

31. Fiziopatologia sistemului sanguin

Prof. univ. P. Cazacu

31.1. Modificările volumului total al sângelui

31.1.1. Normovolemiile

31.1.2. Hipervolemiile

31.1.3. Hipovolemiile

31.1.4. Hemoragia

31.2. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul eritrocitar

31.2.1. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

31.2.1.1. Eritrocitozele

31.2.1.2. Anemiile

31.3. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul leucocitar

31.3.1. Modificările calitative ale leucocitelor

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

31.3.2.1. Leucocitozele

31.3.2.2. Leucopeniile

31.3.2.3. Hemoblastozele

31.3.2.4. Leucozele

*31.3.2.4.1. Etiologia leucozelor ca și a altor
tumori este multilateral studiată,
dar definitiv nu e elucidată*

31.3.2.4.2. Patogenia leucozelor

31.3.2.5. Limfoamele

31.4. Procese patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar

31.4.1. Trombocitozele

31.4.2. Trombocitopeniile

31.4.3. Trombocitopatiile

Sângele, ca un component structural al organismului, reprezintă un sistem integral complicat, rezultatul final al funcționării căruia e realizarea principalelor procese fiziologice – *nutriția, respirația, secreția și excreția*. Sângele reprezintă un țesut lichid circulant, constituit din compartimentul solid (elementele figurate ale sângelui – eritrocitele, leucocitele, trombocitele) și cel lichid (plasmă), substanțe organice și anorganice.

Datorită faptului că în sângele periferic sunt prezenți anticorpi, antitoxine, material plastic și energetic, hormoni și substanțe biologice active, precum și datorită proprietății fagocitare a leucocitelor, sângele realizează și funcția de protecție și de integrare a organismului pe calea umorală. Sângele, realizând multitudinea de funcții, reprezintă unul din cele mai importante țesuturi, ce asigură menținerea homeostaziei organismului.

Prin urmare, cunoașterea proceselor patologice tipice și a schimbărilor reactive (calitative și cantitative), apărute în organele hematopoietice și în sângele periferic, precum și studierea patogeniei acestor procese și modificări, în mare măsură, contribuie la stabilirea diagnosticului corect și efectuarea tratamentului rațional nu numai al bolilor sistemului sanguin, dar și al altor maladii.

31.1. Modificările volumului sângelui circulant

Volumul total de sânge la omul sănătos constituie la bărbați aproximativ 5–5,5 litri, la femei – 4 litri (7–8% din masa corporală). În circulație se află aproximativ 3,5–4 litri (*sânge circulant*) și circa 1,5 litri este depozitat în ficat, plămâni, vasele organelor cavității peritoneale (*sânge depozitat*). În diverse stări patologice, volumul sângelui circulant poate fi normal, mărit sau micșorat.

Raportul dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și volumul plasmei este denumit *hematocrit*, care la bărbați este egal aproximativ cu 48%, iar la femei – cu 42%. În funcție de corelația dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și cu cel al plasmei, se disting diverse forme patologice tipice ale volumului total al sângelui.

Creșterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt, respectiv, desemnate ca *hipervolemii* și *hipovolemii*.

Creșterea sau micșorarea volumului sângelui circulant se poate produce:

- a) concomitent pe seama numărului de elemente figurate și a volumului plasmei. În asemenea circumstanțe e vorba de *hiper- sau hipovolemie simplă*;
- b) numai pe seama elementelor figurate (*hipervolemie policitemică sau hipovolemie oligocitemică*);
- c) numai pe seama plasmei (*hipervolemie oligocitemică sau hipovolemie policitemică*).

Stările în care nu se constată modificarea volumului sângelui circulant, dar se micșorează sau se mărește numărul de elemente figurate, sunt denumite respectiv "*normovolemie oligocitemică*" și "*normovolemie policitemică*".

31.1.1. Normovolemțiile

Normovolemia oligocitemică – este o stare caracterizată prin valori normale ale volumului sângelui circulant, concomitent cu hematocritul, scăzut mai jos de 36% și cu micșorarea numărului de elemente figurate (în special, al eritrocitelor).

Cauzele normovolemiei oligocitemice sunt: deprimarea eritrocitopoiezei, liza exagerată a hematiilor sau pierderea acestora apărută ca rezultat al sângerărilor.

Manifestările normovolemiei oligocitemice sunt determinate de acțiunea factorului nociv, care a provocat micșorarea numărului de hematii. De exemplu, normovolemia oligocitemică se instalează în faza de compensare hidrică a hemoragiei, volumul sângelui circulant fiind compensat pe seama deplasării lichidului interstițial în compartimentul plasmatic, ceea ce, la rândul ei, condiționează micșorarea vâscozității sângelui. Uneori, concomitent, se poate constata și micșorarea numărului de leucocite, ce conduce la diminuarea rezistenței organismului, sau de trombocite cu soldarea hipocoagulabilității și cu apariția sindromului hemoragic.

Normovolemia policitemică este o stare caracterizată prin valoarea normală a volumului sângelui circulant, concomitent cu creșterea numărului de elemente figurate, ce conduce la mărirea hematocritului în proporție de mai mult de 48%.

Cauzele. De regulă, normovolemia policitemică poate să apară în urma transfuziei masei eritrocitare, leucocitare sau trombocitare.

Manifestările. Se caracterizează prin creșterea vâscozității sângelui, conducând la micșorarea vitezei curentului sanguin, mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu diminuarea intensității schimbului transcapilar al substanțelor nutritive.

31.1.2. Hipervolemiiile

Hipervolemia normocitemică (pletora simplă) – stare caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant, asociată cu valori normale ale hematocritului.

Cauzele. De regulă, poate să apară pe o perioadă de timp foarte scurtă, în cazul în care se transfuzează neargumentat un volum mare de sânge sau apare ca o reacție de compensare, de exemplu, la efectuarea unui efort fizic intens și îndelungat.

Manifestările. Se caracterizează printr-o intensă ieșire în patul vascular al sângelui depozitat. În experiment a fost demonstrat faptul că mărirea volumului total de sânge cu 50 – 70% este ușor suportată de animale, iar în cazul în care această hipervolemie depășește 150 – 200%, ea poate conduce la apariția diverselor complicații: decompensarea circulației sistemice, modificări reologice ale sângelui îndeosebi în vasele microcirculatorii, cu asocierea hipercuagulabilității, iar în unele circumstanțe se poate solda și cu urmări mai severe – extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, pericardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) – stare caracterizată prin creșterea volumului sângelui circulant pe scama volumului plasmei, hematocritul fiind scăzut.

Cauzele. Hipervolemia oligocitemică apare în urma reținerii apei în patul vascular, fie ca rezultat al măririi concentrației adiuretinei sau cauzată de perturbări ale funcției rinichilor însoțite de reținerea apei în organism. În unele cazuri, poate să apară ca rezultat al aportului mărit de lichide în organism (administrarea neargumentată, în cantități excesive, a plasmei, constituenților plasmei etc.), sau în urma tulburării metabolismului hidric însoțit de hidremie.

Manifestările. În experiment, reproducerea pletorei hidremice artificiale a demonstrat că administrarea intravenoasă rapidă a soluției izotonice de

NaCl se poate solda cu fenomene de tulburări generale ale circulației sanguine, cu stază în mica circulație, hemoragii în diferite organe etc. Hipervolemia oligocitemică trebuie să fie deosebită de diversele forme de hidremii, a căror particularitate constă doar în diminuarea rezidului mineral, fără o creștere a volumului total al sângelui.

Hipervolemia policitemică – stare caracterizată prin creșterea volumului sângelui circulant, în special, pe seama măririi numărului de elemente figurate ale sângelui, conducând la mărirea hematocritului mai mult de 48%.

Cauzele. Hipervolemia policitemică poate să apară ca o reacție de compensare apărută în urma hipoxiei cronice și caracterizată printr-o intensificare reactivă a hematopoiezei cu o diabază pronunțată a hematiilor în sângele periferic. O atare hipervolemie se constată în toate maladiile, la baza cărora stă insuficiența de oxigen, de exemplu, în bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficiența cardiacă, insuficiența circulatorie cronică, vicii cardiace etc.

Hipervolemia policitemică primară, de exemplu, în boala Waquez-Osler, este determinată de hiperplazia predominantă a seriei eritrocitare cu o proliferare pronunțată a tuturor elementelor figurate ale sângelui, formate și maturizate în măduva roșie a oaselor. În sângele periferic se constată concomitent mărirea cantității de hemoglobină, creșterea numărului de eritrocite, leucocite granulate și trombocite.

Manifestările. Hipervolemia policitemică se caracterizează prin hiperfuncția cordului și creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale, prin creșterea vâscozității sângelui și micșorarea vitezei torentului sanguin. Uneori se poate constata și o intensă adeziune și agregare plachetară cu formarea de microtrombi, mai cu seamă în vasele microcirculatorii cu declanșarea coagulării intravasculare diseminate. *Vezi și Eritremia.*

31.1.3. Hipovolemiiile

Hipovolemia normocitemică (simplă) – stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant, raportul dintre eritrocite și plasmă fiind normal.

Cauzele. Hipovolemia normocitemică apare în primele ore după o hemoragie acută, cauzată de lezarea vaselor, de exemplu, în ulcerul gastric,

în tuberculoza pulmonară activă, sau poate să apară în urma traumelor mecanice asociate cu lezări de vase mari sanguine. Hipovolemia normocitemică poate să apară și ca rezultat al depozitării unei cantități mari de sânge în ficat, splină, plexul subpapilar, conducând la micșorarea volumului sângelui circulant fără schimbarea valorii hematocritului (de exemplu, în șocul traumatic, colaps etc.). Manifestările vor depinde de caracterul cauzei, care a provocat hemoragia.

Hipovolemia oligocitemică – stare caracterizată prin scăderea volumului sângelui circulant, în special, pe seama micșorării numărului de eritrocite. Hematocritul este scăzut mai jos de 36%.

Cauzele. Hipovolemia oligocitemică poate să apară în urma hemoragiei acute, mai cu seamă, în fazele în care mecanismele de compensare sunt încă insuficiente. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiții volumul sângelui pierdut nu poate fi substituit fie pe seama afluxului de sânge din depozitele sanguine, fie pe seama deplăsării lichidului tisular în vase. Poate să apară și ca rezultat al reprimării eritrocitopoiezei (de exemplu, în anemiile hipo- și aregeneratoare), sau în urma hemolizei patologice.

Hipovolemia policitemică (anhidremie) – stare caracterizată prin micșorarea volumului sângelui circulant, în special, pe seama volumului de plasmă, cu hematocritul mărit și cu o creștere pronunțată a vâscozității sângelui.

Cauzele. De regulă, hipovolemia policitemică se constată în maladiile, la baza cărora stă deshidratarea organismului (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

31.2. Procesele patologice tipice și schimbările reactive în sistemul eritocitar

31.2.1. Dereglările proceselor de diferențiere și proliferare a seriei eritroblastice

Echilibrul eritocitar nemodificat este menținut de două procese antagoniste *eritrocitopoieza* și *eritrodierza* – procese reglate în mod normal printr-un mecanism reglator, în care eritropoietinei îi revine rolul primordial.

Hematopoieza – proces de formare și maturizare a elementelor figurate ale sângelui. Hematopoieza are loc în organele hematopoietice: măduva roșie a oaselor, splină, timus și

nodului limfatici. În măduva osoasă, celula stem pluripotentă (CSP) se diferențiază în două direcții: celule formatoare de colonii ale mielopoiezei (CFC-GEMM) și celulele formatoare de colonii ale limfopoiezei (CFC-Li B și T).

Celulele pluripotente ale mielopoiezei (CFC-GEMM), în rezultatul diviziunii celulare, formează colonii de celule predecesoare ale granulocitelor și monocitelor (CFC-GM), colonii granulocitare (CFC-G), monocitare (CFC-M), megacariocitare (CFC-Meg), precum și celule hematopoietice orientate în direcția formării de colonii a eritrocitelor „burst” (CFC-EB„burst”), din care rezultă coloniile de eritrocite eritropoietin-sensibile (CFC-Epo).

Eritrocitopoieza – proces de formare și maturizare a eritrocitelor (*hematiilor*).

Se deosebesc următoarele procese și etape succesive ale eritrocitopoiezei.

Diferențierea – proces hematopoietic, caracterizat prin etape morfofuncționale, care realizează transformarea celulei medulare nediferențiate în element eritropoietic.

Etapele de diferențiere a eritrocitelor sunt următoarele: celula stem pluripotentă (CSP) → celula pluripotentă a mielopoiezei (CFC-GEMM) → celula formatoare de colonii eritrocitare „burst” (CFC-EB„burst”) → celula medulară unipotentă eritropoietin-sensibilă (CFC-Epo) → proeritroblastul.

Multiplicarea (proliferarea) – proces hematopoietic efectuat prin mitoză și prin intermediul căruia se realizează sporirea numărului de elemente hematopoietice.

Etapele proliferării: proeritroblast (1 ciclu mitotic) → eritroblast bazofil (2 cicluri mitotice) → eritroblast policromatofil (1 ciclu mitotic).

Maturizarea (maturația) – totalitatea de procese morfologice, funcționale și biochimice, pe care le suferă eritroblastul pentru a se transforma în eritrocit matur.

Etapele de maturație: eritroblast bazofil → eritroblast policromatofil → eritroblast oxifil → reticulocit medular → reticulocit sanguin → eritrocit.

Eliberarea (diabaza) – proces fiziologic hematopoietic caracterizat prin eliberarea reticulocitelor din organul medular în circulația sanguină.

Importanța acestor 4 procese ale eritrocitopoiezei nu este egală pe întregul ei parcurs. În etapele inițiale predomină procesele de diferențiere. Proliferarea se oprește în etapa denumită convențional eritroblast policromatofil. Maturația începe în proeritroblast, dar continuă în reticulocit încă 2 zile după diabază.

Reglarea eritrocitopoiezei. Eritrocitopoieza este reglată printr-un dublu mecanism de conexiune inversă (*feedback*), precum și prin diverse mecanisme, actualmente, puțin studiate.

S-a demonstrat faptul că eritrocitopoieza poate fi stimulată sau inhibată în funcție de necesitățile de oxigen ale țesuturilor. Această reglare se realizează, pe de o parte, prin acțiunea eritropoietinei, iar pe de altă parte, printr-un ansamblu de factori stimulatori sau inhibitori și de o mare diversitate de receptori specifici lor, atașați pe membrana celulelor țintă respective ale eritrocitopoiezei. De exemplu: factorii reglatori sunt citochinele, care acționează prin structura lor specifică, iar uneori prin cooperarea cu alți factori. Factorii reglatori acționează prin legarea de receptori specifici, printr-o mulțime de reacții biochimice, care, în sfârșit, se termină cu activarea reglatorului intracelular – protein-kinaza C. Aceasta activează genele, care produc un ARN și proteinele necesare inițierii fazei S a ciclului celular, a diferențierii celulare sau orice alt proces comandat de factorul reglator. Numărul acestor factori reglatori este mare și în continuă creștere. Dintre acești factori fac parte: eritropoietina, factorul stimulator al celulei stem, factorul

stimulator al coloniilor granulomonocitare, factorul stimulator al coloniilor granulocitare și al coloniilor monocitare etc.

Producerea eritropoietinei este declanșată de hipoxia celulară a aparatului juxtaglomerular, de hipoxia ficatului și splinei. Unii autori admit că hipoxia ar activa o enzimă proteolitică tisulară, care, la rândul său, ar reacționa asupra eritropoietinogenului plasmatic, determinând formarea eritropoietinei active. O altă ipoteză presupune că hipoxia ar împiedica formarea unui factor eritropoietininhibitor, în absența căruia eritropoietina rămâne activă.

Secreția eritropoietinei depinde atât de presiunea parțială a oxigenului în țesuturi, cât și de corelația dintre aport și consum al oxigenului la acest nivel. Aportul este determinat de masa eritrocitară activă, iar ea, la rândul ei, determină echilibrul dintre procesul de producere (*eritrocitopoieză*) și cel de distrugere a eritrocitelor (*eritrodierază*).

Eritrocitopoieza în măduva roșie a oaselor include 4 procese morfofiziologice succesive în timp. Acestea sunt *diferențierea*, *multiplicarea (proliferarea)*, *maturizarea (maturația)* și *eliberarea (diabaza) hematiilor* din măduva osoasă în sângele periferic.

Aceste procese sunt delimitate numai din punct de vedere didactic, în realitate, ele se desfășoară concomitent și se completează reciproc.

Este foarte dificil a determina dacă acțiunea unui agent patogen se exercită asupra procesului de diferențiere sau asupra multiplicării elementelor seriei roșii. În ambele cazuri, rezultatul este același: apare *hiperplazia* sau *hipoplazia* acestei serii celulare din măduva osoasă.

A. Hiperplazia reprezintă intensificarea diviziunii celulare cu mărirea numărului de celule în țesutul respectiv. Hiperplazia în măduva osoasă se manifestă prin procese hiperproliferative primare și procese hiperproliferative secundare.

1. Procesele hiperproliferative primare sunt determinate de leziuni primare la nivelul celulei medulare a mielopoiezei, caracterizate prin intensificarea diviziunii celulare cu mărirea numărului de celule nediferențiate ale seriei eritroblastice sau celei mieloblastice. De regulă procesele hiperproliferative primare, apărute la nivelul seriei eritroblastice, constituie veriga patogenetică principală a policitemiei adevărate.

2. Procesele hiperproliferative secundare mai frecvent apar ca rezultat al hipersecreției de eritropoietină, deși pot fi și de origine neurogenă și endocrină.

Hipersecreția eritropoietinei cu intensificarea eritrocitopoiezei și instalarea eritrocitozei secundare absolute are la baza sa următoarele mecanisme:

a) aportul scăzut de oxigen (de ex., în insuficiența cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală etc., fapt ce determină intensificarea eritrocitopoiezei cu instalarea eritrocitozei secundare absolute;

b) insuficiența de transport al oxigenului de la plămâni la țesuturi (de ex., în stenoza arterei pulmonare, insuficiența cardiacă, în special, a ventriculului drept, în afecțiuni însoțite de scăderea cantității de hemoglobină circulantă etc.);

c) dereglarea utilizării oxigenului la nivelul țesuturilor (de ex., în intoxicația cronică cu oxid de carbon, cu săruri de cobalt etc.).

Din cele relatate rezultă că procesul hiperproliferativ poate fi atestat ca proces primar (de ex., în eritromieloze, eritremii), precum și ca proces hiperproliferativ secundar (de ex., în sindroamele determinate de o hipersecreție a eritropoietinei.

B. Hipoplazia în măduva osoasă reprezintă diminuarea capacității de diferențiere a țesutului medular cu reducerea populației celulare și funcției proliferative. Hipoplazia poate apărea în cadrul unor afecțiuni ale măduvei osoase prin mai multe mecanisme:

1. Prin înlocuirea țesutului medular normal:

a) *cu țesut tumoral*, de ex., metastazele tumorale generalizate în leucemia acută, în limfoamele maligne avansate, metastazele sistemului osos, etc.;

b) *cu țesut adipos* (de ex., în panmielopatia senilă);

c) *cu țesut conjunctiv fibros* (de exemplu, în mieloscleroza limfoidă, metaplazia mieloidă cu mieloscleroză etc.

2. Prin necroza medulară – distrugerea țesutului medular normal, care poate fi determinată:

a) *de mecanismul toxic direct*, de ex., acțiunea toxică a hidrocarburilor aromatice – benzenului, toluenului, xilenului, a sărurilor de aur etc.;

b) *de mecanismul alergic* (de exemplu, formarea de anticorpi anticelule stem sau antifactori reglatori ai hematopoiezei, formarea de anticorpi antieritrocitari și antileucocitari etc.).

3. Prin afectarea selectivă a seriei eritroide (de exemplu, în anemia aplastică pură, nefrectomia bilaterală, nefropatiile cronice etc.).

De menționat că atât procesele hiperproliferative, cât și cele hipoproliferative ale seriei eritroblastice, sunt caracterizate prin modificări calitative și cantitative ale hematiilor.

31.2.2. Modificările calitative în sistemul eritrocitar

Modificările calitative ale hematiilor se caracterizează prin abateri de la morfologia eritrocitară normală, fiind sesizate sub următoarele 4 variații patologice:

a) *variații patologice de mărimea hematiilor;*

b) *variații patologice de formă;*

c) *variații patologice de culoare;*

d) *prezența diverselor incluzii eritrocitare.*

a) *Variații patologice de mărime a hematiilor*

Macroците sunt eritrocite cu diametrul de peste 9 μm . Macrocitoza fiziologică apare la nou-născut, în primele 2 săptămâni de viață. Macrocitoza patologică apare în toate stările însoțite de creșteri importante ale numărului de reticulocite. De exemplu, macrocite se constată în anemiile hemolitice ereditare nesferocitare, anemii aplastice, anemii toxice (cu benzol, aur, plumb, arsenic), în nefropatii cronice, în unele cancere (gastric, pancreatic), în hemocromatoză, după iradiere, după tratarea îndelungată cu unele medicamente: citostatice, antivirale, etc.

Prezența în frotiul sanguin a eritrocitelor cu dimensiuni diferite poartă denumirea de *anizocitoză*.

Microците sunt eritrocite cu dimensiuni sub valorile normale. Microcitoza poate fi considerată fiziologică în cazul în care microците nu depășesc 20% din totalul eritrocitelor, iar dimensiunile lor nu scad mai mult de 1-1,5 μm . În microcitoza patologică mai mult de $\frac{1}{4}$ din totalul hematiilor au un diametru mai mic de 6 μm și o suprafață de 100 μm^2 ($N=120/135 \mu\text{m}$). Conținutul de Hb este redus nu numai din cauza volumului scăzut al hematiilor, dar și din cauza încărcării insuficiente a acestora cu acest pigment. Microcitul, observat pe frotiul sanguin, de regulă, are o zonă mai clară la mijloc, fiind numit *eritrocit hipocrom* sau *anulocit*. Microcitoza se constată în anemiile hipochrome, în unele talasemii și anemii hemolitice.

Megalocitele sunt eritrocite cu dimensiuni, ce le depășesc cu mult pe cele normale (diametru – 12-15 μm) cu semnificație totdeauna patologică. Megalocitele sunt celule ale eritrocitopoiezei embrionare – celule, care la oamenii sănătoși nu sunt depistate în sângele periferic.

Apariția megaloblaștilor și megalocitelor în sângele periferic denotă tulburarea procesului de maturizare a celulelor seriei eritroblastice a măduvei osoase. Megalocitele pe frotiul sanguin sunt lipsite de zona centrală, întrucât ele au formă eleptică, apărând colorate omogen și mai intens decât eritrocitele normale.

De menționat că încărcarea megalocitelor cu hemoglobină constituie doar $\frac{1}{4}$ din volumul eritrocitar, hiperchromia fiind doar aparentă. Megalocitele se constată în boala Biermer ca rezultat al mitozei atipice cu alterări profunde ale procesului de proliferare, diferențiere și maturare a hematiilor.

Schizocitele sunt fragmente de eritrocite de formă rotundă sau neregulată cu diametrul de 2 – 4 μm . De regulă, schizocitele pot proveni prin fragmentarea mecanică sau în rezultatul fagocitării parțiale a eritrocitelor. Se constată în hemolizele traumatiche, microangiopatice, în anemia feriprivă și cea megaloblastică.

b) Variații patologice de formă a hematiilor

Sferocitele sunt eritrocite, al căror diametru longitudinal scade în favoarea celui transversal, fiind nu mai mare de 6 μm , mai intens colorate și lipsite de zona centrală clară. Sferocitele au o suprafață redusă cu 20–30% față de cea a eritrocitelor normale. Aspectul sferic este determinat de diverse modificări structurale apărute la nivelul membranei eritrocitare (de ex., pierderea de substanțe din membrana eritrocitară conduce la imposibilitatea hematiilor de a se lărgi sau întinde, devenind sferice, cu plasticitate redusă și mai fragile. În soluții hipotone se hemolizează mai rapid decât eritrocitele normale. Un număr mare de sferocite în sângele periferic este caracteristic bolii Minkowski-Chauffard. *Vezi și Membranopatiile.*

Drepanocitele sunt eritrocite în formă de seceră, întâlnite în talasemia-S. Forma de seceră sau coasă este determinată de polimerizarea HbS cu așezarea moleculelor de hemoglobină patologică sub formă de baghete. Aceste eritrocite sunt rigide, au aspect de lună nouă, incapabile de a traversa capilarele înguste ale splinei, fiind stagnate la acest nivel și distruse.

Acantocitele sunt eritrocite asemănătoare frunzelor de acantă. Forma este determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor din membrană eritrocitară.

Ovalocitele sau *eliptocitele* sunt eritrocite de formă ovală, diferența dintre cele două diametre este variabilă, dar relativ constantă. Forma ovală e determinată de schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare. Ovalocitoza se poate constata în boala Biermer, în anemii feriprivate, anemii carentiale grave, în eliptocitoza ereditară.

Eritrocitele în „semn de tras la țintă” sunt eritrocite patologice, în care o mică cantitate de hemoglobină este repartizată la periferia celulei și alta – în centrul lor. Asemenea eritrocite apar pe frotiul sanguin în talasemia majoră.

Poikilocitele reprezintă eritrocitele patologice de cele mai diverse forme: în formă de virgulă, steluță, corn, pară, rachetă etc. Poikilocitoza denotă o regenerare intensă și patologică a eritrocitopoiezei. Se constată în anemii hemolitice grave, anemii carentiale severe, leucemii acute etc.

c) Variații patologice de culoare a hematiilor

Eritrocitele policromatofile și bazofile sunt eritrocite tinere, care n-au ajuns la maturizarea completă după expulzarea nucleului. Culoarea lor pe frotiul colorat este roz-albăstrie, roz-cenușie, sau roz-violetă, fiind denumite *policromatofile*. Dacă eritrocitele au culoare cu nuanță albăstruie, atunci e vorba de *eritrocite bazofile*. Un număr mare de policromatofile în sângele periferic denotă fie un efort de regenerare intensă, fie o tulburare a diabazei cu ieșirea pronunțată în sângele periferic a eritrocitelor imature.

Eritrocitele hipercrome sunt, de regulă, megalocitele constatate în boala Biermer. Creșterea volumului eritrocitului sau a grosimii acestuia face o impresie falsă pe frotiu, că ar fi supraîncărcat cu hemoglobină. Megalocitele, având formă eleptică, nu au zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obișnuite. De menționat că încărcarea cu hemoglobină a megalocitului nu depășește nici $\frac{1}{4}$ din volumul eritrocitar, hipercromia fiind doar aparentă.

Eritrocitele hipocrome sunt eritrocite mai palide pe frotiul sanguin în comparație cu cele normale. Hipocromia apare în anemiile feriprive, anemiile posthemoragice cronice, în talasemii, în anemii grave de alte cauze (leucemii acute, neoplasme etc.). Eritrocitele intens hipocrome sunt denumite *anulocite*, în care hemoglobina este concentrată la periferie, centrul celulei fiind decolorat și asemănător cu un inel.

Anizocromia reprezintă starea caracterizată prin prezența concomitentă de eritrocite normocrome alături de cele hipocrome, datorită încărcării lor inegale cu hemoglobină.

d) Incluziile eritrocitare

Corpusculii Howell-Jolly – reprezintă resturi de cromatină nucleară rămasă, în mod patologic, în citoplasma eritrocitelor. Corpusculii Jolly în număr sporit se constată după splenectomie, în atrofii sau aplazii splenice, talasemic, în toate anemiile grave, mai cu seamă, în cea megaloblastică, constituind un semn important diagnostic.

Inelele Cabot sunt formațiuni filiforme, ce apar pe frotiul sanguin sub formă de cerc, cifra 8, reprezentând resturi de membrană nucleară, care au rămas în citoplasma eritrocitelor. Inelele Cabot par a fi provenite din proteincele fusului mitotic, care au rămas neabsorbite după terminarea telofazei. Se întâlnesc în toate regenerările intense eritrocitare, în intoxicațiile cu plumb, anemiile megaloblastice, în leucemii, cancere etc., reprezentând efectul tulburării mitozei și metabolismului celular (eritrocitar).

Corpii Heinz sunt agregate intraeritrocitare de hemoglobină denaturată oxidativ și repartizată neuniform sub formă de granule. Corpii Heinz se întâlnesc în hemoglobinopatii cu Hb instabilă, după administrarea unor substanțe medicamentoase cu proprietăți oxidative, în enzimopatii, mai cu seamă, în deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, în care corpii Heinz, fiind atașați pe membrana eritrocitară, favorizează opsonizarea celulei pentru fagocitoză și lezarea acesteia.

Granulațiile bazofile sunt punctațiile bazofile sub formă de granule de culoare albastră, răspândite pe toată suprafața eritrocitului. Granulațiile bazofile sunt alcătuite din agregate ribozomale, bogate în ARN. Se constată în intoxicațiile cu plumb și în toate stările patologice, în care este dereglată sinteza hemoglobinei.

Siderocite sunt eritrocitele ce conțin granule de fier nehemoglobinic.

De menționat că și numărul mărit de reticulocite în sângele periferic – *reticulocitoza* (mai mare de 20–25 reticulocite la o mie de eritrocite), la fel, reprezintă o schimbare calitativă în sistemul eritrocitar, deoarece apariția reticulocitozei denotă instalarea procesului hiperregenerativ în măduva osoasă.

De regulă, schimbările calitative ale eritrocitelor, depistate în sângele periferic, denotă atât instalarea procesului regenerativ, cât și a celui degenerativ în sistemul eritrocitar.

La omul sănătos elementele figurate în sângele periferic cantitativ sunt perfect echilibrate. Unele celule mor, altele – se formează. Multiplicarea celulelor hematopoietice necesită o cantitate adecvată de enzime, coenzime, acizi aminați, acid folic, vitamine B₁₂, B₆, cobalt, zinc, cupru etc.

31.2.3. Modificările cantitative în sistemul eritrocitar

Schimbările cantitative în sistemul eritrocitar pot fi divizate în *eritrocitoze, eritrocitopenii și anemii*.

31.2.3.1. Eritrocitozele

Eritrocitoza reprezintă creșterea numărului de eritrocite (*hematii*) într-o unitate volumetrică de sânge (1 mm^3). La femei, numărul normal de hematii atinge cifra de $4\,700\,000 \text{ mm}^3$, iar la bărbați variază în jurul valorii de $5\,500\,000 \text{ mm}^3$. Deosebim: *a) eritrocitoze primare și b) eritrocitoze secundare* (fig. 31.1).

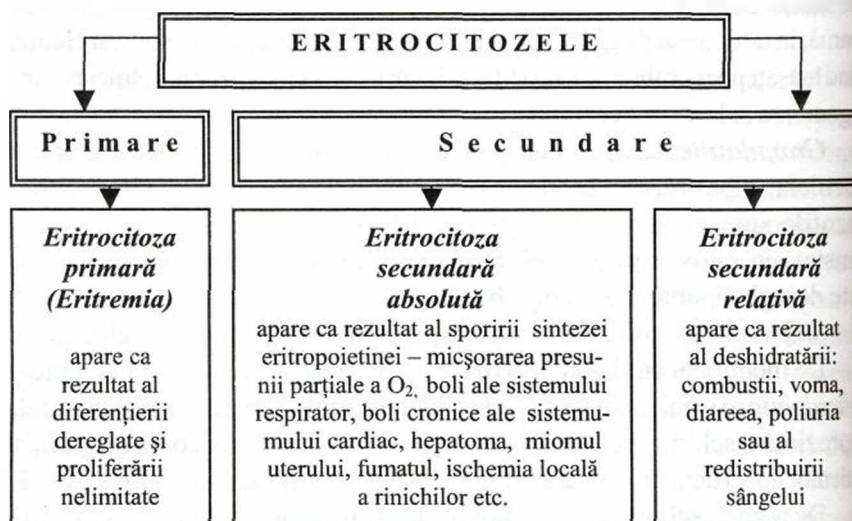


Fig. 31.1. Clasificarea eritrocitozelor.

a) Eritrocitoza primară se constată în boala Vaquez-Osler, sin. *policitemie adevărată, eritremie* – afecțiune primară a măduvei osoase (leucoză cronică), caracterizată prin hiperplazia totală a seriei eritrocitare cu afectarea celulei formătoare de colonii mixte (CFC-GEMM), progenitoare a mielopoiezei cu o proliferare patologică nelimitată a acestei celule, dar care și-a păstrat capacitatea de a se diferenția în toate cele 4 serii: granulocitară, monocitară, megacariocitară, cu preponderență în cea

eritocitară. Este caracteristic polimorfismul celular în sângele periferic cu creșterea numărului de eritrocite, granulocite, trombocite, monocite și cantității de hemoglobină.

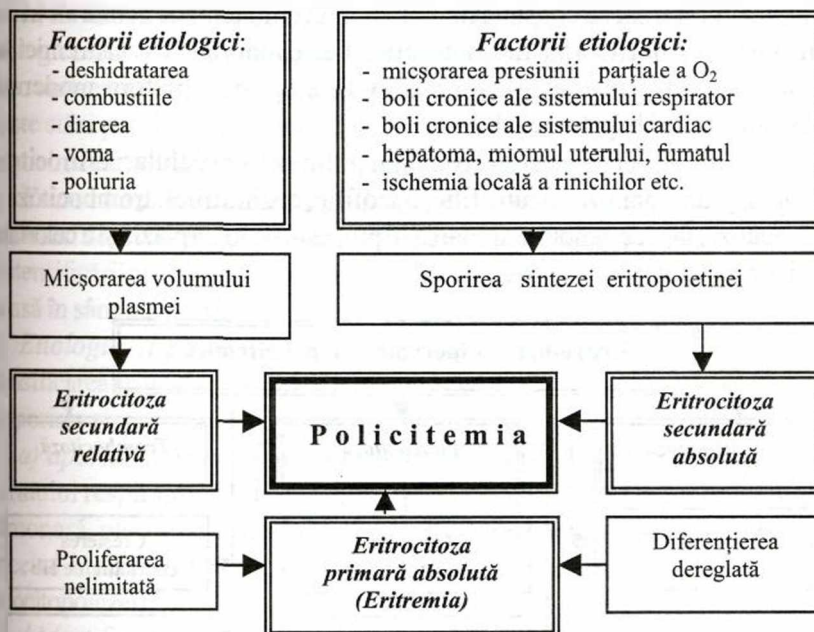


Fig. 31.2. Verigile patogenetice ale policitemiei.

Etiologia și patogenia. Cauzele apariției eritremiei pot fi diverși factori biologici, chimici, fizici, cancerigeni etc., care își pot realiza acțiunea blastomogenă prin intermediul suprimării activității mecanismelor protective antimutaționale cu dereglarea diferențierii celulei medulare progenitoare mielopoiezei (fig. 31.2).

Intensificarea procesului mieloproliferativ poate fi constatat nu numai în măduva osoasă, dar și în splină, și în ficat, aceste organe hematopoietice fiind invadate cu celule predecesoare ale mielopoiezei.

Manifestările. Deși în măduva osoasă are loc intensificarea vitezei de utilizare a fierului, sinteza hemoglobinei întârzie în comparație cu viteza proliferării celulare, fapt ce explică *hipocromia eritrocitelor*.

Proliferarea intensă este asociată și de o diferențiere defectuoasă a celulelor seriei eritrocitare cu producerea de celule cu rezistență mică, explicând *liza pronunțată* a acestora chiar în faza diferențierii eritrobaștilor. În punctatul sternal se constată un număr mărit moderat de celule ale seriei eritroide cu diferit grad de maturaj. Faza manifestă a eritremiei se caracterizează prin metaplazia mieloidă a splinei, pletora moderată, splenomegalie și hepatomegalie.

În sângele periferic se constată un polimorfism celular: eritrocitoza primară, granulocitoza (neutrofilie, bazofilie, eozinofilie), trombocitoza și monocitoză, fapt ce denotă antrenarea în procesul de hiperplazie și a celorlalte serii ale măduvei osoase (fig. 31.3).

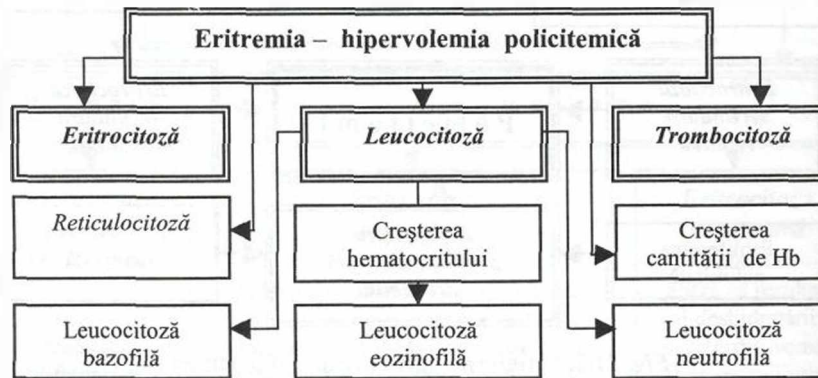


Fig. 31.3. Manifestările hematologice ale sângelui periferic în eritremie.

Durata de viață a eritrocitelor poate fi normală, dar poate fi scurtă, în cazul în care are loc sechestrarea acestora în splină.

Uneori în stadiile tardive ale eritremiei se poate constata procesul de mielofibroză posteritremică ce conduce la apariția anemiei asociate de trombocitopenie.

În eritremie se constată creșterea vâscozității sângelui și încetinirea circulației sanguine, tulburări funcționale ale diferitelor organe și sisteme, mai cu seamă ale celui cardiovascular. Hipertensiunea arterială apărută în eritremie, pe de o parte, este rezultatul hipervolemiei policitemice cu mărirea volumului sistolic, iar pe de altă parte, se datorește creșterii rezistenței

periferice a vaselor, ca rezultat al activării sistemului renină-angiotenzină-aldosteron. Activarea acestui sistem se poate produce de tulburări ale circulației sanguine în rinichi.

b) Eritrocitozele secundare reprezintă simptome ale diferitelor stări patologice sau ale unor boli, caracterizate prin mărirea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge. La înlăturarea cauzelor, care au provocat aceste stări patologice, numărul de eritrocite revine la valorile normale. Eritrocitozele secundare se clasifică în *absolute* și *relative*.

Eritrocitoza secundară absolută – stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, apărută ca rezultat al intensificării eritrocitopoiezei cu o ieșire exagerată a hematiilor din măduva osoasă în sângele periferic.

Etiologia și patogenia. Cauza eritrocitozei secundare absolute e intensificarea eritrocitopoiezei determinată de sinteza sporită a eritropoietinei. La sporirea sintezei eritropoietinei conduce:

a) *aportul scăzut de oxigen* (de exemplu, în insuficiența cronică a aparatului respirator, fibroze pulmonare, emfizem pulmonar, tuberculoza pulmonară, pleurezia bilaterală, boala de altitudine, în care se constată și procesul hiperproliferativ secundar în măduva osoasă cu intensificarea eritrocitopoiezei);

b) *insuficiența de transport al oxigenului de la plămâni la țesuturi* (de exemplu, în stenoza arterei pulmonare, insuficiența cardiacă, în special, a ventriculului drept, afecțiuni însoțite de scăderea cantității de hemoglobină circulantă etc.);

c) *ischemia rinichilor, splinei sau ficatului;*

d) *creșterea blastomatoasă în rinichi, ficat și alte organe* – hipemefroma, hepatoma, tumoarea stratului medular sau cortical al suprarenalelor, cancer al uterului etc.

Prin urmare, eritrocitoza secundară absolută apare secundar, are caracter adaptativ sau compensator, fiind denumită și *eritrocitoză compensatorie simptomatică*.

În sângele periferic se constată creșterea numărului de eritrocite, reticulocite (mai mult de 12 reticulocite la 1000 eritrocite). Spre deosebire de eritrocitoza primară, se poate atesta doar o tendință spre leucocitoză,

fără trombocitoză, o hipervolemie policitemică moderată cu creșterea vâscozității sângelui.

Eritrocitoza secundară relativă prin hemoconcentrație – stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (fără intensificarea eritrocitopoiezei), apărută ca rezultat al micșorării volumului de plasmă. De regulă, reprezintă un simptom în toate afecțiunile însoțite de deshidratarea organismului cu hemoconcentrație (de exemplu, în dizenterie, holeră, plasmoree, diaree, supraîncălzire, voma incoercibilă la gravide etc.).

Eritrocitoza secundară relativă prin redistribuire – stare caracterizată prin creșterea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, ca rezultat al redistribuirii eritrocitelor în diverse regiuni ale patului vascular, fără a fi stimulată proliferarea celulelor eritronului. O atare eritrocitoză se atestă în hipercatecolaminemie, stres, în primele ore de dezvoltare a hemoragiei acute, având un caracter compensator și instalată în urma eliberării sporite (diabazei) a eritrocitelor în sângele circulant din depozite (ficat, splină, măduva osoasă), determinată de acțiunea adrenalinei și noradrenalinei.

Eritrocitopenia – stare caracterizată prin micșorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge (mai jos de 3 500 000 mm³ sânge).

De regulă, eritrocitopenia este însoțită concomitent și de micșorarea cantității de hemoglobină în sângele periferic, starea patologică fiind denumită **a n e m i e**.

31.2.3.2. Anemiile

Anemia reprezintă un simptom, o stare patologică sau o boală, care se caracterizează prin micșorarea numărului de eritrocite și /sau cantității de hemoglobină într-o unitate volumetrică (1 mm³) de sânge.

31.2.3.2.1. Clasificarea anemiilor

După patogenie, anemiile se clasifică în:

I. Anemii prin dereglarea diferențierii și proliferării celulare în măduva osoasă, consecutive hipoplazici.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei.

IV. Anemii prin dereglări consecutive ale pierderilor de eritrocite.

I. Anemii prin dereglarea diferențierii și proliferării celulare în măduva osoasă consecutive hipoplaziei

Anemia hipo- și aplastică constituie un sindrom caracterizat prin lezarea primară a celulelor medulare pluripotente ale mielopoiezei (CFS-GEMM), ceea ce conduce la suprimarea pronunțată a hematopoiezei, manifestată prin tulburarea diferențierii și proliferării tuturor celulelor măduvei osoase, mai cu seamă ale seriei eritroblastice.

Anemia aplasică poate fi primară și secundară.

Anemia aplasică primară (ereditară), descrisă de Fanconi, reprezintă o anemie transmisă autosomal recesiv și caracterizată prin aplazia selectivă a seriei eritroblastice cu antrenarea în proces a seriilor granulo- și trombocitară. La baza anemiei aplastice ereditare stă disfuncția proceselor reparative intranucleare ale AND-lui. Defectul ereditar, caracterizat prin mutații somatice ușor fixate pe clonele celulare medulare, pot provoca în ele aberații cromozomiale, determinând reprimarea severă a hematopoiezei.

Anemia hipoaplastică secundară poate să apară în rezultatul acțiunii diverșilor factori:

a) *fizici* – radiațiile ionizante;

b) *chimici* – fosforul și aurul radioactiv, coloranți pe bază de anilină, diverse substanțe medicamentoase – levomicetina, butadionul, aminazina, citostaticele etc.;

c) *biologici* – virusii hepatitei, mononucleoza infecțioasă etc.

Patogenia. În rezultatul acțiunii factorilor etiologici endogeni și exogeni, se produce inhibiția activității proliferative și reprimarea diferențierii clonelor celulare predecesoare mielopoiezei, mai cu seamă, ale eritrocitopoiezei.

Aplazia medulară poate fi determinată și de perturbări enzimatică în metabolismul acidului folic, care participă în sinteza bazelor purinice și pirimidinice responsabile de structura normală a acizilor nucleici. În aceste circumstanțe, sinteza acizilor nucleici, la fel, este suprimată. Astfel, procesul aplazic se poate extinde până la nivelul celulelor „stem”, reducând activitatea proliferativă a acestora. Sunt evidențiate următoarele mecanisme, prin intermediul cărora se poate instala anemia hipo- și aplastică:

- micșorarea numărului de celule „stem” sau apariția de celule „stem” cu defecte structurale;

- modificarea micromediului hematopoietic, în care se află celulele "stem" cu schimbarea ulterioară a funcției celulelor medulare;

- perturbări ale funcției celulei "stem", determinate de mecanisme imune etc.

De menționat că noțiunea de "anemie aplastică" poate fi folosită numai în cazul în care se constată micșorarea concomitentă în sângele periferic a numărului de eritrocite (*eritrocitopenie*), leucocite granulate (*agranulocitoză*) și trombocite (*trombocitopenie*) (fig. 31.4).

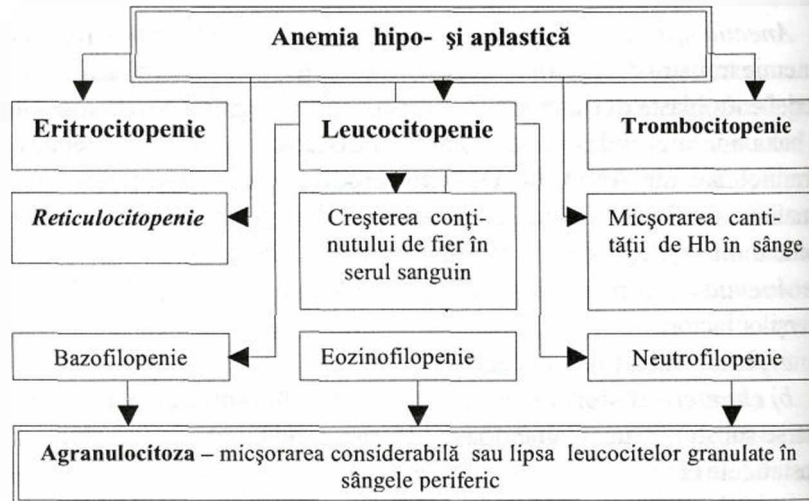


Fig. 31.4. Manifestările hematologice ale sângelui periferic în anemia hipo- și aplastică.

În măduva osoasă se constată reducerea numărului de celule ale seriei eritroblastice. Mai mult decât atât, are loc inhibiția procesului de diferențiere și dispariția megacariocitelor.

În sângele periferic se constată o anemie severă, reticulocitopenie, agranulocitoză, trombocitopenie cu instalarea sindromului hemoragic.

II. Anemii prin dereglarea procesului de maturizare a hematiilor

Procesul de maturizare (*maturația*) a hematiilor reprezintă o totalitate de procese și modificări biochimice, care au loc în procritroblast pentru a deveni eritrocit matur – celulă specializată funcțional. În procesul de maturizare hematia adultă este lipsită de organitele celulare: nucleu, reticul

endoplasmatic, mitocondrii, precum și de diverse proteine funcționale legate de aceste structuri.

Maturizarea – proces fiziologic, care asigură eritrocitului o compoziție biochimică strict orientată în vederea asigurării principalului proces – transportului de oxigen. Celelalte componente biochimice eritrocitare sunt subordonate sarcinii funcționale principale – de a apăra hemoglobina de efectele perturbante și de a-i menține intactă capacitatea funcțională.

De menționat că maturația normală prevede realizarea integrală a proceselor biochimice efectuate de hematiile adulte, deci o perfectă coordonare a unor procese, care vizează practic toate structurile celulare și, în primul rând ale acelorora, care asigură sinteza proteinelor. Mai mult, maturația prevede și un aport suficient cantitativ al elementelor ce participă la biosinteza proteică, în general, și la cea a hemoglobinei, în special: aminoacizi, porfirine, fier etc.

Prin urmare, tulburările mecanismelor ce reglează și dirijează proteinosinteza, precum și lipsa sau aportul insuficient de biocatalizatori și materiale necesare pot declanșa diverse tulburări de maturație ale hematiilor.

Procesul de maturație eritrocitară poate fi dereglat prin diferite mecanisme.

A. Prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare (*membranopatii*);

B. Prin defecte ereditare ale structurii și activității enzimelor eritrocitare (*enzimopatii*);

C. Prin defecte ereditare ale structurii lanțurilor polipeptidice ale hemoglobinei (*hemoglobinopatii*);

D. Prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici (carența de cobalamine și acid folic);

E. Prin tulburări datorate carenței de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei (de ex., carența de fier etc.).

De menționat că în sindroamele hemolitice, cum sunt *membranopatiile, enzimopatiile și hemoglobinopatiile*, procesul de hemoliză nu este afectat, însă este intensificat. Liza hematiilor în aceste sindroame se produce ca rezultat al unor modificări structurale ale componentelor eritrocitare, determinate de dereglări ale procesului de maturație.

Din punct de vedere logic și didactic, descrierea acestor sindroame este inclusă în dereglările eritrocitopoiezei, dar nu în cele ale hemolizei.

A. Dereglări ale maturației hematiilor prin defecte ereditare ale structurii membranei eritrocitare

Membranopatiile – grup de anemii hemolitice, la baza cărora stă defectul genetic în structura membranei eritrocitare cu schimbarea formei și pierderea elasticității hematiilor.

Microsferocitoza – (boala Minkowsky-Chauffard) se caracterizează prin anomalii ale formei și volumului eritrocitelor, având la bază defect ereditar în structura proteică a membranei acestora.

Patogenia. Forma biconcavă a eritrocitelor este determinată de o anumită cantitate de ATP în acestea. În cazul în care nivelul de ATP în hematii e de 50% și mai mult în comparație cu cel normal, hematiile își păstrează forma discoidă. Dacă în eritrocite cantitatea de ATP scade mai jos de 10% față de cea normală, hematiile își pierd ionii de K^+ , iar ionii de Na^+ din spațiul extracelular pătrund împreună cu apa în eritrocite.

Principala perturbare biochimică în microsferocitoză e schimbarea structurii primare a *spectrinei* – proteină fibrilară cu calități contractile. Această proteină în sferocitoză este structural afectată. Acest defect structural al proteinelor membranare conduce la o permeabilitate sporită a membranei eritrocitare, cu pasajul ionilor de Na^+ împreună cu apa în eritrocite. Ca urmare, eritrocitele capătă forma sferică – *microsferocite*, are loc reducerea diametrului și suprafeței acestora, mai mult, aceste hematii modificate își pierd plasticitatea, sunt mici, aspre și foarte fragile.

Așadar, modificările de membrană, indiferent de forma, pe care a luat-o hematia, determină stagnarea circulației prin capilarele splenice, apariția unei susceptibilități sporite la hemoliză în condițiile de stagnare, activarea sistemului macrofagal și distrugerea hematiilor la acest nivel.

La bolnavii cu sferocitoză se constată icter hemolitic, hepatosplenomegalie, exces de bilirubină liberă în sângele periferic. Excesul de bilirubină liberă este rezultatul degradării intense a hemoglobinei în sistemul reticulohistocitar.

Investigațiile de laborator evidențiază o anemie moderată, numărul de hematii într-o unitate volumetrică fiind de 2 000 000–3 000 000/mm³, o reticulocitoză și policromatofilie.

Ovalocitoza și stomatocitoza sunt variante de membranopatii proteindpendente, ce apar în urma unui defect genetic autosomal dominant și caracterizate prin schimbarea structurii conformaționale a proteinelor membranare cu apariția în sângele periferic a hematiilor de diverse forme (eritrocite ovale – *ovalocite*, eritrocite în centrul cărora există o porțiune necolorată asemănătoare cu forma gurii – *stomatocite* etc.).

Acantocitoza este o membranopatie lipidodependentă, transmisă autosomal recesiv și determinată de un defect genetic în structura fosfolipidelor și acizilor grași din membrana eritrocitară. În special, are loc inversarea raportului normal ($3/2$) dintre lecitine și sfingomieline, determinând diverse schimbări morfologice ale hematiilor, atribuindu-le o formă zimțată ca frunzele de acantă. Se manifestă prin anemie hemolitică, retinită pigmentară etc.

B. Dereglări ale maturății hematiilor prin defecte ereditare ale structurii și activității enzimelor eritrocitare

Enzimopatiile eritrocitare sunt determinate genetic de defecte ale structurii și insuficienței activității enzimelor necesare pentru realizarea proceselor energetice în eritrocite.

Hematiile sunt cele mai simple celule din organism cu metabolism propriu și orientat în 2 direcții principale:

a) *formarea compușilor macroergici (ATP)* – sursa principală de energie produsă în eritrocit prin procesul de glicoliză anaerobă și necesară pentru activitatea acestuia. Desfășurarea normală a glicolizei este condiționată de activitatea enzimatică a diverselor enzime: piruvatkinazei, hexokinazei, triozofosfatizomerazei etc.

b) *menținerea activității antioxidative* (de protecție) față de acțiunea oxigenului, ce se conține în oxihemoglobină. Pentru asigurarea potențialului reductor este necesară formarea în cantitate suficientă a glutatationului redus, ce depinde de desfășurarea normală a șuntului hexozomonofosfat.

Acest sistem metabolic include enzimele: glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, glutatationreductaza, glutatation-sintetaza etc. Insuficiența enzimatică a acestor enzime conduce la alterarea hematiilor și la scurtarea duratei lor de viață.

Cele mai frecvente sunt enzimopatiile cu defecte ereditare ale activității enzimelor, ce participă în: a) procesul de glicoliză, b) ciclul pentozofosfat și c) sistemul reductor.

Enzimopatii cu deficit de formare a ATP. La baza acestei enzimopatii stă deficitul ereditar de piruvatkinază, ce se transmite recesiv autosomal.

În eritrocite unica cale de resinteză a ATP-ului e glicoliza, mai mult, majoritatea energiei este folosită în hematii pentru transportul de ioni. Astfel, insuficiența de energie condiționează tulburarea transportului transmembranar de ioni, manifestată printr-un disbilanț dintre raportul de ioni extra- și intraeritrocitar și un flux mărit de ioni în hematii, ceea ce conduce la o hiperhidratare celulară cu formarea de sferocite, iar ca consecință – la liza acestora. Apare sindromul hemolitic însoțit de icter și splenomegalie. În sânge se constată uneori macrocitoză, alteori sferocitoză moderată.

Anomaliile ereditare, asociate cu scăderea potențialului reductor și însoțite de liza hematiilor, sunt: deficitul ereditar în glucozo-6-fosfatdehidrogenază și în glutatation redus.

Enzimopatii cu deficitul ereditar în glucozo-6-fosfat dehidrogenază și în glutatation redus

Rolul glucozo-6-fosfatdehidrogenazei e menținerea glutatationului în formă redusă. Formarea glutatationului redus implică integritatea căii metabolice a pentozofosfozofosfaților. Prima treaptă a acestei căi necesită glucozo-6-fosfatdehidrogenază, care transformă glucozo-6-fosfatul în 6-fosfogluconat cu reducerea NADP în NADPH₂. Acesta din urmă este disponibil pentru transformarea (reducerea) glutatationului oxidat în cel redus.

Hidrogenul din grupările sulfhidrilice ale glutatationului redus, împreună cu peroxidazele, asigură neutralizarea peroxizilor organici și neorganici, ceea ce face imposibilă includerea lipidelor din membrana eritrocitelor în procesul de peroxidare lipidică și astfel precintâmpinând atât lezarea complexelor lipoproteice ale membranei eritrocitare, cât și sporirea permeabilității acesteia.

Deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei conduce la tulburarea transformării glucozo-6-fosfatului în 6-fosfogluconat, fapt ce, la rândul său determină tulburarea procesului de reducere a NADP în NADPH₂ cu diminuarea formării glutatationului redus – principalului component al sistemului antioxidant al eritrocitelor. Reducerea formării glutatationului redus favorizează oxidarea peroxidică a hemoglobinei și lipidelor membranare eritrocitare, sporirea permeabilității membranei, fluxul majorat de ioni în hematii, micșorarea rezistenței osmotice a eritrocitelor și hemoliza intravasculară a acestora (fig. 31.5.).

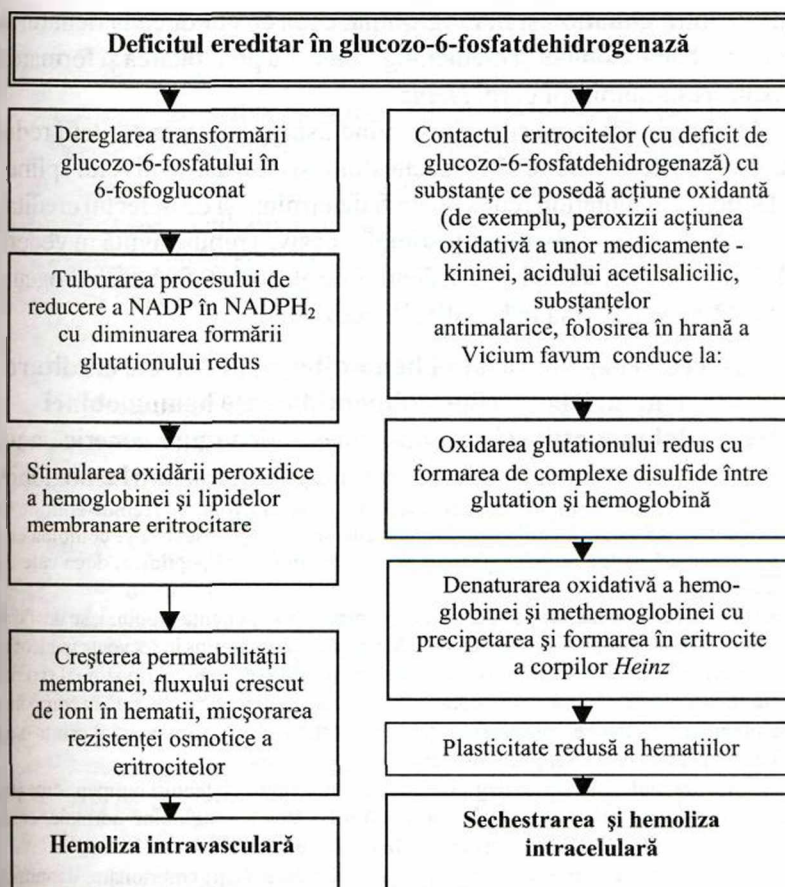


Fig. 31.5. Patogenia hemolizei în deficitul ereditar al glucozo-6-fosfatdehidrogenazei

Se presupune că, deci, contactul eritrocitelor (cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază) cu substanțe ce posedă acțiune oxidantă (de exemplu, acțiunea oxidativă a unor medicamente – kininei, acidului acetilsalicilic, fenacetinei, substanțelor medicamentoase antimalarice, vitaminei K etc. sau folosirea în hrană a *Vicium favum* – *favism*) exercită, fie direct, fie prin intermediul peroxizilor, oxidarea glutatationului redus cu formarea de complexe

disulfide între glutation și hemoglobină, ceea ce conduce la denaturarea oxidativă a hemoglobinei și methemoglobinei cu precipitarea și formarea în eritrocite a așa-numiților corpi *Heinz*.

Membrana acestor eritrocite devine aspră, cu o plasticitate redusă, făcând ca aceste eritrocite să fie sechestrate și distruse la nivelul splinei.

Deficitul în glutation redus poate fi determinat și de defectul ereditar al glutationsintetazei, transmis autosomal recesiv. Trebuie avută în vedere și posibilitatea apariției secundare a deficitului de glucozo-6-fosfatdchidrogenază, constatată mai cu seamă în hepatite, leucoze etc.

C. Dereglări ale maturății hematiilor prin defecte ereditare ale structurii lanțurilor polipeptidice ale hemoglobinei

Hemoglobinopatiile (hemoglobinoze) – denumire generică a unor boli ereditare, determinate de tulburarea sintezei sau structurii hemoglobinei.

Molecula de hemoglobină este formată din *hem și globină*. Hemul conține fier, reprezentând partea activă a hemoglobinei, datorită proprietății sale de a se combina cu O₂. Globina reprezintă partea proteică formată din patru lanțuri polipeptidice, doua câte doua fiind identice.

Sinteza diverselor lanțuri polipeptidice, ce intră în componența globinei, se desfășoară după schema generală de sinteză a proteinelor. Mesajul genetic cuprins în secvența nucleotidică a ADN-lui cromosomal este transmis prin intermediul ARN-lui la nivel ribozomal și redat în secvența aminoacidică a lanțului polipeptidic. Fiecare lanț polipeptidic, ce intră în componența hemoglobinelor fiziologice, este reprezentat la nivelul ADN-lui cromozomial printr-o genă specifică, notată cu numele lanțului respectiv.

În structura moleculei de hemoglobină se disting 5 tipuri de lanțuri polipeptidice (α , β , γ , δ , ϵ). Aceste cinci tipuri de lanțuri formează tot atâtea hemoglobine normale, care se înlocuiesc una pe alta de la faza embrionară până la cea extrauterină.

a) hemoglobina embrionară se atestă în prima lună a vieții embrionare, denumită și Gower I, este formată din patru lanțuri ϵ , (ϵ_1);

b) hemoglobina embrionară Gower II se atestă după prima lună și persistă până la a 3-ea lună de viață intrauterină (α_1 , ϵ_2);

c) hemoglobina fetală (HB F) apare din a 2-a lună de viață intrauterină. De la 3 la 6 luni de viață intrauterină prezintă singurul pigment respirator eritrocitar, persistând până la primele luni de viață extrauterină;

d) hemoglobina A (de adult) apare din luna a 6-a a vieții intrauterine. După naștere reprezintă 98% din totalul de hemoglobină, înlocuind progresiv hemoglobina F (fetală);

e) hemoglobina A₂ de adult constituie 2% din hemoglobina totală a adultului.

Orice lanț polipeptidic al hemoglobinei este determinat genetic de o genă separată. Există genele ϵ , γ , δ , β , și α . În procesul dezvoltării sunt active numai genele care determină tipul de hemoglobină caracteristic unei etape date, celelalte fiind inactive. Se știe că un defect

mutațional al unei gene nu se soldează obligator cu schimbări în celelalte gene: de exemplu, o mutație în gena β are ca efect sinteza unui lanț β cu defect, care se găsește alături de lanțurile normale α sau δ .

Hemoglobinopatiile calitative reprezintă boli ereditare caracterizate prin schimbarea structurii oricărui lanț polipeptidic al hemoglobinei normale.

Drepanocitoza, hemoglobinoza S sau siclimia reprezintă o hemoglobinopatie calitativă, în care tulburarea de bază este reprezentată de prezența în eritrocite a HbS. Boala se caracterizează prin anemie hemolitică, ereditară și cronică, la baza căreia stă anomalia genei structurale și, ca urmare, rezultă înlocuirea acidului glutamic cu valină în lanțurile β ale hemoglobinei.

Etiologia și patogenia. Drepanocitoza este cauzată de o mutație genetică intervenită la nivelul genelor, care controlează sinteza Hb și se transmite autosomal nelegat de sex. Formele oxigenate ale HbA și HbS au aceeași solubilitate. În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade la jumătate, în timp cea a HbS se reduce de aproximativ 50 de ori, luând aspectul unui gel semisolid cu formarea unor cristale alungite, filamentoase, numite „tactoizi”, care schimbă forma eritrocitului (eritrocitul devine alungit în formă de seceră, fenomenul fiind denumit *siclizarea hematiilor*, formarea de *drepanocite*).

Formarea de tactoide depinde de concentrația HbS în hematii și de presiunea parțială a O_2 în sânge. De exemplu, dacă concentrația de HbS în hematii e mai mare de 45%, atunci aceste hematii au o afinitate scăzută față de O_2 , ceea ce favorizează siclizarea la o presiune parțială a O_2 egală cu 60 mmHg. Dacă concentrația de HbS în hematii e mai mică de 45% din totalul Hb, atunci modificări eritrocitare nu se petrec decât în condiții când presiunea parțială a O_2 în sânge scade până la 20–10 mmHg.

Modificările în structura Hb și proprietățile fizicochimice ale HbS stau la baza fenomenului de siclizare și totodată explică fiziopatologia celor două sindroame importante din drepanocitoză: apariția *hemolizei* și *trombozelor vasculare*.

Eritrocitele siclizate (*drepanocitele*) au o rigiditate sporită, care nu le permite trecerea prin capilarele splenice și hepatice, fiind sechestrate și supuse hemolizei.

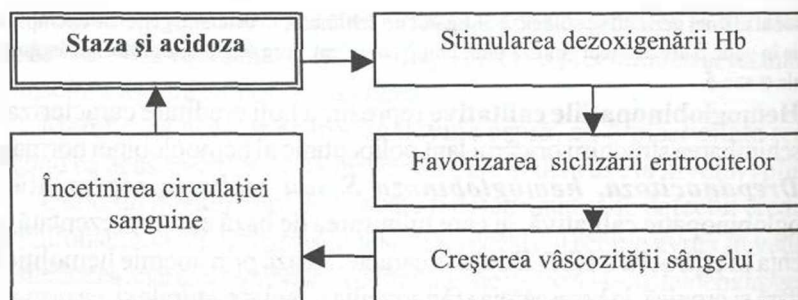


Fig. 31.6. Cercul vicios în drepanocitoză.

Fenomenul de siclizare este urmat și de creșterea vâscozității sângelui, care conduce la încetinirea vitezei de circulație cu apariția stazei și acidozei. Apare astfel un adevărat cerc vicios: staza și acidoza —> stimularea dezoxigenării Hb —> favorizarea siclizării eritrocitelor —> creșterea vâscozității sângelui —> încetinirea vitezei de circulație —> staza și acidoza (fig. 31.6).

Un fenomen mai grav, apărut în drepanocitoză (mai cu seamă la copii), e apariția crizei aplazice, caracterizată prin deprimarea funcțională, temporară a eritrocitopoiezei. În unele cazuri, crizele aplazice pot fi însoțite și de o eritrocitopoieză de tip megaloblastic.

Consecințele principale ale drepanocitozei sunt: obturarea sinusurilor hepatice cu drepanocite, iar aceasta, la rândul său, conduce la hipoxie în parenchimul ficatului cu declanșarea procesului de substituire a celulelor hepatice cu țesut conjunctiv și apariția cirozei ficatului. În condiții de hipoxie sau după stresuri fizice mari, pot apărea crize de tromboze vasculare cu infarcte în diverse organe. În caz de apariție a microtrombilor, în vasele oaselor tubulare poate să apară inflamația aseptică a țesutului osos cu deformarea oaselor.

Prin urmare, volumul, localizarea, durata și gradul perturbărilor vasculare pe deplin explică diversitatea manifestărilor clinice apărute în drepanocitoză.

Hemoglobinopatiile cantitative reprezintă perturbări în care hemoglobina, având o structură normală a lanțurilor polipeptidice, se caracterizează prin blocarea parțială sau totală a ratei de sinteză a unuia din

lanțurile globinice α sau β , rezultând diminuarea cantității hemoglobinei normale. Hemoglobinopatiile cantitative sunt denumite și *sindroame talazemice*.

În funcție de lanțurile globinice blocate (α sau β), se disting două grupe de talasemii: α -*talasemia* și β -*talasemia*.

α -Talasemia se caracterizează prin lipsa totală sau parțială a genei responsabile de sinteza lanțului globinic α , care este comun pentru toate hemoglobinele normale. Insuficiența de sinteză a lanțurilor α produce perturbări în sinteza hemoglobinelor Gower-2, F, A, și A₂.

În perioada embrionară, insuficiența sintezei lanțurilor α este compensată prin sinteza lanțurilor γ , care formează tetrameri (γ_4) și, ca rezultat, se formează așa-numita Hb Bart,s.

După naștere, insuficiența lanțurilor α este compensată prin sinteza lanțurilor β , care la fel formează tetrameri (β_4).

Hemoglobina, ce conține 4 lanțuri β , este denumită HbH. Astfel, Hb Bart,s și HbH sunt markerii α -*talasemiei*.

După gradul de diminuare a sintezei lanțurilor α și după gravitatea manifestărilor clinice se disting 4 forme de α -*talasemii*.

1. *Talasemia major* se caracterizează prin lipsa totală a lanțurilor α în molecula hemoglobinei. În aceste situații nou-născutul moare în perioada perinatală.

2. *Talasemia intermedia*, numită și hemoglobinoza H, reprezintă o afecțiune de gravitate medie. În perioada postembrionară, împreună cu HbH, se determină și Hb Bart,s – 40%.

3. *Talasemia minor* se caracterizează printr-un deficit moderat al lanțurilor α . În eritrocitele copiilor născuți cu o atare talasemie se constată doar 5–6% Hb Bart,s.

4. *Talasemia minimă sau talasemia "surdă"* se caracterizează printr-un deficit de lanțuri α . Această formă de talasemie nu este însoțită de anemie.

Patogenia. Veriga principală în mecanismul patogenetic al α -talasemiei este hipoxia, care apare în rezultatul afinității crescute a Hb Bart,s și HbH către O₂. Hemoglobina H ușor se oxidează și pe măsura îmbătrânirii eritrocitelor ușor se supune procesului de precipitare, ceea ce influențează negativ asupra

plasticității membranei eritrocitare cu sechestrarea acestor eritrocite în teritoriul splenic.

Prin urmare, eritrocitele cu HbH au un ciclu scurt de viață. Anemia este determinată de o distrugere pronunțată a hematiilor cu instalarea splenomegaliei.

β -Talasemia se caracterizează prin tulburarea sintezei lanțurilor β din hemoglobina A.

Patogenia. La baza manifestărilor clinice apărute în toate formele de talasemii stă hipoxia, care apare ca rezultat al anemiei.

Starea anemică în β -talasemie este cauzată de două procese patologice: *eritropoieza inefectivă și hiperhemoliza.*

Sinteza diminuată a lanțurilor β sau lipsa acestora, de regulă, este însoțită de o acumulare în exces a lanțurilor α cu formarea de precipitate intracelulare și cu deformarea membranei hematiilor. Alterările de membrană a hematiilor sunt detectate la nivelul circulației splenice, unde incluziile unor eritrocite sunt reținute, iar eritrocitele sunt reînțoarse în circulație cu deteriorări ale membranei, ceea ce explică scurtarea duratei de viață a acestor hematii și hemoliza cronică – fenomen persistent în β -talasemie.

Micșorarea numărului de eritrocite în sângele periferic conduce la apariția hipoxiei. Se declanșează un șir de lanțuri cauză-efect, de exemplu:

Liza eritrocitelor și tulburarea sintezei hemoglobinei —> apariția hipoxiei —> stimularea eritropoiezei.

Deficitul de lanțuri β , —> compensarea cu producerea în exces de lanțuri γ și δ , —> mărirea cantității de HbF și Hb A₂

De menționat că raportul normal al lanțurilor α : ($\beta+\gamma+\delta$) este egal cu 1. În β -talasemie acest raport este întotdeauna supraunitar: 2:1 sau 3:1. Creșterea sintezei compensatorii a lanțurilor γ nu este uniformă în toate eritrocitele, ceea ce conduce la distribuția neuniformă a HbF în eritrocite: unele eritrocite conțin mai multă HbF, altele numai urme; există și eritrocite, care deloc nu conțin HbF.

Datorită faptului că HbF posedă o mare afinitate către O₂, acesta din urmă cu greu este cedat țesuturilor. Hemoglobina fetală (HbF), fiind chiar în cantități mari, nu poate înlătura hipoxia. Aceasta din urmă sporește și mai mult sinteza de eritropoietină.

De reținut că în β -talasemie au fost izolate *eritrocite de talie mică*, cu foarte puțină HbF, cu multe incluzii celulare și mari deteriorări morfologice. Anume această categorie de eritrocite cu posibilități reduse de a compensa formarea de HbF și cu mari alterări provocate de excesul de lanțuri α sunt distruse intramedular, ceea ce explică instalarea eritropoiezei ineficiente și cantitatea mare de produși rezultați din degradarea hemului.

Excesul de lanțuri α conduce la precipitarea Fe^{++} din lanțurile α și la tulburarea utilizării fierului cu depunerea lui în eritrocite în formă de hemosiderină. Mai mult decât atât, are loc creșterea considerabilă a cantității de fier în plasmă, iar ca consecință, apare hemosideroza organelor interne cu tulburarea funcțiilor acestora.

Hiperhemoliza în splină conduce la mărirea ei în volum (*splenomegalie*). În sângele periferic apar eritrocite în "semn de tras la țintă" și rămășițe de eritrocite distruse (*schizocite*).

D. Dereglări ale maturății hematiilor prin tulburări ale sintezei acizilor nucleici

Atât proliferarea, cât și maturizarea hematiilor este posibilă numai în condițiile unui metabolism perfect, asigurat de o diversitate de factori necesari eritrocitopoiezei. Deficitul unor factori metabolici determină dereglarea maturizării și apariția de anemii adeseori foarte severe. Cele mai cunoscute sunt anemiile provocate de tulburarea metabolismului ciancobalaminei, fierului și acidului folic.

Metabolismul ciancobalaminei (vitaminei B_{12})

Vitamina B_{12} nu poate fi sintetizată în organism. Acoperirea necesităților vitale depinde de aportul alimentar și mai ales de absorbția intestinală. Castle a dedus că factorul extrinsec antipemicos din alimente se absoarbe prin intermediul altui factor intrinsec din sucul gastric. Factorul alimentar extrinsec a fost apoi izolat din ficat, i s-a stabilit formula chimică de către Hodgkin și a fost denumit vitamină B_{12} sau ciancobalamină.

Sursa de vitamină B_{12} este exclusiv alimentară. În cantități suficiente se află în carne, mai ales în ficat. În sursele alimentare vegetale cantitățile de vitamină B_{12} sunt foarte reduse. Ea este sintetizată și de către flora bacteriană din colon, dar această formă nu poate fi absorbită în intestin.

Rezervele hepatice de vitamină B_{12} la un adult sănătos sunt de 2000 micrograme, iar necesitățile zilnice nu depășesc 1-5 micrograme.

Absorbția vitaminei B_{12} începe prin extragerea din alimente, sub acțiunea pepsinei gastrice. Odată eliberată din substanțele alimentare, se unește labil cu „factorul intrinsec” din

sucul gastric. Acest factor este o glicoproteină cu masa moleculară peste 200.000, secretată exclusiv de celulele parietale gastrice.

După administrarea de histamină, se constată creșterea simultană a cantității de factor intrinsec, de acid clorhidric și de pepsină. Factorul intrinsec se cuplează cu vitamina B₁₂ din alimente și o transportă până la nivelul ileonului, unde o predă unui *receptor proteinic enteral specific*, produs de celulele mucoasei ileale. Receptorul mucoasei transmite mai departe vitamina B₁₂ la proteinele plasmatiche transportoare, denumite *transcobalamine*. Vitamina B₁₂ este apoi repartizată în toate celulele, iar surplusul ei este stocat sub forma de rezerve în ficat, splina și alte organe.

Anemia prin carența vitaminei B₁₂

La baza acestei anemii stă maturizarea defectuoasă a nucleelor eritroblaștilor, apărută ca rezultat al tulburării sintezei acizilor nucleici determinată de carența în vitamina B₁₂ și acid folic (*fig. 31.7*).

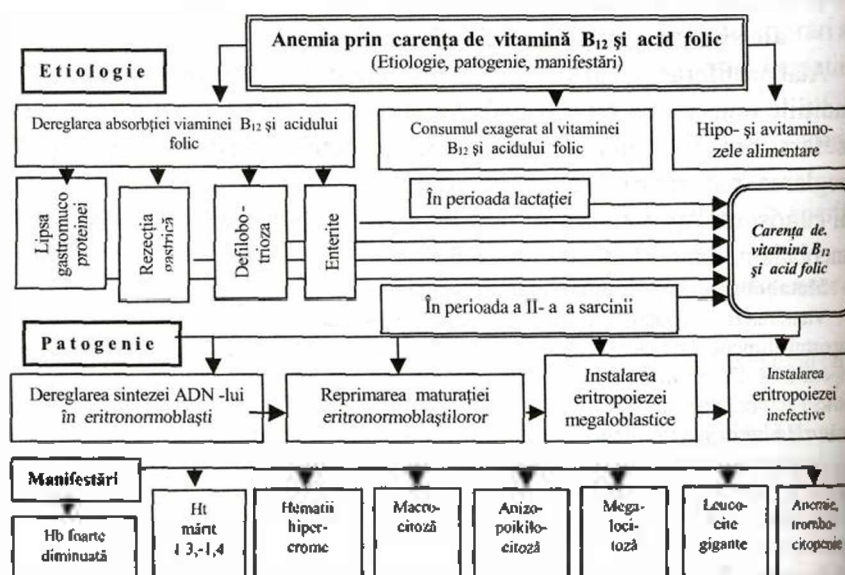


Fig. 31.7. Etiologia, patogenia și manifestările hematologice în anemia megaloblastică.

Etiologia. Cauzele comune pentru anemia prin carența vitaminei B₁₂ și acidului folic sunt :

- a) *carența vitaminei B₁₂ și acidului folic în alimente;*
- b) *carența „factorului intrinsec” Castle – mucoproteid secretat de celulele parietale gastrice (de exemplu, în caz de lezare a mucoasei gastrice, rezeția stomacului, distrugerea mucoproteidei de către autoanticorpi etc.);*
- c) *malabsorbția vitaminei B₁₂ și acidului folic în intestinul subțire (de exemplu, în rezeția jejunului, în enterite, diverticuloză, alcoolism etc.);*
- d) *consumul excesiv al vitaminei B₁₂ și acidului folic (de exemplu, în sarcină, difiloborioză etc.);*
- e) *depozitarea insuficientă a vitaminei B₁₂ (de exemplu, în afecțiunile difuze ale ficatului – hepatită, ciroză etc.).*

Deși a fost demonstrat cu certitudine rolul vitaminei B₁₂ ca factor antianemic, totuși, nu poate fi negat și rolul factorului intrinsec. Astfel, la o serie de bolnavi s-au putut pune în evidență, atât în ser, cât și în sucul gastric, anticorpi antifactor-intrinsec și anticorpi-anticelule parietale gastrice. În baza acestor probe, anemia pernicioasă sau boala Addison-Biermer poate fi considerată și o boală autoimună. Sunt cunoscute anemii megaloblastice și în cazul unei tulburări a proteinosintezei cu modificarea calitativă și cantitativă a proteinelor plasmatică, care transportă vitamina B₁₂. Pot să apară uneori anemii macrocitare sau chiar megaloblastice în hepatopatiile cronice, mai ales în ciroza hepatică, fiind determinate de diminuarea rezervelor hepatice în vitamina B₁₂.

P a t o g e n i a. E știut faptul că structura normală a acizilor nucleici este responsabilă de proliferarea și maturizarea celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal, precum și de eritrocitopoieza normoblastică.

Carența în vitamina B₁₂ și acid folic conduce la dereglări în structura acizilor nucleici cu apariția următoarelor procese patologice: a) *sindromul anemic*, b) *sindromul gastrointestinal*, c) *sindromul neurologic (fig. 31.8).*

Sindromul anemic este determinat, pe de o parte, de tulburarea eritrocitopoiezei normoblastice, fiind înlocuită cu cea megaloblastică și ca urmare a carenței de vitamina B₁₂ și acid folic, pe de altă parte, de mecanismul autoimun cu formarea de autoanticorpi antifactor intrinsec și anticorpi anticelule parietale gastrice, ceea ce conduce la distrugerea hematiilor mature.

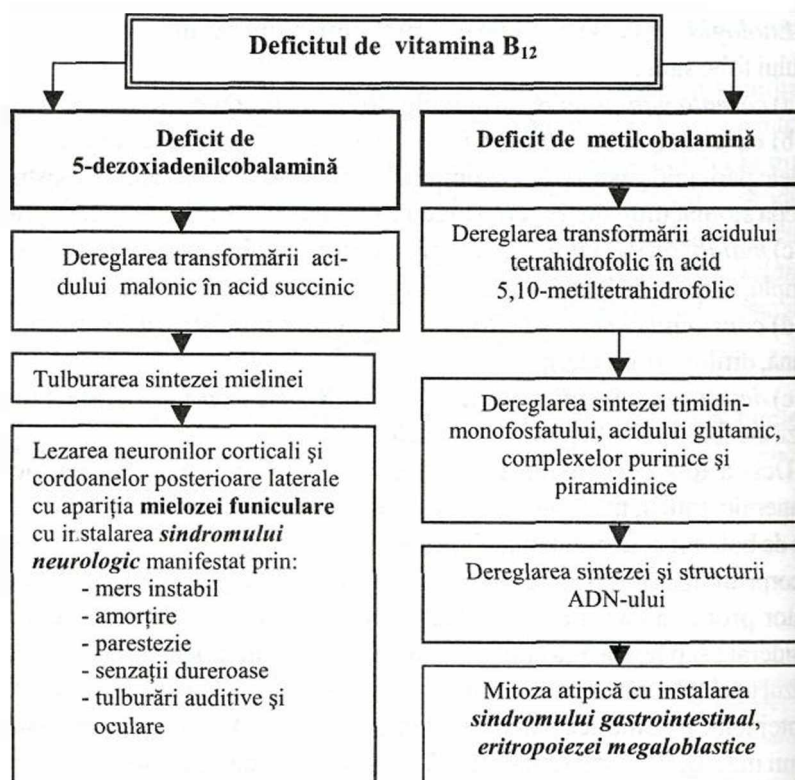


Fig. 31.8. Verigile patogenetice ale deficitului de vitamină B₁₂.

Medulograma prezintă modificări caracteristice. Măduva osoasă este hiperplazică, de tip megaloblastic. Înlocuirea eritrocitopoiezei normoblastice cu cea megaloblastică (embrionară) se caracterizează prin modificarea maturizării hematiilor cu raportul nucleocitoplasmatic în favoarea citoplasmei și apariția megaloblastozei.

De menționat că megaloblastii și megalocitele în anemia deficitară B₁₂, numai după forma lor sunt asemănătoare cu cele ale embrionului, dar din punct de vedere funcțional sunt de calitate inferioară, cu un ritm mitotic întârziat și cu o distrugere pronunțată a megaloblaștilor în măduva osoasă (are loc instalarea eritrocitopoiezei inefective). În medulogramă sunt

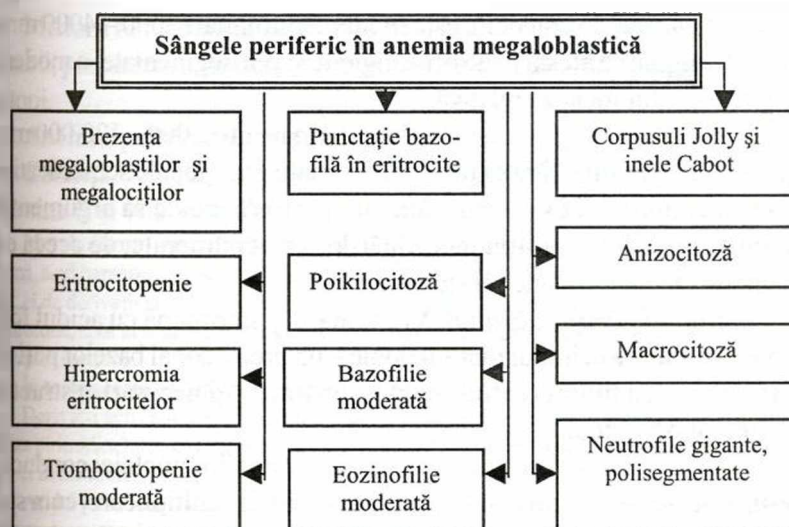


Fig. 31.9. Manifestările hematologice în anemia megaloblastică.

prezenți megaloblaștii bazofili, policromatofili și mai ales celor oxifili. Într-un număr redus sunt și eritroblaștii cu maturație nucleară normală din care rezultă hematii normale.

Examenul sângelui periferic denotă o anemie foarte pronunțată de tip megaloblastic, cu un număr de hematii sub $1.000.000 \text{ mm}^3$.

În sângele periferic se constată multe celule ale regenerării patologice – *megalocite*, care sunt intens colorate (*hipercrome*), cu dimensiuni mari (*macrocite*).

Indicele cromatic e mai mare de 1 (1,4–1,8), determinat de prezența în sânge a megaloblaștilor și megalocitelor – celulelor cu volum mare, de formă cleptică, lipsite de zona clară centrală, fiind astfel colorate omogen, mai intens decât eritrocitele obișnuite, hiperchromia fiind doar aparentă.

În frotiul sanguin sunt prezente multe eritrocite cu *punctație bazofilă*, cu *corpusculi Jolly*, *inele Cabot*, *poichilocitoza* și *anizocitoza* (*fig. 31.9*).

Are loc o diminuare a numărului de celule tinere ale seriei eritrocitare – reticulocitelor și policromatofilelor. Rezistența osmotică a hematiilor este redusă, durata lor de viață nu depășește 40–50 zile.

Numarul total de leucocite este moderat diminuat (3000 – 4000 mm³). În frotiul sanguin se atestă neutrofile gigante și polisegmentate, o moderată cozinofilie și o limfocitoză relativă.

Trombocitele ating limita valorilor inferioare (100.000 – 120.000 mm³) a numarului lor normal fără să prezinte anomalii funcționale semnificative.

De menționat că examenul sângelui periferic poate să argumenteze doar cu aproximație apariția modificărilor sus-enumerate, de aceea este obligatorie efectuarea puncției sternale.

Sindromul gastrointestinal. Vitamina B₁₂, împreună cu acidul folic, intervine în sinteza acidului metilmalonic – un precursor al bazelor purinice și pirimidinice, a timinei și timidinei – constituienți necesari ai structurii ARN-ului și AND-ului.

Carența acestor constituienți în structura acizilor nucleici conduce la apariția mitozei atipice în celulele cu ritm rapid de multiplicare, cum sunt: hematiile, celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal, limbii și glandelor salivare etc., determinând astfel apariția *sindromului gastrointestinal*.

Acest sindrom se manifestă prin focare inflamator-atrofice ale mucoasei linguale cu depapilarea acesteia, realizând așa-numita “*glosita Hunter*”. Se produc atrofii ale mucoasei gastrice, esofagului, cavității bucale, intestinului subțire, asociate cu dereglări secretorii, tulburări ale absorbției intestinale, ceea ce contribuie, în sfârșit, la agravarea deficitului vitaminic (apare cercul vicios).

Sindromul neurologic. O altă formă metabolică activă a vitaminei B₁₂, denumită 5-dezoxiadenozilcobalamină, reglează sinteza acizilor grași, catalizând sinteza acidului succinic din acidul metilmalonic

Deficitul de 5-dezoxiadenozilcobalamină conduce la mărirea concentrației de acid metilmalonic, care, pe de o parte, tulbură sinteza mielinei, iar, pe de altă parte, posedă o acțiune lezantă directă asupra axonului.

Se declanșează procesul demielinizant al nervilor periferici, se produce lezarea neuronilor corticali și a celor spinali, mai cu seamă, a cordoanelor posterioare și laterale ale măduvei spinării cu declanșarea *sindromului neurologic*, manifestat prin modificări ale sensibilității, ataxii și semne ale mielozei funiculare.

Mieloza funiculară se caracterizează, la rândul său, prin halucinații, mers instabil, parestezii, amorțeli, senzații dureroase, tulburări auditive, oculare și motorii.

Anemia prin carență de acid folic

Carența de acid folic apare, de regulă, în asociație cu carența de vitamina B și vitamina C.

Metabolismul acidului folic. Acidul folic este constituit din trei compusi organici: pterină, acid paraaminbenzoic și acid glutamic. Funcțiile metabolice nu sunt realizate de acidul folic, ci de derivații săi. Astfel, îndeosebi la nivelul ficatului, acidul folic se transformă în acid dihidrofolic, apoi în acid tetrahidrofolic și, în sfârșit, în acid tetrahidrofolihidroximetilat — donator de grupări metilice.

În toate aceste transformări participă vitamina B₁₂ și vitamina C.

Derivații activi ai acidului folic, prin furnizarea de grupări metil, au un rol deosebit în sinteza pirimidinelor, mai cu seamă în transformarea uracilului în timidină și apoi în transformarea timidinei în timidină.

Acidul folic intervine, prin derivații săi activi, în metabolismul acizilor nucleici, contribuind la efectuarea normală a mitozelor, la sinteza complexelor pirimidinice, iar împreună cu vitamina B₁₂ — la sinteza timidinfosfatului și uridininfosfatului, precum și în sinteza complexelor purinice, histidinei, acidului glutamic și a altor compusi organici vitali.

Spre deosebire de vitamina B₁₂, intervenția acidului folic în metabolismul fosfolipidelor este mult mai redusă. Sursele alimentare de acid folic sunt plantele verzi și organele animale (ficatul, rinichii). De menționat că acidul folic, sintetizat de bacteriile enterale, în intestin nu se absoarbe. Necesitățile zilnice în acid folic pentru un adult sunt în medie de 50 micrograme.

Rezervele organismului în acid folic sunt foarte reduse și alcătuiesc o valoare aproximativă a 100 de rații zilnice, depozitate mai ales în ficat.

Absorbția acidului folic are loc în jejun și ileon, fiind independentă de secreția gastrică acidă și fără intervenția vreunui factor proteic analog factorului intrinsec.

Cea mai ușor absorbită este forma liberă a acidului folic, eliberată din compușii organici alimentari, în urma acțiunii enzimatice a conjugazelor, produse de enterocite.

Etiologia. Cauzele anemiei prin carența de acid folic sunt tulburările de absorbție, apărute în enteropatiile cronice cu sindrom de *malabsorbție*, stenozele jejunale sau ileale, infestare cu lambliei etc.

La instalarea carenței acidului folic în organism poate să contribuie și necesitățile sporite în acid folic pentru metabolismul celular, cantitatea redusă a rezervelor din ficat, precum și suprimarea procesului de sinteză a acidului folic.

Chiar dacă enterocitele își mențin funcțiile de absorbție, carența în acid folic poate să apară în rezultatul consumului competitiv de către flora microbiană patologică.

Se poate constata carența de acid folic și în sarcină, mai cu seamă în cazul în care consumul exagerat al acestuia este asociat cu diminuarea rezervelor hepatice. Alături de dereglarea funcției de absorbție a enterocitelor în anemia prin carența de acid folic, intervine și deficitul enzimatic cu scăderea conjugazelor, ce eliberează acidul folic din compușii organici alimentari, precum și în cazul unei tulburări a transformării acidului folic în derivații activi (acid folinic, acid tetrahidrofolinic).

Modificările morfologice consecutive tulburării metabolismului acidului folic sunt, în general, asemănătoare cu cele apărute în anemie prin carența vitaminei B₁₂ cu unele variante, determinate de factorii etiologici și de cei patogenetici.

De exemplu, în carența de acid folic lipsește gastropatia atrofică și fenomenele neurologice. În schimb, leziunile glosofaringiene și esofagiene sunt mult mai exprimate.

Modificările în sângele periferic, apărute în anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic, sunt asemănătoare sau chiar identice cu cele din anemie pernicioasă; se constată macrociteză, anemie hipercromă, anizociteză, micșorarea numărului de reticulocite, trombocitopenie și leucocitopenie. În măduva osoasă se identifică o megaloblastoză.

Ca aspecte mai specifice, uneori pe frotiul sanguin se observă critroblaști oxifili – situație neobișnuită în anemiile megaloblastice prin deficit de vitamina B₁₂.

Prin urmare, carența de acid folic trebuie suspectată în toate anemiile severe întâlnite la bolnavi cu sindrom de malabsorbție sau în hepatopatii cronice, la gravide etc., mai ales în cazul în care se constată sindromul gastrointestinal, modificări glosofaringiene și esofagiene exprimate.

E. Dereglări ale maturății hematiilor datorate carenței de elemente necesare procesului de biosinteză a hemoglobinei

Anemiile prin carență de fier sunt determinate de carența în fier – element absolut necesar procesului de biosinteză a hemoglobinei și eritrocitopoiezei.

Metabolismul fierului a fost detaliat studiat cu ajutorul fierului marcat (Fe⁵⁹). Studiul pistei parcurse în organism de fierul radioactiv a dat posibilitate de a preciza mecanismul absorbției, transportului plasmatic, depozitării, utilizării și eliminării fierului în condiții normale și patologice (fig. 31.10, 31.11, 31.12).

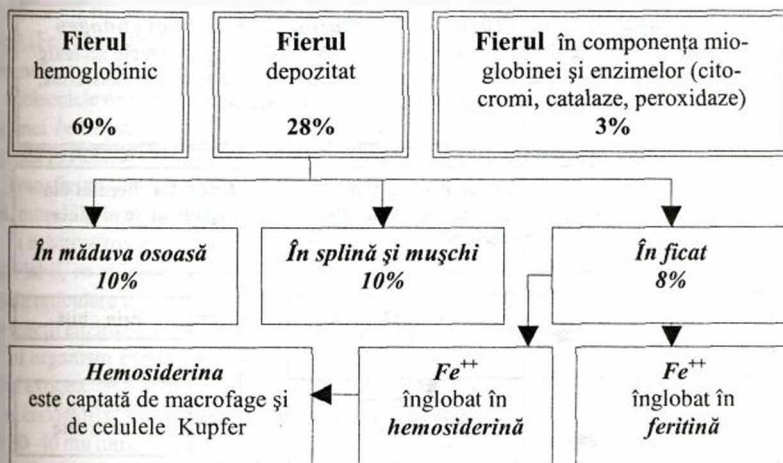


Fig. 31.10. Repartizarea fierului în organism.

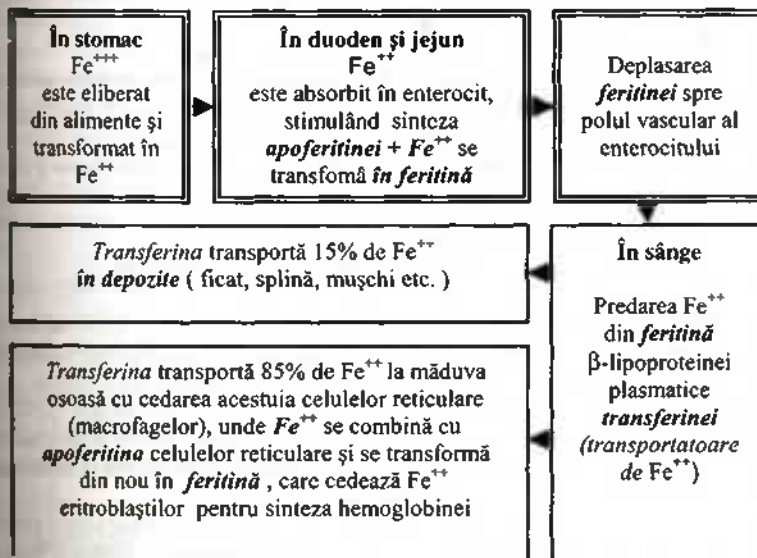


Fig. 31.11. Circuitul fierului exogen în organism.

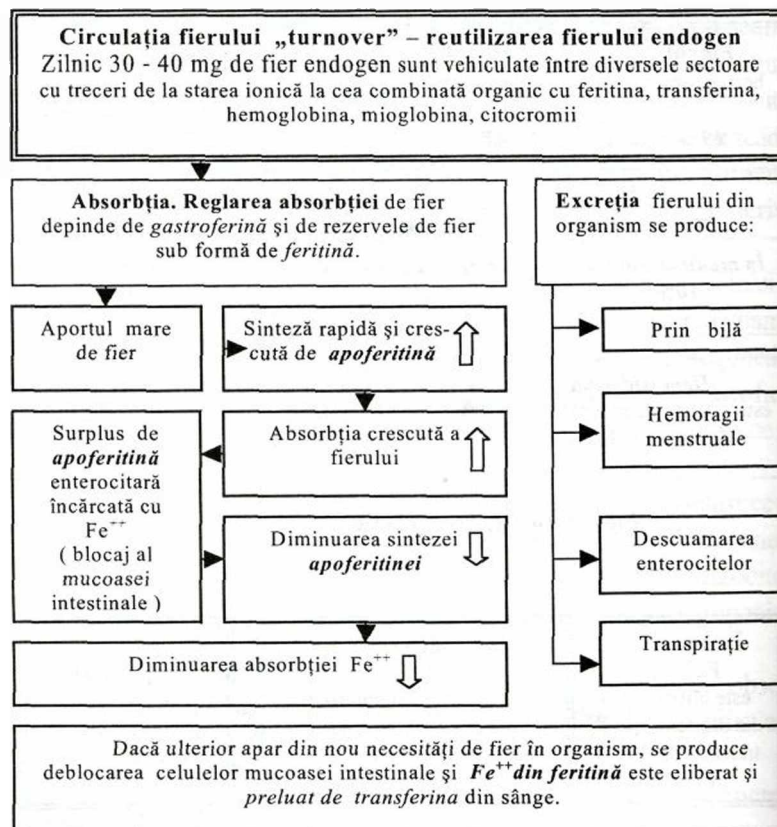


Fig. 31.12. Circulația fierului endogen în organism.

În organismul uman cantitatea totală de fier este în jur de 4 - 4,5 g. Dintre acestea 69% revin fierului bivalent din hemoglobină, 28% - fierului depozitat, iar 3% intră în compoziția mioglobinei și enzimelor heminice (citocromi, catalaze, peroxidaze cu fier trivalent).

Fierul depozitat (28%) se află: în măduvă osoasă (10%), splină și mușchi (10%), ficat (8%). Fierul depozitat în ficat, splină și mușchi este înglobat în feritină și hemosiderină. Hemosiderina reprezintă feritina deproteinezată și denaturată, ce se conține în macrofage și celulele Kupfer.

Necesitățile zilnice de fier constituie 10 mg pentru bărbați și 20 mg pentru femei. În stomac, prin acțiunea acidului clorhidric și pepsinei, fierul anorganic (hidroxid feric) sau organic (combinat cu proteine) este eliberat din alimente.

În mediul acid și sub acțiunea substanțelor reductoare (acid ascorbic, acid citric etc.), fierul trivalent este transformat în fier bivalent.

Absorbția fierului începe în duoden și în partea proximală a jejunului. În enterocit, fierul bivalent (Fe^{2+}) stimulează sinteza unei proteine – *apoferritina*, care se combină labil cu fierul și se transformă în *feritină*.

Moleculele de feritină se deplasează spre polul vascular al celulei epiteliale, unde predau fierul unei *betalipoproteine plasmatică* transportatoare, numită *transferină*. Aceasta este sintetizată în ficat, are masa moleculară 90.000 și nu trece filtrul renal.

Transferina transportă 85% din fier la *măduva roșie* a oaselor și 15% la depozite: ficat, splină, mușchi și la toate celulele organismului.

În măduva roșie, transferina cedează fierul celulelor *reticulare macrofage*, unde este preluat labil, ca și în enterocite, de o apoferritină și, combinându-se cu ea, devine feritină. Celulele reticulare transmit fierul eritroblaștilor. Astfel, fierul ajuns la eritroblaști, printr-un șir de reacții enzimatică, este integrat în molecula de *hemoglobină*.

În organism există două circulații ale fierului, una pornită de la absorbția enterală a fierului exogen, iar alta e (*circulația fierului „turnover”*) exclusiv internă, destinată reutilizării fierului endogen (schema la p.). Această circulație este deosebit de intensă. Zilnic sunt vehiculate peste 30–40 mg între diversele sectoare, cu treceri de la starea ionică la cea combinată organic cu feritina, transferina, hemoglobina, mioglobina, citocromii. Circuitul fierului este aproape închis, excreția fiind echivalentă cu absorbția.

Excreția de fier se produce prin bilă, prin descumarea enterocitelor, celulelor pielii, prin transpirație, iar la femei și prin hemoragii menstruale.

Reglarea absorbției de fier depinde de gastroferină, de gradul activității eritropoietice și mai ales de rezervele de fier sub formă de feritină.

Aportul mai mare de fier conduce la o sinteză rapidă și sporită de apoferritină, absorbându-se mai mult fier. În cazul în care necesitățile de fier ale organismului sunt satisfăcute, atât apoferritina din celulele mucoasei intestinale este încărcată cu fier.

Așadar, în cazul în care există o cantitate sporită de feritină intracelulară, nu mai are loc sinteza de apoferritină și absorbția de fier încetează. Se produce un „blocaj al mucoasei” intestinale. Dacă ulterior apar din nou necesități de fier în organism, se produce deblocarea celulelor mucoasei intestinale și fierul din feritină este eliberat și preluat de transferina din sânge.

Etiologia. Cauzele, ce pot provoca anemiile feriprive, pot fi foarte variate.

1. Aportul scăzut (de exemplu) alimentația săracă în fier.
2. Pierderi de fier, de exemplu, însângerări cronice repetate, ulcer, cancer gastric, hemoroizi etc.).
3. Absorbția dereglată a fierului bivalent în tractul gastrointestinal. Tulburarea acestui proces se atestă în gastrite cronice, enterocolite cronice, rezecții de stomac și duoden etc.
4. Necesitatea majorată a organismului în fier cu consum exagerat al acestuia (de exemplu la prematuri, sugari, la adolescenți, în sarcină, în perioada de alăptare).

5. Diminuarea sintezei transferazei (în hepatite cronice) cu depunerea fierului în țesuturi, ceea ce conduce la un transport insuficient al acestuia la măduva osoasă.

6. Tulburarea depozitării fierului (în hepatite, ciroza ficatului).

7. Tulburarea utilizării fierului din rezerve (în boli inflamatorii cronice sau infecții cronice, în cazul în care fierul este captat de către celulele sistemului macrofagal).

8. Incorporarea defectuoasă a fierului în molecula de hemoglobină, aparută ca rezultat al insuficienței hemosintetazei, tulburând cuplarea fierului cu protoporfirina în sinteza hemului. Anemiile apărute în asemenea condiții sunt denumite *sideroacrestice* și, de regulă, constatate în intoxicații cu plumb, oxid de carbon, cianuri, fluor, carențele de piridoxină și în alte situații, în care are loc inhibiția activității hemsintetazei.

Patogenia. Deficitul de fier în plasmă și în celulele organismului conduce la micșorarea cantității fierului în mitocondrii, a citrocariocitelor din măduva osoasă. Aceasta, la rândul său, inhibă sinteza hemului, precum și combinarea acestuia cu globina, ceea ce conduce la diminuarea sintezei hemoglobinei. Mai mult decât atât, deficitul de fier tulbură și sinteza unor enzime: a catalazei, glutationperoxidazei din eritrocite, precum și a citocromilor și mioglobinei din celulele organelor parenchimotoase (*fig. 31.13*).

Insuficiența acestor enzime, mai cu seamă în eritrocite, conduce la apariția hipoxiei hemice și tisulare cu declanșarea proceselor atrofice și distrofice, exprimate prin atrofii ale celulelor epiteliale ale tractului digestiv, prin parestezii gustative, fisuri ale comisurii gurii, dureri și arsuri în gât.

Sinteza insuficientă de enzime antiperoxidante: catalazelor, peroxidazelor, glutationperoxidazelor conduce la micșorarea rezistenței hematiilor la acțiunea peroxizilor cu declanșarea hemolizei și cu scurtarea duratei de viață a acestora. În anemia feriprivă se constată și alte simptome: paloare, păr friabil, unghiile devin plate, concave și se rup ușor, determinate de procesele atrofice și de cele distrofice (*fig. 31.14*).

În măduva roșie se constată o hiperplazie critroblastică moderată cu predominanța eritroblaștilor bazofili și policromatofili. Se mărește numărul de eritrocite bazofile și policromatofile. Un semn caracteristic în măduva roșie pentru anemia feriprivă e micșorarea numărului de *sideroblaști* –

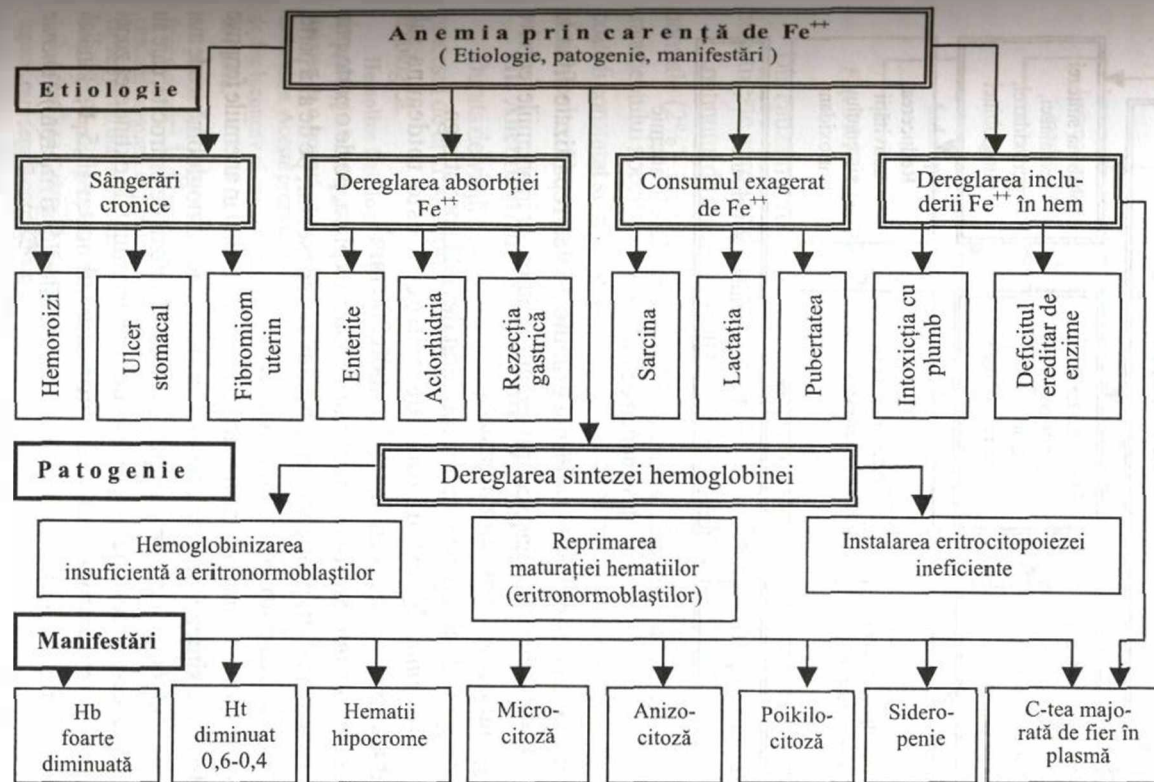


Fig. 31.13. Etiologia, patogenic și manifestările hematologice în anemia feriprivă.

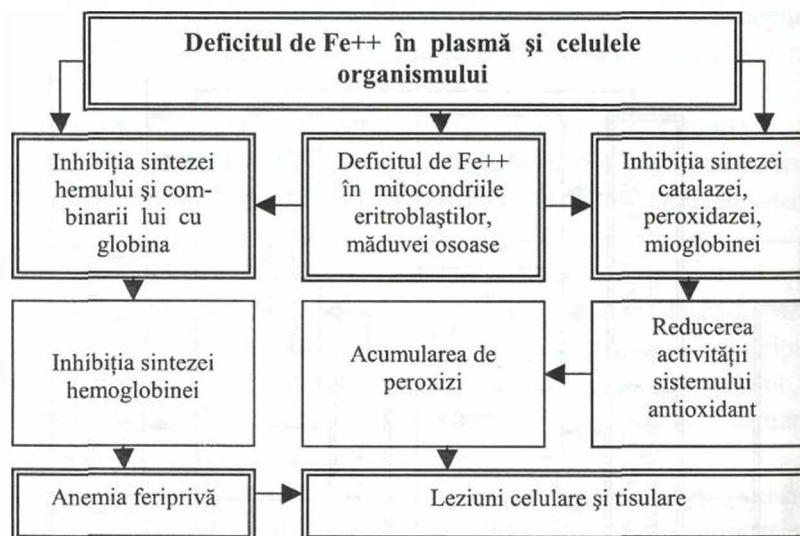


Fig. 31.14. Patogenia leziunilor celulare și tisulare în anemie prin deficit de fier.

eritrocariocite, ce conțin în citoplasmă granule de fier, repartizate difuz. În normă 20–40% din sideroblaști conțin granule unitare, iar în anemiile feriprive aceste granule practic nu sunt depistate.

Seria granulocitară este uneori moderat deviată spre stânga.

Hemograma. Numarul total de eritrocite este totdeauna sub $4.000.000 \text{ mm}^3$, mai frecvent în jur de $3.000.000 \text{ mm}^3$.

Micșorarea numărului de eritrocite se poate explica, pe de o parte, prin micșorarea activității proliferative a măduvei osoase, iar, pe de altă parte, prin intensificarea eritropoiezei inefective.

De menționat că mecanismul patogenetic primordial în anemiile feriprive este tulburarea sintezei hemoglobinei. Cantitatea de hemoglobină scade mai pronunțat (sub 60 g/l) în comparație cu numărul scăzut de eritrocite, care au un aspect caracteristic – inelar („anulocite”), determinat de extinderea zonei centrale clare a acestora. Indicele chromatic subunitar (0,5–0,7) indică *anemie hipocromă*, iar diametrul redus al hematiilor (5–6 microni) – *anemie microcitară* (fig. 31.15).

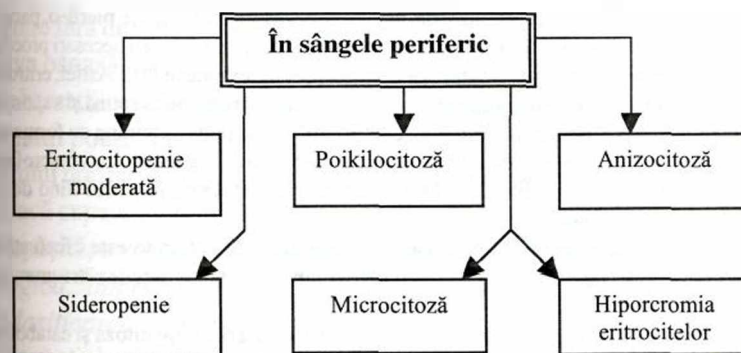


Fig. 31.15. Manifestările hematologice în anemia prin carență de fier.

Din cauza microcitozei, hematocritul este redus, chiar dacă numărul de hematii este aproape de valorile normale.

Conținutul de reticulocite în anemiile feriprive poate fi în limitele valorilor normale (2%), iar uneori mărit (în cazul în care bolnavii au fost supuși tratamentului specific cu preparate de fier). Mărirea numărului de reticulocite poate fi constatată și în sângerări. O astfel de mărire a numărului de reticulocite (reticulocitoză) e considerată ca o reacție compensatorie.

III. Anemii prin dereglări ale hemolizei

Durata de viață a hematiilor este de circa 120 de zile. În condiții normale, procesul de eritrocitopoieză este perfect echilibrat cu procesul de hemoliză fiziologică.

Hemoliza fiziologică. Membrana eritocitară reprezintă principala structură celulară de care depinde integritatea eritrocitului. Ea este formată dintr-un dublu strat lipoproteic, dispune de o bogată compoziție biochimică și de un strict aranjament al componentelor moleculare. Aceste proprietăți biochimice și structurale îi asigură eritrocitului forma specifică de disc biconcav și capacitatea de a fi flexibil, rezistent la solicitările mecanice, și suficient de elastic.

În cele 120 de zile de supraviețuire, eritrocitele din circulație sunt supuse diverselor acțiuni fizice și chimice. În decursul celor 4 luni de existență, eritrocitele de circa 500 000 de ori traversează circulația sanguină și parcurg o distanță de circa 150–200 km, din care aproape jumătate prin capilare cu un diametru mai mic decât diametrul propriu. Realizând aceste traversări, eritrocitul normal este supus unor deformări structurale reversibile ale integrității membranei sale.

Aceasta se întâmplă, de exemplu, în splină, unde eritrocitele traversează fenestrațiile înguste, care separă cordoanele de sinusurile splenice. Mai mult decât atât, în splină hematiile circulă extrem de lent.

Eritrocitele bătrâne, traversând prin aceste feneștrății înguste, își pierd o parte din suprafață, sunt lipsite de capacitatea de a-și reînnoi forma, structura, factorii necesari proceselor metabolice intraeritrocitare, devin fragile cu elasticitate și flexibilitate redusă. Astfel, eritrocitele îmbătrânite își pierd valoarea funcțională, devin inutile și sunt reținute în splină și supuse unui stres metabolic insuportabil. Antigenicitatea determină un răspuns autoimun cu formarea de autoanticorpi, care învelesc eritrocitele și influențează fixarea lor pe receptorii macrofagelor splenice cu fagocitarea hematiilor îmbătrânite de către macrofage, procesul fiind denumit *hemoliză fiziologică intracelulară*.

De menționat că hemoliza fiziologică a eritrocitelor îmbătrânite este efectuată prin eritrofagocitoză și de către macrofagele circulante (monocite), precum și de către granulocite (neutrofile și eozinofile).

Macrofagele se află pretutindeni în organism, astfel că eritrofagocitoza și catabolismul hemoglobinei au loc la orice nivel, dar mai cu seamă în zonele de stază sau circulație încetinită, în care macrofagele se găsesc în număr mai mare (de ex., în sinusoidale medulare, în cele splenice, hepatice etc.).

La nivelul splinei sunt reținute și distruse atât eritrocitele cu diverse defecte intracelulare: resturi nucleare (corpi Howell-Jolly), cu Hb denaturată intraeritrocitar (corpi Heinz), granulații de fier (siderocite), cât și un număr variat de eritrocite cu defecte de formă (poikilocite, acantocite, sferocite, ovalocite, schizocite etc.).

În condiții normale, rolul splinei este secundar în eliminarea eritrocitelor îmbătrânite, rolul ficatului fiind mult mai amplu, întrucât debitul său sanguin este de multe ori mai mare decât al splinei. Prin ficat traversează 55% din sângele debitat de inimă și numai 5% prin filtrul splenic. Totuși, trebuie menționat faptul că în ficat sunt reținute numai eritrocitele foarte deformate.

În circulația sanguină circa 5–10% dintre eritrocite îmbătrânite cu deformări pronunțate, mai cu seamă cele ce au rezistență globulară mică, pot fi supuse procesului de distrugere în mod normal chiar la traversarea acestora prin capilare sau la acțiunea forțelor hidrodinamice asupra acestor hematii fragile.

O altă legitate, care trebuie să fie memorizată, e faptul că în condiții fiziologice, pierderile de hematii îmbătrânite sunt înlocuite de o producție egală de reticulocite în măduva osoasă, menținându-se astfel numărul normal de hematii în circulația sanguină.

În condiții patologice, locul de distrugere este în mare măsură influențat de gradul alterărilor hematiilor. De exemplu, în alterări membranare eritrocitare ușoare și moderate distrugerea are loc în splină, la o alterare de un grad mai mare, la procesul de distrucție participă alături de splină și ficatul, iar când agresiunea este foarte severă, hemoliza este intravasculară, difuză.

Hemoliza patologică

Spre deosebire de hemoliza fiziologică, ce se răsfrânge numai asupra unui lot redus de eritrocite și se limitează numai la eritrocitele ce au atins limita lor de existență (~120 de zile), hemoliza patologică reprezintă o distrugere a unui număr supranormal de hematii pe unitate de timp și se

răsfrațe fără deosebire asupra tuturor eritrocitelor existente în circulație și măduva osoasă, provocând distrugerea prematură și scurtarea duratei de viață a hematiilor. Răspunsul prompt al organismului la o asemenea distrugere de hematii poate fi compensată de o regenerare medulară cu menținerea numărului normal de hematii, procesul fiind denumit *hemoliză compensată*.

Dacă capacitatea măduvei osoase de a acoperi pierderile de eritrocite este depășită, e vorba de o *hemoliză necompensată*, denumită și *hemoliză patologică, hiperhemoliză*. Se instalează așa-numita *anemie hemolitică*.

Clasificarea anemiilor hemolitice

După etiologie, deosebim:

- *anemii hemolitice endoeritrocitare*, cauzate de factori endoeritrocitari și
- *anemii hemolitice exoeritrocitare*, provocate de factori exoeritrocitari

(fig. 31.16).

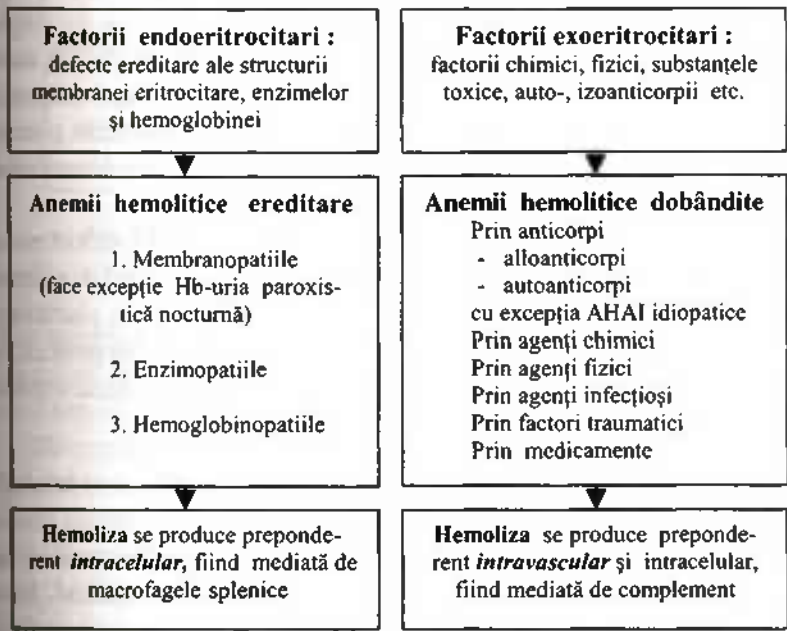


Fig. 31.16. Clasificarea etiopatogenetică a hiperhemolizei.

Anemiile hemolitice endoeritrocitare sunt cele însoțite de dereglarea eritrocitopoiezei, producerea unor eritrocite cu defecte structurale determinate de factorii endoeritrocitari, și în totalitate sunt *anemii hemolitice ereditare* (cu excepția hemoglobinuriei paroxistice nocturne, în care alterarea structurală a membranei se produce în cursul vieții).

Anemiile hemolitice exoeritrocitare sunt dobândite în cursul vieții și determinate de alterări ale mediului de viață a eritrocitelor (plasmei sau vaselor) și de acțiunea factorilor mediului ambiant – agenți chimici fizici infecțioși, factori traumatici etc, fiind totalmente *anemii hemolitice dobândite*, cu excepția anemiei hemolitice autoimune idiopatice.

Anemiile hemolitice ereditare (endoeritrocitare)

De menționat că anemiile hemolitice ereditare (membranopatiile, hemoglobinopatiile și enzimopatiile), provocate de factori endoeritrocitari, au fost descrise și parțial explicate în subcapitolul "Tulburările maturației hematiilor". Am ținut cont de faptul că hiperhemoliza patologică intracelulară, cauzată de factorii endoeritrocitari și constatată în aceste maladii ereditare, apare secundar ca rezultat al dereglării maturației eritrocitelor, primar fiind dereglată eritrocitopoieza. Prin urmare, procesul de hiperhemoliză apare ca un sindrom secundar, ca un efect determinat de cauza primară – dereglarea maturației hematiilor.

Etiologia și patogenia. Orice anemie hemolitică, indiferent că este de sorginte endoeritrocitară exoeritrocitară, totdeauna este însoțită de o alterare a membranei eritrocitare, iar, ca o consecință, se modifică forma, plasticitatea, flexibilitatea hematiilor cu instalarea hiperhemolizei. Hemoliza provocată de factori endoeritrocitari se produce preponderent intracelular, fiind implicate mai multe mecanisme etioipatogenetice (fig. 31.17).

A. Defectele asociate cu membrana eritrocitară, care, la rândul lor, includ:

a) atașarea unor proteine serice la membrana eritrocitară, de ex., molecule de anticorpi (IgG), molecule de complement (fracțiunea C₃b) sau ambele. Macrofagele „recunosc” și rețin eritrocitele, pe care sunt fixate aceste proteine. Hemoliza intracelulară mediată de IgG. Anticorpul IgG se cuplează cu antigenele eritrocitare prin segmentul Fab, iar extremitățile

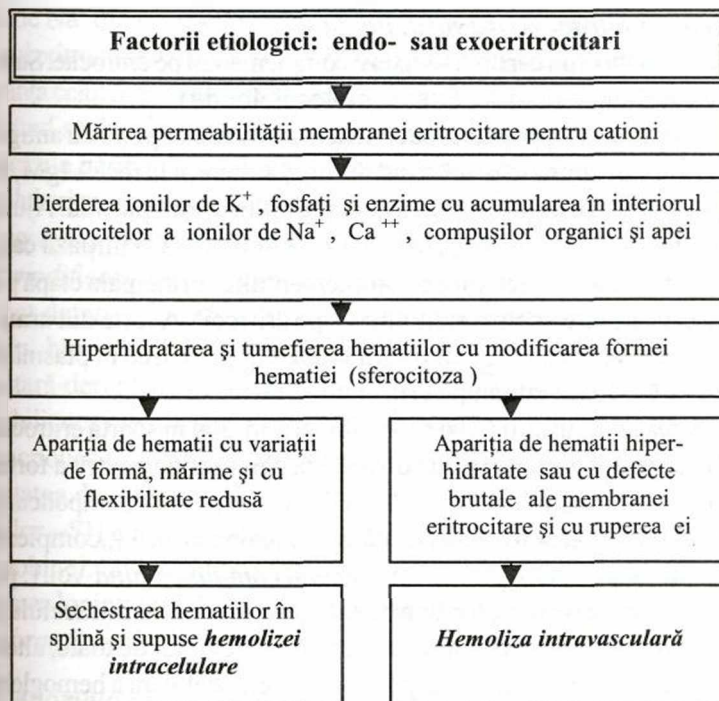


Fig. 31.17. Mecanismele hemolizei prin defect de membrană.

Fc ale moleculelor de IgG rămân libere și pot fi atașate pe receptorii fagocitelor respective (granulocitelor neutrofile și monocitelor din circulație și macrofagelor din unele țesuturi și organe).

De menționat că nu toate eritrocitele, care aderă la macrofage, sunt fagocitate. Aceasta se explică prin faptul că macrofagul poate îngloba un anumit număr de eritrocite, celelalte fiind desprinse de pe macrofag. Unele dintre hematii, care rămân nemodificate, vor păstra o durată normală de viață. Altele pot fi supuse fagocitozei parțiale cu pierderea unei suprafețe limitate din membrană, ceea ce determină modificarea mărimii și formei hematice. Ele devin microsferocite rigidizate, care vor fi reținute în splină și supuse din nou hemolizei intracelulare.

Hemoliza intracelulară mediată de C_{3b}

IgM sunt anticorpii capabili să fixeze complementul pe eritrocite. Structura lor de stea cu 5 brațe permite fixarea moleculelor de C_{1q} .

Anticorpii (IgM) posedă capacitatea maximă de cuplare cu antigenele specifice la temperatură scăzută, fiind numiți „anticorpi la rece”. IgM, fixate pe eritrocite, captează încontinuu moleculele de C_{1q} din plasmă. Ajunse în acest mod pe eritrocite, moleculele de C_{1q} se activează și inițiază cascada reacțiilor căii clasice de activare a complementului. Principala etapă pentru hemoliză este atașarea componentului C_3 pe eritrocit. Acesta din urmă este scindat de „convertaza C_{4b2a} ” în fragmentele C_{3a} (care trec în plasmă) și în fragmentele C_{3b} (care rămân pe eritrocit).

Formarea compusului C_{3b} deține rolul primordial în soarta eritrocitului, întrucât el se poate complexa cu convertaza căii clasice pentru a forma un compus enzimatic trimolecular – C_{4b2a3b} , care activează componentul C_5 , deschizând astfel calea formării unității finale de citoliză („complexul de atac al membranei” – C_{56789}). Vezi și *Sistemul complimentului* Vol.1. p.180.

Încorporarea eritrocitelor în macrofage și procesele intracelulare, ce urmează după această încorporare, determină, mai întâi de toate, alterarea membranei eritrocitare, urmată de precipitarea intracelulară a hemoglobinei, de catabolizarea eritrocitelor fagocitate și a hemoglobinei cu descompunerea hemului și globinei etc., care, în ansamblu, explică apariția unor simptome clinice și biochimice caracteristice hemolizei intracelulare:

- mărirea în volum a splinei (*splenomegalia*),
- creșterea cantității de bilirubină indirectă în sânge (*hiperbilirubiemia indirectă*),
- creșterea cantității de stercobilină eliminată cu materiile fecale,
- creșterea cantității de urobilinoizi eliminați cu urina etc.

b) alterări de formă și de plasticitate ale hematiilor, care pot să apară la traversarea acestora prin vasele sanguine cu diametrul mult mai mic decât propriul diametru, fapt ce le supune unor modificări de formă cu sechestrarea hematiilor în splină și distrugerea lor prin hemoliza intracelulară.

c) modificări ale permeabilității membranei pentru cationi, care pot să apară la diminuarea proceselor generatoare de energie, de exemplu la diminuarea ATP-lui, ceea ce va conduce la o reducere a expulzării active a

ionilor de Na^+ din eritrocit cu acumularea pasivă a ionilor de Na^+ și apei în interiorul eritrocitului. Aceasta va contribui la modificarea formei eritrocitului cu tendința celulei de a lua forma sferică și diminuare a plasticității hematiilor, favorizând sechestrarea și distrugerea lor intracelulară. În cazul în care modificările permeabilității membranei sunt mai severe, are loc mărirea volumului eritrocitelor, reducerea rezistenței membranei eritrocitare, umflarea și distrugerea hematiilor în interiorul vaselor (*hiperhemoliza intravasculară*).

d) modificări ale proprietăților chimice ale membranei eritrocitare la fel pot determina diminuarea rezistenței membranei eritrocitare. De exemplu, blocarea sau oxidarea grupărilor sulfhidrilice din membrana eritrocitară dereglează transportul și metabolismul glucozei, precum și permeabilitatea membranei pentru cationi. Mai mult decât atât, substanțele, care reacționează cu grupările sulfhidrilice din membrana eritrocitară, au proprietatea de a reacționa și cu grupările –SH ale globinei. Oxidarea grupărilor –SH conduce la apariția corpusculilor Heinz prin precipitarea hemoglobinei, favorizând sechestrarea acestor hematii fragile în splină și distrugerea lor intracelulară. Vezi și „*Deregări ale maturății hematiilor*”; „*Membranopatiile*”.

B. Anomalii ale enzimelor eritrocitare

De exemplu, insuficiența enzimatică a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, glutationreductazei, glutationsintetazei etc. (responsabile de realizarea proceselor energetice în eritrocite) conduce la alterarea hematiilor și la scurtarea duratei lor de viață. Vezi și subcapitolele „*Deregări ale maturății hematiilor*”, „*Enzimopatiile*”.

C. Anomaliile hemoglobinei pot determina reducerea elasticității și rezistenței globulare prin:

a) *prezența hemoglobinei S*, care sporește vâscozitatea conținutului hematic, modifică forma, elasticitatea și flexibilitatea hematiilor, conducând la sechestrarea și liza intracelulară a hematiilor.

b) *prezența corpusculilor Heinz*, care reduc, de asemenea, plasticitatea hematiei cu reținerea ei în splină și distrugerea intracelulară. Vezi și subcapitolele „*Deregări ale maturății hematiilor*” „*Hemoglobinopatiile*”.

Anemiile hemolitice dobândite

Anemiile hemolitice dobândite sunt anemiile declanșate în cursul vieții de factori, care pot produce hemoliza intravasculară și se află în afara eritrocitelor.

Etiologia și patogenia. Factorii cauzali pot fi de diferită origine: fizici, mecanici, chimici infecțioși etc. (fig. 31.18).

a) *Factorii mecanici.* Semnalul prezenței unei hemolize, provocată de factori mecanici, este apariția eritrocitelor fragmentate (schizocite, selenocite, hematii triunghiulare, în forma de „coajă de ou” etc.), care și-au pierdut fie o parte din suprafața membranei, fie o porțiune de citoplasmă. Uneori hematiile pot fi supuse la traume în interiorul vaselor, de exemplu, în *hemoglobinuria de marș*, distrugerea hematiilor apare în urma stazei și a comprimării violente a vaselor prin contracțiile musculare.

Prin efect mecanic se explică și sindromul hemolitic întâlnit în „*anemia hemolitică trombotică microangiopatică*, „purpura trombotică trombocitopenică”, în care apar modificări ale endoteliului, ce devine rugos. Hematiile din torentul circulator sunt lezate mecanic, cu apariția de hematii fragmentate. La fel poate fi explicată și liza hematiilor, ce apare după *intervențiile chirurgicale pe vase* (implantări de proteze vasculare, comisurotomii etc.). În aceste circumstanțe, fenomenele de turbulență ale coloanei de sânge, determinate de vârtejurile torentului sanguin, în mod mecanic pot contribui la fragmentarea hematiilor. Dacă fragmentarea este severă, distrugerea hematiilor se produce intravascular. În cazul în care are loc micșorarea suprafeței eritrocitare, dar este menținut volumul hematiei, are drept consecință o creștere a sfericității celulei. Acest fenomen repetat conduce la sechestrarea splenică a hematiilor cu instalarea hemolizei intracelulare;

b) *Factorii chimici și medicamentoși* pot acționa asupra eritrocitelor prin mai multe mecanisme.

Unele substanțe *chimice toxice* au acțiune directă asupra constituenților membranei eritrocitare, hemoliza fiind direct proporțională cu doza și durata expunerii toxicelor respective. De exemplu, *cloroformul*, *benzenul*, *toluenul* posedă o acțiune lezantă asupra grupărilor polare ale lanțurilor lipidice; *tetradecil-sulfatul* (detergent) se fixează pe cefaline; *veninul de șarpe* (cobra)

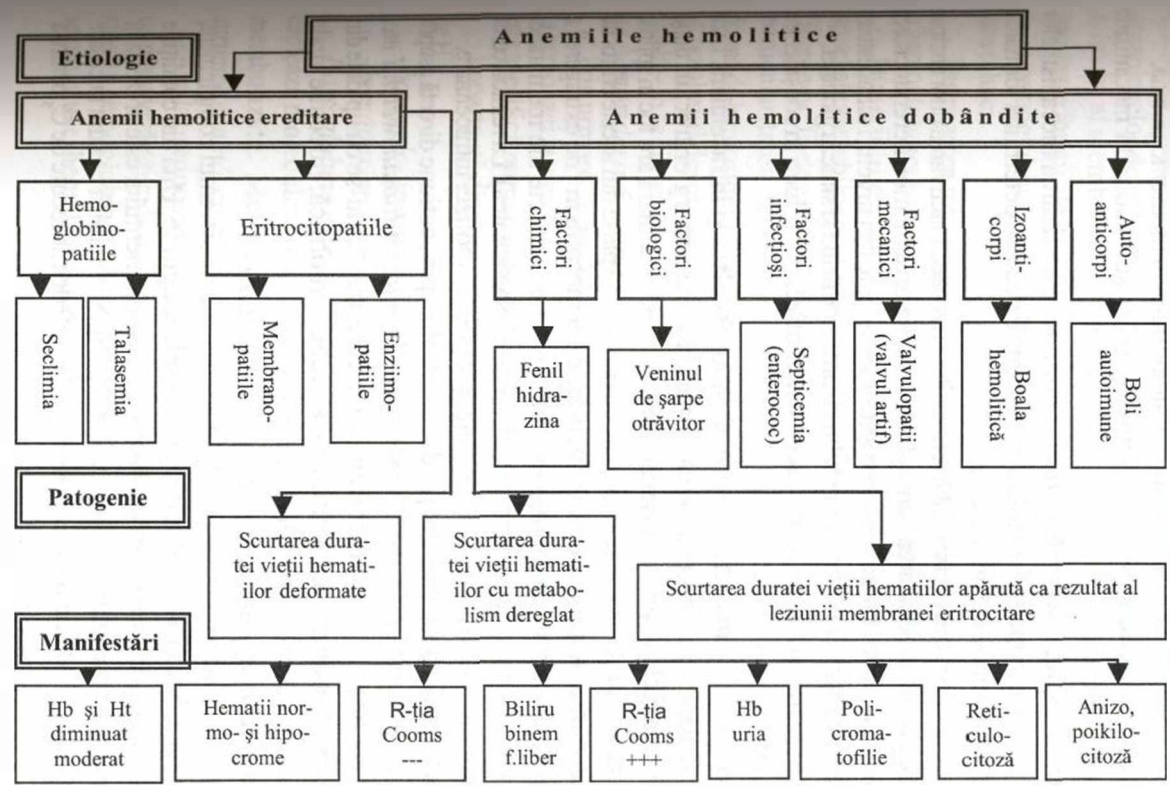


Fig. 31.18. Etiologia, patogenia și manifestările hematologice în anemiile hemolitice

transformă lecitina în lizolecitină; fenilhidrazina, precum și derivații anilinei pot produce hemolize prin oxidarea hemoglobinei în methemoglobină.

Un alt grup de substanțe chimice toxice suprasolicită mecanisme enzimactice celulare.

De exemplu, *drogurile oxidante* conduc la epuizarea mecanismelor de menținere a hemoglobinei în starea redusă, ceea ce determină formarea methemoglobinei și corpiilor Heinz.

Cuprul anorganic, acumulat în eritrocite, provoacă inactivarea unor enzime ale căilor glicolitice, oxidarea hemoglobinei și alterarea membranei eritrocitare.

Plumbul afectează sinteza hemoglobinei la toate trei niveluri ale acesteia: inhibă sinteza hemului, cuplarea fierului cu protoporfirina și sinteza globinei.

c) *Factorii infecțioși* în producerea hemolizei pot fi luați în considerare mai ales în malarie.

Hemoliza din malarie este mixtă: intravasculară și intracelulară. Liza intravasculară este produsă de către paraziți, care sparg eritrocitul după desăvârșirea ciclului intraeritocitar. Hemoliza intracelulară are loc în splină, unde sunt reținute eritrocitele înglobate cu paraziți. O parte din aceste eritrocite sunt fagocitate. Asupra altora influențează un mecanism "de extragere" al paraziților din aceste hematii, dar care rămân cu defecte ale membranei (eritrocitele devin rigide, se sfericizează, își pierd plasticitatea). La reîntoarcerea lor în splină, aceste hematii sunt reținute și supuse hemolizei intracelulare.

Factori infecțioși, care pot produce hemoliza prin acțiune directă asupra eritrocitelor, sunt *stafilococii*, *leishmaniile*, *clostridiumul welchii* etc. Germenii eliberează o toxină (lecitina C), care, cuplându-se cu lipidele din membrană, formează lizolecitine cu acțiune hemolitică. Infecțiile virale provoacă hemoliza prin mecanisme imune.

Mecanismele hiperhemolizei intravasculare.

Hemoliza intravasculară (HIV) este mediată de sistemul complement, care produce liza eritrocitelor direct în vasele sanguine. Una din condițiile principale în desfășurarea etapelor activării complementului este prezența în număr mare a fracțiunilor acestuia pe eritrocit. S-a stabilit că sunt necesare aproximativ 60 000 de molecule de C_3 și 25 000 de molecule de C_5 pentru a se forma 25 000 de molecule de C_5-C_9 .

Activarea complementului este mediată de IgM sau (mai rar) de IgG. Atașarea moleculelor de anticorpi pe eritrocite determină formarea complexelor de atac ale membranei eritrocitare cu destabilizarea stratului bilipidic al membranei, formarea de multiple perforații în membrană. Prin aceste perforații ale membranei din interiorul eritrocitului ies în afară ionii de K^+ și hemoglobină, iar în eritrocit pătrund ionii de Na^+ și apa cu tumifierca și liza celulei.

Distrugerea intravasculară a eritrocitelor conduce la eliberarea în plasmă a hemoglobinei (*hemoglobinemia*), care disociază imediat în dimeri $\alpha\beta$.

Dimerii liberi străbat filtrul glomerular, fiind resorbiți de celulele epiteliale ale tubilor proximali ai nefronului. În aceste celule epiteliale dimerii liberi vor fi degradați, dar numai în condițiile în care fierul posedă particularitatea de a rămâne depozitat în citoplasma acestor celule sub formă de hemosiderină. Astfel, celulele epiteliale, încărcate cu hemosiderină, în rezultatul descumării lor în lumenul tubilor proximali, ajung în urina finală – în sedimentul urinar, hemosiderina fiind determinată în urină (*testul de hemosiderină urinară*).

Prin urmare, *hiperbilirubinemia indirectă* și *urobilinuria* sunt markeri ai hemolizei intracelulare și celei intravasculare, în timp ce *hemociderinuria* este specifică numai hemolizei intravasculare.

Importanță diagnostică au și 3 proteine din plasmă, care pot fixa dimerii de Hb:

- *haptoglobina*, atașată specific pe globină,
- *hemopexina* și *serumalbumina*, atașate pe hem.

Haptoglobina este prima proteină, care leagă dimerii $\alpha\beta$. *Hemopexina* captează moleculele libere de methem și le transportă la ficat, unde vor fi metabolizate. Methemii necaptați de hemopexină sunt preluați de *surumalbumină*, cu care formează complexe met-hem-albumină.

Așadar, reducerea titrului *haptoglobinei* și *hemosiderinuria* reprezintă cei mai adevărați indicatori ai hemolizei intravasculare moderate cu apariția în sânge a hemoglobinei (*hemoglobinemiei*), în timp ce *hemoglobinuria* este semnalul unei hemolize intravasculare severe.

Anemii hemolitice prin mecanisme imune

Anemiile hemolitice imune sunt boli, în care se constată anticorpi contra antigenelor, atașate pe membrana eritrocitelor proprii. Anemii hemolitice imune pot fi: *izoimune și autoimune*.

Anemia hemolitică izoimună apare ca rezultat al perfuzării eritrocitelor incompatibile, hemoliza acestora fiind determinată de anticorpii recipientului contra antigenelor atașate pe eritrocitele donatorului.

Boala hemolitică a nou-născutului reprezintă o anemie hemolitică înăscută, la baza căreia stă conflictul imunologic dintre făt și mamă, apărut din cauza incompatibilității antigenelor eritrocitare ale fătului și ale mamei.

Etiologia. Factorii principali lezanți sunt anticorpii antieritrocitari. În eritrocitele omului sunt cunoscute mai mult de 100 de antigene (izoantigene) unite în mai multe grupe.

Deosebim 4 variante de anticorpi (Act) anti-Rh:

a) anticorpi compleți (aglutinanți) sunt IgM, care aglutinează eritrocitele în ser fiziologic;

b) anticorpi incompleți (neaglutinanți) sunt IgG, care aglutinează eritrocitele în soluții macromoleculare (coloidale);

c) anticorpi incompleți evidențiați cu ajutorul testului Coombs după prepararea eritrocitelor cu tripsină;

d) anticorpi incompleți evidențiați după prepararea eritrocitelor cu papaină.

Patogenia. În majoritatea cazurilor, anticorpii anti-Rh pătrunși la făt sunt anticorpii incompleți, determinați cu ajutorul testului Coombs direct.

În cazul în care acțiunea anticorpilor antieritrocitari este de scurtă durată, distrugerea eritrocitelor este mediată de sistemul complement cu fragmentarea lor, fagocitarea fragmentelor și hemoliza lor intracelulară în splină.

Dacă acțiunea anticorpilor antieritrocitari este de lungă durată, anticorpii antieritrocitari incompleți, atașați pe suprafața eritrocitelor, conduc la schimbări severe ale permeabilității membranei eritrocitare cu modificarea metabolismului în eritrocite. Are loc inhibiția sistemelor enzimice eritrocitare – glucozo-6-fosfatdehidrogenazei și piruvatkinazei, micșorarea concentrației ATP-ului, micșorarea pH-ului mediului intraeritrocitar ca rezultat al acumulării de acid

piruvic, acid lactic etc. Aceste modificări biochimice conduc la mărirea osmolarității intraeritrocitare, tumefierea și liaza intravasculară a eritrocitelor. Se instalează așa-numita formă clinică edemațioasă a boli hemolitice a nou-născutului, caracterizată prin hiperhemoliză intravasculară, hemoglobinemie și hemosideroză în celulele epiteliale ale ficatului și rinichilor.

În patogenia formei adematose a bolii hemolitice rolul primordial aparține hipersensibilității celulare, determinate de interacțiunea limfocitelor T sensibilizate ale mamei cu alergenele eritrocitare ale fătului. (Vezi și "Reacții alergice tip IV", Vol. 1. p. 230)

În boala hemolitică a nou-născutului are loc o intensă hemoliză cu acumularea în sânge a unei mari cantități de bilirubină neconjugată (*fracția indirectă*).

Anemiile hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autoimune reprezintă un grup de afecțiuni, în care elementele figurate din sânge sau din măduva osoasă sunt distruse de anticorpi sau de limfocitele sensibilizate, în urma interacțiunii acestora cu antigenele proprii neschimbate ale organismului.

În patogenia acestor anemii intervine ca element comun existența unui strat de imunoglobulină pe membrana eritrocitului, mai mult decât atât, acest eritrocit poate fi ușor supus complementului activat de complexul imun, conducând la modificarea plasticității, la declanșarea sechestrării și hemolizei intracelulare.

Uneori, hematiile nu sunt antrenate în reacțiile anticorp-antigen străine, însă o moleculă din structura eritrocitului capătă proprietăți antigenice. Acest tip de reacție este numită *autoimună*, iar anticorpii – *autoanticorpi*.

Anemiile hemolitice autoimune dobândite, în conformitate cu principiile imunoserologice, pot fi:

- a) *anemii autoimune dobândite cu aglutinine incomplete la cald,*
- b) *anemii autoimune dobândite cu hemolizine la cald,*
- c) *anemii autoimune dobândite cu aglutinine complete la rece.*

a) Anemii autoimune dobândite cu aglutinine incomplete la cald

Aglutininele incomplete la cald reprezintă cea mai frecventă variantă de anticorpi capabili să declanșeze dezvoltarea anemiilor hemolitice autoimune. Acești anticorpi sunt de clasă IgG, mai rar de clasă IgM și IgA.

Pentru fixarea acestor anticorpi pe membrana eritrocitelor nu este obligatorie prezența fracțiilor C_3 și C_4 ale complementului.

Acțiunea directă a autoanticorpilor asupra structurii membranei eritrocitare conduce la apariția de perforări în membrană cu tulburări selective a pasajului ionilor de Na^+ și K^+ , iar, ca rezultat, se schimbă forma hematiei, se modifică coraportul dintre volum și suprafața acestora, fapt ce conduce la diminuarea elasticității, plasticității hematiilor, la reținerea acestora în splină, declanșarea procesului de fagocitoză și liza intracelulară.

b) Anemii autoimune dobândite cu hemolizine la cald

Hemolizinele la cald reprezintă imunoglobuline (IgG), care reacționează cu antigenele la temperatura corpului ($37^\circ C$).

Hemolizinele la cald produc atât hemoliza eritrocitelor donatorului, cât și cele ale recipientului (bolnavului).

Reacția dintre autoantigenele eritrocitare și hemolizine se soldează cu distrugerea (hemoliza) intravasculară a hematiilor, cu *hemoglobinemie* și *hemoglobinurie*, cu *hiperbilirubinemie* (fracția liberă) și *hemosiderinurie*.

De menționat că anticorpii (Atc) de tip G sunt evidențiați cu ajutorul testului Coombs direct, care denotă prezența pe suprafața eritrocitelor a autoanticorpilor antieritrocitari.

Anticorpii aflați liber în ser se pot evidenția cu ajutorul testului Coombs, indirect după fixarea anticorpilor pe eritrocitele străine. Acești anticorpi sunt activi la temperatura corpului, nu produc direct hemoliza, întrucât nu fixează complementul, fiind numiți și anticorpi incompleți sau blocați. Anemiile hemolitice din acest grup pot să însoțească diferite afecțiuni autoimune (de exemplu, colagenozele, periarteriita nodoasă, lupusul eritematos diseminat etc.), diferite forme de cancer, infecții cronice (bronșiectazii, hepatite cronice) etc.

c) Anemii autoimune dobândite cu aglutinine complete la rece. În funcție de tipul, specificitatea și modul de acțiune a autoanticorpilor, care provoacă aceste anemii, deosebim două entități: *boala cu aglutinine la rece* și *hemoglobinuria paroxistică a frigore*.

Boala cu aglutinine la rece este provocată de autoanticorpi de clasă IgM. Anticorpii activi la rece se comportă *in vitro* și *in vivo* ca aglutinine și

acționează în limite termice situate sub temperatura corpului (32°C). Ei sunt anticorpi dotați cu proprietatea de a fixa și a activa complementul pe suprafața eritrocitului. Activarea se stopează la etapa C3b, care determină o hemoliză intacelulară prin atașarea și fagocitarea eritrocitelor la nivelul macrofagelor hepatice – celulele Kupffer.

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este provocată de auto-Atc bifazici "Donath-Landsteiner", reprezentând Atc de clasă IgG, care se atașează pe antigenele (Atg) eritrocitare la temperaturi reduse împreună cu complementul. Acesta se activează pe suprafața eritrocitelor până la etapa finală cu formarea componentelor C₅-C₉, provocând *in vitro* și *in vivo* hemoliza intravasculară.

d) Sindromul hemolitic în hipersplenomegalie

Sindromul hemolitic este prezent frecvent la bolnavii cu hipersplenomegalie.

Hipersplenismul reprezintă un *sindrom caracterizat patogenetic* prin hiper- și mai ales prin disfuncția splinei. De aceea el nu poate fi considerat ca o entitate nozologică anatomo-clinică.

Noțiunea de hipersplenism este înțeleasă diferit. De exemplu, unui chirurgi consideră că hipersplenismul este sinonim cu *hipertensiunea portală*, argumentând aceasta prin aglomerarea elementelor figurate sanguine în vena portă. Alți cercetători echivalează hipersplenismul cu exagerarea funcției de sechestrare a splinei, excluzând din această noțiune hiperfuncția splenică indusă de tulburările eritropoiezei, precum și citopeniile cauzate de mecanisme imune. Din punct de vedere patogenetic, mai corectă ar fi *concepția integrativă*, care cuprinde atât variantele manifestării clinice, cât și disfuncțiile splenice.

Splina funcționează ca un filtru selectiv, care identifică eritrocitele cu defectele calitative ale maturației, cu eritrocitele alterate în circulație sau îmbătrânite.

În stările patologice funcția de selectare a splinei poate fi perturbată, conducând la pierderea capacității de a recunoaște eritrocitele alterate, sechestrând la nivelul splinei și pe cele normale.

Se știe că eritrocitele încărcate cu anticorpi incompleți nefixatori de complement sunt sechestrate în splină, iar anticorpii fixatori de complement

și aglutinele reci favorizează captarea hematiilor în ficat. Microsferocitele sunt reținute în splină, drepanocitele în ficat, iar liza eritrocitelor cu defecte severe ale membranei are loc întravascular.

Prin urmare, acțiunea splinei asupra eritrocitelor este realizată de funcțiile ei manifestate prin hiper- și dispsplenism. De exemplu, hemoliza exagerată din anemiile hemolitice favorizează înmulțirea și hiperactivitatea elementelor reticulo-histiocitare care, la rândul lor, promovează selectarea și sechestrarea eritrocitelor. Alteori, tulburarea primară aparține mezenchimului splenic, ce sintetizează imunoglobuline și anticorpi. Acești factori acționează asupra elementelor figurate din circulație, pregătind eritrocitele pentru distrucția prematură.

Astfel de sindroame hemolitice se întâlnesc în splenomegaliile din mieloleucoza cronică, hipertensiunea portală, sarcoidoza splenică etc.

IV. Anemii prin dereglări consecutive pierderilor de eritrocite

Hemoragia reprezintă extravazarea unei cantități mari de sânge, apărută în urma lezării integrității pereților vaselor sanguine și care se caracterizează, pe de o parte, printr-un complex de reacții patologice și prin reacții compensatorii ale organismului, pe de altă parte.

Cauzele, care pot provoca hemoragia, sunt diverse: a) lezarea integrității vaselor sanguine ca rezultat al traumelor, intervențiilor chirurgicale etc., b) sporirea permeabilității vaselor microcirculatorii, de ex., în hipoavitaminoza vitaminei C, boala actinică, c) micșorarea coagulabilității sângelui etc.

Patogenia perturbării funcțiilor organismului în hemoragie, mai cu seamă, în cea acută, cuprinde diverse verigi și factori patogenetici legați în lanț de tip cauză – efect, declanșând o constelație de simptome clinice intercalate cu diverse procese patologice și reacții compensatorii.

După o hemoragie acută cu pierderi mari de sânge are loc scăderea bruscă a presiunii arteriale – *colapsul*, care, la rândul său, include un șir de procese patologice cu mult mai importate decât pierderea numărului de eritrocite (*anemia*). La început, la fiecare unitate volumetrică de sânge pierdut nu se constată devieri pronunțate în sângele periferic, deoarece, în rezultatul hipovolemiei și hipoxiei mixte, apărute în hemoragia acută, organismul răspunde cu un șir de reacții compensatorii.

Compensarea cardiovasculară începe chiar în primele secunde după hemoragie prin includerea reacțiilor compensatorii cardiovasculare, orientate spre intensificarea activității cardiace și schimbarea tonusului și calibrului arteriolelor. Stimularea activității cardiace este declanșată de hipoxia mixtă, care conduce la activarea sistemului simpaticoadrenal, fapt ce determină apariția tahicardiei, creșterea volumului sistolic și debitului cardiac. Diminuarea presiunii parțiale a oxigenului în sânge conduce la excitarea centrului respirator, provocând respirația profundă și accelerată. Acumularea în surplus a metaboliților vasoactivi, cum ar fi adenzina, prostaciclina, kininele, conduc la dilatarea vaselor microcirculatorii (*arteriolelor*) în organele de importanță vitală – creier și cord, astfel mărind în aceste organe afluxul de sânge.

Concomitent, are loc și constricția vaselor arteriale din țesutul celular subcutanat, rinichi, organele cavității peritoneale și mușchi, fapt ce determină o concordanță adecvată dintre volumul sângelui circulant și volumul spațiului arborului vascular, menținând astfel nivelul necesar al hemodinamicii centrale în faza incipientă a hemoragiei.

Compensare hidrică. Reducerea volumului sângelui circulant conduce la hidropenie, iar aceasta, la rândul său, determină hiperosmoza cu excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și stimularea secreției de ADH, urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea restabilirii volemiei. Compensarea volemiei poate fi explicată în felul următor.

E știut faptul că hormonul antidiuretic (ADH) face economie de H_2O , iar aldosteronul – de Na^+ pentru organism prin mai multe mecanisme:

a) ADH intensifică reabsorbția H_2O din tubii distali și colectori prin sporirea permeabilității membranei apicale a celulelor tubulare. Mecanismul deplasării apei din lumenul tubilor distali în spațiul interstițial se datorește acțiunii ADH cu participarea adenilciclazei și a AMP-ciclic în stimularea sintezei unei proteine responsabile de formarea canalelor pentru apă (*aquaporinei-2*) în membrana apicală a celulelor tubulare.

b) ADH constrictă lumenul arteriolei aferene cu micșorarea filtrației glomerulare:

c) De menționat faptul că hipovolemia determină și reducerea fluxului arterial renal, urmat de ischemie, care conduce la activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron, realizând, la rândul său, reabsorbția activă a ionilor

de Na^+ din urina primară cu instalarea hiperosmolarității plasmei, ceea ce, la rândul ei, stimulează secreția de ADH. Astfel, lanțul patogenetic al compensării hidrice în hemoragia acută (la a 2–3-a zi după hemoragie) se soldează cu restabilirea volumului sângelui circulant, instalându-se o normovolemie oligocitemică.

Compensarea proteică. În faza compensării hidrice volumul sângelui circulant este restabilit pe seama lichidului interstițial, cantitatea de proteine în sângele periferic fiind diminuată, fapt ce conduce la sporirea proteinsintezei în ficat.

Compensarea medulară. Hipoxia mixtă, apărută în hemoragia acută conduce la stimularea sintezei eritropoietinei, care are loc în diferite celule ale nefronului, în ficat și splină cu sporirea proliferării și maturizării celulelor hematopoietice, mai cu seamă, a eritrocitopoiezei.

Anemia posthemoragică acută apare în urma pierderii unei cantități mari de sânge, ca rezultat al traumelor, intervențiilor chirurgicale însoțite de tulburări ale integrității pereților vaselor sanguine. Se caracterizează printr-un complex interdependent de reacții patologice și compensatoare ale organismului.

În primele 24 ore, după o anemie posthemoragică acută, se instalează o *hipovolemie normocitemică*, indicele de culoare și nivelul hemoglobinei (Hb) într-o unitate volumetrică de sânge fiind în limitele valorilor normale, întrucât se produce o pierdere proporțională atât a plasmei, cât și a elementelor figurate ale sângelui.

La a 2–3-a zi după sângerarea acută se constată micșorarea numărului de eritrocite într-o unitate volumetrică de sânge, Hb și a hematocritului (Ht), dar indicele de culoare rămâne neschimbat, deoarece în sângele periferic circulă eritrocitele mature, eliberate din depozite.

La a 4-a zi după sângerarea acută se constată o eritrocitopenie, reducerea nivelului de Hb, hematocritului, indicelui de culoare (mai jos de 0,85) și eritrocite hipocrome (hipocromia), reflectând prevalarea procesului de proliferare a hematiilor față de cel al sintezei hemoglobinei.

La a 6-a zi după sângerare în sângele periferic se constată creșterea numărului de eritrocite policromatofile, reticulocite (*reticulocitoza*), metamielociți și leucocite nesegmentate, fapt ce denotă instalarea

compensației medulare. Se presupune că numărul de hematii pierdute poate fi restabilit de măduva osoasă în timp de 30–35 zile.

Principiile patogenetice de corecție a anemiei posthemoragice acute constă în: a) oprirea sângerării, b) restabilirea volumului sângelui circulant, c) restabilirea masei eritrocitare.

Anemia posthemoragică cronică

Anemia posthemoragică cronică este rezultatul unor sângerări neînsemnate și repetate. Se atestă în ulcerații gastrice sau duodenale, într-un șir de afecțiuni ca: polipii intestinali, dismenoree, hemoroizi etc. În aceste situații, organismul pierde cantități de fier mai mari față de cele ce pot fi restabilite cu hrana. La început, anemia este compensată, iar ulterior, dacă ea persistă un timp îndelungat, rezervele de fier în organism sunt epuizate, ceea ce conduce la apariția anemiei fierodeficitare cu hipocromie și microcitoză eritrocitară, cu hipoplazia sau aplazia măduvei osoase.

Deficitul de fier contribuie nu numai la dereglarea sintezei hemoglobinei, dar și la dereglarea sintezei unor fermenți respiratori, iar, drept consecință – la micșorarea formării energiei. În sângele periferic se constată eritrocite cu dimensiuni mici (*microcitoză*). Micșorarea cantității de hemoglobină în eritrocite determină apariția eritrocitelor hipocrome.

Prin urmare, veriga principală în patogenia anemiei posthemoragice cronice e dereglarea sintezei hemoglobinei, apărută ca rezultat al carenței fierului în organism (*Vezi și Anemia prin carență de fier*).

31.3. Procesele patologice și schimbările reactive în sistemul leucocitar

Leucocitele sunt elementele figurate ale sângelui implicate în apărarea organismului. La adulți, numărul normal de leucocite în sângele periferic atinge cifra de 6 000–8 000 leucocite/mm³, în sângele nou-născuților 12 000–20 000 leucocite/mm³, iar la sugari 9 000–12 000 leucocite/mm³.

Generalități. Din punct de vedere morfofuncțional, leucocitele prezintă o populație de celule foarte variată. După morfologia lor leucocitele pot fi divizate în două grupe:

a) leucocitele, a căror citoplasmă conține granulații, sunt denumite *granulocite*, iar acestea după aspectul nucleului – *leucocite nesegmentate* și *leucocite segmentate*;

b) leucocitele, în citoplasma cărora granulația lipsește, sunt denumite *agranulocite*, iar după aspectul nucleului se mai numesc – *leucocite mononucleare*.

Granulocitele constituie 67,5%, iar agranulocitele – 32,5% din totalul leucocitelor. Leucocitele granulate, după particularitățile granulației, se clasifică în: leucocite *neutrofile* (60–62%), *eozinofile* (2–4%) și *bazofile* (0,5–1%).

Leucocitele agranulate, la rândul lor, sunt reprezentate respectiv de limfocite (25–35%) și de monocite (5–7%). Reprezentarea procentuală a tuturor formelor de leucocite poartă denumirea de *formulă leucocitară*.

Granulocitopoieza reprezintă procesul de formare și maturizare a granulocitelor.

Etapile de diferențiere și proliferare a granulocitelor sunt următoarele: celula medulară „stem” —> celula formătoare de colonii a granulocitelor și monocitelor (CFC-GM) —> celula formătoare de colonii a granulocitelor (CFC-G) —> mieloblastul.

Maturația granulocitelor: Acest proces începe de la *mieloblast*, traversând prin etapele: promielocit, mielocit, metamielocit, granulocit nesegmentat și granulocit matur cu nucleu segmentat și granulații în citoplasmă.

Reglarea granulocitopoiezei

Granulocitopoieza este efectuată prin mai multe mecanisme:

- **mecanismele umorale locale** desfășurate prin intermediul:

a) *granulopoietinei tisulare* (cu acțiune similară eritropoietinei);

b) *sistemului de factori inhibitori și factori stimulatori*.

Factorii inhibitori blochează sinteza AND-lui și mitoză la nivelul mielociților, iar *factorii stimulatori* accelerează eliberarea în circulație a leucocitelor medulare stocate (metamielociților și granulocitelor nesegmentate);

c) *sistemului chalon-antichalon*. Chalonul blochează atât granulocitopoieza, cât și dezvoltarea altor serii leucocitare, iar antichalonul stimulează specific sinteza AND-ului mielocitar;

- **mecanisme neuroendocrine**: componența mecanismului reglator nervos este reprezentată de centri simpatici ai granulocitopoiezei din hipotalamus. Gr. Benetato a demonstrat că stimularea acestor centri cu unde ultracurte conduce la creșterea numărului de leucocite circulante și în același timp stimulează fagocitoza.

Stimularea secreției factorului eliberator (CRF) hipotalamic determină secreția de corticotropină din hipofiza anterioară, care stimulează creșterea secreției de glucocorticoizi. Glucocorticoizii, producând efecte inhibitorii la nivelul măduvei osoase, conduc la apariția eozinopeniei și limfopeniei. Totodată, hipofiza, prin intermediul hormonilor somatotropi și prolactinei, stimulează granulocitopoieza.

Hormonii tiroidei și androgeni la fel stimulează granulocitopoieza.

Splina poate stimula granulocitopoieza (prin secreția factorului stimulator splenic), fiind totodată și locul de distrugere a tuturor elementelor figurate ale sângelui.

Limfocitopoieza e un proces de formare și maturizare a limfocitelor. Acest proces se desfășoară în:

a) *măduva roșie a oaselor*, unde are loc diferențierea celulelor formatoare de colonii limfocitare (CFC-Li B+T) în limfocite pre-B și apoi în limfocite B;

b) *timus*, unde limfocitopoieza depinde doar de vitalitatea celulelor stem;

c) ganglionii limfatici și splină, unde limfocitopoieza este antigen determinată.

Celula medulară pluripotentă este orientată în două direcții: una reprezentată de celula formatoare de colonii mixte (CFC-GEMM) și alta de celula formatoare de colonii limfocitare (CFC-Li T+B).

Limfocitele din sângele periferic provin din maturarea acestora fie în timus, fie în alte (esuturi limfatică. Se admit în mod convențional următoarele etape ale maturizării limfocitelor: a) etapa progenitorilor limfocitari, b) precursorilor leucocitari, c) limfocitelor mature, vergine sau de repaus, c) limfocitelor mature activate de antigen și d) etapa diferențierii terminale cu exprimare funcțională a limfocitelor.

Procesul de diferențiere și maturare a limfocitelor B este efectuat în două direcții: o direcție implică transformarea limfocitelor-B în plasmocite cu viață scurtă, ce generează efectori-B. O altă direcție asigură formarea limfocitelor-B cu memorie, care se mențin timp îndelungat în organism.

Populația de celule B în măduva osoasă este considerată ca limfocite B premature. Din măduva osoasă aceste celule migrează în ganglionii limfatici și splină, unde sunt maturizate în limfocite B, care sintetizează IgM și IgD, mai apoi maturizându-se în limfocite B, ce produc IgG și IgA.

S-a demonstrat că limfocitele B au pe suprafața lor receptori (Ig), specifici pentru determinanțele antigenice, făcându-le să se deosebească de celelalte celule.

Limfocitele T (timocitele) au 3 stadii de maturizare: 1) timocite timpurii T_0 , timocite corticale T_1 și timocite medulare T_2 .

O parte din celulele formatoare de colonii migrează din măduva osoasă în timus, unde sub acțiunea hormonului timozină se transformă în limfocite T (imunocompetente) – celulele recirculatoare. Un număr de celule T, formate în substanța corticală a timusului, migrează din timus.

Limfocitele T (atât corticale, cât și medulare), la contactul cu antigenul, fiind programate pentru a-l recunoaște, se activează și se diferențiază, formând generații de celule cu diverse funcții:

- limfocite citotoxice (killer) – recunosc și distrug celulele infectate cu virus;
- limfocite T_4 ajutătoare, reglatoare (helper) – modulează răspunsul imun, ajutând activarea efectorilor B și T, produc mediatori ai inflamației (interleukine) și factori mitogeni (limfokine);
- limfocite T_c supresoare – induc supresia (inhibă răspunsul imun);
- limfocite T cu memorie, rămase în ganglionii limfatici și activate, proliferază formarea de limfocite citotoxice - T_4 .

În splină și timus există un număr nu prea mare din limfocite T mature, care nu recirculează, fiind responsabile de multiplicarea populației limfocitare T, denumite *limfocite T amplificatoare*.

De menționat că la omul sănătos în sângele periferic se constată 64% din limfocitele T și 36% de limfocite B. Limfocitele au proprietăți foarte specifice caracteristice numai lor. De exemplu, limfocitele se pot transforma: în monocite, celule epitelioide, limfoblaști, fibroblaști, pot deveni celule formatoare de colonii, pot părăsi torrentul circulator și pot reveni din nou în sânge.

Prin urmare, principalii mediatori ai imunității sunt limfocitele. Aceste celule, dotate cu specificitate funcțională, asigură protecția organismului de numeroși agenți patogeni.

Durata de viață a limfocitelor e foarte variată, de la câteva zile până la 10 ani. Numărul de limfocite în țesuturile organismului e de aproximativ 40 de ori mai mare decât în sângele periferic. Asupra numărului de limfocite o influență deosebită are iradierea. S-a demonstrat că după iradiere numărul de limfocite B poate fi restabilit în câteva luni, în timp ce limfocitele T – doar numai peste 35 ani.

Monocitopoieza e un proces de formare a monocitelor. Sunt celule mononucleare produse în măduva osoasă din celule "stem" specifice, după care trec pentru puțin timp în sânge (12 ore). După aceasta trec în țesuturi, devin funcțional active și se transformă în *macrofage tisulare* cu capacitatea de a fagocita. Monocitele, ca și neutrofilele, sunt repartizate în pool-ul parietal și cel circulant, schimbându-se unul cu altul. De ex., la administrarea epinefrinei are loc redistribuirea celulelor din pool-ul parietal în cel circulant. Macrofagele totdeauna se află în țesuturile și cavitățile organismului, asigurând "recunoașterea" agenților străini, secretă substanțe biologice active, influențează migrarea neutrofilelor, stimulează proliferarea celulelor mononucleare, iau parte în "prezentarea" antigenelor limfocitelor-T, elimină un șir de mediatori ca: prostaglandine, bradikinină etc.

De menționat că macrofagele în focarul inflamator vin la început ca monocite, iar mai apoi se transformă în celule mari cu capacitatea de a sintetiza astfel de enzime ca: hidrolaze lizozomale, elastaza, colagenaza, plasmına etc. Capacitatea bactericidă a monocitelor e cu mult mai mică decât a macrofagelor.

Trebuie menționat că monocitele și macrofagele sunt stadii funcționale ale aceluiași tip celular din sistemul reticulohistocitar. Monocitele participă la răspunsul imun, în fazele precoce, fiind într-un număr sporit și în unele boli infecțioase ca: malarie, tuberculoza, sifilisul ș.a.

Tulburarea leucocitopoiezei poate fi exprimată prin sporirea sau prin reprimarea leucocitopoiezei.

Leucocitopoieza sporită poate fi indusă atât prin intermediul intensificării procesului de proliferare reactivă temporară cu o producere mărită de leucocite normale, cât și prin hiperplazia tumorală, caracterizată prin creșterea numărului de leucocite patologic modificate.

Sporirea leucopoiezei cu caracter reactiv apare la acțiunea agenților infecțioși, complexului antigen-anticorp, a unor substanțe chimice. Leucocitopoieza poate fi sporită și de surplusul factorilor stimulatori ai leucopoiezei – *leucopoiectinelor* (neutrofilo-, limfocito-, monocitopoiectinelor), precum și de micșorarea elaborării inhibitorilor acestor factori. În asemenea circumstanțe se constată proliferarea celulelor leucopoiectinsensibile ale măduvei osoase cu accelerarea diferențierii lor ulterioare în leucocite mature.

În funcție de acțiunea factorului etiologic, depinde care anume celule ale seriei leucocitare vor fi supuse hiperplaziei.

S-a dovedit că endotoxinele bacteriene ale strepto- și stafilococilor provoacă intensificarea elaborării, mai cu seamă, a neutrofilopoiectinelor, ceea ce condiționează hiperplazia celulelor seriei granulocitare cu accelerarea diferențierii predecesorilor granulocitopoiezei, maturizării și ieșirii (*diabazei*) granulocitelor neutrofile din măduva osoasă în sângele periferic.

O modificare asemănătoare a leucopoiezei se constată în intoxicații de origine endogenă cu produsele descompunerii tisulare (de exemplu, în hemoliza acută, hipoxie, infarct miocardic, tumori maligne etc.).

Pentru maladiile cu caracter alergic e caracteristică intensificarea producerii granulocitelor eozinofile și accelerarea diabazei acestora din măduva osoasă în sânge. Aceste modificări pot fi explicate prin capacitatea limfocitelor (după stimularea antigenică) de a elimina în surplus factorii stimulenți ai eozinofilicitozei cu sporirea formării de granulocite eozinofile.

Se presupune că sub acțiunea unor virusuri și a microorganismelor se poate amplifica elaborarea stimulenților limfocitozei, concomitent cu micșorarea de inhibitori specifici ai proliferării limfocitelor. În afară de aceasta, are importanță histamina și alte substanțe biologice active, care sunt eliberate în reacțiile antigen-anticorp, stimulând ieșirea granulocitelor eozinofile din măduva oaselor în sânge.

Asemănător e și mecanismul de sporire a monocitopeniei sub acțiunea monocitopenicilor, formarea cărora e stimulată de virusi, microorganisme, protozoare etc.

Sporirea leucocitozei cu caracter reactiv sau de origine tumorală conduce la apariția *modificărilor calitative și cantitative* ale leucocitelor din sângele periferic.

31.3.1. Modificările calitative ale leucocitelor

În sângele periferic se pot constata următoarele modificări calitative:

- *prezența în sângele periferic a celulelor imature* din etapele de diferențiere și proliferare, care în normă nu le depistăm în frotiul sanguin, de exemplu, mieloblaști, promielociți, mielociți, limfoblaști, monocitoblaști și alte forme intermediare ale procesului de maturizare;

- *vacuolezarea citoplasmei și (mai rar) a nucleului leucocitelor neutrofile* – semn caracteristic al degenerării severe a celulei, ce apare în septicemie, boala actinică, abcese etc.;

- *granulația toxică a neutrofilelor*, determinată de coagularea proteinelor leucocitare și constatată în frotiul sanguin în caz de infecții și intoxicații;

- *apariția de neutrofile gigante* cu nuclee hipersegmentate prezintă la fel un semn caracteristic al procesului degenerativ depistat în frotiul sanguin în anemia pernicioasă, boala actinică etc.;

- *hipocromatoză* – pierderea capacității nucleelor de a se colora normal;

- *prezența neutrofilelor lipsite de filamente intersegmentare și cu nuclee picnotice*;

- *prezența neutrofilelor cu picnoză accentuată a nucleelor* – semn degenerativ, caracterizat prin condensarea structurii cromatinei nucleelor și prin micșorarea în dimensiune a substanței nucleare sau chiar a celulei;

- prezența neutrofilelor cu granulație bazofilă în citoplasmă;
- anizocitoza leucocitară caracteristică, mai cu seamă, pentru neutrofile și depistate în frotiul sanguin în toxicoza gravă, septicemie, tuberculoză, anemia pernicioasă etc.

Se mai pot depista în frotiul sanguin și diverse anomalii constituționale leucocitare:

- *anomalie Alder*, caracterizată prin prezența de granulații azurofile mari și numeroase în neutrofile, în eozinofile și bazofile;

- *anomalie nucleară "Pelgher"*, caracterizată prin prezența de neutrofile adulte, dar nesegmentate, nucleul având forma de bob, elips, haltere etc. O astfel de hiposegmentare rezultă ca urmare a unui defect genetic enzimatic, responsabil de desfășurarea normală a diferențierii nucleului leucocitar;

- prezența așa-numitului fenomen *LE (cells)*, care include a) corpii hematoxiliniți, b) așa-numitele "rozete" și c) celule-*LE*.

- *Celulele-LE* nu sunt altceva decât un fagocit, mai frecvent neutrofil, mai rar eozinofil sau monocit, iar uneori un macrofag de natură limfocitară, ce conține un corp hemotoxilinic omogen.

- *Corpii hematoxiliniți* reprezintă o formațiune nucleară rotundă, având dimensiunea unui leucocit cu consistență omogenă.

- *Așa-numita "rozetă"* reprezintă un cerc format din leucocite, atașat pe corpul hemotoxilinic. Toate acestea sunt semne caracteristice pentru unele afecțiuni de origine autoimună (lupusul erythematos, sclerodermia, dermatomiozitele, artritele reumatoide, hepatitele agresive, ciroza etc.).

31.3.2. Modificările cantitative ale leucocitelor

Modificările cantitative ale leucocitelor sunt exprimate prin *leucocitoză și leucopenii*.

31.3.2.1. Leucocitozele

Leucocitozele reprezintă creșterea numărului de leucocite într-o unitate volumetrică de sânge peste limita maximă normală (9.000 leucocite/mm³).

Leucocitoza apare ca o reacție temporară a sistemului hematopoietic la acțiunea diversilor factori etiologici: fizici, chimici, biologici. Deosebim leucocitoze fiziologice și patologice.

Leucocitozele fiziologice se constată în condiții fiziologice, de exemplu, la nou-născuți, gravide, după un efort fizic mare etc.

Leucocitozele patologice pot fi de origine *infecțioasă* (de exemplu, apărută în meningită, scarlatină, pneumonie etc.), *inflamatorie* – în diverse boli inflamatorii, *toxică exogenă* – în intoxicații cu benzol, anilină, *toxică endogenă* – în uremie, coma diabetică etc., *posthemoragică* – apărută după sângerările acute.

Patogenia. Leucocitoza se poate instala prin următoarele mecanisme:

a) *leucocitoza prin intensificarea leucopoiezei* cu ieșirea leucocitelor în patul vascular, ca rezultat al activării granulopoietinei tisulare, factorilor inductori, care ar accelera eliberarea în circulație a leucocitelor medulare sau ca urmare a diminuării sintezei unor factori inhibitori, care ar bloca mitozele la nivelul mielociților. În aceste situații are loc creșterea atât a numărului de celule proliferative, cât și a numărului de celule diferențiate, leucocitoză fiind numită *leucocitoză regeneratoare sau absolută*.

b) *leucocitoza prin activarea blastomatoasă* a leucopoiezei se instalează, în cazul în care are loc acțiunea factorilor cancerigeni cu declanșarea leucozei, leucocitoza fiind doar ca o urmare a creșterii atât a numărului de leucocite, care se multiplică normal, cât și a celor blaste cu ieșirea lor din măduva osoasă în sângele periferic.

c) *leucocitoza prin redistribuirea leucocitelor* în patul vascular are un caracter temporar și nu este însoțită de intensificarea leucopoiezei și de mărirea numărului de leucocite tinere. Se atestă creșterea numărului de leucocite local, de exemplu, în vasele microcirculatorii ale plămânilor, intestinului, ficatului, în caz de șoc traumatic și anafilactic.

d) *leucocitoza prin hemoconcentrație* reprezintă o consecință a deshidratării organismului, de exemplu, în diaree, vomă incoercibilă, poliuric etc.

În funcție de faptul pe seama căror leucocite are loc creșterea preponderentă a numărului acestora, se disting: leucocitoze neutrofile, eozinofile, bazofile, limfocitoze și monocitoza (fig. 31.19).

Leucocitozele neutrofile (neutrofilia) – creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic în cifre absolute peste limita valorilor normale (6000 – 6500 leucocite/mm³), atestând în hemogramă peste 65% din numărul total al leucocitelor.

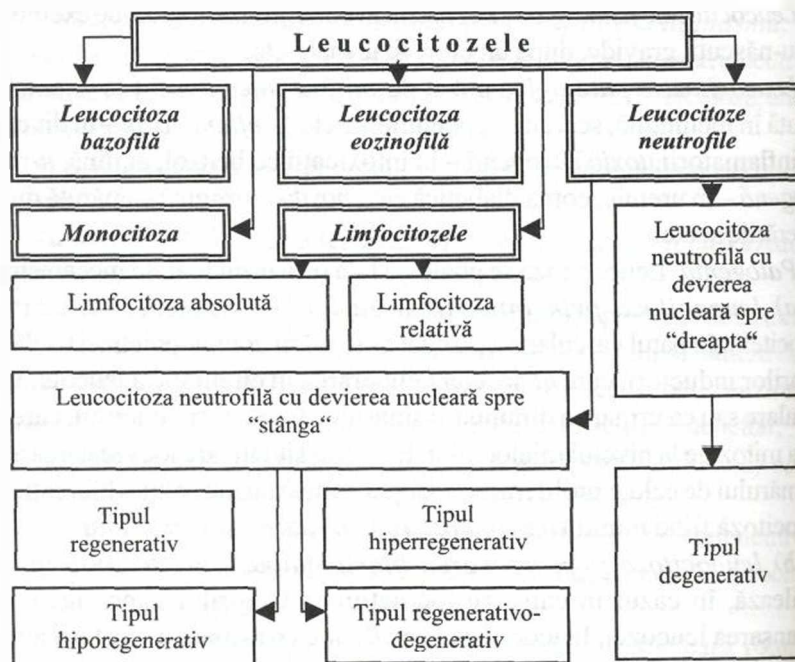


Fig. 31.19. Clasificarea leucocitozelor.

Neutrofilia se constată în: intoxicații de origine endogenă, procese inflamatorii acute, hipoxie, infarct miocardic, pneumonie, scarlatină, difterie etc.

Mecanismul de producere a neutrofiliei se explică prin acțiunea diversilor factori etiologici, care provoacă intensificarea sintezei leucopoietinelor, iar ca urmare rezultă hiperplazia reactivă a celulelor seriei granulocitare cu accelerarea proceselor de diferențiere și maturizare a celulelor granulocitare și ieșirea, mai cu seamă, a granulocitelor neutrofile din depozitele osomedulare în sângele periferic. Proliferarea intensă conduce la mărirea numărului de metamielociți și neutrofile nesegmentate în sângele periferic. În legătură cu aceasta, o deosebită importanță au așa-numitele devieri nucleare "spre stânga" și "spre dreapta", caracteristice leucocitozei neutrofile.

Creșterea numărului de neutrofile intermediare imature (a mielociților, metamielociților și neutrofilelor nesegmentate) în sângele periferic e

considerată ca o deviere nucleară “spre stânga” și invers, mărirea numărului de neutrofile segmentate și celor polisegmentate poartă denumirea de deviere nucleară “spre dreapta”.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” moderată tip hiporegenerativ se caracterizează printr-o neutrofilie moderată ($9000-10000$ leucocite/ mm^3), concomitent cu creșterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 5–6%). Se atestă, de exemplu, în inflamație.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” pronunțată tip regenerativ se caracterizează printr-o neutrofilie pronunțată ($13\ 000 - 15\ 000$ leucocite/ mm^3), prin creșterea în formula leucocitară a neutrofilelor nesegmentate (peste 6 – 8%) și a metamielociților (peste 2–4%). Se constată în procese purulente.

Leucocitoza neutrofilă cu deviere nucleară “spre stânga” foarte pronunțată tip hiperregenerativ se caracterizează prin creșterea exagerată a numărului total de leucocite ($30000-40000$ leucocite/ mm^3). În formula leucocitară se constată neutrofile nesegmentate (peste 6–8%), metamielociți (peste 2–4%) și 2% de mielociți; mai mult ca atât, în frotiul sanguin se observă granulația toxică a citoplasmei neutrofilelor. O astfel de leucocitoză poartă denumirea de *reacție leucemoidă a rândului mieloid*.

Reacțiile leucemoide sunt caracterizate atât prin creșterea considerabilă a numărului total de leucocite, cât și prin creșterea numărului de neutrofile intermediare imature (promielociților, mielociților), asemănătoare cu cele apărute în leucoze, dar care dispar din sânge la înlăturarea factorului etiologic.

Etiologia. Reacția leucemoidă a rândului mieloid apare la acțiunea virusurilor, microorganismelor, substanțelor biologic active, eliberate în reacțiile imune sau alergice. Mai frecvent se poate instala în bolile infecțioase și parazitare, septicemie, reumatism, intoxicații severe, reprezentând doar un simptom hematologic al acestor afecțiuni.

Mecanismul de producere poate fi explicat prin apariția unui focar de hiperplazie reactivă în țesutul leucopoietic cu stimularea leucocitopoezei fie prin intermediul stimulării sintezei leucopoietinei, fie prin intermediul micșorării nivelului de factori inhibitori ai proliferării.

Se disting mai multe tipuri de reacții leucemoide. Reacția leucemoidă a rândului granulocitar se întâlnește mai frecvent în septicemie, tuberculoză, scarlatină, difterie, pneumonie, procese purulente, colagenoze etc.

După tipul de celule, ce invadează sângele periferic, se disting reacții leucemoide promielocitare, mielocitare și limfocitare. Uneori în sângele periferic se observă și mieloblaști.

Reacția leucemoidă tip eozinofil se constată în bolile alergice, în ascaridoză, psoriază, bolile imune și autoimune – situații în care în sângele periferic se constată cantități mari de histamină, substanțe biologice active, ceea ce conduce la amplificarea elaborării stimulenților eozinofiloipoiezi.

Reacția leucemoidă tip monocitar se observă în bolile cronice: tuberculoză, sifilis, pielonefrită etc.

Reacția leucemoidă tip limfocitar se atestă în mononucleoza infecțioasă, hepatita cronică agresivă, colagenoze.

De menționat faptul că reacțiile leucemoide nu sunt supuse unui tratament special, întrucât modificările apărute în sistemul hematopoietic dispar îndată după tratamentul bolii respective.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre stânga” tip regenerativ-degenerativ se caracterizează prin creșterea moderată a numărului de neutrofile nesegmentate, metamielocitelor și prezența mielocitelor. Numărul total de leucocite este mărit, iar numărul de neutrofile mature – diminuat. În frotiul sanguin se atestă neutrofile cu picnoză a nucleelor, vacuolizarea citoplasmei, granulația toxică. O astfel de leucocitoză se constată în intoxicații severe.

Leucocitoza neutrofilă cu devierea nucleară “spre dreapta” tip degenerativ se caracterizează prin lipsa sau reducerea considerabilă a neutrofilelor tinere (metamielocitelor și neutrofilelor nesegmentate), asociată cu prezența în frotiul sanguin a neutrofilelor gigante. În neutrofile se constată vacuolizarea citoplasmei și hipersegmentarea nucleelor (5–6 și mai multe segmente), ceea ce denotă suprimarea activității măduvei osoase, fiind totodată și un semn hematologic caracteristic pentru anemia pernicioasă, boala actinică și pentru alte afecțiuni cu caracter degenerativ.

Prin urmare, leucocitozele neutrofile reflectă originea microbială a alterației, iar în intoxicații grave denotă gradul distructiv al procesului patologic respectiv.

Leucocitoza eozinofilă (eozinofilia) reprezintă o creștere a numărului de eozinofile peste 700 eozinofile/mm³.

Eozinofilia este o reacție specifică a organismului la pătrunderea proteinelor heterogene, limitând leziunile de complexe imune. De exemplu, histaminaza eliberată din eozinofil inhibă histamina, fosfolipaza D inhibă factorul trombocitactivator, arilsulfataza B inhibă substanța de acțiune lentă a anafilaxiei.

Factorii cei mai activi chimiotaxici pentru eozinofil sunt complexe antigen-anticorp. Acțiunea chimiotactică o au și enzimele proteolitice, fibrina și histamina. Eozinofilele acționează la fel ca și neutrofilele la stimularea chimiotactică produsă de C5, C6, C7, precum și de IgG₁.

Prin urmare, eozinofilia denotă o hiperreactivitate alergică, fiind atestată, de regulă, în boli alergice, infestări parazitare, dermatoze, astm bronșic, urticarie, colagenoze, insuficiența suprarenalelor, infarct miocardic (perioada de însănătoșire), alergia alimentară, leucoza mieloidă cronică, la administrarea de antibiotice, sulfanilamide etc.

Leucocitoza bazofilă (bazofilia) reprezintă creșterea numărului de bazofile din sânge peste 150 bazofile/mm³. Bazofilia însoțește, de obicei nivelurile crescute de IgE; se întâlnește în leucoza mieloidă cronică, policitemie, anemia pernicioasă, hipotireoză, diabet zaharat, hepatita acută (perioada icterică) etc.

Scăderea numărului de bazofile în sângele periferic se observă în stările de stres, hipertiroide, la administrarea de corticosteroizi.

Limfocitoza reprezintă creșterea numărului de limfocite peste limitele valorilor maxime – 3 200 limfocite/mm³, fiind denumită și limfocitoză absolută.

Limfocitoza absolută primară cu valori maxime ale numărului de limfocite este întâlnită constant în leziunile neoplazice ale seriei limfoide – leucoza limfoidă cronică, limfoamele nonHodgkiniene și Hodgkiniene, în care alături de modificările numerice ale limfocitelor se constată și atipismul celular al acestora.

Limfocitoza absolută secundară (reactivă) se poate constata în infecțiile virale (de ex., în mononucleoza infecțioasă, tusea convulsivă), în care limfocitoza este asociată cu monocitoza. O limfocitoză reactivă moderată se observă și în alte boli infecțioase acute (de ex., în parotidita epidemică, varicelă, rubeolă,

rujeolă etc.), în bolile infecțioase cronice (tuberculoză, toxoplasmoză, bruceleză sifilis, etc.), în unele tulburări de metabolism (rahitism, hipertiroidie).

Limfocitoza relativă sau falsă o numim în cazul în care numărul total de leucocite este micșorat sub valorile normale, în timp ce valoarea procentuală a limfocitelor în formula leucocitară crește pe seama micșorării valorii procentuale, a altor leucocite, de exemplu, a neutrofilelor. Numărul absolut de limfocite nu depășește 3000 limfocite/mm³.

Limfocitoza relativă se constată în afecțiunile însoțite de neutropenie, agranulocitoză, în bolile virotice, febra tifoidă ș.a., reflectând o suprimare a granulocitopoiezei.

Monocitoza reprezintă creșterea numărului absolut de monocite peste 800/mm³.

Monocitoza este întâlnită frecvent în diverse neoplazii specifice (leucemiile monocitare și mielomonocitare), în bolile mieloproliferative cronice (trombocitemia esențială, policitemia vera, metaplazia mieloidă etc.).

Monocitoza, de regulă, reflectă diferitele mecanisme, prin care poate fi stimulată producția medulară de monocite. De ex., endotoxinele, antigenele tumorale și complexe imune pot stimula limfocitele T și/sau macrofagele cu producerea de factori stimulatori de colonii (FSC), care favorizează diferențierea monocitelor din precursorii medulari. Un astfel de mecanism explică monocitoza, care se asociază cu bolile infecțioase.

Dintre bolile infecțioase, în care se constată monocitoză, sunt infecțiile granulomatoase (tuberculoza și histoplasmoza), listerioza, febra tifoidă și paratifoidă, luesul, infecțiile cu fungi și protozoare etc., în care monocitele sunt implicate în procesul de fagocitoză.

O monocitoză moderată se constată la pacienții cu lupus eritematos diseminat, precum și în unele boli ale tractului gastrointestinal și ficatului (colita ulcerosă, enterita regională, colita granulomatoasă, ciroză etc.).

Monocitoza poate fi întâlnită și în convalescența infecțiilor acute, în neutropeniile cronice, fiind interpretată ca un semn de vindecare, de exemplu, în agranulocitoză. Se constată monocitoza și în anemiile hemolitice autoimune, în care eritrocitele învelite cu anticorpi sunt distruse de macrofagele splenice, în sânge fiind observate monocite cu eritrofagocitoză.

31.3.2.2. Leucopeniile

Leucocitopenia reprezintă micșorarea numărului de leucocite mai jos de valorile minime normale 3000 – 4 000 leucocite/mm³ sânge.

Leucocitopenia poate fi reprimată din cauza sintezei insuficiente a leucopoietinei sau din cauza carenței de factori plastici, necesari leucocitopeniei (carența proteică, insuficiența cianocobalaminei și acidului folic etc.). Reprimarea leucocitopeniei se observă la acțiunea radiației ionizante, în metastaze tumorale, în alergii medicamentoase etc.

Reprimarea leucopeniei, ca și intensificarea ei, în anumite condiții poate cuprinde toate seriile de leucocite, sau, selectiv, una din aceste serii. De exemplu, sub acțiunea radiației ionizante are loc distrugerea tuturor leucocitelor din țesutul hematopoietic, în timp ce la administrarea îndelungată a unor preparate medicamentoase, mai cu seamă, din grupul acidului salicilic (brufen, ibuprofen, amidopirină etc.), agranulocitoza apare ca rezultat al lezării selective a seriei granulocitare.

Cea mai frecventă e *neutropenia* – micșorarea numărului absolut de neutrofile în sângele periferic mai jos de 2000 neutrofile/mm³ sânge. În cazul în care această diminuare atinge cifrele 200–300/mm³, concomitent cu lipsa eozinofilelor și bazofilelor, e vorba de o instalare a *agranulocitozei*.

Neutropeniile pot surveni ca rezultat al:

- a) reprimării granulocitopeniei,
- b) lizei neutrofilelor în patul vascular și
- c) redistribuției neutrofilelor în diferite sectoare ale organismului cu stocarea lor în depozite.

Neutropenia cauzată de reprimarea granulocitopeniei.

Declanșarea acestei neutropenii este legată de tulburarea proliferării, diferențierii și maturizării celulelor “stem”. Poate apărea în cancer cu metastaze în măduva osoasă sau la acțiunea mielotoxică a unor agenți fizici, chimici (de exemplu, doze mari de radiații ionizante, benzenul și citostaticele produc hipo- sau aplazie medulară). Neutropeniile condiționate de reprimarea granulocitopeniei se constată și în intoxicații cu arsenic, mercur, aur etc.

În unele circumstanțe, neutropenia este cauzată de carența unor factori necesari proceselor de proliferare și diferențiere (de exemplu, carența de

proteine, acizi aminați, vitamina B₁₂, acidul folic etc.). În cazurile grave (de ex., în anemia aplastică), neutropenia se poate asocia cu trombocitopenie și eritrocitopenie severă.

Neutropenia condiționată de liza neutrofilelor poate fi constatată în diferite afecțiuni însoțite de hipersplenism (de ex., în ciroza ficatului, anemii hemolitice intracelulare), la acțiunea unor factori toxici infecțioși, la acțiunea complexelor imunc, anticorpilor antileucocitari etc.

Neutropenia de redistribuire se poate atesta în șocul traumatic, fiind temporară și ușor se poate schimba cu leucocitoza.

Eozinopenia – micșorarea numărului absolut de eozinofile în sângele periferic mai jos de valorile minime 80–100/mm³. Eozinopenia poate fi constatată în stările de hiperactivitate adrenocorticosteroidă din timpul intervențiilor operatorii, traumatismelor, eforturilor fizice mari, precum și după administrarea îndelungată a glucocorticoizilor, care au capacitatea de a inhiba maturizarea eozinofilelor în măduva osoasă. Micșorarea numărului de eozinofile în sângele periferic se întâlnește și în perioada precoce a bolilor infecțioase, în procesele inflamatoare, în pneumonia acută, infarct miocardic etc. În asemenea circumstanțe, restabilirea numărului de eozinofile denotă apariția perioadei reconvalescente a bolii și începutul însănătoșirii.

Agranulocitoza reprezintă un sindrom hematologic caracterizat prin micșorarea considerabilă sau lipsa leucocitelor granulate în sângele periferic.

Poate fi primară, de exemplu, în anemia aplasică sau poate apărea secundar la acțiunea mielotoxică a unor preparate medicamentoase – citostaticele și antibioticele, care oprimă activitatea proliferativă în seria granulocitară cu apariția unei granulocitopenii grave, uneori asociate cu trombocitopenie și anemie. În apariția agranulocitozei pot interveni și unele mecanisme imune cu formarea de anticorpi antileucocitari (aglutinine, lizine). Unele medicamente formează complexe antigen-anticorp pe membrana leucocitelor cu distrugerea acestora.

Monocitopenia – reprezintă micșorarea numărului de monocite mai jos de valorile minime 270 monocite/mm³ sânge. Monocite <150/mm³ sânge se întâlnesc în aplazia medulară, în unele leucemii, precum și la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Monocitopenia contribuie la sporirea sensibilității organismului față de infecțiile cu fungi, mycobacterii și unele microorganisme

(față de care monocitele au rol de protecție), reprezentând o diminuare a răspunsului monocitar.

31.3.2.3. Hemoblastozele

Hemoblastozele reprezintă un grup de tumori apărute din celulele hematopoietice.

La baza apariției hemoblastozelor stă tulburarea maturizării leucocitelor provocată de blocarea diferențierii acestora.

Tulburarea maturizării cu sporirea leucocitopoiezei de origine tumorală are loc sub acțiunea factorilor cancerigeni, care pot provoca dereglări severe în procesul de multiplicare și diferențiere a celulelor hematopoietice, conducând la o înmulțire nelimitată a celulelor atipice cu capacitatea redusă de maturizare. Ieșirea leucocitelor imature din măduva osoasă în sângele periferic se explică prin modificarea permeabilității barierei osomedulare.

Hemoblastozele, în care măduva osoasă pretutindeni e invadată cu celule tumorale provenite din țesutul hematopoietic și care determină lezarea difuză a măduvei osoase, sunt denumite *leucoze*.

31.3.2.4. Leucozele

Leucozele reprezintă afecțiuni de origine tumorală generalizată a sistemului hematopoietic, având în calitate de manifestări proliferarea abundentă a țesutului hematopoietic (*hiperplazie*), pierderea capacității de diferențiere, maturizare a celulelor hematopoietice (*analazie*) și invadarea organelor nehematopoietice cu celule tumorale (*metaplazie*).

În sursele literare s-a înrădăcinat termenul învechit – *leucemie*, considerat ca sinonim al leucozei, având la bază doar invadarea sângelui cu leucocite blastomatoase. Utilizarea acestui termen, după părerea lui A. Vorobiov, este incorectă, întrucât la leucoze aparțin și tumorile constituite nu numai din leucocite, dar și din eritrocariocite, megacariocite, mai mult decât atât, invadarea sângelui periferic cu leucocite nu este un criteriu obligator în leucoze.

Etiologia leucozelor, ca și a altor tumori, este multilateral studiată, dar nu e stabilită definitiv.

Actualmente există mai multe teorii referitoare la apariția leucozelor.

Rolul radiației ionizante. În condiții experimentale, pe animale de laborator se poate provoca leucoza prin intermediul radiației ionizante. Sunt date, care demonstrează creșterea numărului de bolnavi cu leucoză după tratamentul efectuat cu raze Roentgen și cu izotopi radioactivi, considerați ca agenți leucemogeni.

S-a dovedit la fel că radiația ionizantă posedă o acțiune lezantă specifică asupra cromozomilor din celulele tumorale.

Rolul factorilor chimici. În experiment s-a demonstrat posibilitatea de a provoca leucoza la animale prin administrarea unor substanțe cancerigene, cum sunt: metilcolantrenul și dimetilbenzantracenu. Se poate stimula leucogeneză cu metaboliții triptofanului și tirozinei. S-a demonstrat că leucoza poate apărea mai frecvent la lucrătorii care au contact direct cu benzolul și alți solvenți organici etc.

Rolul virusurilor. Există date experimentale convingătoare, ce dovedesc originea virotică în apariția leucozelor. În urma cercetărilor științifice experimentale, au fost descoperiți virusii oncogeni – gene, care, instalându-se în genom, pot influența proliferarea continuă a celulei.

Originea virotică a leucozelor la oameni actualmente se pune în discuție, deși este constatată originea virotică a limfomului Burkitt (virusul Epstein Barr, ce conține ADN). La oamenii bolnavi de unele forme de leucoza s-a evidențiat în celulele leucemice enzima transcriptază inversă (ADN -polimeraza ARN dependentă) – indicele indirect, ce argumentează postulatul că leucoza poate fi provocată de virusul oncogen, care conține ARN.

Totodată, a fost dovedit faptul că proliferarea sporită a celulelor limfoide în limfomul Burkitt este determinată de mutabilitatea majorată a celulelor cu apariția de mutații specifice, aceasta demonstrând originea mutațională, dar nu infecțioasă a acestei tumori.

Rolul eredității. În apariția leucozei pot avea importanță și particularitățile ereditare ale hematopoezei. De exemplu, sunt constatate cazuri de apariție a leucozei în familiile unde s-au mai înregistrat îmbolnăviri cu asemenea forme de leucoze.

S-a constatat o frecvență de îmbolnăviri de leucoză cu mult mai mare la bolnavii cu anomalii cromozomiale (boala Down, sindromul Klinefelter, Turner), la bolnavii cu defecte ereditare ale sistemului imun etc.

A. Vorobiov, analizând rolul factorilor etiologici în apariția leucozelor, trage concluzia că orice formă concretă de leucoză poate fi condiționată fie de factorii exogeni, fie de predispoziția endogenă, sau de combinarea acestor factori. Mai mult decât atât, acești factori de sine stătător nu provoacă leucoza, ci determină mutabilitatea sporită a celulelor, conducând la producerea de mutații specifice și formarea de noi clone mutante.

Patogenia leucozelor include elucidarea următoarelor fenomene și procese patologice:

- A. Atipismul tumoral;
- B. Originea clonală în producerea leucozelor;
- C. Progresia tumorală a leucozelor.

A. Atipismul tumoral. Prima particularitate în patogenia leucozelor e transformarea programei genetice normale a celulei în programa atipismului tumoral, determinat de schimbările aparute în genom sub acțiunea factorilor cancerigeni. În leucoze, celulele normale din țesutul hematopoietic sunt înlocuite cu celule leucozice. Aceste celule sunt doar numai asemănătoare celor normale, având structură cromozomială modificată, ceea ce le conferă capacități maligne.

Particularitățile esențiale ale atipismului tumoral includ: *atipismul de creștere, structural, biochimic, funcțional etc.*

Atipismul de creștere se caracterizează prin faptul că în măduva osoasă se produce o "întinerire" patologică a celulelor hematopoietice, cauzată de o creștere difuză a numărului de celule blaste leucozice atipice, alături de cele normale. Celulele atipice blaste în leucoze sunt doar numai asemănătoare celor normale. Ele se deosebesc printr-o activitate proliferativă foarte mare, concomitent cu reprimarea sau chiar blocarea procesului de maturizare.

Măduva osoasă examinată prin puncție demonstrează că peste 20% din celulele medulare sunt celule leucemice „blastice”. În ele se constată o disociere dintre maturizarea nucleului și organitelor citoplasmatică. Se atestă prezența de corpusculi Auer, o bazofilie pronunțată a citoplasmei, o intensă granulație azurofilă, în timp ce diferențierea granulelor secundare este tulburată.

Sângele periferic se caracterizează printr-un complex de modificări:

1. *Invadarea* cu celule blaste ale sângelui periferic, apărută ca rezultat al sporirii proliferării celulelor atipice leucozice. Este sporită diabaza (eliminarea celulelor din măduva osoasă), ca rezultat al permeabilității mărită a barierei histohematice.

Apariția celulelor leucemice (blaste) în sângele periferic denotă cu certitudine instalarea leucozei, iar în cazul în care are loc invadarea sângelui cu celule blaste se reflectă instalarea formei acute a leucozei.

În funcție de numărul total de leucocite, precum și de numărul de celule blaste în sângele periferic, deosebim următoarele forme de leucoze:

– *leucoza leucemică*, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite peste $100.000/\text{mm}^3$, asociat cu un *număr foarte mare de celule blaste* în sângele periferic;

– *leucoza subleucemică*, caracterizată prin mărirea numărului de leucocite până la $80.000/\text{mm}^3$, asociat cu un *număr mare de celule blaste* în sângele periferic;

– *leucoza leucocitopenică*, caracterizată prin reducerea numărului de leucocite mai jos de $5000/\text{mm}^3$, asociat cu *prezența de celule blaste* în sângele periferic;

– *leucoza aleucemică*, caracterizată prin numărul normal de leucocite – $5\ 000 - 6\ 000/\text{mm}^3$, în care nu se depistează celule blaste în sângele periferic, în schimb, se mărește numărul de leucocite atipice și de celule blaste în măduva osoasă.

2. *Apariția așa-numitului "Hiatus leucemicus"* – simptom hematologic în leucoza mieloblastă acută, caracterizat prin invadarea sângelui periferic cu celule blaste alături de celule mature, iar cele intermediare lipsesc (de exemplu, sunt prezenți mieloblaștii și neutrofilele segmentate, iar promielociții și mielociții lipsesc), fapt ce denotă tulburarea diferențierii celulelor leucozice cu blocarea maturației acestora.

3. *Apariția așa-numitei asociații eozino-bazofile* – simptom hematologic în leucoza mieloidă cronică, caracterizat prin creșterea concomitentă a numărului de leucocite eozinofile și bazofile în sângele periferic, fapt ce denotă maturizarea și diferențierea celulelor atipice blaste ale seriei mieloidă angajate în direcția eozinofilelor și bazofilelor.

4. *Apariția așa-numitelor amprente Botkin-Gumprecht* – pete specifice (rămășiță nucleară de cromatină), apărute în frotiile sanguine la bolnavii cu leucoza limfoidă cronică drept rezultat al labilității sporite a membranei nucleelor celulelor limfoblaste la acțiunea factorilor mecanici.

5. *Apariția granulației azurofile și corpusculilor Auer* – granulații azurofile mari și numeroase în citoplasma neutrofilelor și formațiuni, având formă de bastonașe asemănătoare cu cristalele. Reprezintă un simptom hematologic caracteristic al leucozei acute mieloblaste.

Atipismul structural prevede, pe de o parte, schimbările ce au loc la nivelul celulei – forma celulei, mărimea ei și a nucleului, coraportul dintre mărimea nucleului și cea a citoplasmei (*atipism celular*), pe de altă parte, schimbările coraportului cantitativ, deci a numărului de celule leucozice și alte celule hematopoietice existente în leucoza respectivă (*atipism tisular*).

De exemplu, în leucoza acută mieloblastă se pot determina 3 populații patologice de neutrofile circulante:

- neutrofile, care conțin numai granulație azurofilă, dar nu se formează granulația specifică secundară;

- neutrofile, care conțin numai granulație specifică secundară, dar nu se formează cea azurofilă;

- neutrofile cu granulație specifică secundară și cea azurofilă, dar această granulație nu conține peroxidază.

Toate acestea confirmă faptul că în leucoza acută mieloblastă are loc tulburarea diferențierii normale a neutrofilelor.

Atipismul structural poate fi determinat de schimbările apărute la nivelul genomului cu dereglări ale sintezei acizilor nucleici, proteinelor, lipidelor și altor constituenți necesari în procesele plastice. De exemplu, în mieloblasti (până la terminarea fazei S a ciclului mitotic) este întreruptă sinteza de ADN – semn caracteristic pentru leucoza mieloblastă acută și cea cronică.

Atipismul biochimic în leucoza mieloblastă acută se caracterizează prin dereglarea sintezei unor enzime, de exemplu, a fosfatazei acide, mieloperoxidazei cu perturbarea proceselor metabolice la care aceste enzime iau parte.

În limfoleucoză, limfocitele-B atipice pot sintetiza imunoglobuline animale (lipsite de legături bisulfidice), structura și componența cărora se deosebesc de cele normale (*paraproteinemia*).

În leucoze se constată *disproteinemia* – modificarea coraportului dintre albumine și globuline cu supraproducerea (de către celulele leucozice) a imunoglobulinilor. Toate aceste modificări pot fi explicate prin schimbarea informației genetice în limfocitele atipice cu mutația și expresia unei gene mutante responsabile de sinteza moleculelor proteice calitativ modificate, conducând la diverse tulburări de metabolism.

Atipismul funcțional în leucoze reprezintă o disfuncție a celulelor leucozice, care își pierd activitatea funcțională, manifestată prin diminuarea activității fagocitare, dereglarea mecanismelor de realizare a imunității umorale și celulare cu instalarea la asemenea bolnavi a stărilor imunodeficitare, însoțite de o micșorare pronunțată a rezistenței anticancerigene și antiinfecțioase.

Disfuncția celulelor leucozice este rezultatul perturbării procesului de maturare a leucocitelor, reflectând totodată și atipismul diferențierii blastomatoase, caracterizat atât prin diminuarea activității și schimbarea structurii enzimelor leucocitare (*enzimopatii*), cât și prin modificări în structura membranei celulare (*membranopatii*). Mai mult decât atât, totalitatea de schimbări determinate de atipismul tumoral condiționează și apariția diverselor manifestări nespecifice apărute în leucoză.

De exemplu, *inflamația* la bolnavii de leucoze evoluează cu predominarea reacțiilor alterative, exudative, uneori ulcerative sau chiar necrotice. O asemenea evaluare a inflamației în leucoze poate fi explicată prin reprimarea pronunțată a mecanismelor imune, suprimarea sintezei anticorpilor, mărirea permeabilității vaselor etc. apărute ca rezultat al formării de focare extramedulare ale hematopoiezei.

Febra apărută în leucoze poate fi explicată prin eliberarea pirogenului secundar – interleukinei-1, ca rezultat al lizei intense a leucocitelor atipice, sau/și ca rezultat al existenței mai îndelungate a infecțiilor respiratorii și urinare, ulcerărilor bucale etc.

Sindromul hemoragic în leucoze este determinat de trombocitopenie, iar uneori poate să apară în urma metastazării intramurale, făcând ca vasele să devină poroase fapt ce generează declanșarea sângerării.

Anemia și trombocitopenia are un mecanism asemănător, fiind determinate de suprimarea hematopoiezei normale, aceasta din urmă fiind explicată prin următoarele mecanisme:

- utilizarea intensă de către celulele blaste leucozice a substanțelor necesare eritrocitopoiezei (de ex., a acidului folic, vitaminei B₁₂, etc.);
- micșorarea activității proliferative a celulelor eritroide (celulele leucozice blaste inhibă eritrocitopoieza);
- instalarea hemolizei (celulele leucozice stimulează formarea de anticorpi antieritrocitari și de limfocite T- killer).

În leucoze se poate constata și *hipocoagulabilitatea* sângelui, determinată de trombocitopenie, anemie și de dereglări ale capacităților plachetare hemostatice, induse de celulele leucozice blaste.

B. Originea clonală în producerea leucozelor reprezintă a doua particularitate importantă în mecanismul de producere a leucozelor, care

presupune că celulele leucozice reprezintă anumite *clone* – deci colonii de celule provenite dintr-o celulă mutantă cu caractere specifice ale acesteia. Mai mult decât atât, ele au proveniență din celula “stem”, ușor pătrund în sângele periferic și pot forma colonii pretutindeni în țesutul hematopoietic.

Formarea coloniilor determină *metastazarea* chiar de la începutul instalării procesului tumoral, fapt ce nu se observă, de exemplu, în caz de cancer sau sarcom, metastazarea având loc doar în fazele tardive ale acestora.

Există date convingătoare că la baza leucozelor nu stă perturbarea activității sistemului hematopoietic, nici dereglarea maturizării celulelor normale, ci apariția la început a unei celule mutante, iar mai apoi a mulțimii de celule tumorale, deci, a unei *clone leucozice*.

C. Progresia tumorală este a treia particularitate necesară în patogenia leucozelor. La baza progresiei tumorale stă variabilitatea sporită cromozomială a celulelor leucozice, ceea ce conduce la apariția de noi clone mutante în clona tumorală primară, determinând astfel variabilitatea capacităților tumorii respective.

S-a demonstrat faptul că, din momentul leziunii primare a celulei până la transformarea urmașilor ei în celule tumorale, trebuie să aibă loc un șir repetat de schimbări în aparatul genetic al celulei.

Prin urmare, progresia tumorală în esența sa reprezintă un mecanism de creștere, de amplificare a intensității de malignizare a procesului tumoral.

Hemoblastozele, de regulă, în dezvoltarea lor parcurg 2 faze:
a) *monoclonală*, numită forma benignă (forma ușoară) a leucozei și
b) *policlonală* – forma malignă (forma severă).

Deosebim următoarele legități ale progresiei tumorale:

- 1) transformarea leucozei monoclonale în cea policlonală;
- 2) transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;
- 3) metastazarea hematoblastozelor extramedulare în măduva osoasă;
- 4) metastazarea celulelor leucozice în organele la distanță de cele hematopoietice și în țesuturile extramedulare;
- 5) reprimarea hematopoiezei normale prin apariția anemiei, trombocitopeniei și leucocitopeniei;
- 6) înlocuirea celulelor diferențiate cu celule blaste denotă transformarea leucozei aleucemice în cea leucemică;

7) pierderea specificității citochimice a celulelor blaste, făcându-le să devină neidentificate prin reacții citochimice;

8) modificarea formei nucleelor celulelor blaste – de la cea rotundă la o formă neregulată cu o suprafață mult mai mare;

9) metastazarea extramedulară a hemoblastozelor denotă apariția unei noi clone de celule leucozice;

10) creșterea rezistenței leucozei la tratamentul citostatic denotă trecerea (transformarea) formei monoclonale în cea policlonală; apare o etapă calitativ nouă (mai severă, mai malignă) în dezvoltarea acestei tumori.

Așadar, progresia tumorală reprezintă schimbările calitative apărute în structura celulelor leucozice ca rezultat al variabilității sporite a aparatului genetic, ce conduce la instalarea formei tumorale policlonale cu apariția și selecția de noi clone mutante.

Prin urmare, datele citogenetice, care au confirmat schimbările cromozomiale în celulele leucozice și cele experimentele, ce au demonstrat transmiterea AND-lui din celula leucozică în celula normală cu transformarea acesteia în celulă leucozică, precum și în conformitate cu legitățile progresiei tumorale, ne impun concluzia că în patogenia leucozelor rolul primordial îi revine originii genetice mutaționale.

Este vorba de mutațiile specifice (caracteristice pentru fiecare formă de leucoză aparte), responsabile, pe de o parte, de proliferarea celulelor, iar, pe de altă parte, de etapele de diferențiere a țesutului hematopoietic.

Astfel de mutații specifice pot să apară numai în cazul în care are loc mutabilitatea crescută a celulelor normale sub acțiunea nespecifică fie a radiației ionizante, fie a factorilor chimici, a virusurilor sau chiar a defectelor genetice ale celulelor hematopoietice.

La rândul său, instabilitatea tumorală a genotipului, caracterizată prin apariția de celule mutante tumorale, conduce la mutații repetate cu selectarea de noi clone, ce posedă noi calități. Apare mai întâi proliferarea monoclonală, fapt ce reprezintă dezvoltarea leucozei benigne. Mai apoi, în celulele leucozice apar din nou mutații specifice, repetate cu selectarea de noi clone mutante autonome – *subclone* cu declanșarea proliferării policlonale, instalarea progresiei tumorale și leucozei maligne.

Clasificarea leucozelor

Unii savanți clasifică hemoblastozele în: a) *leucoze* și b) *hematosarcome*.

La baza acestei clasificări stă proveniența leucozei din celulele hematopoietice ale măduvei osoase, iar hematosarcomele sunt provenite din celulele hematopoietice extramedulare. În afară de aceasta, hematosarcomele se caracterizează printr-o creștere tumorală locală, celulele nefiind răspândite prin sistemul hematopoietic până la apariția metastazelor. Întrucât originea neoplazică e unică pentru ambele grupe, alți autori consideră că ambele forme pot figura sub denumirea de leucoză.

La baza clasificării contemporane a leucozelor stau mai multe criterii de tipizare. Actualmente, o clasificare unică a leucozelor încă nu există. Totuși, se pot enumera următoarele criterii:

a) *morfologia tipului de celule*, ce constituie masa celulară tumorală,
b) *gradul de tulburare a procesului de diferențiere* a celulelor leucozice atât structural (structura nucleelor, coraportul nucleocitoplasmatic), cât și citochimic (reacțiile citochimice specifice, în baza cărora se pot diferenția celulele seriei mieloide de cele ale seriei limfoide);

c) *numărul de celule blaste* în măduva osoasă și în sângele periferic, fenotipul imunologic și particularitățile genetice ale acestor celule;

d) *evoluția și gradul de exprimare a progresiei tumorale* a leucozelor.

De menționat că la baza clasificării leucozelor în forme acute și cronice, pe prim plan se situează gradul de tulburare a procesului de diferențiere a celulelor în măduva osoasă și modificările calitativ morfologice ale celulelor apărute în sângele periferic, dar nu evoluția bolii.

A. Leucozele acute

Leucozele acute sunt foarte severe (maligne), presupun predominarea în măduva osoasă a celulelor blaste atipice. După denumirea celulelor blaste, care predomină în măduva osoasă și în sângele periferic, precum și după particularitățile citochimice ale acestora, leucozele acute se pot subdiviza în: a) leucoze acute *mieloblaste*, b) leucoze acute *limfoblaste*, c) leucoza acută *promielocitară*, d) leucoza acută *monoblastă*, e) leucoza acută *eritromieloblastă* și f) leucoze acute *nediferențiate morfologic și citochimic etc.* (fig. 31.20).

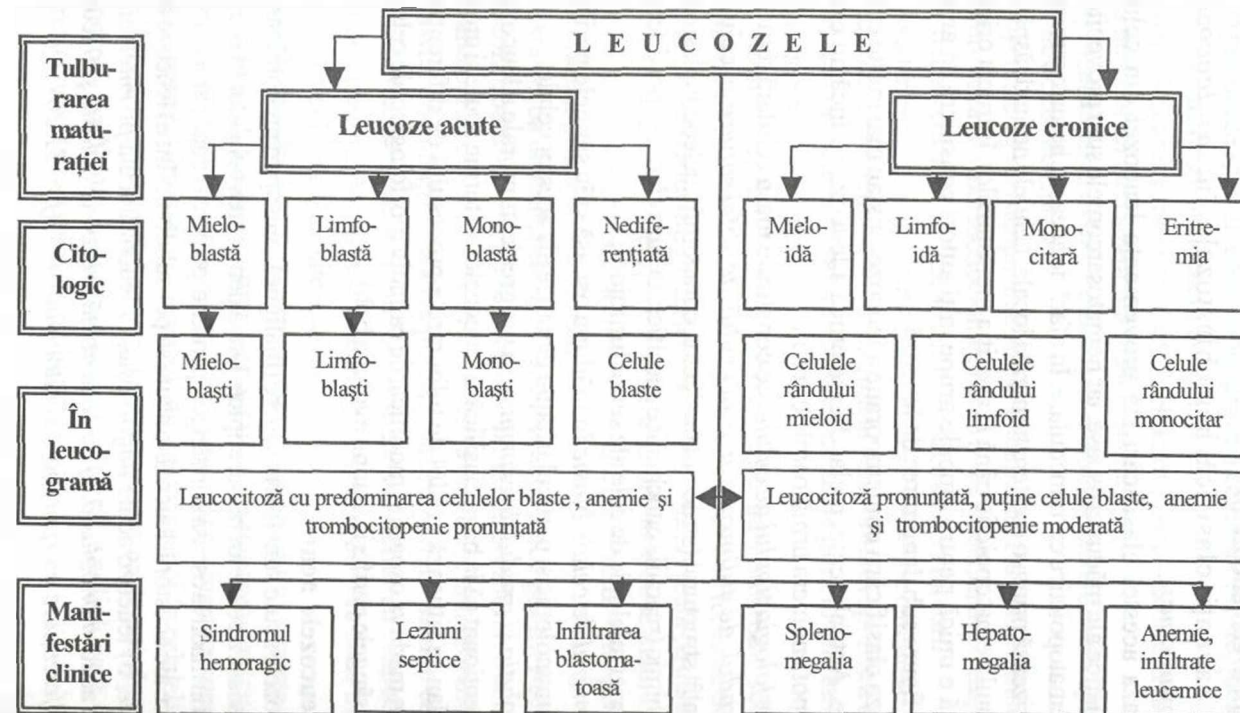


Fig. 31.20. Leucozele. Clasificare, manifestari hematologice și clinice.

a) Leucoza acută mieloblastă e formă cea mai frecvent întâlnită la adulți. Frecvența acestei forme variază de la 30 până la 50% din numărul bolnavilor de leucoză.

De menționat faptul că în această formă de leucoză procesul de diferențiere a seriei granulocitare este tulburat la nivelul celulelor mieloblaste, fiind caracterizat printr-un dezechilibru dintre maturizarea nucleului și organele citoplasmice ale acestor celule.

Simptomul principal în leucoza acută mieloblastă e invadarea sângelui periferic cu celule blaste (80–90%). Nucleele celulelor blaste conțin multe nucleole. Citoplasma lor conține o granulație azurofilă și corpuscule Auer. Reacția la mieloperoxidază și lipide e pozitivă.

În măduva osoasă numărul de celule hematopoietice normale evident e micșorat, în schimb, predomină infiltrarea celulelor leucozice.

În sângele periferic se constată o anemie, granulocitoză pronunțată și trombocitopenie – simptome hematologice ce reflectă perturbarea hematocitopoiczei normale în măduva osoasă.

În această formă de leucoză se constată granulocite foarte tinere (mieloblaști), alături de cele mature (segmentate), între ele neexistând celule intermediare (promielociți, mielociți, metamielociți), fenomenul fiind denumit "*hiatus leucemicus*".

b) Leucoza acută limfoblastă se caracterizează printr-o proliferare necontrolată a celulelor progenitoare și celor precursore ale seriei limfoide, însoțite de limfadenopatie, osalgie, mărirea nodulilor limfatici și splinei. De regulă, se atestă la copii.

Se deosebesc trei forme morfologice de limfoleucoză acută:

- *leucoza microlimfoblastă acută cu celule* (L_1) – celule în care raportul nucleuocitoplasmatic al maturației este mărit. Nucleul are forma normală și conține nucleole puțin vizibile. Limfoblaștii au un diametru mic, numărul de nucleole redus, vacuolizarea citoplasmei e puțin pronunțată, celulele blaste conțin *polizaharide și fosfataza acidă*. Această formă se constată la copii.

- *leucoza limfoblastă acută cu celule* (L_2) – celule în care raportul nucleuocitoplasmatic al maturației nu este mărit. Celulele se caracterizează prin dimensiuni mari cu nucleu secționat și nucleole clar vizibile. La colorația frotiilor cu sudan, lipidele în citoplasma celulelor nu sunt identificate. La fel, sunt negative

și reacțiile citochimice la peroxidază și esterază. Glicogenul este repartizat în citoplasmă în formă de granule. Această formă se constată la adulți.

- *leucoza macrolimfoblastă acută cu celule* (L_3) – celule cu dimensiuni mari, cu nucleu oval și nucleole pronunțate. În celule se constată vacuolizarea citoplasmei. Această formă se constată la copii și la adulți.

Studierea marcherilor T și B de pe suprafața celulelor blaste a făcut posibilă clasificarea leucozei acute limfoblaste în următoarele forme:

a) forma tipică – reacționarea pozitivă la antiserul specific pentru leucoză limfoblastă acută;

b) forma celulară T – are markeri pe suprafața limfocitelor T; c) forma celulară B – are Ig pe suprafața limfocitelor B;

d) forma celulară (0) – limfocite cu nucleotidtransferaza terminală.

Particularitățile specifice histochimice ale leucozei acute limfoblaste constă în faptul că în celulele blaste nu se determină peroxidaza, fosfolipaza, în schimb, este caracteristică reacția pozitivă la glicogen, atașat în citoplasmă sub formă de granule în jurul nucleului. Este strict negativă reacția la mieloperoxidază și lipide. În sânge se constată o anemie normocromă, crește viteza de sedimentare a eritrocitelor.

c) *Leucoza acută promielocitară*. În măduva osoasă se constată celule blaste atipice și foarte mulți promielociți și mielociți atipici. Citoplasma acestor celule e bogată în granulație de culoare violetă-brună, situată și pe nucleu. Granulația conține mucopolizaharide acide. Celulele acestei forme de leucoză conțin un număr mare de lizozomi. Citochimic, se determină prin reacția pozitivă la peroxidază, fosfatază acidă, lipide, esterază nespecifică. Glicogenul în citoplasmă e răspândit difuz.

d) *Leucoza acută monoblastă*. Se întâlnește rar, foarte puțin se deosebește de leucoza mieloblastă. În sângele periferic la bolnavii cu această leucoză se constată un număr mare de granulocite tinere. Celulele blaste au forma de bob cu multe nucleole în nucleu. Citochimic, se determină prin reacția pozitivă la peroxidază, fosfataza acidă, esterază nespecifică.

e) *Leucoza acută eritromieloblastă*. Se caracterizează prin hiperplazia celulelor seriei eritriode, fără semne evidente de hemoliză. Celulele blaste provin din celula predecesoare mielopoiezei. Prin aceasta se explică transformarea eritromielozei acute în cea mieloblastă, iar mai rar, și în cea

mielomonoblastă. În sângele periferic se constată o anemie normo- sau hiperchromă, fără reticulocitoză, în schimb, în sânge se depistează leucocitopenie și trombocitopenie.

B. Leucozele cronice

Au o evoluție relativ mai benignă, masa celulară fiind constituită din celule diferențiate din toate etapele de maturație, dar cu o întârziere parțială a maturației. Acumularea de celule cu grad diferit de maturație denotă persistarea mai îndelungată a fazei monoclonale.

După tipul de celule blaste depistate în sângele periferic se deosebesc: a) leucoza cronică mieloidă, b) leucoza cronică limfoidă, c) leucoză cronică monocitară, d) leucoză cronică megacariocitară, e) eritromieloza cronică, f) eritremia ș.a. (fig. 31.21).

a) *Leucoza cronică mieloidă* se caracterizează printr-un proces tumoral, care afectează toate seriile măduvei osoase: granulocitară, monocitară și eritocitară. Procesul poate fi răspândit în ficat, splină, iar în fazele avansate – în orice țesut. De menționat că în măduva osoasă are loc infiltrația difuză a țesutului gras cu elemente mieloid, uneori se constată focare vaste de necroze, în splină și nodulii limfatici se constată atrofia țesutului limfatic, permanent are loc resorbția țesutului osos.

În sângele periferic se constată o leucocitoză neutrofilă pronunțată (10000, 50000, 100000 leucocite/mm³). În fazele avansate leucoza mieloidă cronică capătă semne maligne: febra înaltă istovitoare, starea cașectică progresivă, dureri în oase, stare anemică pronunțată și slăbiciune. De regulă se constată mărirea în volum a splinei, mai rar a ficatului, sângerări, determinate de micșorarea numărului de plachete în sânge (fig. 31.22).

Deși granulocitele se maturizează până la neutrofile segmentate, defectul aparatului cromozomial (scurtarea cromozomului în perechea a 2-a cu translocarea mai frecvent în perechea a 9-a) conduce la micșorarea capacității fagocitare a leucocitelor, la schimbarea coraportului enzimelor în granulocite.

Un semn important în leucoza cronică mieloidă e prezent în formula leucocitară a întregului rând mieloid, începând cu celulele mieloblaste și terminând cu cele segmentate, procesul de maturație a granulocitelor fiind mai puțin dereglat în comparație cu cel din leucoza acută. În sângele periferic

frecvent se constată creșterea numărului de cozinofile și bazofile – așa-numita asociație eozino-bazofilă.

Pentru leucoza cronică mieloidă este caracteristică instabilitatea aparatului cromozomial al celulelor leucozice, care conduce la apariția de celule noi, din clone noi, mai maligne.

În fazele avansate are loc transformarea formei monoclonale în cea policlonală.

b) *Leucoza cronică limfoidă* are la bază proliferarea neoplazică a celulelor limfoide din grupul limfocitelor B. Astfel, în leucoza cronică limfoidă, celulele-B își pierd capacitatea de a se diferenția în celule plasmatiche, fapt ce conduce la reprimarea funcției de sinteză a imunoglobulinelor. Mai mult decât atât, are loc și creșterea masei limfocitare totale (acumularea de limfocite leucemice în sânge, măduva osoasă, ganglionii limfatici, splină cu mărirea în volum a acestor organe), determinând criteriile morfofuncționale de bază ale *leucozei limfoide cronice*.

Atipismul procesului limfoproliferativ poate fi explicat prin faptul că aceste limfocite leucozice funcțional se deosebesc mult de limfocitele normale, aparținând unei singure „colonii” celulare. Această populație monoclonală de celule leucozice intră în conflict cu populația normală de limfocite, care conduce la scăderea numărului de limfocite normale, ceea ce determină diversitatea de dereglări severe ale mecanismelor imune, din care cauză imunitatea umorală e reprimată considerabil, explicându-se apariția diverselor complicații.

Infiltrarea maduvei osoase cu limfocite leucozice și dezvoltarea reacțiilor autoimune determină apariția insuficienței medulare (anemie, granulocitopenie și trombocitopenie). În cazuri grave, țesutul mieloid din măduva osoasă poate fi substituit complet cu infiltrat leucemic limfocitar (*metaplazia*).

În sângele periferic se constată un număr mare de limfocite, fiind prezente și prolimfocite unitare, uneori și limfoblaști.

Foarte frecvent se atestă în frotiu așa-numitele *umbre Gumprecht*, care nu sunt altceva decât amprentele nucleelor limfocitelor distruse la pregătirea frotiului. Măduva osoasă, din punct de vedere histologic, se caracterizează printr-o creștere difuză sau focară de limfocite.

În faza manifestă a leucozei poate să apară citoliza autoimună, mai cu seamă, a eritrocitelor și trombocitelor cu dispariția reticulocitelor din sângele periferic și cu un procent foarte mic de eritrocariocite în măduva osoasă. Deci, leucoza cronică limfoidă poate fi diagnosticată în baza numărului mărit de limfocite în sângele periferic și a instalării procesului limfoproliferativ în măduva osoasă.

Dacă are loc proliferarea masivă a celulelor limfoide, care produc imunoglobuline M patologice cu infiltrarea acestora în măduva osoasă, splină și ganglioni limfatici, atunci e vorba de apariția așa-numitei *macroglobulinemiei primare Waldenstrom*, caracterizată prin sindromul vâscos, încetinirea torentului sanguin, staza din vasele mici și sindromul hemoragic. Ultimul este cauzat de micșorarea coagulabilității, apărută ca rezultat al funcției insuficiente a plachetelor, inhibate de macroglobulina formată de limfocitele leucozice.

Leucoza cronică monocitară se caracterizează printr-un proces tumoral cu numărul foarte mărit de celule monocitare în măduva osoasă și sângele periferic. În frotiul sângelui periferic, alături de monocitele mature, se constată eritrocariocite și promonocite solitare. Semnul caracteristic al acestei forme e nivelul majorat al concentrației de lizozimă în sânge și urină, precum și reacția pozitivă la esteraza nespecifică.

Leucoza cronică eritromieloidă se caracterizează printr-un proces tumoral cu hiperplazia măduvei roșii a oaselor, prin prezența în sângele periferic a eritrocariocitelor, uneori și a promielociților, mielociților, eritroblaștilor și mieloblaștilor. Apare o anemie normocromă cu o creștere moderată a numărului de reticulocite în sângele periferic. În punctatul splinei se constată semne de metaplazie, un mare număr de eritrocariocite. Pentru leucoza cronică eritromieloidă este caracteristică reacția pozitivă la fosfataza acidă.

Leucoza cronică megacariocitară reprezintă un proces tumoral predominant al seriei megacariocitare. În sângele periferic se constată o hipertrombocitoză (800 000 – 1 000 000 trombocite/mm³), bazofilie și trombocite deformatate. Uneori în ficat se poate constata infiltrația mieloidă și megacariocitară.

Leucoze cronice mieloide neidentificate. Alături de formele clasice ale leucozelor cronice există și un grup de leucoze cronice, care nu pot

fi identificate specific. În aceste forme de leucoze se constată o hiperplazie mieloidă polimorfocelulară în măduva osoasă și o bazofilie cu un mecanism încă necunoscut.

Limfoamele

Limfoamele reprezintă un grup de tumori caracterizate prin proliferarea blastomatoasă locală a țesutului imfoid.

Deosebim limfoame Hodgkiniene și limfoame non-Hodgkiniene

A. Limfoamele Hodgkiniene, denumite și *boala Hodgkin* (*Limfogramulomatoza*) se caracterizează printr-o proliferare granulomatoasă cu prezența în infiltratele celulare din ganglionii limfatici a celulelor Schternberg – celule gigante cu semne de diviziune a nucleelor.

În celulele Schternberg se constată nuclee (în număr de 2-3), înconjurate de o zonă de cromatină lucidă. La baza limfoamelor Hodgkiniene stă disfuncția limfocitelor T, apărută ca o reacție autoimună la stimularea oncogenă (virusul), iar dezvoltarea reacției de hipersensibilitate tardivă apare secundar.

Mărirea în volum a ganglionilor limfatici cervicali este una din primele manifestări clinice ale limfogramulomatozei.

În faza 2-a a bolii, în procesul proliferativ, sunt antrenati ganglionii limfatici atașați pe de o parte a diafragmei. În faza a 3-a – pe ambele părți ale diafragmei, iar în faza a 4-a are loc răspândirea metastazelor și în organele nelimfoide.

B. Limfoamele non-Hodgkiniene reprezintă tumorile de origine limfoidă și nelimfoidă, precum și tumorile ganglionilor limfatici. Prezentăm 2 forme mai frecvent întâlnite.

Limfocitoamele sunt tumori constituite din limfocite mature și prolimfocite, provenite din populațiile celulare B și T. Tumoarea are o structură identică cu cea a ganglionilor limfatici. Limfocitoamele sunt considerate tumori benigne.

Limfosarcoamele sunt tumori maligne, constituite din celule blaste ale seriei limfoide (limfoblaști și prolimfoblaști).

S-a demonstrat că sistemul imun are importanță și în dezvoltarea limfoamelor non-Hodgkiniene, întrucât aceste limfoame se pot constata la

indivizii care un timp îndelungat au fost supuși stimulării imunologice sau tratamentului imunodepresiv.

31.4. Procesele patologice tipice și schimbările reactive în sistemul trombocitar

Modificările cantitative și calitative ale trombocitelor pot reflecta diverse devieri funcționale sau pot fi o consecință a leziunilor sistemice în organele hematopoietice.

Schimbările reactive în sistemul trombocitar sunt însoțite de multiple perturbări ale activității vitale ale organismului, fiind reprezentate fie prin *trombocitoză*, fie prin *trombocitopenie* sau prin schimbarea particularităților funcționale ale plachetelor (*trombocitopatii*). Uneori, toate aceste variante patologice tipice pot fi asociate.

Trombocitul reprezintă un element figurat (anucleat) al sângelui, cu un grad înalt de diferențiere, având un rol important în hemostază.

Trombocitopenia include mai multe etape, în cadrul cărora celula „stem” medulară multipotentă se transformă în megacariocit matur.

Maturația megacariocitului cuprinde următoarele procese evolutive: *poliploidizarea nucleului*, *maturația citoplasmatică* și *eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului*.

Poliploidizarea nucleului, este un proces caracterizat prin endoreplicarea AND-ului nuclear. Procesul de poliploidizare reprezintă creșterea, lobularea și segmentarea masei nucleare până la aspectul caracteristic seriei megacariocitare. Procesul de maturație nucleară ia sfârșit o dată cu dispariția nucleolului, fenomen, ce demonstrează tranziția de la megacarioblast la promegacariocit.

Maturația citoplasmatică începe cu separarea de unități pretrombocitare prin intermediul unui sistem de membrane provenite din invaginarea membranei citoplasmatică. În afară de formarea și demarcarea unităților pretrombocitare, procesul de maturație citoplasmatică se caracterizează și prin apariția în granulele plachetare e. depozite de glicogen.

Eliberarea trombocitelor din citoplasma megacariocitului se produce atunci, când maturația citoplasmei a atins stadiul final.

Procesul de maturație și eliminare trombocitară se desfășură ciclic, sub controlul *trombopoietinei* – factor molecular cu acțiune asemănătoare eritropoietinei. Există și factorul molecular splenic, dotat cu activitate inhibitoare asupra trombopoietinei. Acest factor splenic reprimă sau acționează antagonist și competitiv asupra eritrocitopeniei.

După eliberare, trombocitele tinere ajung în circulația sanguină, unde, după 1–2 zile de viață, capătă caracterele morfologice și funcționale ale elementelor mature (*plachete circulante*). Cîra $\frac{1}{3}$ din trombocitele tinere sunt reținute în sinusurile splenice într-un pool stagnant înainte de a fi eliberate în circulația generală (*plachete stagnante*). O altă parte dintre trombocitele endovasculare sunt aderate la stomele endoteliului vascular (*plachete marginale, necirculante*).

S t r u c t u r ă. Placheta este dotată cu o membrană lipoproteică, pe suprafața căreia pot fi atașați diverși receptori: *glicoziltransferaza* receptor pentru colagen, receptori pentru ADP, serotonină, adrenalină etc. Stratul „pufos”, al membranei plachetare este format din glicoproteine și mucopolizaharide, pe care sunt adsorbite aminele biogene, factorii plasmatici ai coagulării (fibrinogenul, factorii V, VIII, IX, XI, XII), activatorii și inhibitorii fibrinolizei etc., care alcătuiesc așa-numita *atmosferă plasmatică periplachetară*.

În citoplasma plachetei deosebim două zone: a) zona centrală densă granulară – *granulomerul*, și b) zonă periferică agranulară – *hialomerul*.

Granulele citoplasmice ale plachetelor reprezintă organite celulare individualizate:

granulele α, conțin fibrinogen, fosfolipide, enzime hidrolitice,

corpui denși, conțin factorul 4 trombocitar, factorul 5 trombocitar (serotonina), ATP, ADP și catecolamine;

granulele β, conțin enzimele, care asigură glicoliza și metabolismul energetic; reprezentând echivalentul mitocondriilor;

granulele γ, sunt echivalentul vacuolelor;

granulele δ, sunt echivalentul ribozomilor;

granulele ε, sunt rezervele de glicogen plachetar.

În zona periferică a citoplasmei, sistemul de microtubuli joacă un rol de schelet plachetar. Microfilamentele răspândite în citoplasmă reprezintă expresia morfologică a *trombosteninei* – proteină cu proprietăți contractile, asemănătoare actomiozinei.

Citoplasma trombocitului, delimitată de invaginări ale membranei, comunică cu suprafața celulei, realizând captarea din mediu a unor factori, de exemplu, a serotoninei și eliminarea altora în timpul reacției de eliberare a hemostazei primare.

Rolul fiziologic al trombocitelor constă în:

a) *asigurarea* hemostazei primare cu formarea trombului alb parietal;

b) *participarea* în hemostaza secundară (la timpul plasmatic) prin intermediul celor 9 factori plachetari;

În afară de hemostază, trombocitele posedă următoarele funcții:

c) *de protecție* a endoteliului vascular (plachetele încorporate în stomatele endoteliului posedă caracter protector);

d) *de transport* al substanțelor vasoactive (serotonina sanguină în întregime este transportată de trombocite);

e) *de eliberare* a factorilor chemotactici, bactericizi și de permeabilitate (de ex., în reacția inflamatorie).

31.4.1. Trombocitozele

Trombocitoza reprezintă o stare caracterizată prin creșterea numărului de trombocite în sânge peste limita normală (350 000 trombocite/mm³).

Trombocitozele pot fi divizate în reactive și sistemice.

Trombocitozele reactive pot fi atestate ca fenomene fiziologice în perioada premenstruală, postoperatorie (de exemplu, după extirparea splinei), în perioada de metastazare a tumorilor la oase, în sângerări etc.

Trombocitozele reactive nu se mențin un timp îndelungat și, de regulă, sunt moderate. De menționat că trombocitoza poate fi mai pronunțată și atinge cifre mari după extirparea splinei. În astfel de condiții, trombocitoza poate fi periculoasă, întrucât poate favoriza instalarea trombozei.

Trombocitozele sistemice pot să apară ca urmare a leziunilor sistemice ale organelor hematopoietice. Mai frecvent pot fi constatate în osteomioceloză, eritremie, leucoza mieloidă cronică și mielofibroză.

Deși în aceste afecțiuni numărul de trombocite este foarte mare (uneori atinge câteva milioane/mm³), totuși, sângerările apărute sunt legate de funcția ineficientă a trombocitelor leucemice.

31.4.2. Trombocitopeniile

Trombocitopenia reprezintă micșorarea numărului de trombocite mai jos de 100 000–150 000 trombocite/mm³.

Etiologia și patogenia. Trombocitopenia poate să apară ca rezultat al următoarelor procese:

- a) reprimării trombocitopoiezei,
- b) distrugerii intense (lizei) a trombocitelor,
- c) consumului exagerat de plachete sau
- d) depozitării abundente a plachetelor în splină.

(a) *Reprimarea trombocitopoiezei* conduce la apariția unei trombocitopenii absolute, determinate de perturbări ale maturației megacariocitelor. Dereglarea maturației poate fi cauzată de radiația ionizantă, de deficitul vitaminei B₁₂, sau acudului folic, de acțiunea unor preparate medicamentoase (de ex., a diureticelor tiazidice, de deficitul de factor stimulator al coloniilor megacariocitare etc.).

(b) *Distrugerea intensă de plachete* poate să reflecte un conflict autoimun, de ex., *sindromul autoimun Werlhoff*. În aceste împrejurări, la bolnavi, în sângele periferic, se pot depista anticorpi antitrombocitari. Trombocitopenia poate fi atestată și în intoxicații, infecții, precum și la nou-născuți, în cazul în care autoanticorpii pătrunși prin placentă de la mamă produce așa-numita trombocitopenie nou-născuților.

(c) *Consumul exagerat de plachete*, cu instalarea trombocitopeniei de consum, se constată în prima fază a sindromului de coagulare intra-vasculară diseminată.

(d) *Depozitarea abundentă de plachete* în splină se atestă în diverse stări patologice asociate cu splenomegalia (de ex., în ciroza ficatului, hipertensiunea portală etc.).

Mai frecvent trombocitopenia reprezintă o expresie a tulburării funcției aparatului megacariocitar (reținerea procesului de fragmentare a trombocitelor), constatată în purpura trombocitopenică – boala Werlhoff. În această boală, numărul de trombocite scade foarte pronunțat ($60\,000/\text{mm}^3$ și mai jos), având un caracter stabil și progresiv. Trombocitele sunt mari în dimensiuni, au o formă atipică, citoplasma e bazofilă și săracă în granulația specifică. Din punct de vedere funcțional, trombocitele în boala Werlhoff nu sunt modificate, fapt ce determină lipsa sângerării la bolnavii cu această maladie.

Este dovedit faptul că punctul critic de instalare a sângerării la acești bolnavi e scăderea numărului de trombocite mai jos de $30\,000/\text{mm}^3$. Micșorarea numărului de trombocite în sângele periferic conduce la tulburarea coagulabilității sângelui, exprimată prin mărirea timpului sângerării și tulburarea retracției cheagului.

Trombocitopeniile sunt caracteristice și pentru stările hipo- și aplazice în măduva osoasă, apărute în formele grave ale leucozelor cronice mieloides și limfoide, mai cu seamă la bolnavii tratați cu preparate citostatice.

31.4.3. Trombocitopatiile

Trombocitopatia reprezintă o stare caracterizată prin dereglarea capacităților de adeziune, agregare și coagulare a plachetelor. La baza trombocitopatiilor se află defectele stabile, structurale și biochimice ale plachetelor.

Unul din aceste defecte e dereglarea eliberării din plachete a ADP-ului, tromboplastinei (FP_3) și serotoninei plachetare (FP_5).

Un alt defect constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP. Reducerea capacității de agregare poate fi cauzată și de patologia organitelor plachetare (granulelor alfa, corpilor denși plachetari etc.). Astfel, se diminuează capacitatea de adeziune și agregare plachetară. *Vezi și Sindroamele hemoragice* în capitolul “Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant”.

