

ANEMIILE HEMOLITICE DOBÂNDITE

I.Principii generale :

A. Anemia hemolitică (AH) :

Hemoliza: se referă la supraviețuirea scurtă a E, în circulația sângelui înainte de a atinge Dv normal.

MO poate să crească producția de E de 6-8 ori, proces care implică creșterea producției de eritropoietină.

Anemia: definește cantitatea de E, măsurată ca Hb sau Ht, aflată sub limita inferioară a valorii normale pentru populația examinată.

Hemoliza poate apărea în absența anemiei când MO compensează rata de pierdere a E, cu un nivel echivalent de producție a acestora.

B. Manifestări clinice ale AH :

Anemia (simptome nespecifice pentru hemoliza) :

- oboseală / dispnee
- paloare

Simptome si semne care pot fi legate de hemoliza :

- icter
- apariția calculilor biliari
- splenomegalie

***Hemoliză extravasculară* asociată cu :**

- icter
- splenomegalie

Hemoliză intravasculară :

- asociată cu febră/frisoane
- tahicardie
- insuficiență renală
- dureri lombare

C. Explorări paraclinice :

Hemograma completa pentru determinarea Hb și a indicilor eritrocitari

Hb și Ht stabilesc intensitatea hemolizei, în comparație cu capacitatea de compensare a MO

Volumul eritocitar mediu (MCV) al E poate fi crescut datorită unui număr crescut de reticulocite (Rt)

Numarul Rt :

- hematii tinere, mai puțin mature decât majoritatea E normale circulante
- reprezintă nivelul eritropoiezei MO
- rata de intrare a E în sângele periferic

LDH severa crescută, eliberată din E distruse

Hb liberă în ser crește în cazuri de hemoliza intravasculară:

- apare devreme în cursul hemolizei
- se leagă de haptoglobina pentru a fi înlăturată din fluxul sangvin
- este identificata când nivelul de haptoglobina a fost epuizată
- asociata cu hemoglobinurie, dacă mecanismele de conservare (haptoglobina) au fost consumate

Testul antiglobulinic direct (T.Coombs) :

- detectează prezența IgG sau a complementului C3 pe membrana E, semn distinctiv al AH mediate autoimun.

Test antiglobulinic indirect (T.Coombs) :

- detectează prezența Atc direcționați împotriva E din serul pacienților cu hemoliza mediată imun.

Teste dg. pentru evaluarea hemolizei :

Hemograma completa (Hb / Ht)

Numar de Rt

LDH

BI serica - totala si indirecta

T antiglobulinic direct (T. Coombs)

T antiglobulinic indirect (Coombs)

Haptoglobina serica

Hemoglobina serica libera

Analiza de urina (Hb, urobilinogen)

Hemosiderină urinara

Aglutinine la rece

Atc Donath-Landsteiner

Atc anti-nucleari

Frotiul de sange periferic

Flow citometria

Punctie medulara aspiratorie si biopsie osteo-medulara

- **BI serica neconjugată (indirectă) :**

Crește ca urmare a eliberării sale din E distruse .

Este eliminată prin conjugare cu acidul glucuronic.

- **Analiza frotiului de sânge periferic :**

Prezența E. policromatofile (nuanță albastră) a Rt ;

- a E nucleate demonstrează compensarea de către MO prin eliberarea de celule eritroide progenitoare.

Haptoglobina plasmatică (Haptoglobina) :

Eliminată din circulație, după ce leagă Hb liberă din sânge. Scade odată cu hemoliza intravasculară.

Hemosiderina urinară :

Rezultă din Fe eliberat din E distruse, care se depozitează în celulele epiteliale renale (tubul proximal) înainte de a fi excretată în urină.

Hb liberă în ser :

Rezultă din Hb eliberată din E în vase, este crescută în hemoliza intravasculară. Se găsește la scurt timp după ce începe hemoliza sau când nivelul de Hb liberă este mai mare decât Haptoglobina disponibilă pentru a lega Hb.

Prezintă în analiza de urină (Hb, urobilinogen).

Teste speciale :

Testul aglutininelor la rece :

Detectează anticorpi (aglutinine) la rece (IgM), în serul pacientului.

Aglutinarea apare când este prezent un Atc aglutinant.

Atc anti-nucleari, relevă boli autoimune care stau la baza hemolizei.

Punctia aspiratorie medulară și biopsia :

Rar sunt necesare :

- relevă hiperplazie eritroidă
- evaluează răspunsul MO la hemoliză
- evaluează procesele de infiltrare a MO

Sideremia, CTF, Feritina: Deficitul de Fe apare cand hemoliza este prelungită sau cronică.

Teste pentru Atc Donath-Landsteiner :

Atc IgG care se leaga de E la temperaturi scăzute, fixeaza complementul și apoi E sunt distruse prin liza mediata de complement.

Prezenti, în hemoglobinuria paroxistica la rece, din diferite boli infecțioase.

II. AH mediata imun (autoimună) :

A. Tipuri de boală :

- *AH autoimună cu Atc la cald.*
- *AH autoimună cu Atc la rece:* boala aglutininelor la rece.
- *Anemie cu Atc Donath-Landsteiner.* Hemoglobinuria paroxistica la rece

B. AH autoimună cu anticorpi la cald :

- *Atc se leaga direct* de antigenele de pe suprafața E la 37 ° C, nu sunt capabili să aglutineze E.
- *Atc care se leaga de E* sunt eliminați din circulație de către macrofagele splenice.

Porțiunea Fc a Atc se leaga de monocite / macrofage în circulația splenică și complexul anticorp - eritrocit este eliminat din circulație.

- *Atc sunt de tip IgG.*
- *Testul antiglobulinic direct :* pozitiv pentru IgG.
- *Frotiul de sange periferic :* microsferocite.

Localizarea primară a hemolizei : splina (extravasculară) :

- **Boli subiacente asociate:**

- Idiopatica.
- Boli limfoproliferative (LLC, LNH).
- Boli ale țesutului conjunctiv (LES).
- Deficiențe ale sistemului imunitar (HIV, imunodeficiența comuna variabila).

- **Droguri (alfa-metil dopa, folosit în tratamentul HTA)**

Manifestări clinice :

- icter, splenomegalie, simptomele / semnele asociate cu boala subiacentă ;

Diagnostic :

Se bazează pe semne / simptome și explorări paraclinice ale unei AH, extravasculare cu T. Coombs pozitiv.

Tratament :

Acid folic (utilizat pentru a evita deficitul odată cu formarea Rt).

În AH autoimune secundare este esențial tratamentul bolii de bază.

În formele severe, acute sunt necesare transfuziile de CER.

Corticoterapia se administrează pentru scăderea producției de Atc și pentru inhibarea distrugerii E în macrofagele splenice.

Se utilizează **Prednisonul**, în doze de 1 mg / kgcorp. în caz de răspuns, doza se scade treptat și se oprește.

Splenectomia este linia a doua de tratament, după eșecul corticoterapiei sau contraindicații ale corticoterapiei.

Îndepărtează principalul sediu al distrugerii E, scăzând producția de Atc.

Tratamentul imunosupresiv cu **Ciclofosfamida** (100 - 200mg pe zi) și **Azatioprina** (100 - 200 mg pe zi) utilizate în scăderea producției de Atc.

Alcalozii de Vinca Roseea (Vincristina, Vinblastina) în perfuzii lente de 3-6 ore, pot “paraliza” temporar macrofagele scăzând distrugerea E.

Plasmafereza, îndepărtează temporar o parte din Atc în hemolizele acute.

Doze mari de Ig intravenoase (IVIg), 1-5g/kg corp timp de 5 zile.

Mabthera - Atc monoclonal anti CD20, în cazuri refractare.

C. Boala aglutininelor la rece :

Boli în care un autoanticorp IgM (aglutinare la rece), este îndreptat împotriva E, se leaga de acestea la temperaturi scăzute (4 -18 ° C).

După legarea de membrana E, autoanticorpii IgM activează cascada complementului pe membrana E, determină legarea complementului C3b la membrana E si fagocitoză .

Severitatea bolii se corelează cu titrul de Atc și cu abilitatea de a activa complementul.

- Localizarea primară a hemolizei: macrofagele hepatice (extravasculare).
- Atc sunt de tip IgM, direcționați împotriva antigenului I/i.
- T antiglobulinic direct : pozitiv pentru C3, negativ pentru IgG.

- Există două forme de boală a aglutininelor la rece :

Boală cronică : la persoane vârstnice , adesea asociată cu LLC, LNH, BW.

Boală acută : la persoane mai tinere, are curs auto-limitat. Asociată cu boli infecțioase: micoplasma pneumoniae (anti-I), mononucleoza infecțioasă (anti-I).

Manifestări clinice : Aglutininele la rece induc acrocianoza (colorație violacee a degetelor, degetelor de la picioare, a nasului, lobulul urechilor și ulceratii când expunerea la frig este severă și prelungită).

Se constată icter, splenomegalie friabilă, simptomele / semnele asociate bolii subiacente.

Explorări paraclinice :

Se constată aglutinine la rece (proba de sânge trebuie ținută la cald după recoltare), BI serica și LDH crescut, Rt , T .Coombs pozitiv pentru complement C3, frotiu de sânge periferic relevă aglutinarea E, policromatofilie, sferocite.

Diagnosticul :

Este al unei AH cu aglutinine la rece (mai ales intravasculare).

Tratament :

Se administrează acid folic, tratarea bolii de bază. Se pot utiliza: agenți alchilanți (Ciclofosfamida și Clorambucilul), α -Interferonul, Rituximab, Fludarabină.

Corticoizii nu dau rezultate, splenectomia este inefficientă (hemoliza are loc mai ales intravascular).

Plasmafereza rezervată cazurilor grave.

D. Hemoglobinuria paroxistica la rece :

Tulburare rară, 1% din AH autoimune.

Apare mai frecvent la copii după o infecție virală recentă, sau la persoanele cu sifilis terțiar sau congenital.

Este rezultatul unui Atc circulant IgG, care se leagă de E la sistemul antigenic P la temperaturi scăzute, care fixează complementul C₁ și C₂ și după încălzirea la 37 ° C, activează cascada complementului care produce hemoliză.

Manifestări clinice :

Simptomele apar după expunerea la frig.

Se constată: febră, dureri lombare, ale membrelor inferioare, crampe abdominale, rigiditate, hemoglobinurie, insuficiență renală.

Explorări paraclinice :

T Coombs negativ, pentru că celulele acoperite cu Atc au fost lizate, Atc Donath-Landsteiner pozitivi.

Tratament : Evitarea temperaturilor scăzute. Tratament suportiv.