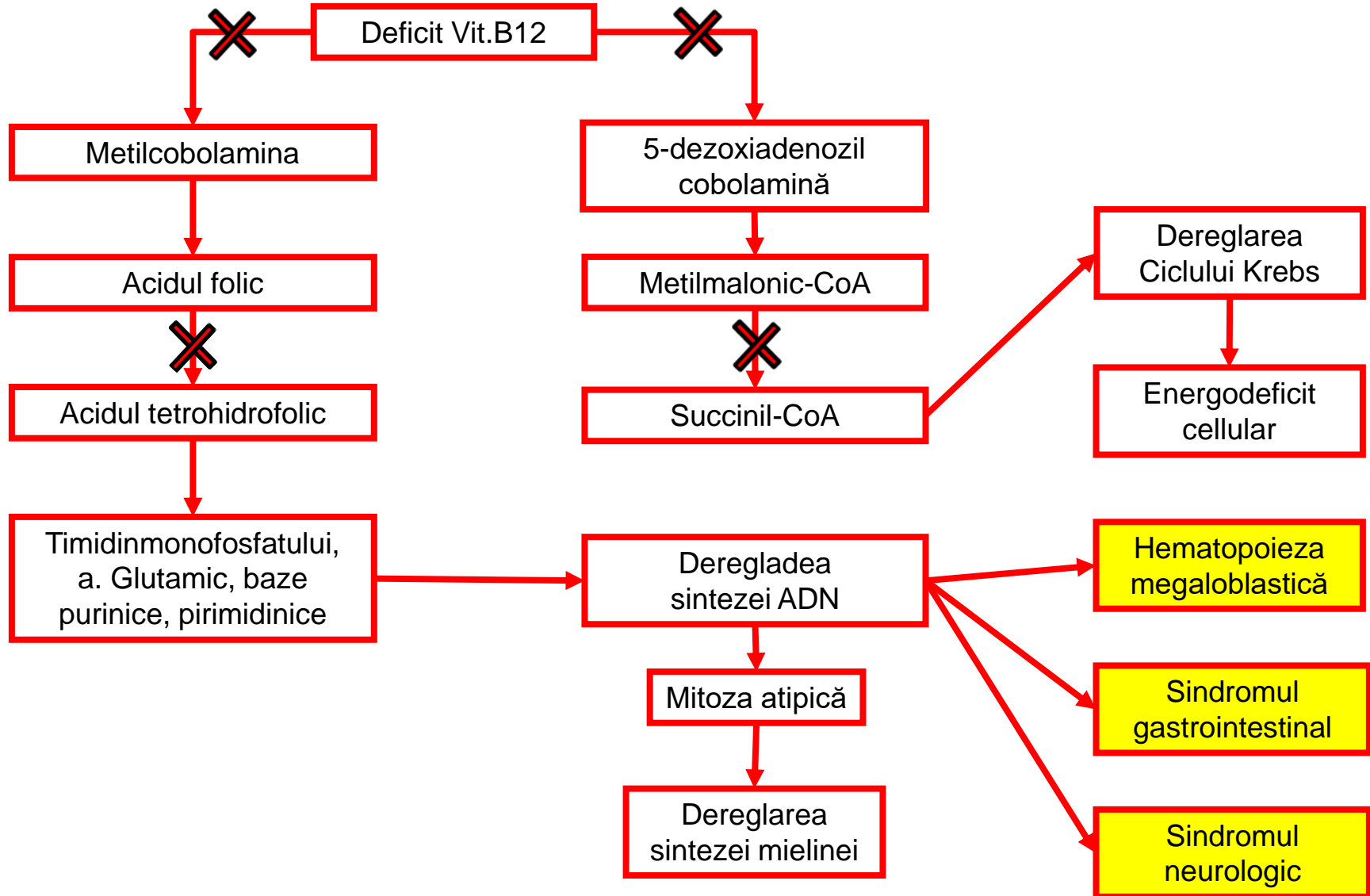
Rolul metabolic al vitaminei B12



Etiologia deficitului vitaminei B12

1. Carența alimentară (vegetarieni 3-4 ani)
2. Lipsa factorului intrinsec
 - Congenitală
 - Dobândită (postgastrectomie)
 - pacienții cu ulcer
 - boala Crohns,
 - preparate anticonvulsive,
 - arsuri cronice la stomac și gută.
 - abuz de alcool
 - rezeccii gastrice
 - Autoimună
3. Deficit relativ (sarcina, hipertiroidie)
4. Deficit de utilizare (lipsa transcobalaminei)
5. Vîrsta senila: 3% - 42 % dintre persoanele de peste 65 de ani

Patogenia generala a deficitului de vitamina B12



Manifestările carenței vitaminei B12

- 1. Sindromul anemic:** numărul de eritrocite↓, cantitatea de hemoglobină↓, hematocritul↓; anizocitoză (macrocite), poikilocitoză, incluziuni (corpi Jolly, inele Cabot).
 - Leucopenie cu neutropenie, hipersegmentarea nucleelor
 - Trombocitopenie (trombocite gigante).
- 2. Sindromul digestiv:** Inapetență, greață, vomă, glosită, gastrită, enterită.
- 3. Sindromul neurologic:** Ataxie, micșorarea sensibilității profunde, psihoze.

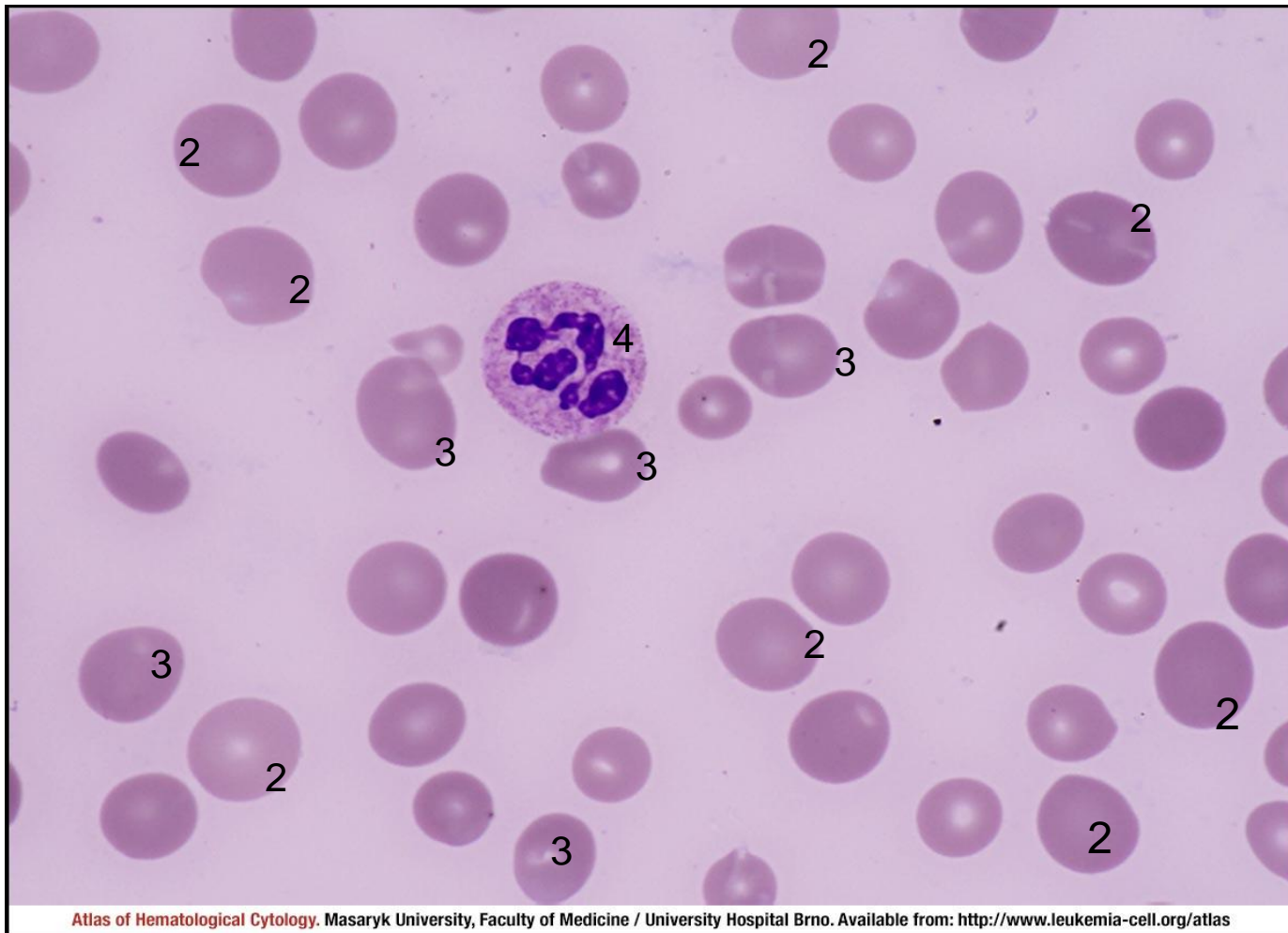
Frotiul picăturii de sânge în deficitului vitaminei B12

Eritrocite hipercrome
(toate)

Macroците (2)

Ovalo-macroците (3)

Neutrofil de dimensiuni
mare hipersegmentat (4)



Determinarea deficitului Vitaminei B12

- Determinarea nivelului cobalaminei serice – **nivel scăzut**
- Determinarea nivelului acidului metilmalonic în urină. (Acesta este cel mai bun test, deoarece este sensibil, neinvaziv și convenabil pentru pacient) – **nivel scăzut.**
- Determinarea nivelului de homocisteină serică – **nivel ridicat**
(Homocisteina este un aminoacid. Vitamina B12, vitamina B6 și vitamina B9 (acidul folic) descompun homocisteina în metionină necesară organismului în proteinosinteză)
- Testul Schilling: măsoară dacă există o secreție corespunzătoare a factorului intrinsec - **negativ**

Anemiile hemolitice

Eritrocitele au o durata de viata de aproximativ 120 de zile. Anemiile care sunt asociate cu distrugerea accelerată a eritrocitelor sunt numite *Anemii hemolitice*.

Toate anemiile hemolitice sunt caracterizate prin:

- o rată crescută de distrugere a celulelor roșii,
- o creștere compensatorie a eritropoezei care duce la reticulocitoză

Clasificarea anemiilor hemolitice

1. Ereditare

- Membranopatii
- Hemoglobinopatii
- Enzimopatii

2. Dobândite

- Mecanice
- Toxice
- Imune

Distrugerea eritrocitelor poate avea loc în compartimentul vascular (**hemoliza intravasculara**) sau în sistemul reticuloendotelial (**hemoliza extra-vasculara**)

Hemoliza intravasculara poate rezulta din acțiuni mecanice asupra eritrocitelor (de exemplu, valvă artificială) sau acțiunea agenților biochimici sau fizici care deteriorează membrana eritrocitelor (de exemplu, fixarea complementului, expunerea la toxine, sau la temperaturi ridicate)



hemoglobinemie
și hemoglobinurie



hiperbilirubinemie
neconjugată și icter



uneori necroza
tubulara acuta

Hemoliza extravasculară are loc mai ales în cadrul celulelor fagocitare a splinei și ficatului.

Particularități

Sistemul mononuclear fagocitar îndepărtează celulele deteriorate sau care fixează complexe imune din circulație.

Hemoliză extravasculară nu este asociat cu hemoglobinemie și hemoglobinurie,

dacă procesul este de durată - se produce icter

poate duce la formarea de calculi biliari bogați în bilirubină (așa-numiții calculi de pigment).

Hemoglobinopatiile

Talasemiile

- Se definesc ca stări patologice ereditare cu transmitere autosomal dominantă, caracterizate prin alterarea producerii de hemoglobină, ca urmare a blocării parțiale sau totale a sintezei unuia sau mai multor lanțuri polipeptidice de globină.
- **β -Talasemiile** se întâlnesc frecvent în țările mediteraniene, în orientul Mijlociu, în Asia de Sud și de Sud-Est.
- **α -Talasemiile** sunt răspândite în Africa și Extremul orient, fiind raportate și în toate țările europene.
- În republica Moldova talasemia se întâlnește la persoanele de naționalitate găgăuză și bulgară.

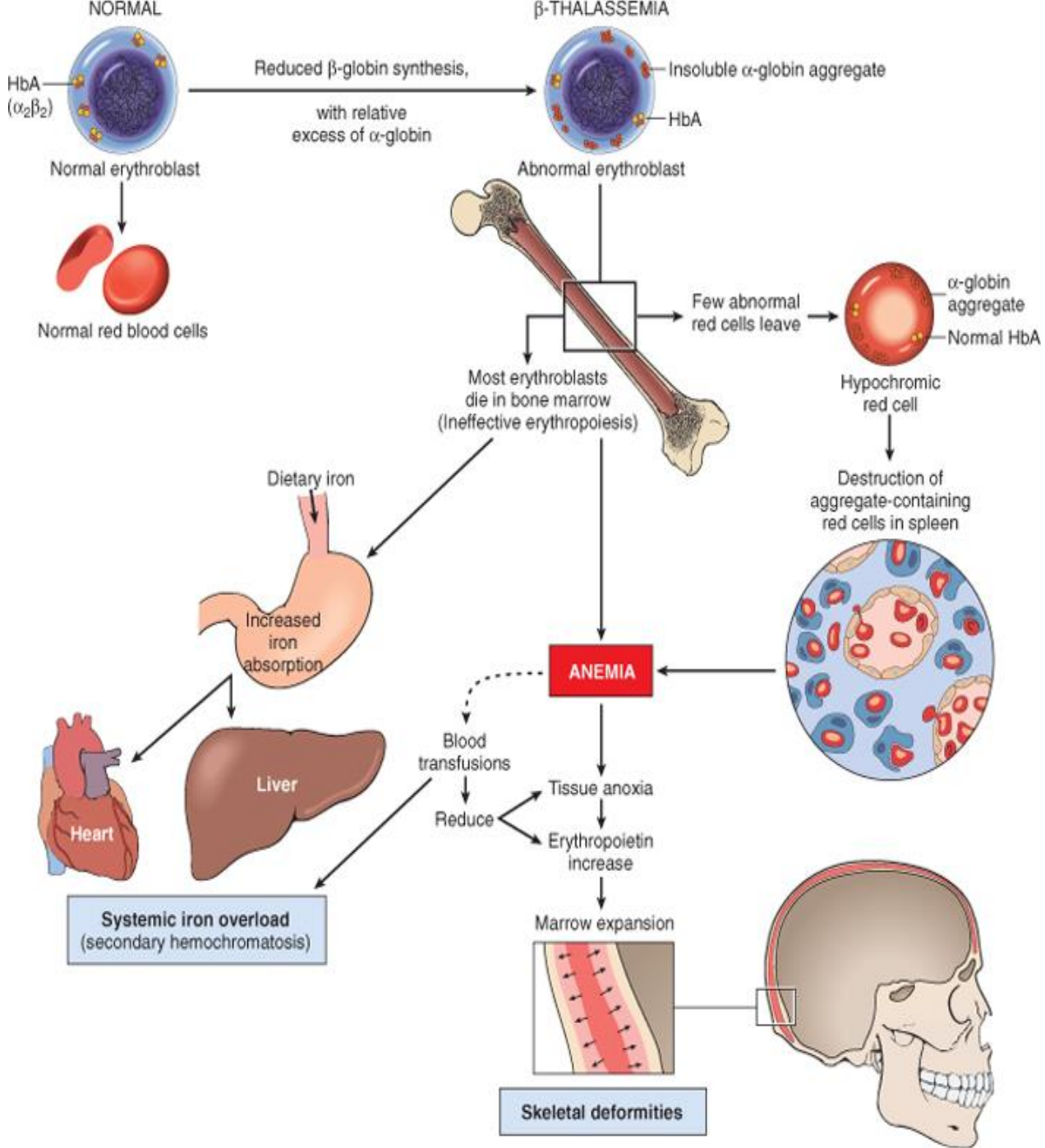
β -Talasemia

Patogenia: Tulburarea majoră în **β -Talasemie** este constituită din blocarea sintezei lanțurilor β cu formarea în exces a lanțurilor α care precipită ca incluziuni intraeritrocitare în nucleul și citoplasma eritrocariocitelor și în reticulocite.

Ca rezultat are loc distrugerea eritrocariocitelor în măduva oaselor fără a atinge stadiul de reticulocit.

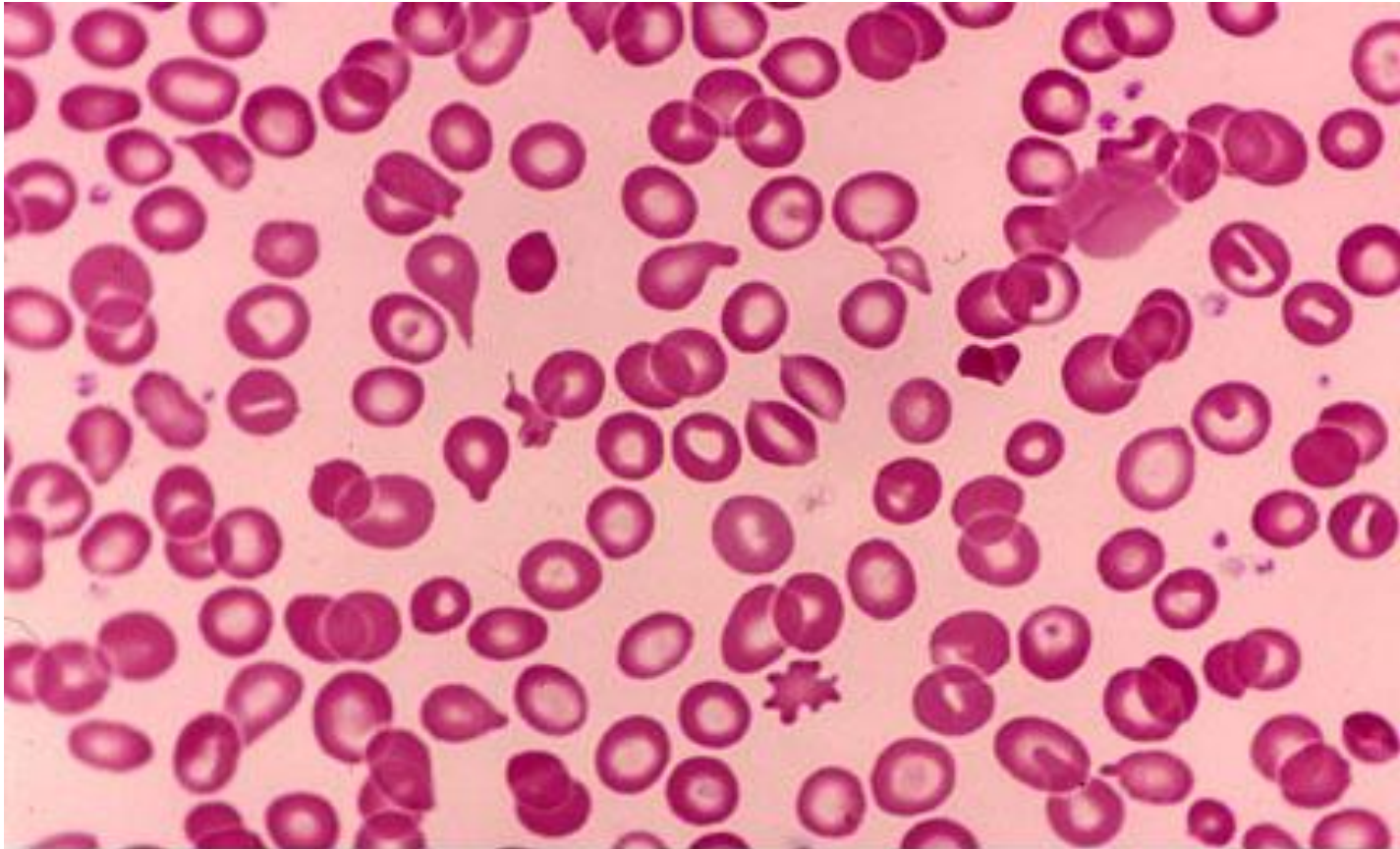
Din această cauză se creează o disociere dintre procentul înalt al eritrocariocitelor și nivelul relativ jos al reticulocitelor. Așadar, eritropoieza devine inefficientă, fiind unul din mecanismele de anemizare.

Incluziunile eritrocitare provoacă modificări la nivelul membranei eritrocitare - în rezultat aceste celule sunt fagocitate în sistemul reticuloendotelial.



Tabloul sângelui periferic

- Anemie hipocromă; reticulocitoză
- Morfologia eritrocitelor (eritrocite “de tras în țintă”)
- Anizo- și poikilocitoză (anulocite, codocite, hematii în lacrimă)
- Leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga
- Concentrația HbF- crescută
- Semne de hemoliză- hiperbilirubinemie indirectă, urobilinurie.

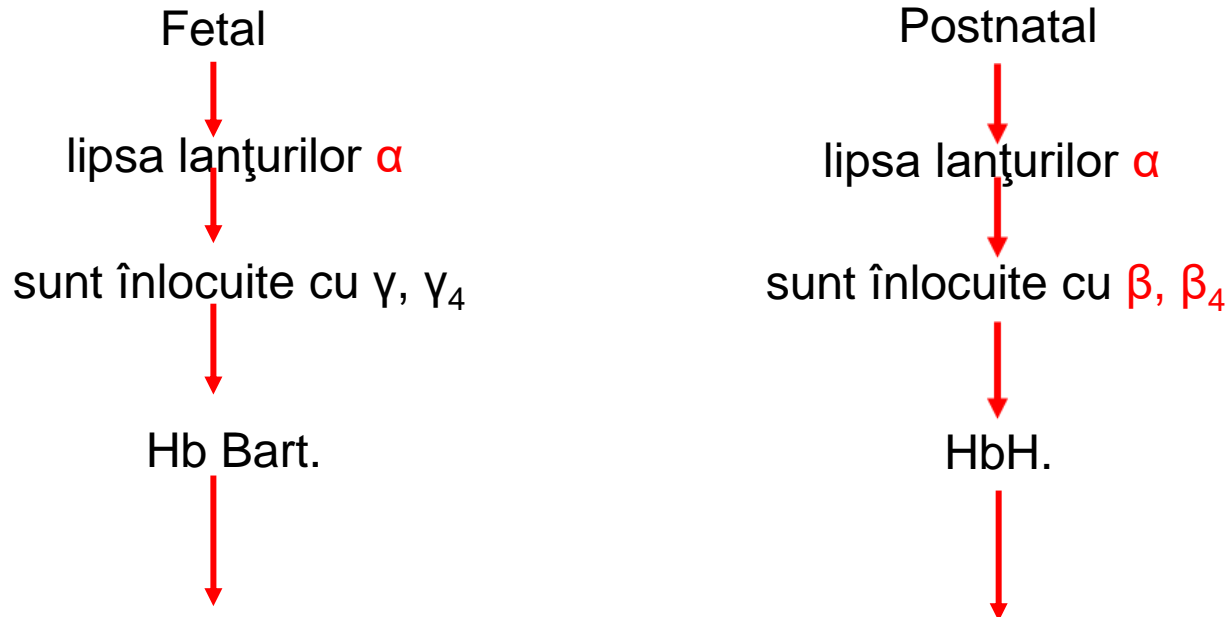


Source: Lichtman MA, Shafer MS, Felgar RE, Wang N:
Lichtman's Atlas of Hematology: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

α -Talasemia

- Este sindromul talasemic, în care producerea de hemoglobină normală este scăzută ca urmare a blocării parțiale sau totale a sintezei lanțurilor polipeptidice α din molecula globinei. Aspectul clinic și hematologic este asemănător cu β -Talasemia.

- **Patogenia:**



Atât Hb Bart cât și HbH posedă o afinitate foarte mare față de oxigen ceea ce face inefficientă livrarea oxigenului către țesuturi.

Drepanocitoza ereditară

Sinonime: anemie falciformă, drepanocitară, hemoglobinoza S, siclemie, anemie cu hematii în seceră.

Patogenia: La baza dezvoltării acestei anemii se află modificări calitative structurale ale lanțurilor polipeptidice β , care constă în substituirea în poziția 6 a **acidului glutamic** cu **valina** în rezultat se formează **HbS**.



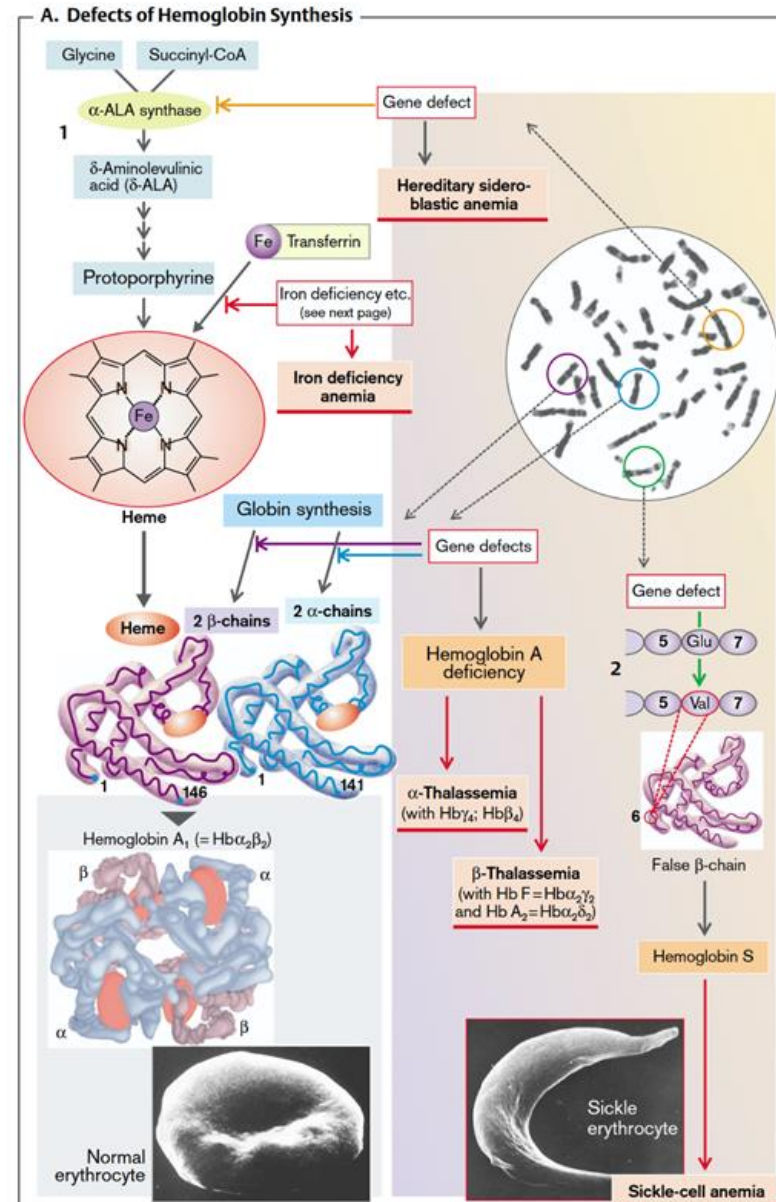
Formele oxigenate ale HbA și HbS nu au aceeași solubilitate.



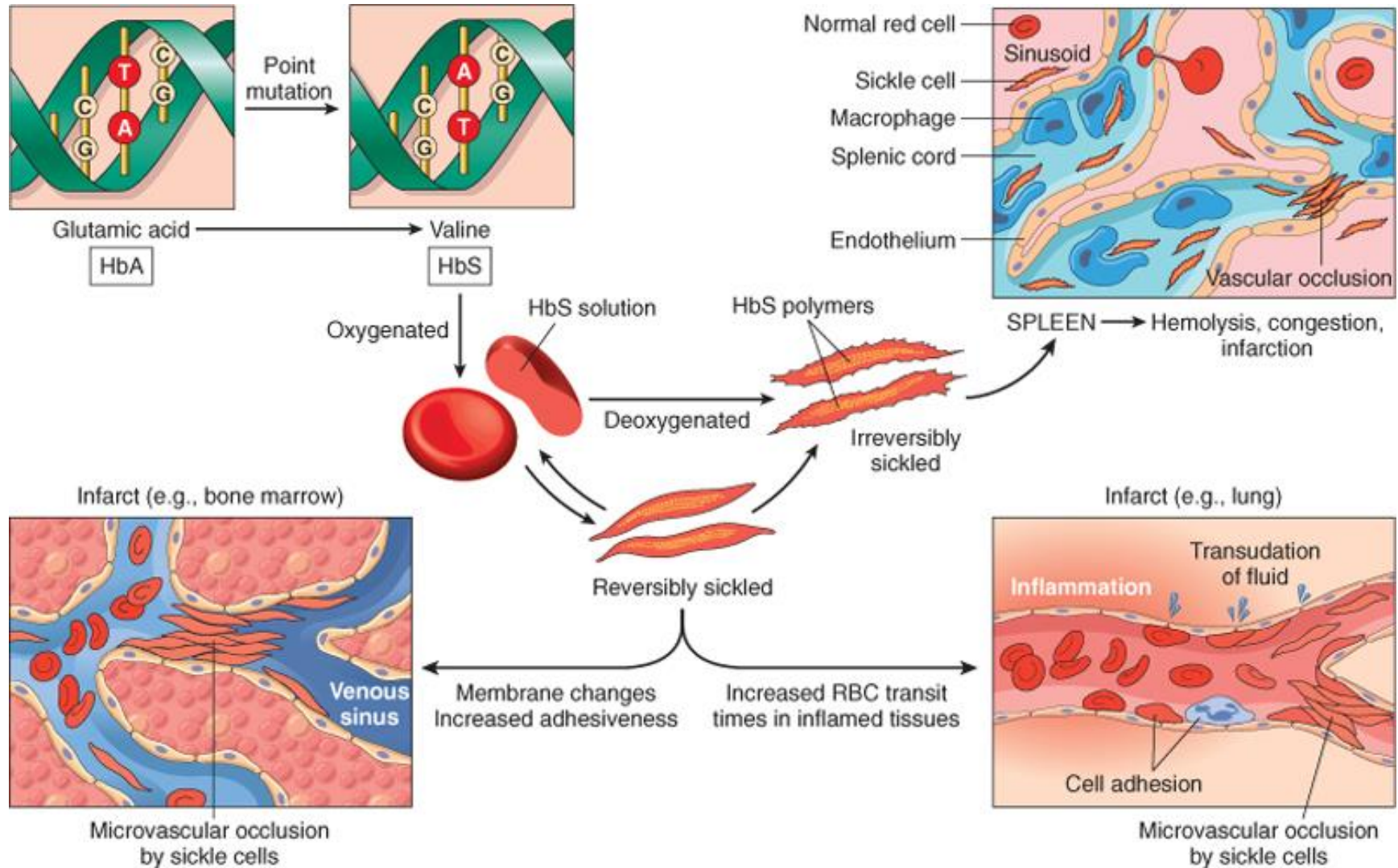
În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade în jumătate, în timp ce cea a HbS se reduce aproximativ de 50 ori,



căpătând aspectul unui gel semisolid, cu formarea unor cristale alungite, filamentoase numite "tactoiți".



Modificările în structură și proprietățile fizico- chimice ale HbS care stau la baza fenomenului de ciclizare, explică mecanismul celor două sindroame importante: **hemoliza și trombozele vasculare**





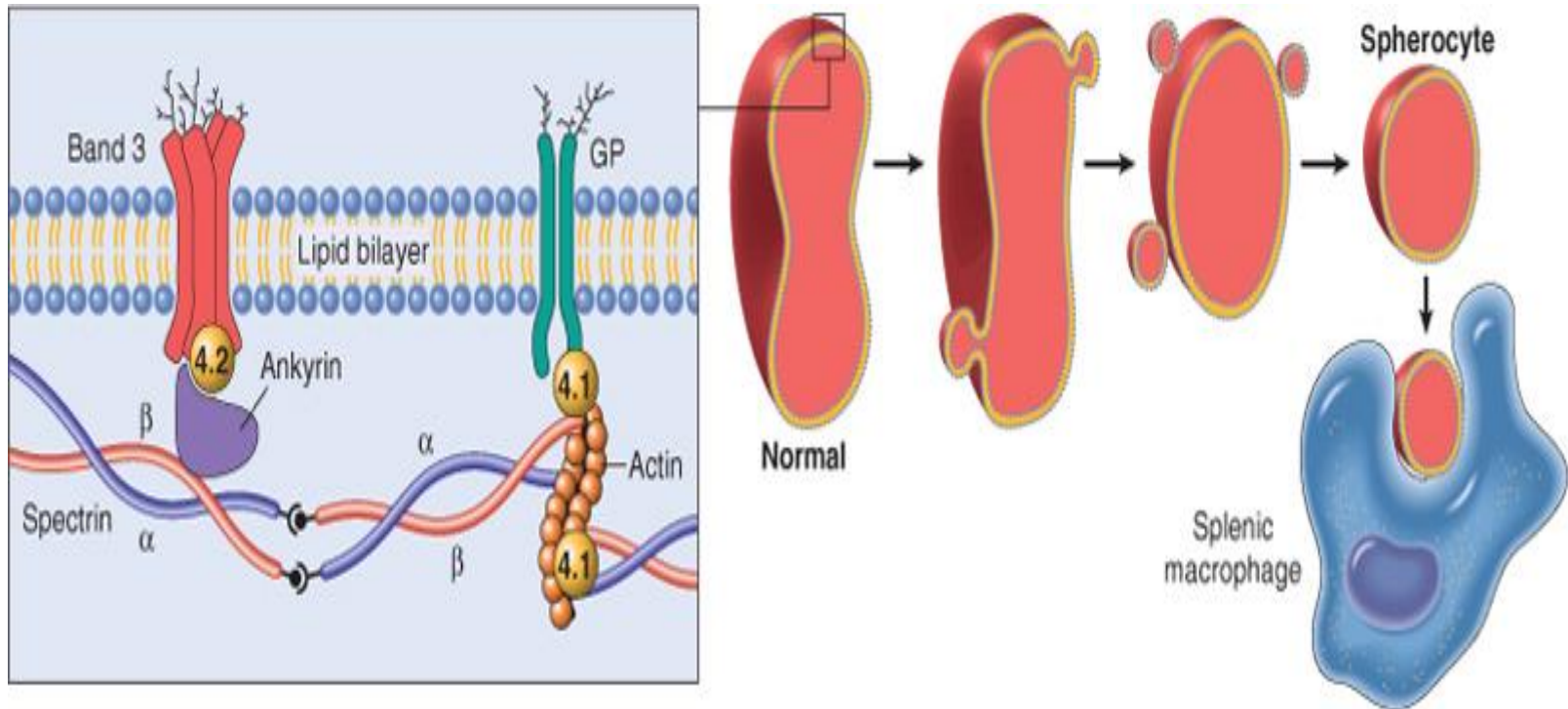
Microsferocitoza ereditară (boala Minkowski- Cahuffard)

Patogenie: Sferocitoza este determinată de o anomalie transmisă genetic a unei proteine fibrilare contractile din membrana eritrocitară (**spectrina**- determină stabilitatea și flexibilitatea) care în această afecțiune are un număr scăzut de grupări –SH.

Această anomalie produce:

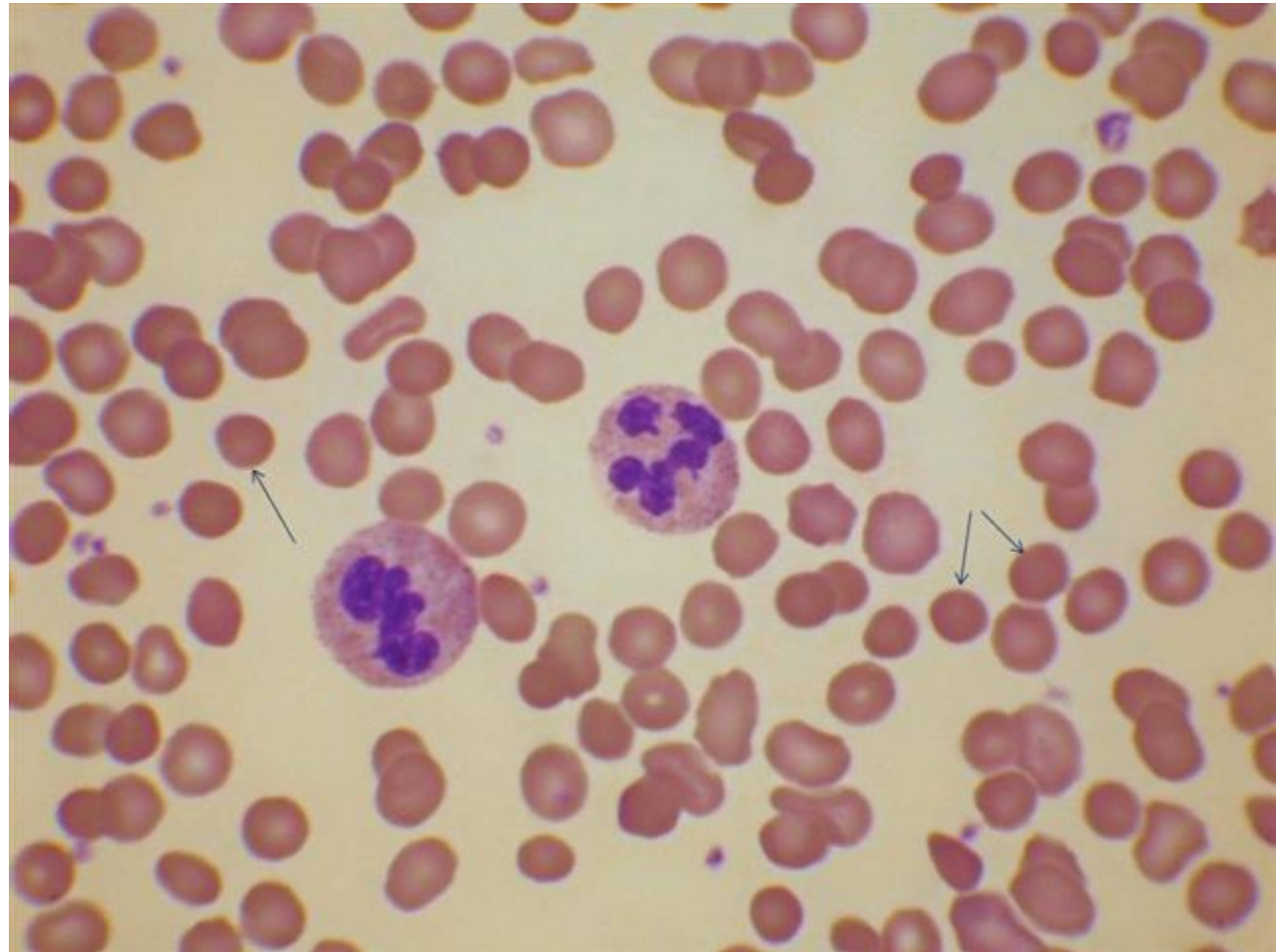
- Modificarea proprietăților mecanice ale membranei prin exces de Ca intracelular, consecutiv deficitul de ATP;
- Creșterea permeabilității membranare pentru Na și apă cu modificarea raportului suprafață/volum.

Distrugerea hematiilor are loc predominant în sistemul reticuloendotelial din microcirculația splenică, ceea ce explică splenomegalia și ameliorarea bolii după splenectomie



Boala se caracterizează prin:

- Anemie moderată;
- Microsferocitoză;
- Reticulocitoză;
- Icter;
- Splenomegalie.



Anemiile hemolitice mecanice

Sunt determinate de distrugerea membranei eritrocitare consecutiv traumatizării sale în microcirculație sau cord și vasele mari.

- **Anemiile microangiopatie-** însoțesc situații patologice în care există un proces de coagulare intravasculară diseminată (septicemii, dislipire prematură de placentă) și/sau microangiopatii (diabet zaharat, hipertensiune arterială, glomerulonefrita acută).
- **Anemii prin traumatizarea eritrocitelor în cord și vasele mari** – stenoză aortică, proteze valvulare, defect septal, dialize repetate.

Anemiile hemolitice toxice

Sunt determinate de acțiunea unor substanțe sintetice și a unor medicamente, precum și a unor substanțe toxice naturale (toxine hemolitice microbiene, substanțe vegetale, veninuri de șerpi) asupra membranei eritrocitare sau asupra metabolismului eritrocitar.

Membrana eritocitară este afectată prin acțiunea substanțelor toxice asupra lipoproteinelor din componența sa:

- **Fixare de grupările lipidice** (benzen, toluen, cloroform, tetraclorură de carbon);
- **Legarea colesterolului** (unii detergenți cationici);
- **Transformarea lecitinei în lizolecitină** (unele veninuri de șerpi).

Anemiile hemolitice imune

Se caracterizează prin pozitivitatea testului Coombs direct sau indirect care arată prezența pe eritrocite a imunoglobulinelor și/sau a complementului.

În această categorie se încadrează anemiile hemolitice:

- Posttransfuzionale;
- Izoimune;
- Imunoalergice
- Autoimune.

Anemii prin pierderi de eritrocite (anemiile posthemoragice acute și cronice)

Hemoragia

- **Cauzele hemoragiei acute:**

1. Dereglarea integrității peretelui vascular și a cordului
2. Creșterea permeabilității vasculare
3. Micșorarea coagulabilității sanguine

- **Cauzele hemoragiei cronice:**

Hemoragii uterine în cadrul dismenoreei, hemoragii digestive, hemoroidale, gingivale.

Patogenia hemoragiei acute



Mecanismele compensatorii

- Activarea hemostazei
- Tahicardia
- Spasmul arteriolelor periferice și dilatarea celor din cord și creier
- Redistribuirea sângelui (centralizarea hemodinamicii)
- Mărirea frecvenței și amplitudinei respiratorii
- Stimularea sintezei eritropoetinei

Compensarea hidrică (la 2-3 zi)

Micșorarea volumului de sânge



scăderea presiunii arteriale



excitarea volum receptorilor



activarea sistemului renină-angiotensina- aldosteron



crește reabsorbția Na și apei



crește presiunea osmotică



excitarea osmoreceptorilor



eliberarea vasopresinei



retenția apei



NORMOVOLEMIE ologocitemică

Compensarea proteică (la 2-3 zi)

hipovolemia oligocitemica



micșorarea concentrației de proteine în sânge



Compensator sporirea proteinsintezei în ficat

Compensarea medulară (la 4-5 zi)

hipovolemia oligocitemica



hipoxia mixtă (circulatorie, anemică)



stimularea sintezei eritropoietinei în nefron, ficat și splină



sporirea proliferării și maturizării celulelor hematopoietice (mai cu seamă ale eritrocitopoiezei)



reticulocitoză



restabilirea volumului de eritrocite

Eritrocitoza (policitemia)- reprezintă creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge

Clasificarea:

I. Absolute

A. Primare

1. Ereditară (familială)
2. Achiziționată (*policitemia vera*)

B. Secundare

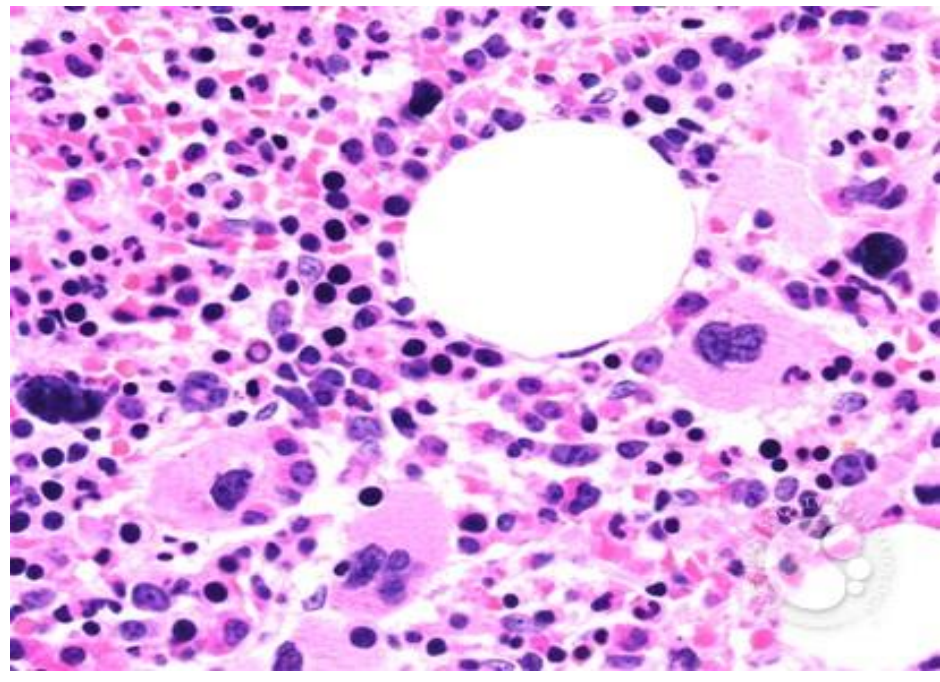
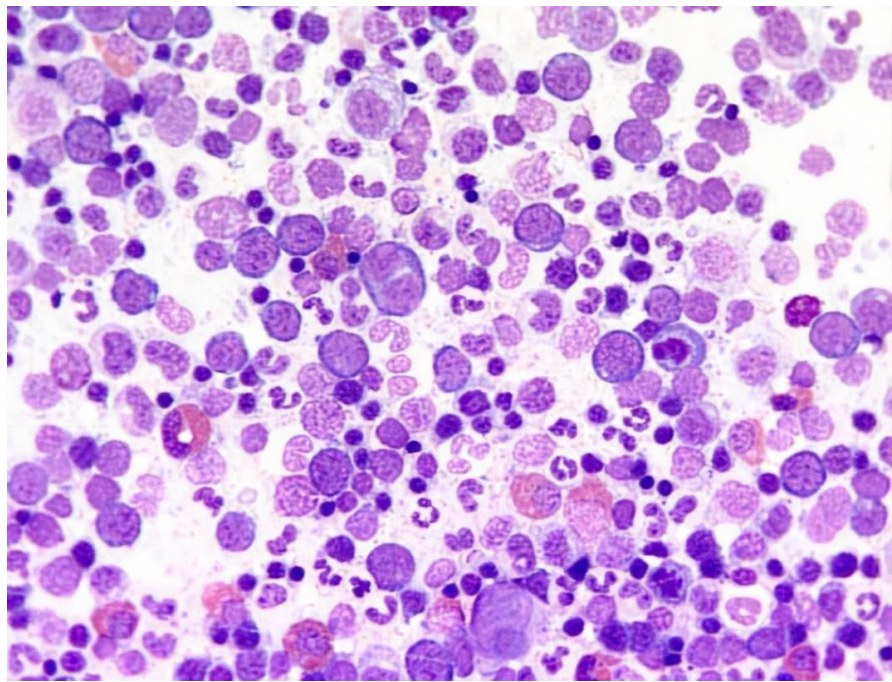
1. Hipoxemică (leziuni pulmonare cronice, leziuni cardiace cronice, tabagismul).
2. Creșterea producerii eritropoetinei (carcinom hepatocelular, renal, tumori cerebrale, tumori uterine, administrarea exogenă de eritropoietină (dopaj)).
3. Carența 2,3 difosfogliceratului

- ### **II. Relative** (pe fondal de hemoconcentrație- vomă, diaree, poliurie, transpirație abundentă).

Eritrocitoza familială (boala Vaquez-Osler) -
este rezultatul mutațiilor genice
caracterizate prin creșterea sensibilității
receptorilor precursorilor seriei eritrocitare
față de eritropoetină.

Policitemia vera (boala Vaquez) - reprezintă o afecțiune primară a măduvei osoase caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite în sângele periferic datorită proliferării necontrolate a seriei eritrocitare. Această stare este acompaniată și de creșterea conținutului granulocitelor și trombocitelor.

Proliferarea necontrolată a celulelor sanguine este rezultatul formării clonelor anormale din celulele stem cu creșterea sensibilității acestora față de diferiți factori de creștere (de ex. Eritropoietina sau IL-3).



Policitemia vera (boala Vaquez)

Manifestările clinice:

- hematocritul $> 47 \pm 5\%$ la bărbați, $> 42 \pm 5\%$ la femei;
- cefalee, vertije, tulburări ale vederii- ca rezultat al creșterii vâscozității sângelui și a formării de microtrombi în vase;
- dureri abdominale- determinate de dezvoltarea ulcerului gastric ca rezultat al creșterii conținutului de histamină în sânge;
- splenomegalie ca rezultat al hiperemiei venoase și stazei;
- prurită ca rezultat al creșterii conținutului de histamină în sânge datorită bazofiliei;
- hipertensiune arterială ca rezultat al creșterii volumului de sânge.

