

Anemiile hemolitice

HEMOLIZA PATOLOGICA

SEMNE CLINICE SI DE LABORATOR

SEMNE DIRECTE:

- Anemia
- T/2 a E scurtat
- Semne de catabolism crescut al Hb:hiperbilirubinemie ne-conjugata /icter,sideremia↑
- feritina serica ↑,depozite medulare de Fe ↑ ,urobilinogen urinar ↑
- Hepato-splenomegalie
- LDH ↑
- Haptoglobina ↓
- Test Coombs +: proces imun
- Hemosiderina urinara:
hemoliza cronica
intravasculara

SEMNE INDIRECTE

- Reticulocite ↑
- Eritroblastoza periferica
- Hiperplazia eritroida a MO
- Expansiunea MO hematoformatoare
- Semne de deficit secundar de acid folic(macrocitoza)
- Focare de hematopoieza extramedulara
- F.S.P.: punctatii bazofile, microfserocite, schizocite

S. hemolytic



DISTRUGEREA ERITROCITELOR

- **Intravasculara:**
 - redusa cantitativ in mod fiziologic,
 - poate deveni importanta in
 - anemiile hemolitice sau HPN. (in care complementul creeaza orificii in membrana Er),
 - in hemoliza indusa de contactul cu valvele mecanice cardiace
 - in anemia hemolitica microangiopatica.
 - Hb se leaga de haptoglobina (1:2) si este transportata la ficat, unde hemul este convertit in biliverdina, care e apoi catabolizata la bilirubina.
- **Extravasculara:** eritrocitele cu deformabilitate redusa si proprietati de suprafata alterate sunt ingerate de macrofage.
 - In mod patologic **scaderea deformabilitatii** apare in sferocitoza ereditara si eliptocitoza ereditara prin scaderea raportului suprafata-volum.
 - **Alterarea de membrana** apare in multe forme de anemii: anemie hemolitica autoimuna, sferocitoza ereditara (alterarea membranei duce la pierderea de K)

Clasificarea anemiilor hemolitice

Anemii hemolitice ereditare

I. Dereglarea structurii membranei eritrocitelor

1. Dereglarea structurii proteinelor membranei:

- a. microsferocitoza ereditară
- b. ovalocitoza ereditară
- c. stomatocitoza ereditară

2. Dereglarea structurii lipidelor membranei:

- a. acantocitoza ereditară

II. Fermentopatiile (enzimopenii)

1. Deficit al fermentilor ciclului pentozo-fosfat:

- a. deficit al fermentului G-6-PD

2. Deficit al fermentilor glicolizei:

- a. deficit al piruvatchinazei
- b. deficit al triozofosfatizomerazei
- c. deficit al glucozofosfatizomerazei
- d. deficit al 2,3-difosfatgliceromutazei

III. Hemoglobinopatiile

1. Dereglarea sintezei lanțurilor globinei:

Talasemia

2. Dereglarea structurii lanțurilor globinei:

anemia drepanocitară

I. Anemii hemolitice imune

1. Izoimune:

a. boală hemolitică a nou-născuților

b. anemii hemolitice posttransfuzionale

2. Autoimune

3. Heteroimune

4. Transimune

II. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării structurii membranei determinată de mutație somatică

Maladia Marchiafava-Micheli (Hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă)

III. Traumarea mecanică a membranei eritrocitelor:

a. hemoglobinuria de marș

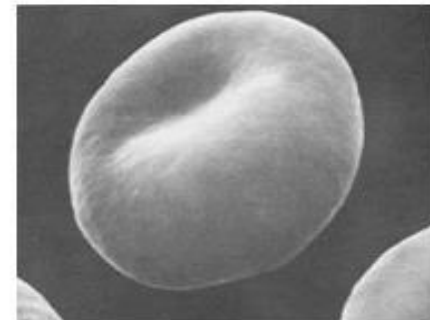
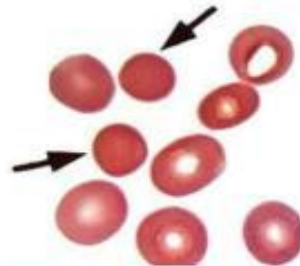
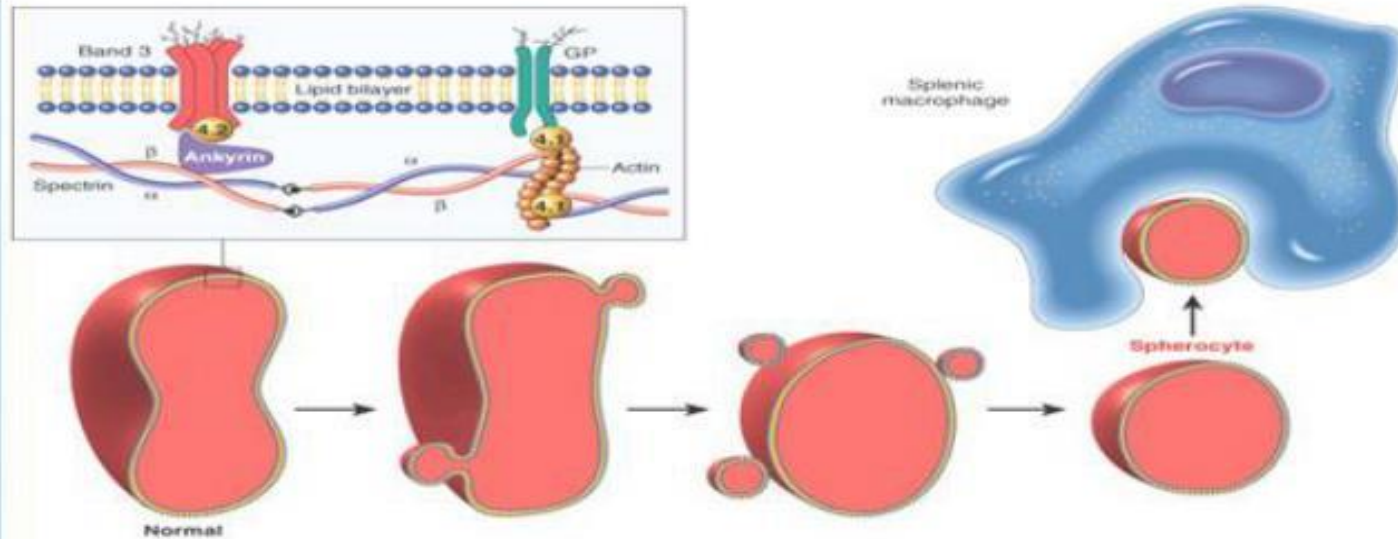
b. anemiile hemolitice microangiopatice, în caz sindrom. CID, la pacienții cu splenomegalii

IV. Acțiuni toxice asupra eritrocitelor:

(otrăviri cu sărurile metalelor grele, cu acizi, cu substanțe organice cu acțiune hemolitică)

V. Distrucția eritrocitelor la pacienții cu malarie

What Is Hereditary Spherocytosis (HS)?



<http://mynotes4usmle.tumblr.com/post/33858515049/hereditary-spherocytosis>

Hemolysis



Normal
red blood cell
(erythrocyte)



Spherocyte
(erythrocytes that
are sphere-shaped)



Rupturing of erythrocyte,
and the release of contents
into blood plasma



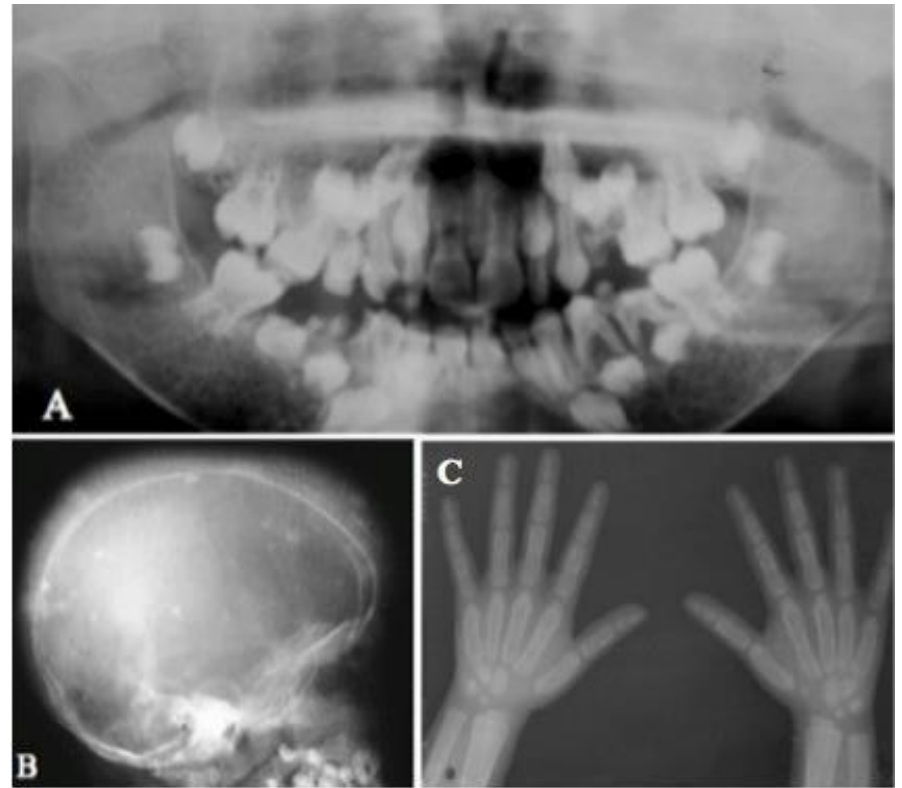
Download from
Dreamstime.com

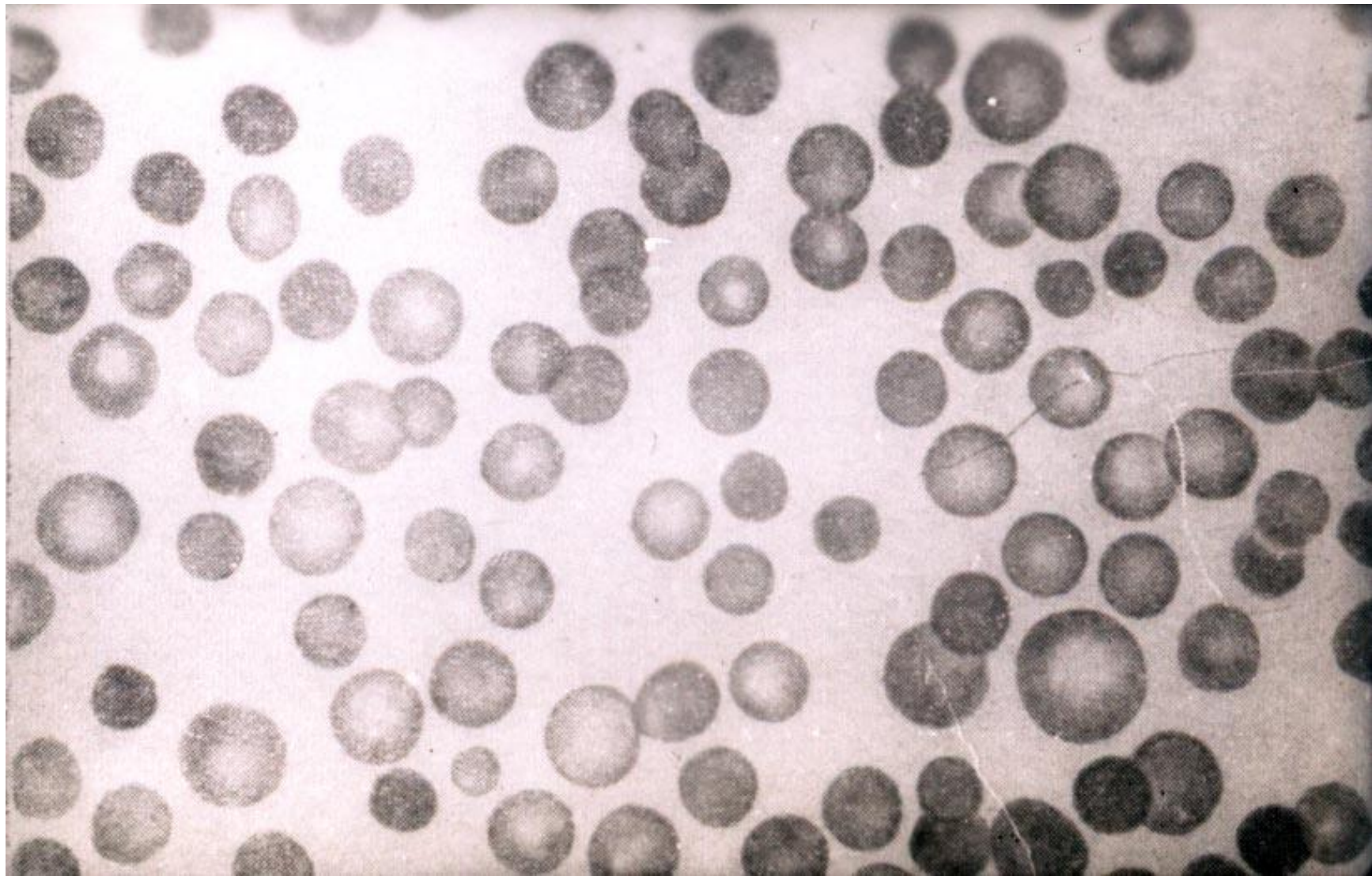
This watermarked comp image is for previewing purposes only.

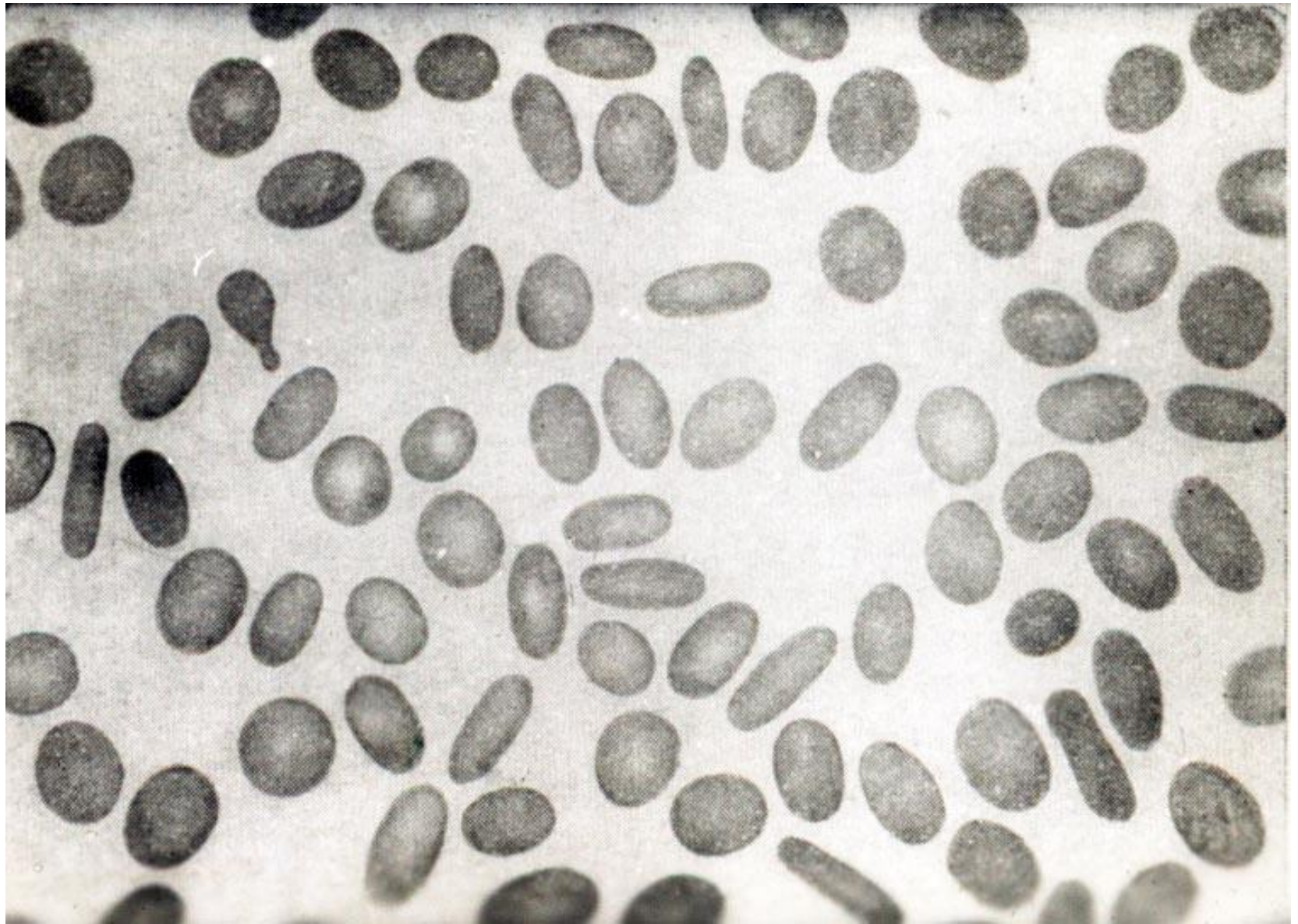
ID 111739314

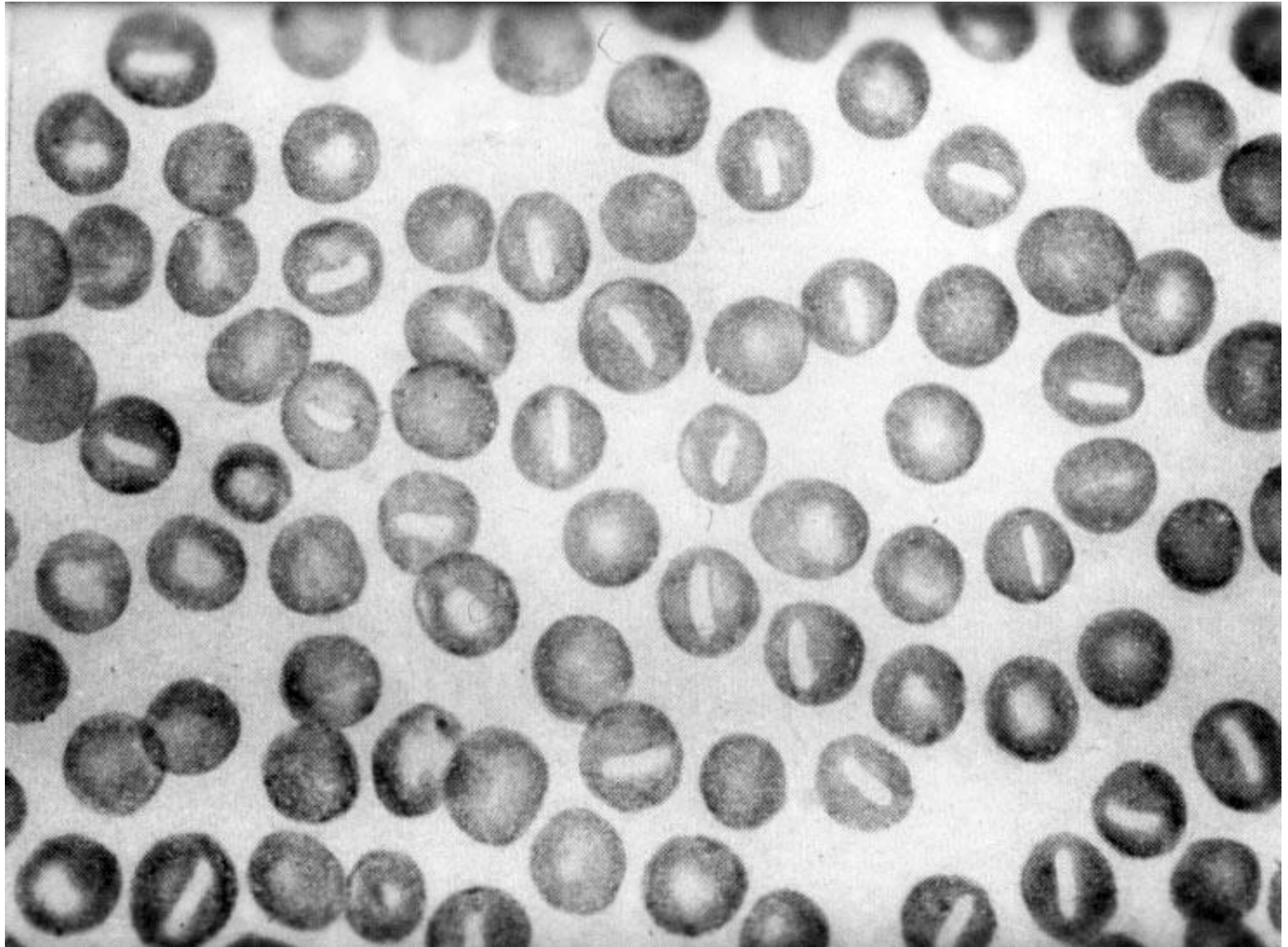
© Designua | Dreamstime.com

Complicațiile









DEFICITUL EREDITAR DE G6PD ERITROCITARA (1)

- Boala genetica,familiala,transmisie ereditara X-linkata
- Anomaliile genei G6PD → absenta/reducerea sintezei /sinteza unei enzime nefunctionale
- G6PD este implicata in metabolismul eritrocitar: functionalitatea unor substante primitoare de electroni (NADP/ NADPH,GSH/GSSG)
- In conditii de stress oxidativ,se produce lezarea fosfolipidelor membranei eritrocitare,cu hemoliza intravasculara
- Oxidarea Hb produce metHb care precipita in eritrocit,determinand hemoliza intrasplenica crescuta

DEFICITUL ERDITAR DE G6PD ERITROCITARA

(3)

SUBSTANTE CARE INDUC HEMOLIZA:

- Sulfamide, TMP/SMZ, acidul nalidixic, Nitrofurantoinul, Cloramfenicolul
- Antimalaricele de sinteza
- Alte medicamente: analogi ai vitaminei K, albastru de metil, acid acetil salicilic etc
- Substante chimice:naftalina,benzen etc
- NB: hemoliza poate fi indusa si de infectii,acidoza metabolica etc

DEFICITUL EREDITAR DE G6PD ERITROCITARA (4)

CLINIC:

- Hemoliza intravasculara severa, anemie severa, icter, hemoglobinurie
- Dureri abdominale
- Soc
- Tubulopatie prin precipitarea Hb → insuficienta renala acuta
- Coma, convulsii, posibila evolutie spre deces
- HEMOLIZA ESTE AUTOLIMITATA!
- PARACLINIC:
- Semne de hemoliza intravasculara, corpi Heinz, reticulocitoza marcata

DEFICITUL EREDITAR DE G6PD ERITROCITARA (5)

DIAGNOSTICUL POZITIV:

- Teste screening
- Masurarea directa a activitatii enzimei eritrocitare (<10% N)
- Detectarea prin EF a variantelor anormale ale enzimei

TRATAMENTUL:

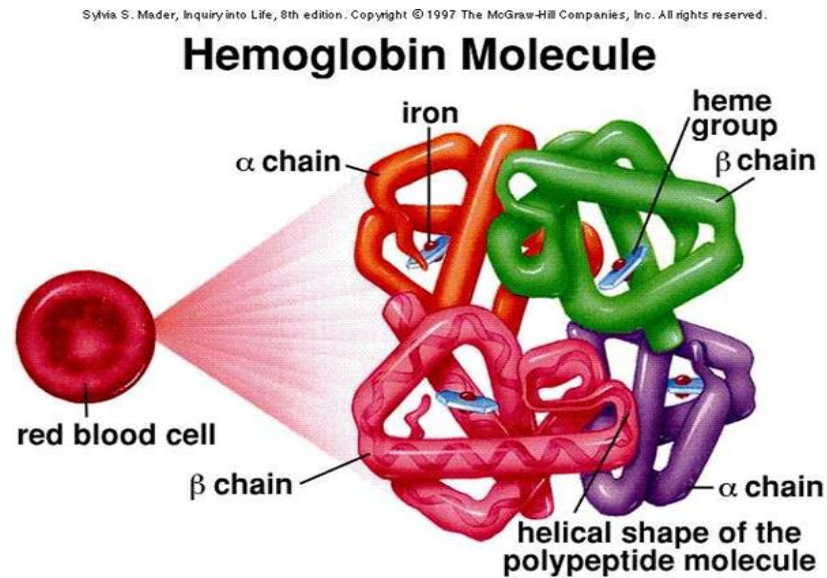
- Terapie suportiva (soc, insuficienta renala acuta, convulsii)
- Terapie transfuzionala

PROFILAXIA:

- Evitarea contactului cu agentii declansatori ai crizelor de hemoliza

Beta Talasemia

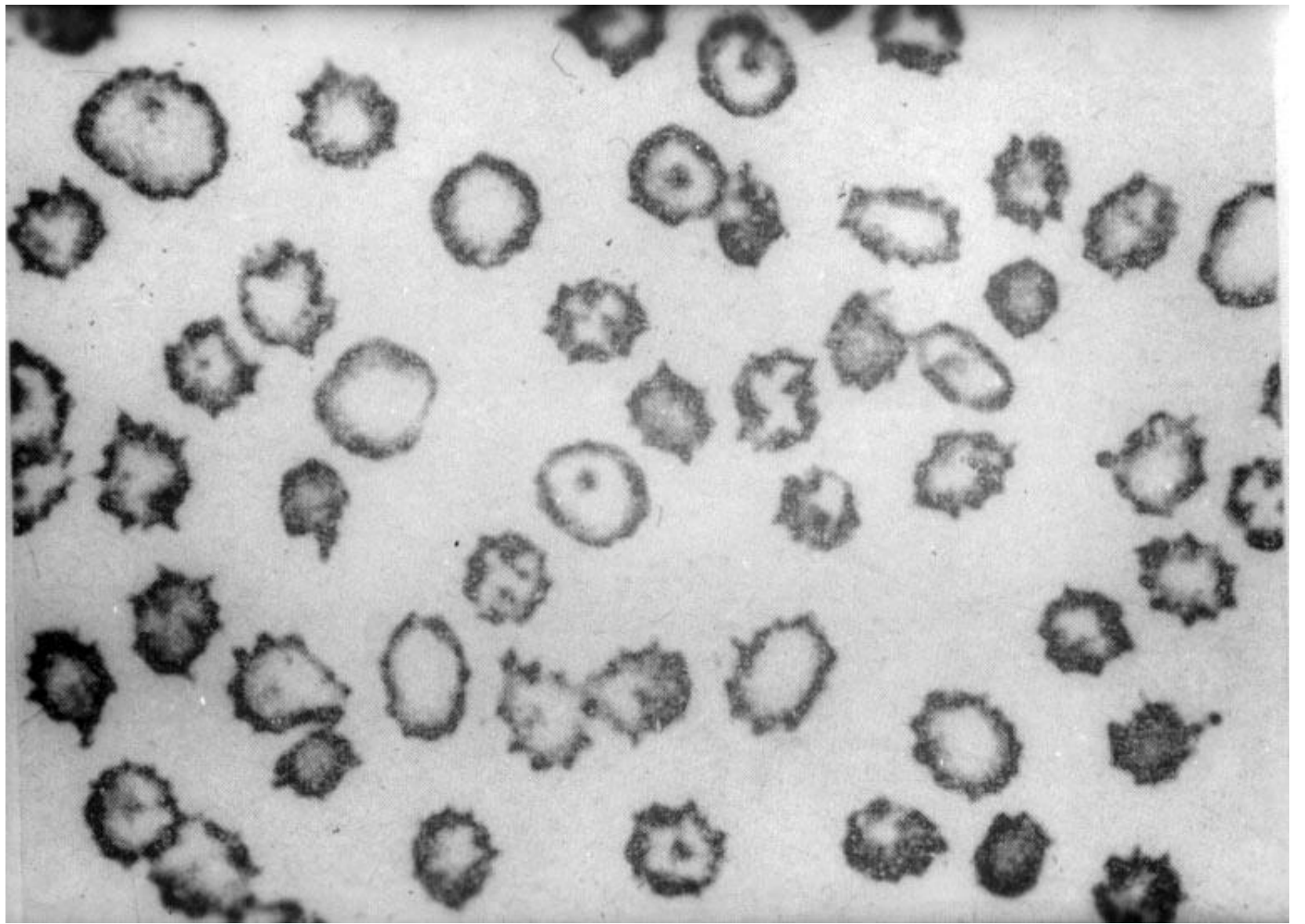
- Defect genetic în sinteza lanțurilor β .
- Beta-globin este parte componentă a Hb.



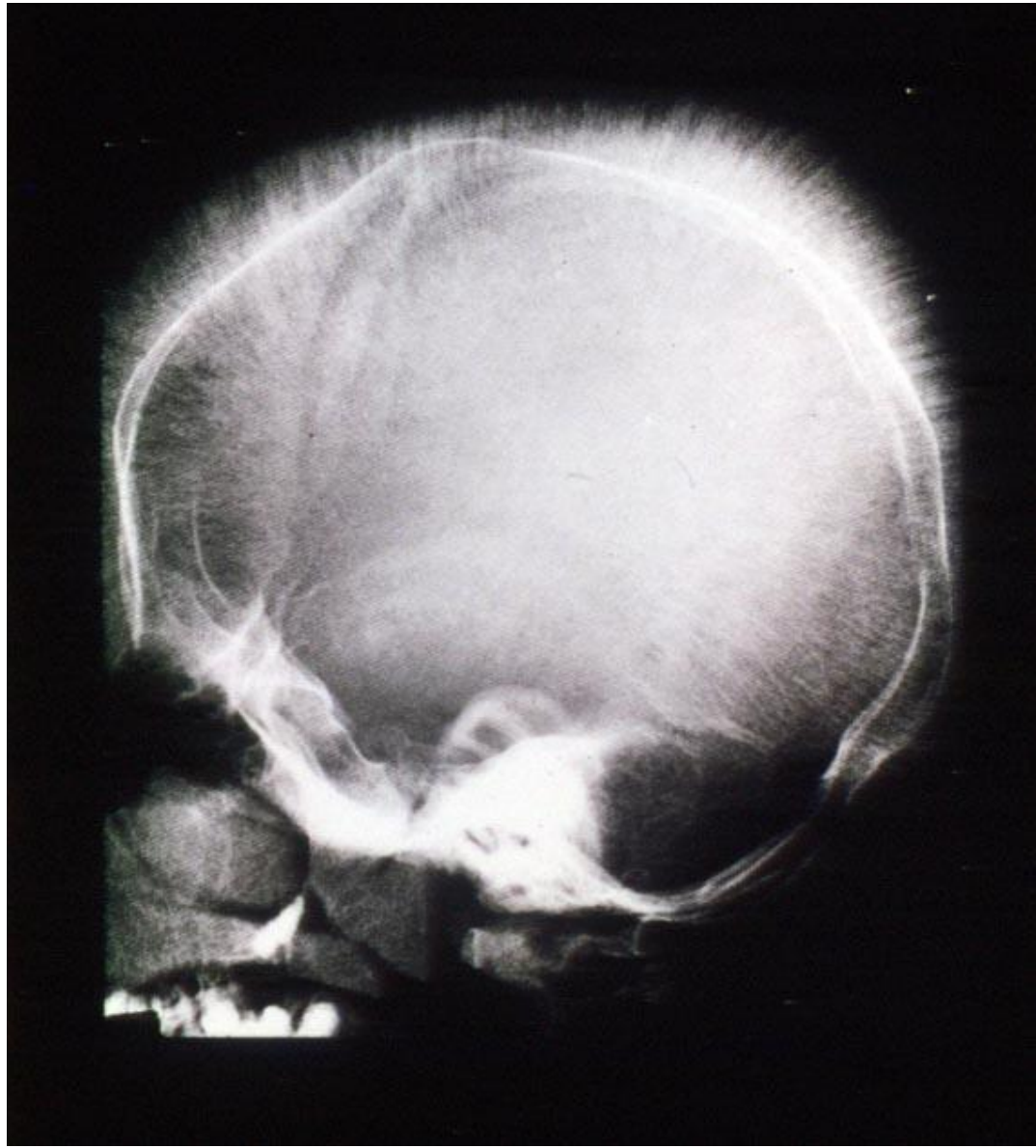
Tipurile

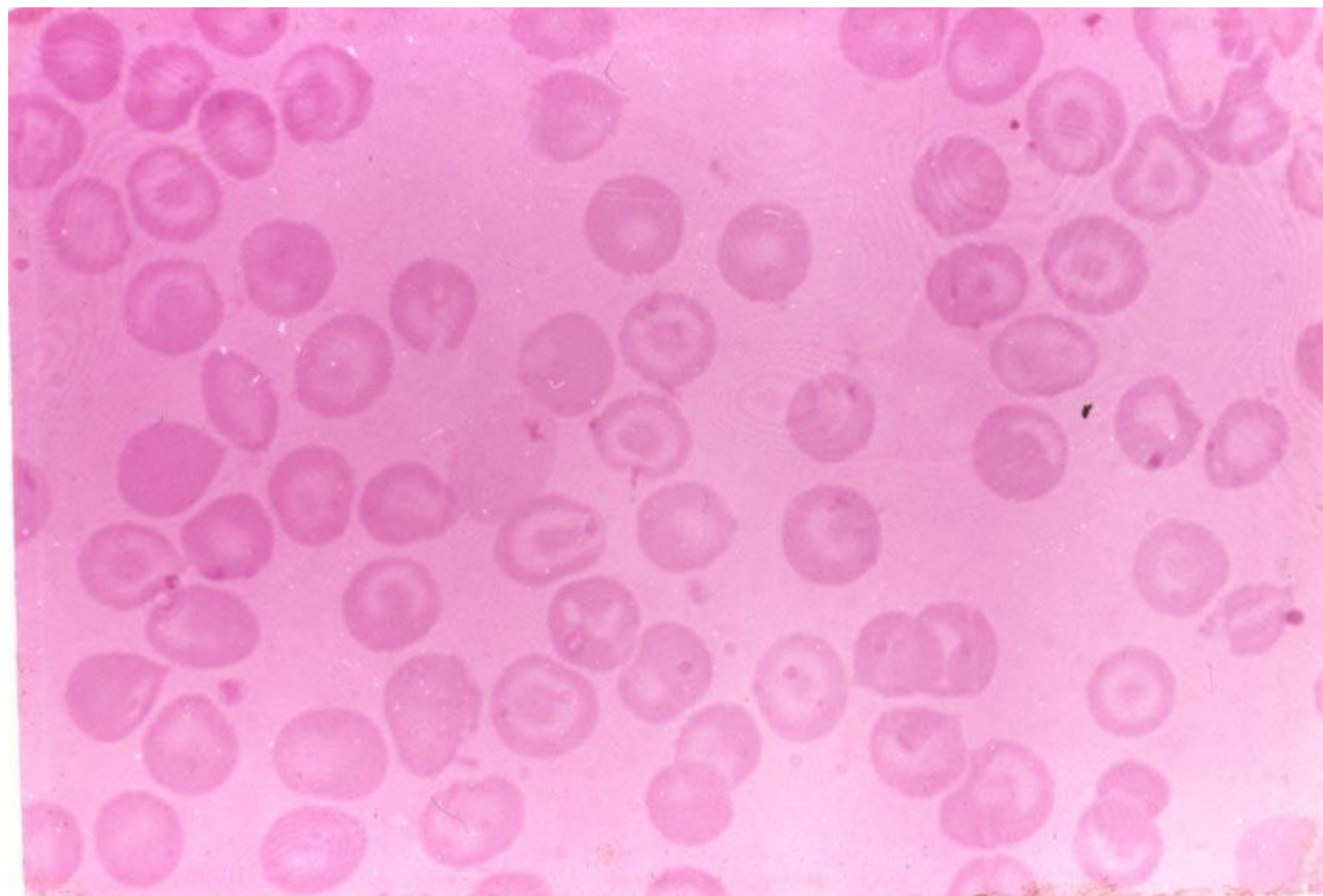
*Talasemia Majoră
(anemia Cooley) - formă
severă a β talasemiei –
prezența a 2 gene
mutante ce cauzează o
anemie severă.*

*Talasemia Minoră –
prezența 1 gene
normale și a 1 gene
mutante - cauzează o
anemie moderată.*









Principii terapeutice

TERAPIA SUPORTIVĂ

- Transfuzia
 - CEDL
 - Testată viral
- Terapia chelatoare de Fe
 - Deferoxamina
 - Deferiprona
 - Deferasirox
- Endocrinologică
 - Tratament hormonal substitutiv
- Tratamentul osteoporozei
- Splenectomia

TRATAMENT CURATIV

- Transplantul de celule stem hematopoetice
 - Măduva osoasă
 - CSP
 - Cordon ombilical

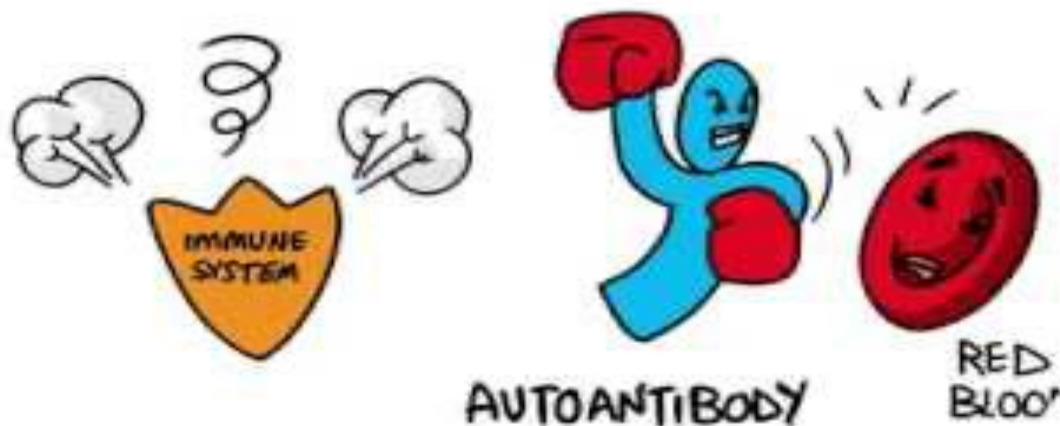
TERAPII DE VIITOR

- Agenți modulatori ai Hb F
- Terapia genică



Anemia hemolitică autoimună

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA (AIHA)



CLASIFICAREA:

I. În funcție de particularitățile serologice:

1. Cu Ac la cald;
2. Cu Ac la rece;
3. bifazice;

II. În funcție de etiologie:

1. Primare sau idiopatice;
2. Secundare sau simptomatice (în boli limfoproliferative, colagenoze, cancer etc.)

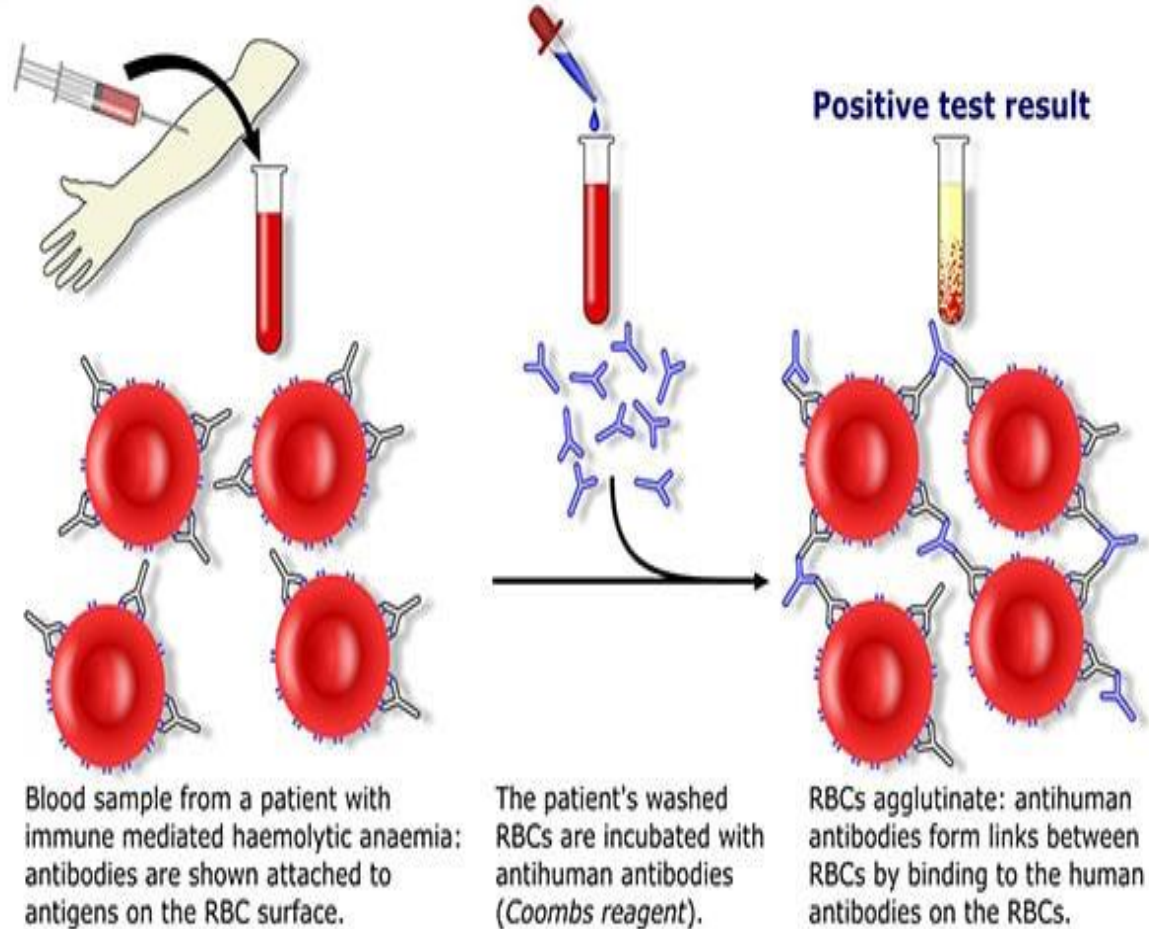
III. În funcție de eritrocit a fost ales Ag:

1. Ac antieritrocite mature din sângele periferic;
2. Ac antieritrocite tinere din măduva oaselor.

Testul antiglobulinic direct (Coombs):

Testul pozitiv denotă
prezența de AC.

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

Anemie

Hemolitică

Dobândită

Cronică

Rară

Afectiune dobândită, excepțională, caracterizată prin crize de hemoliză, cu hemoglobinurie nocturnă. Hematiile acestor bolnavi sunt fragile, mai ales în mediul acid.

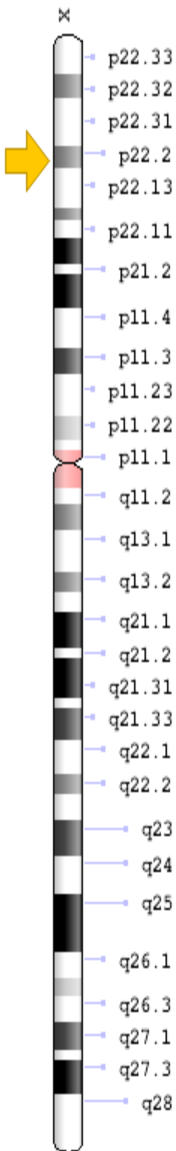
Fragilitatea eritrocitelor din HPN se datorează sensibilității lor anormale la acțiunea litică a complementului, condiționată de un defect de membrană. Același defect de membrană îl prezintă și plachetele, și leucocitele.

EPIDEMIOLOGIE

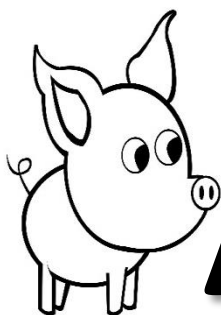
- **Hemoglobinuria Paroxistică Nocturnă are o incidență anuală de 1-2 cazuri la un milion.**
- **Afectează în aceeași măsură atât femeile, cât și bărbații.**
- **Se poate instala la toate categoriile de vârstă. Cu toate acestea statisticile demonstrează că debutul mai frecvent al bolii survine la tinerii adulți (media - 32 ani).**
- **La 25% din femei HPN este diagnosticată în perioada sarcinii.**



ETIOLOGIE



- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o patologie dobândită. Până în prezent nu sunt descrise cazuri familiale.
- Cercetările mai recente au dezvăluit că originea patologiei ar fi defectul celulei stem al lanțului mieloid, care este precursorul eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor.
- Mutația e localizată în gena **PIGA**, pe brațul scurt al cromosomului X, poziția 22.2




A



**Phosphatidylinositol
glycan class A**

PATOGENIE

- Gena **PIGA** codifică o enzimă ce sintetizează proteine membranare care regulează fracțiile Complementului.
- Aceasta include **GPI** (Glycosylphosphatidylinositol)
- Lipsa **GPI**  Lipsa proteinelor reglatoare ale Complementului:
CD55 (DAF)
CD59 (MIRL)
- Complexul de Atac Membranar va ataca eritrocitele și va produce drept urmare Hemoliză Intravasculară.



Self



Non-Self

**Proteine
Regulatoare
(INHIBITOARE)
ale
Complementului:**

-CD55

-CD59

Previne
formare
a C3
convertazei

CD55
5

GPI

CD59

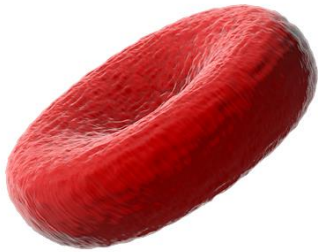
GPI

PIGA

Blochează
legarea
fracției C9 la
Complexul
de Atac
Membrar

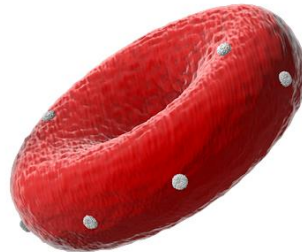
PATOGENIE

RBC 1



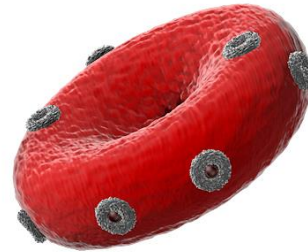
No change

RBC 2



C3b accumulates
on PNH RBCs

RBC 3



Conversion of C5 to C5b
promotes membrane
attack complex formation

RBC 4



RBC Lysis

PATOGENIE

Hipoventilare  acidoză cu creșterea CO₂

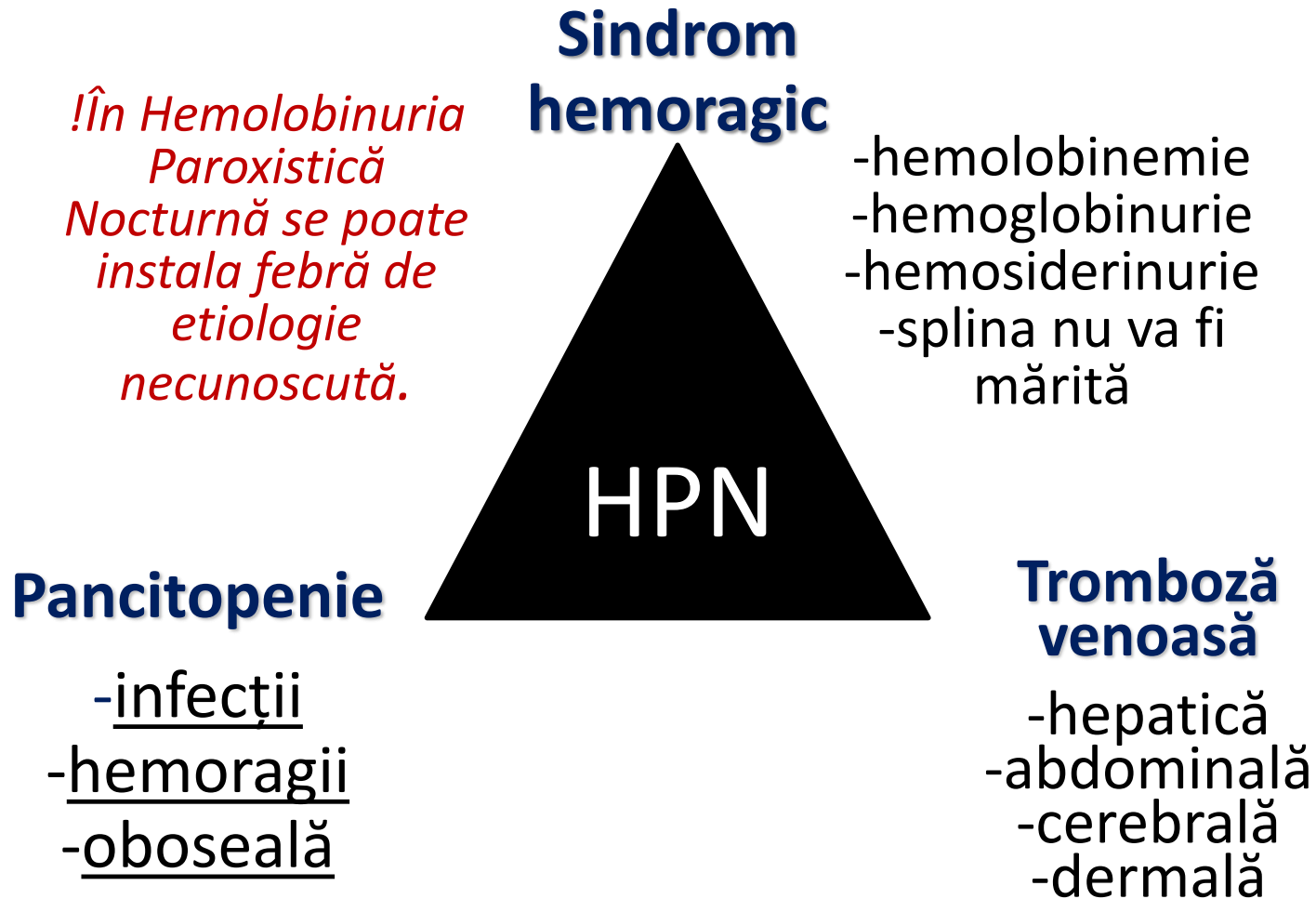


*În Hemolobinuria
Paroxistică
Nocturnă, acidoza
crește
vulnerabilitatea
celulelor pentru
complement,
ceea ce duce la
lezarea lor.*

PATOGENIE

- **Distrugerea eritrocitelor este permanentă, se schimbă numai intensitatea hemolizei cu dezvoltarea periodică a crizelor hemolitice. Eritrocitele se distrug intravascular, ceea ce provoacă hemoglobinemie și hemoglobinurie în cazurile când nivelul hemoglobinei libere în plasmă depășește pragul renal (120-130mg%)**
- **Hemoglobinuria are drept consecință pierderea fierului din organism cu dezvoltarea sideropeniei. O parte din fier se reabsoarbe în tubii renali și se reține în celulele lor epiteliale sub formă de hemosiderină. Atunci când epiteliul tubilor renali se descuamează apare hemosiderinuria.**
- **Distrugerea intravasculară a eritrocitelor este însoțită de eliberarea în plasmă a tromboplastinelor, ADP (adenozinfosfat), care activează factorii de coagulare a sângelui și în așa fel inițiază procesul de hipercoagulare.**
- **Dereglările sistemului de coagulare cauzează trombozele vasculare frecvente în această patologie.**

TABLLOU CLINIC



TABLLOU CLINIC

SIMPTOMELE CELE MAI FRECVENTE SUNT:

- FATIGABILITATE (80 %),
- DISPNEE (64 %),
- CEFALEE (63 %),
- HEMOGLOBINURIE (62 %).
- LA BARBATI ESTE DESCRISA ȘI DISFUNCȚIE ERECTILĂ (38%)

Alte complicatii frecvente sunt:

- Istoric de evenimente trombotice în 15.5 %,
- Afectarea functiei renale în 13.9 %,
- Terapie anticoagulanta în 31.1 %

INVESTIGATII DE LABORATOR

Analiza generală a sângelui	Analiza biocimică a sângelui	Examen sumar de urină	Testul Coombs Direct	Testul Ham	Proba de zaharoză	Citometria de flux
<p>-Hemolobina ↓</p> <p>-Eritrocite ↓</p> <p>-Leucocite ↓</p> <p>-Trombocite ↓</p> <p>-Reticulocite ↑</p>	<p>-LDH ↑</p> <p>-Bilirubina indirectă ↑</p> <p>-Haptoglobina ↓</p>	<p>Prezența hemolobinei în urină.</p> <p>Uneori prezența hemosiderinei.</p> <p>Deseori se întâlnește proteinurie.</p>	<p>Negativ (-)</p>	<p>Pozitiv (+)</p>	<p>Pozitiv (+)</p>	<p>CD59 ↓ (-)</p> <p>CD55 ↓ (-)</p>

DIAGNOSTIC (+)

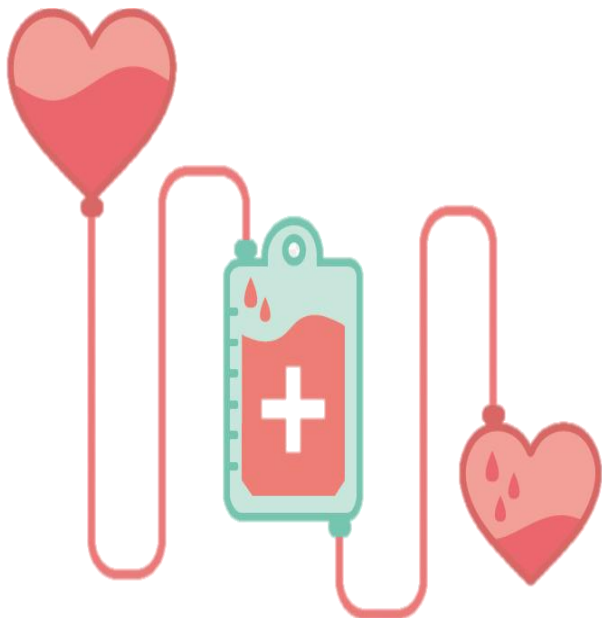
Metoda de aur:

Citometrie în flux

- **Cito** = celulă
- **Metrie** = măsurare
- **Flux** → flux de particule în suspensie = tehnică ce permite măsurarea proprietăților unor particule biologice aflate în suspensie și rulând printr-un sistem în flux.
- **Antigen membranar**
Arhitectura membranelor a unei celule poate fi caracterizată prin identificarea moleculelor numite CD. În funcție de fenotipul populației celulare distincte sunt definite ca fiind pozitive (+) sau negative (-) pentru fiecare marker membranar a cărei expresie este evaluată.

Dianosticul pozitiv al HPN constă în absența moleculelor CD55 și CD59 în fluxul sangvin!

TRATAMENT



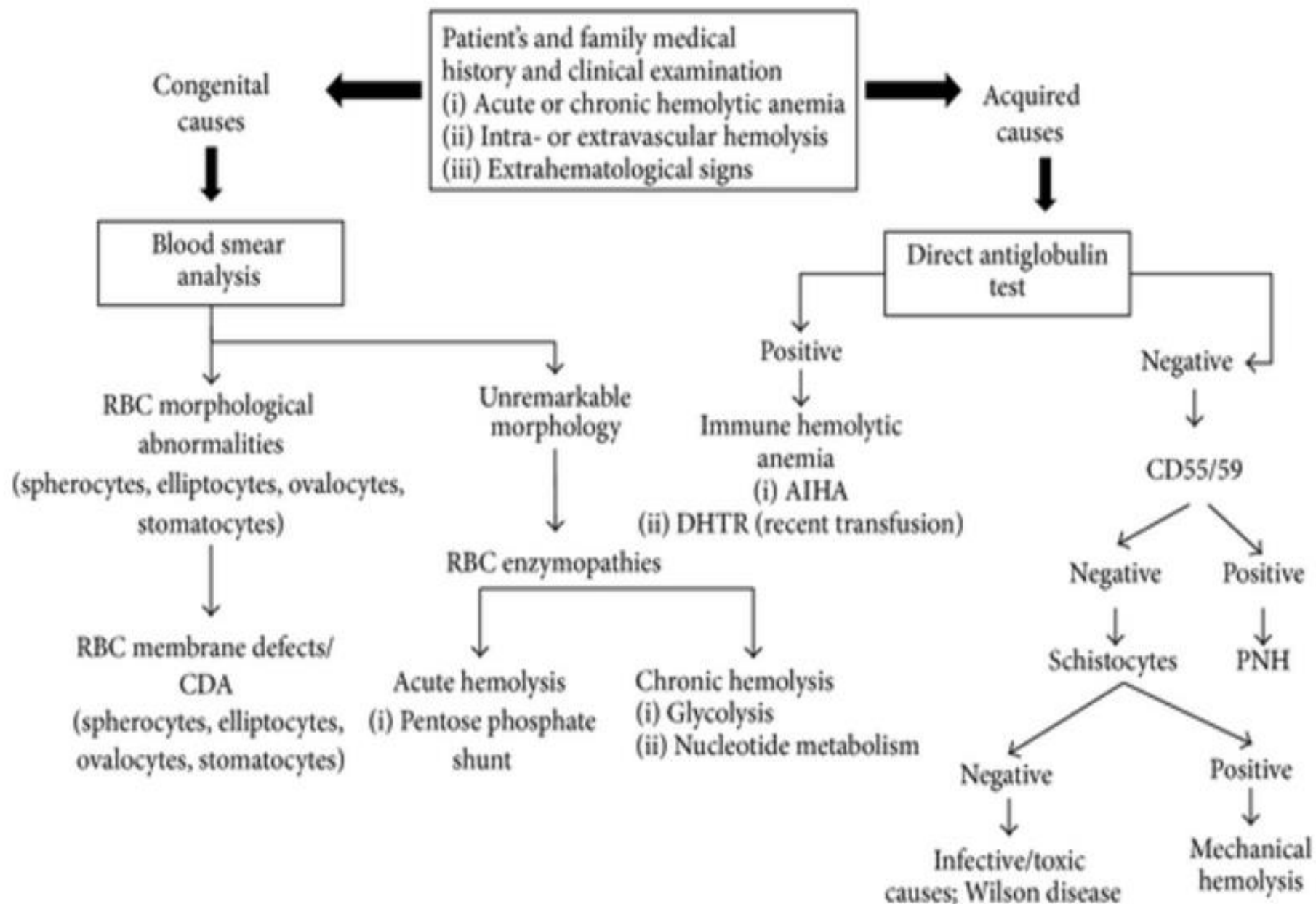
- **Transfuzii de eritrocite spălate!**
- **Sunt contraindicate transfuzii de sânge integru și eritrocite nespălate din cauza prezenței în acestea a plasmei și complementului.**

- **Soliris (eculizumab) reprezintă un medicament orfan.**
- **Acesta blochează proteina complementară C5, și în acest mod împiedică complementul să atace eritrocitele, reducând astfel procesul de distrugere a acestora și ameliorând simptomele bolii.**



PROGNOSTIC

- **Supraviețuirea este strâns legată de severitatea complicațiilor, dintre care cele mai frecvente sunt:**
 - **Pancitopenia (15%)**
 - **Tromboza (28%)**
 - **Sindromul mielodisplazic (5%).**
 - **Este descrisă o mortalitate considerabilă în HPN, cu o supraviețuire medie de 14,6 ani și un risc de deces de 35% la 5 ani.**



Diagnocticul diferențial al anemiilor hemolitice cu patologiile principale care evoluează cu sindromul icteric

<i>Procesul patologic</i>	<i>Conținutul hemoglobinei</i>	<i>Reticulo-citoza</i>	<i>Bilirubina</i>		<i>Urobilinurie</i>	<i>Probele funcționale ale ficatului</i>
			<i>Indirectă</i>	<i>Directă</i>		
Anemie hemolitică	Scăzut	Sporită	Sporită	Norma	Prezentă	Norma
Icter parenchimatous	Norma	Lipsește	Norma	Sporită	Prezentă	Modificate
Icter mecanic	Norma	Lipsește	Norma	Sporită	Lipsește	Norma
Bilirubino-patiile:						
Sindromul Gilbert	Norma	Lipsește	Sporită	Norma	Lipsește	Norma
Sindromul Crigler-Najjar	Norma	Lipsește	Foarte Sporită	Norma	Lipsește	Norma
Sindromul Dubin-Johnson	Norma	Lipsește	Norma	Sporit	Lipsește	Norma
Sindromul Rotor	Norma	Lipsește	Norma	Sporit	Lipsește	Norma