

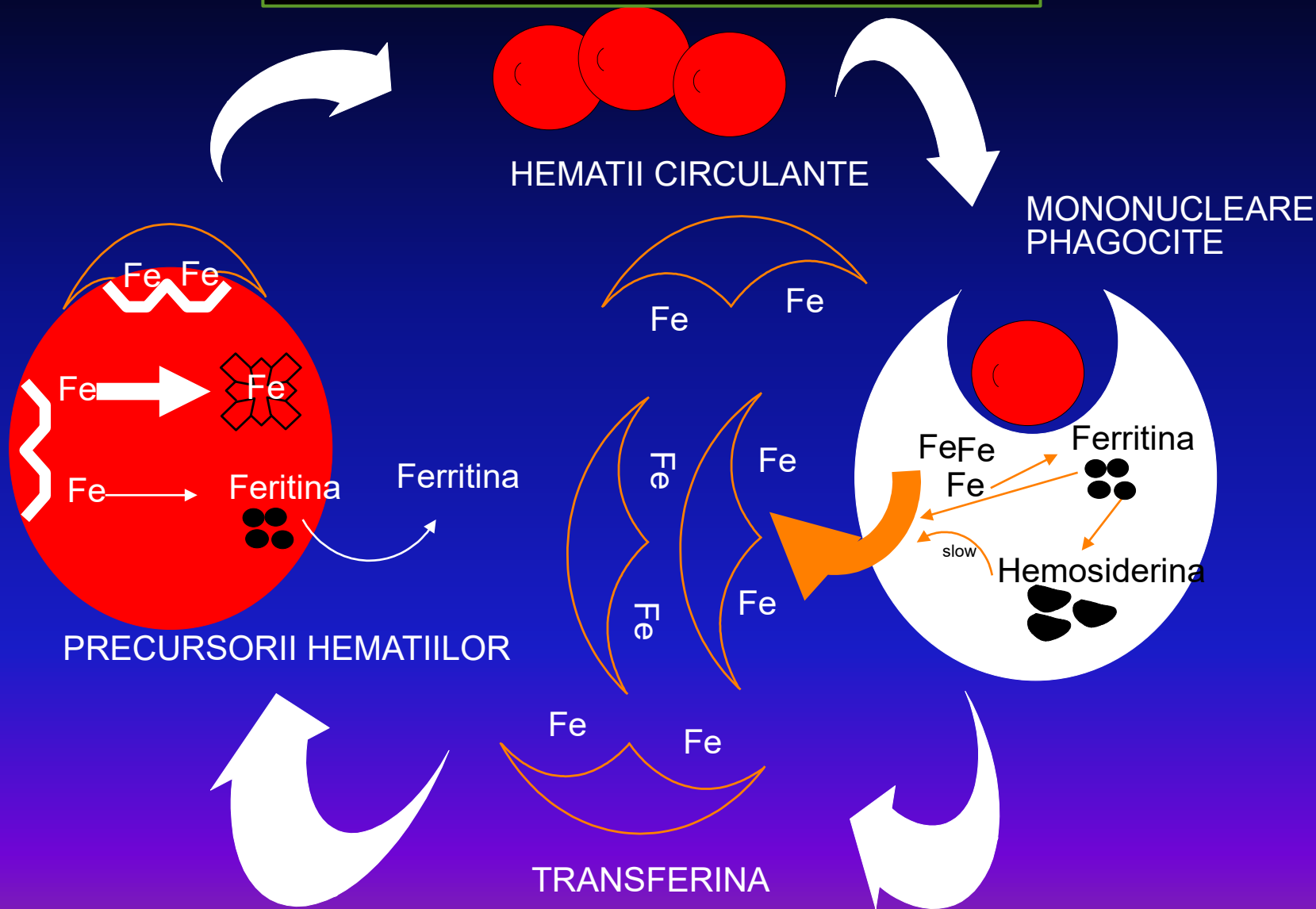


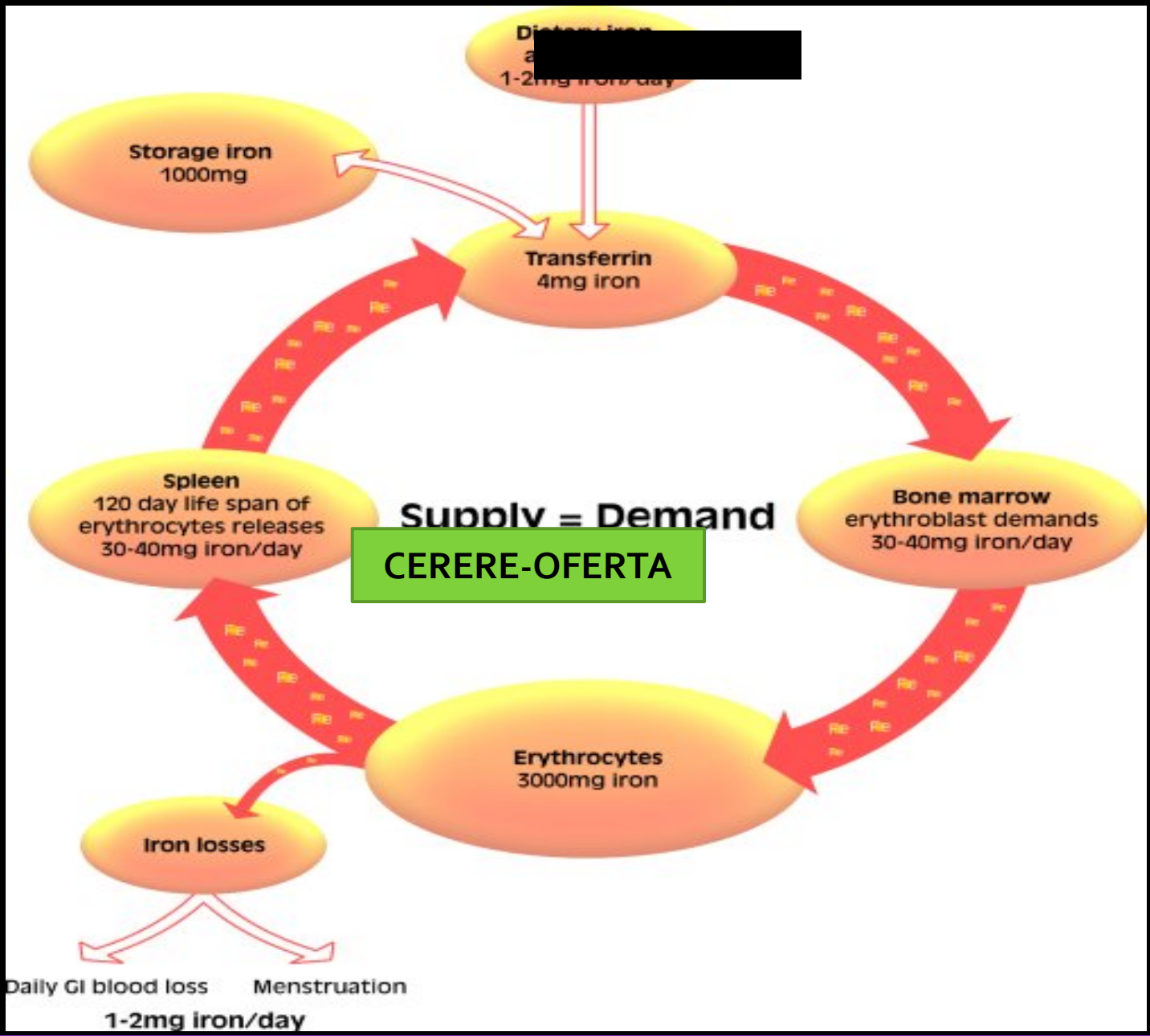
PATOLOGIA HEMATOLOGICĂ REFLECTATĂ DE BOLILE CRONICE ALE COPILĂRIEI

Prof Dr Ingrith MIRON, Disciplina de Pediatrie, UMF "Gr.T. Popa", Iași

CICLUL FIERULUI

RECEPTORUL TRANSFERINEI



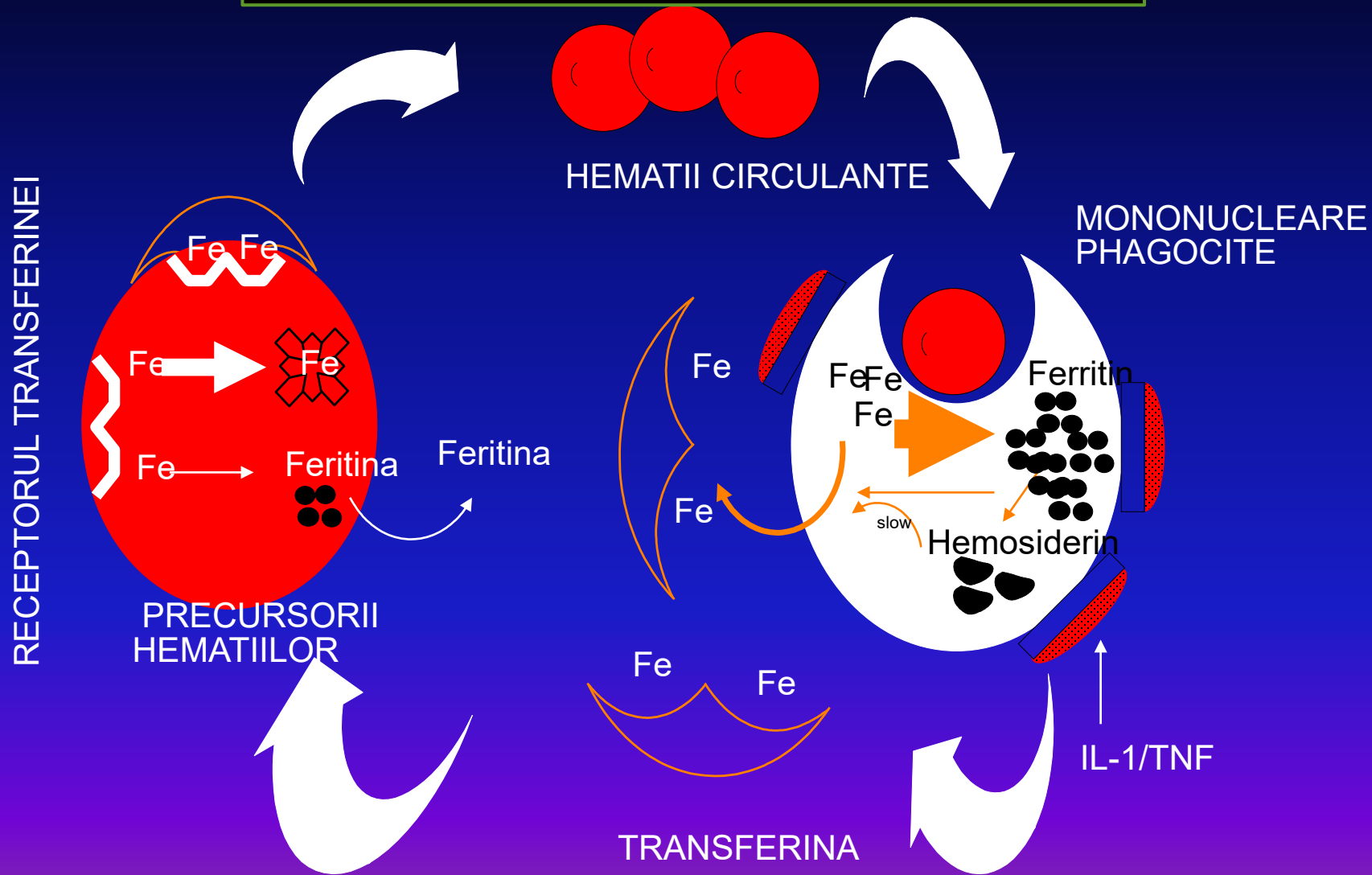


DEFICIENTA DE FIER INAFARA STARII DE INFLAMATIE

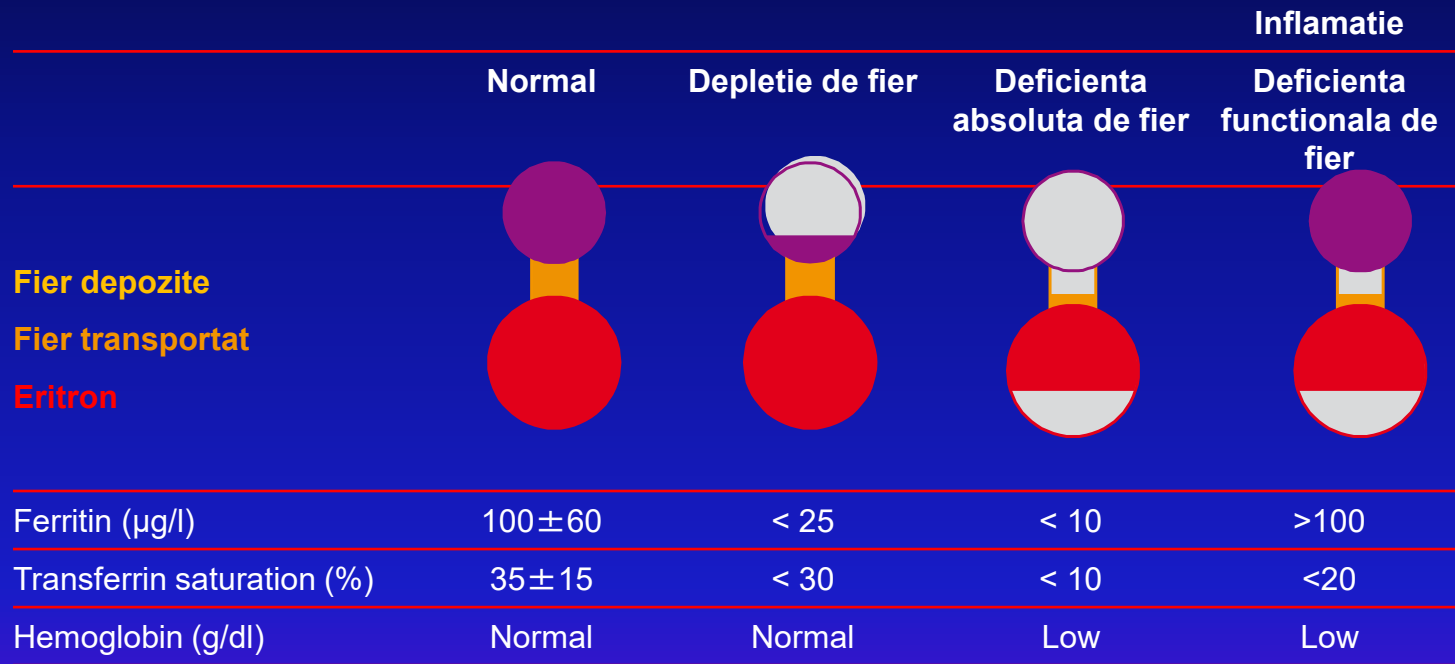
	Normal	Stage 1 Iron deficiency	Stage 2 Iron deficiency anaemia
Storage iron			
Transport iron			
Erythron iron			
Ferritin (µg/l)	100 ± 60	< 25	< 10
Transferrin saturation (%)	35 ± 15	< 30	< 10
Haemoglobin (g/dl)	Normal (12-13)	Normal (12-13)	Low (< 12-13)

1 Adapted from Crichton RR *et al.* *Iron Therapy With a Special Emphasis on Intravenous Administration* (4th edition). UNI-MED Verlag AG, Bremen, Germany, 2016

CICLUL FIERULUI ÎN ANEMIA CRONICĂ INFLAMATORIE



DEFICIENȚA DE FIER ÎN INFLAMAȚIE



1 Adapted from Crichton RR et al. *Iron Therapy With a Special Emphasis on Intravenous Administration* (4th edition). UNI-MED Verlag AG, Bremen, Germany, 2008

ANEMIA DIN BOLILE INFLAMATORII CRONICE

- Etiologie:

Infecții microbiene: osteomielita, endocardita bacteriană, abcesul pulmonar, otomastoidita, TBC, ITU, HIV, infecții fungice

Bolile autoimune asociate cu inflamație cronică: colagenozele (lupus eritematos sistemic, ACl₁), boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică

Neoplasme: limfoamele hodgkiniene, LMNH, tumori solide

Alte categorii: boli genetice, de metabolism

FIZIOPATOLOGIE

- Activarea limfocitelor T → citokine IL-1, IL-6, TNF alfa, IFN gama → **CREȘTEREA PRODUCȚIEI HEPATICE DE HEPCIDINĂ** → blocarea eliberării fierului din macrofage, hepatocite și enterocite, sechestrarea fierului în macrofage cu împiedicarea recirculării acestuia
- Creșterea depozitelor de fier și implicit a feritinei serice, scăderea sideremiei și transferinemiei, activarea macrofagelor sistemului reticulo-endotelial, scăderea duratei de viață a eritrocitelor (hemoliză splenică precoce)
-
- Scăderea producției renale de eritropoietină ± instalarea unei stări de rezistență la acțiunea eritropoietinei

PATOGENIA ANEMIEI DIN BOLILE CRONICE (SUMAR)

PRODUCEREA DE CITOKINE

(IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , etc.)

SCADEREA PROD
EPO

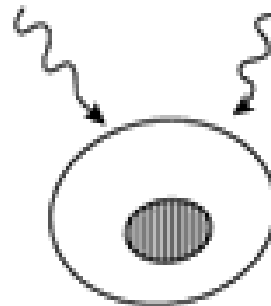
SUPRESIA PROGENIT
ERITROC

BLOCADA
RETICULOENDOTELIALA
DE ELIBERARE A FE

IL-1 β TNF- α



IFN- γ IFN- β

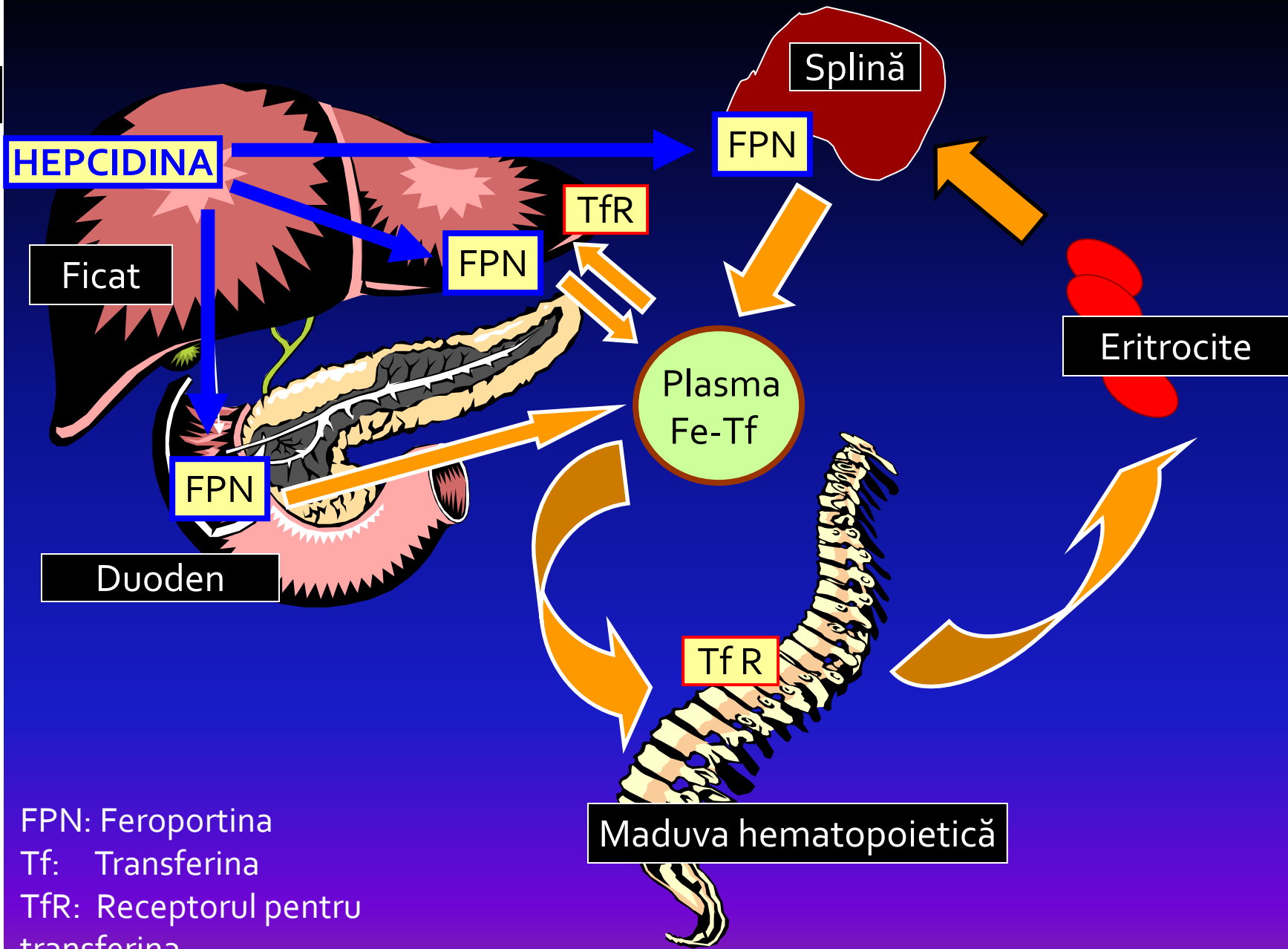


Fe³⁺-Transferrin



Hepcidina e crescută în AI ! în infecții și inflamații !

- **HEPCIDINA**, peptid cu 25 aminoacizi, produs în ficat - **CHEIA REGLĂRII HOMEOSTAZIEI FE**
- **REGLATOR NEGATIV** al eliberării Fe din macrofage (procesării hemactice, recuperării Fe , depozite) hepatocite (depozit) și enterocite (absorbția Fe) **INHIBÂND FEROPORTINA ȘI HEPHAESTINA.**
- Leagă pe suprafața celulei feroportina, declanșând tirozin-fosforilarea și degradarea lizozomală ubiquitin mediată **TRANSPORTUL FE SPRE TRANSFERINA CIRCULANTĂ ESTE BLOCAT**
- **SINTEZA DE HEPCIDINĂ E INDUSĂ DE CREȘTEREA DEPOZITELOR DE FE SI INFLAMAȚIE (IL 6)**
- **SINTEZA DE HEPCIDINĂ E DIMINUATĂ DE CARENȚA ÎN FE, HIPOXEMIE ȘI ERITROPOEZA ACCELERATĂ INEFICACE**



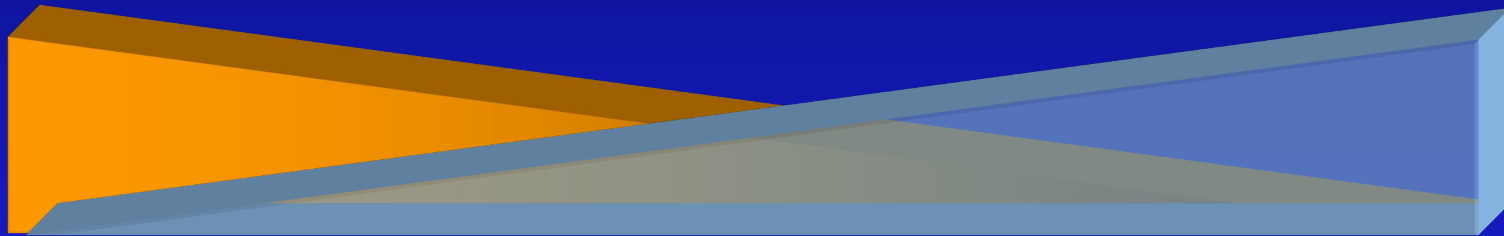
FPN: Ferroportina
 Tf: Transferina
 TfR: Receptorul pentru transferina
 → Transportul Fe

BOLI ALE DEFICITULUI DE REGLARE A HEPCIDINEI

FE

HEPCIDINA

HOMEOSTAZIE
NORMALA



HEMOCROMATOZA EREDIT
Anemii carentiale FE

Anemii inflam, anemii refractare la fier
Tumori secretante de hepcidina

SIMPTOMATOLOGIA ÎN ANEMIA BOLII CRONICE

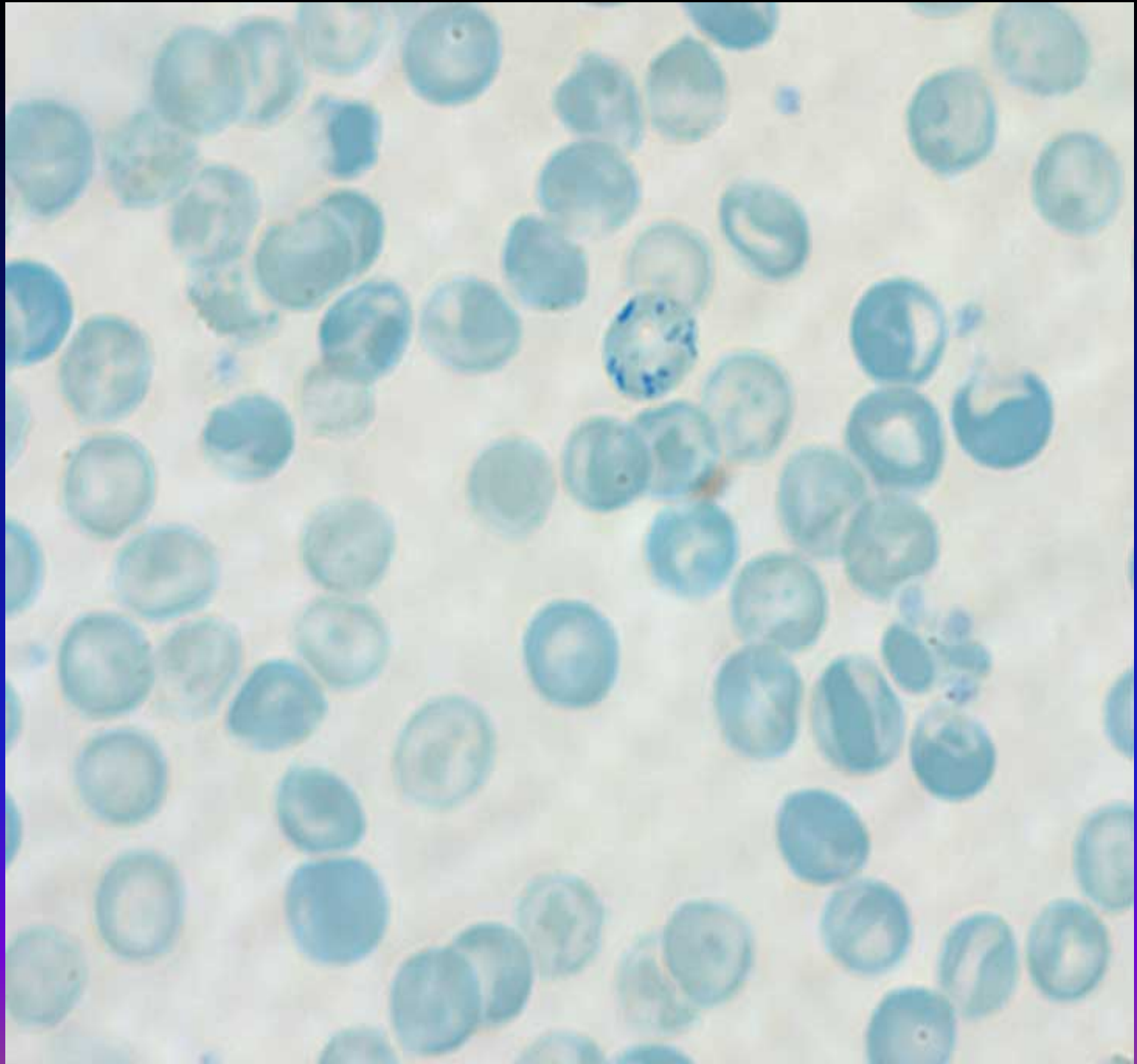
- Simptomele bolii de bază
- Simptomele anemiei

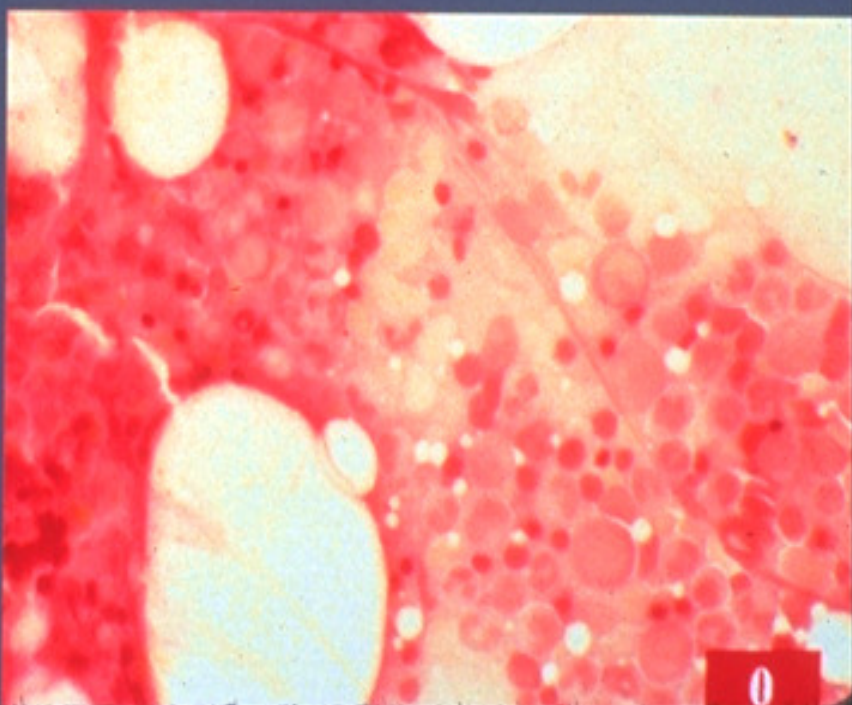
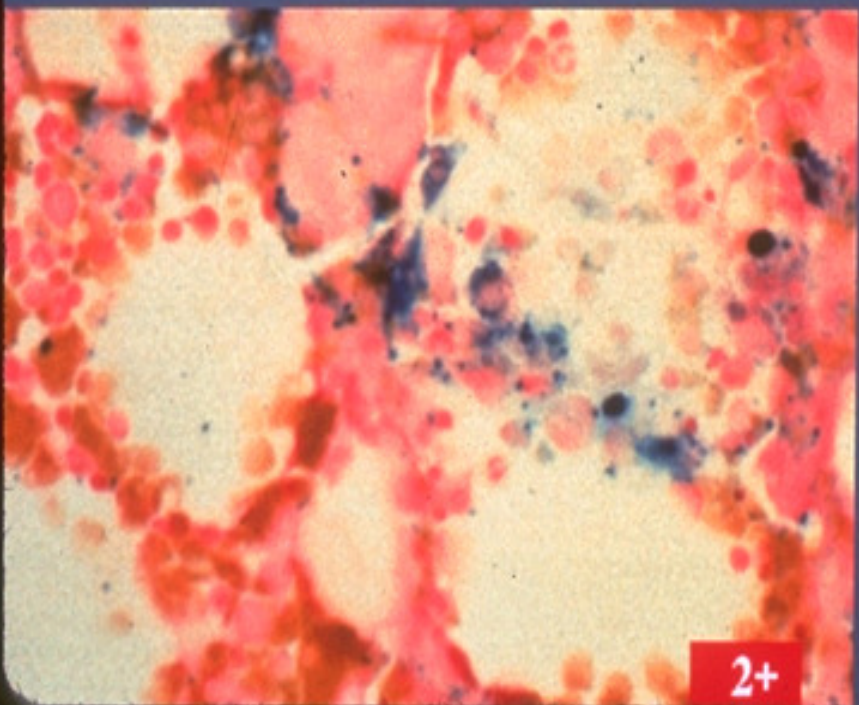
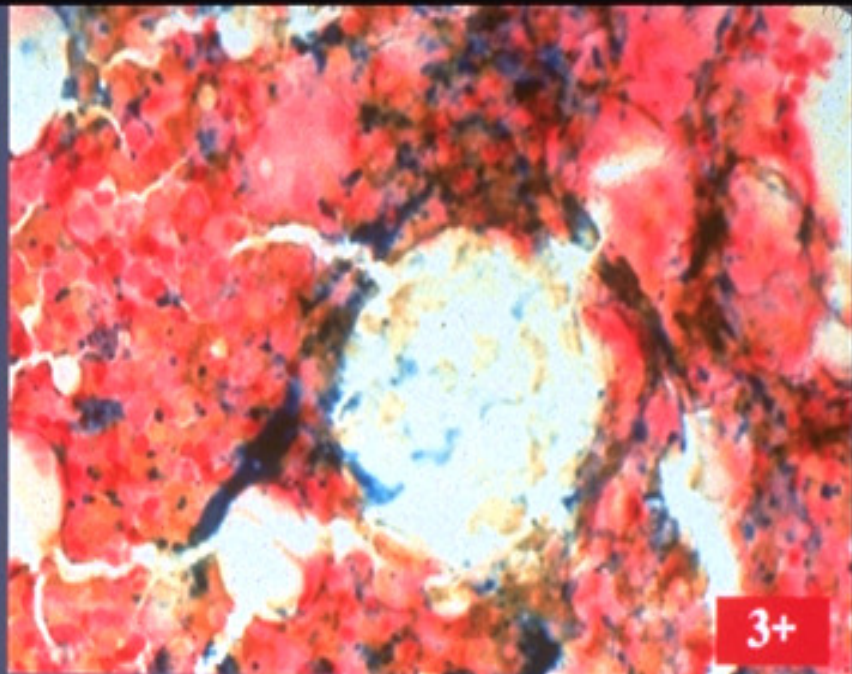
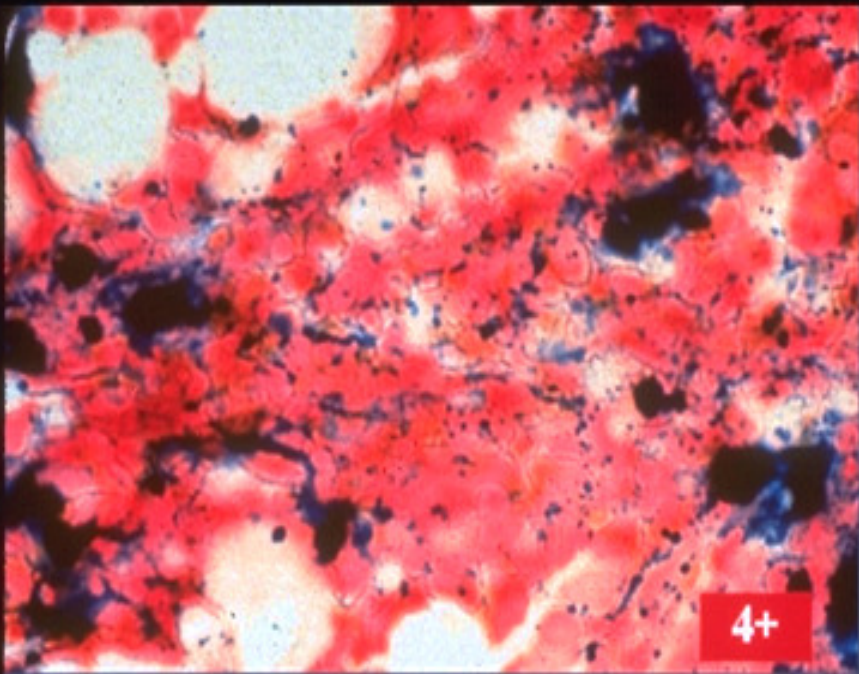
SEMNE GENERALE DE LABORATOR

- Anemia este ușoară sau moderată (Hb 7-11g/dl)
 - 20-30% formă severă
- Normocromică, normocitară (CHEM and VEM normale)
 - VEM 70-80 fl in 5-40%
 - CHEM 26-32 g/dl in 40-70%
- VSH crescut
- Reticulocite –normale sau scăzute

LABORATOR

- 1. Sideremia scazută
- 2. CTLF – scăzută sau (N)
- 3. Saturația transferinei moderat scăzută, $> 10\%$
- 4 Feritina serică N sau crescută
- 5. Receptorul seric al transferinei (sTR)-Normal
- 6. Sideroblaștii în măduva hematogenă (5-20%)

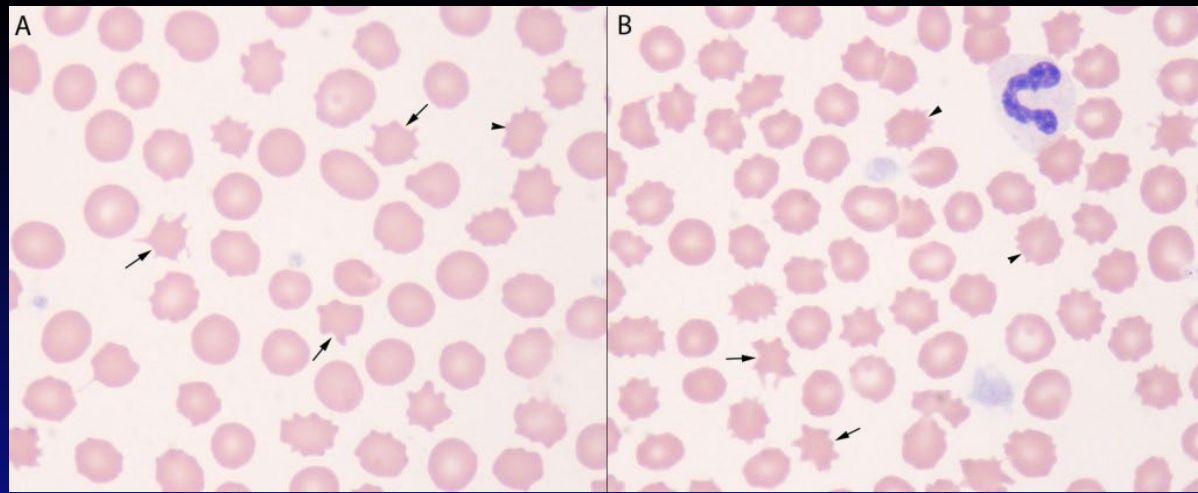




MODIFICĂRI HEMATOLOGICE ÎN MALADIILE CONGENITALE DE CORD CIANOGENE

- Hb și Ht sunt crescute proporțional cu gradul de cianoză
- Policitemie reactivă care crește capacitatea de transport de oxigen.
- Saturația de oxigen 65-70%.
- Tetralogia Fallot -tendință de sângerare prin scăderea factorilor de coagulare și a numărului scăzut de trombocite.
- Hipervâscozitate și coagulopatia

APECTAREA RENALĂ



■ ANEMIA

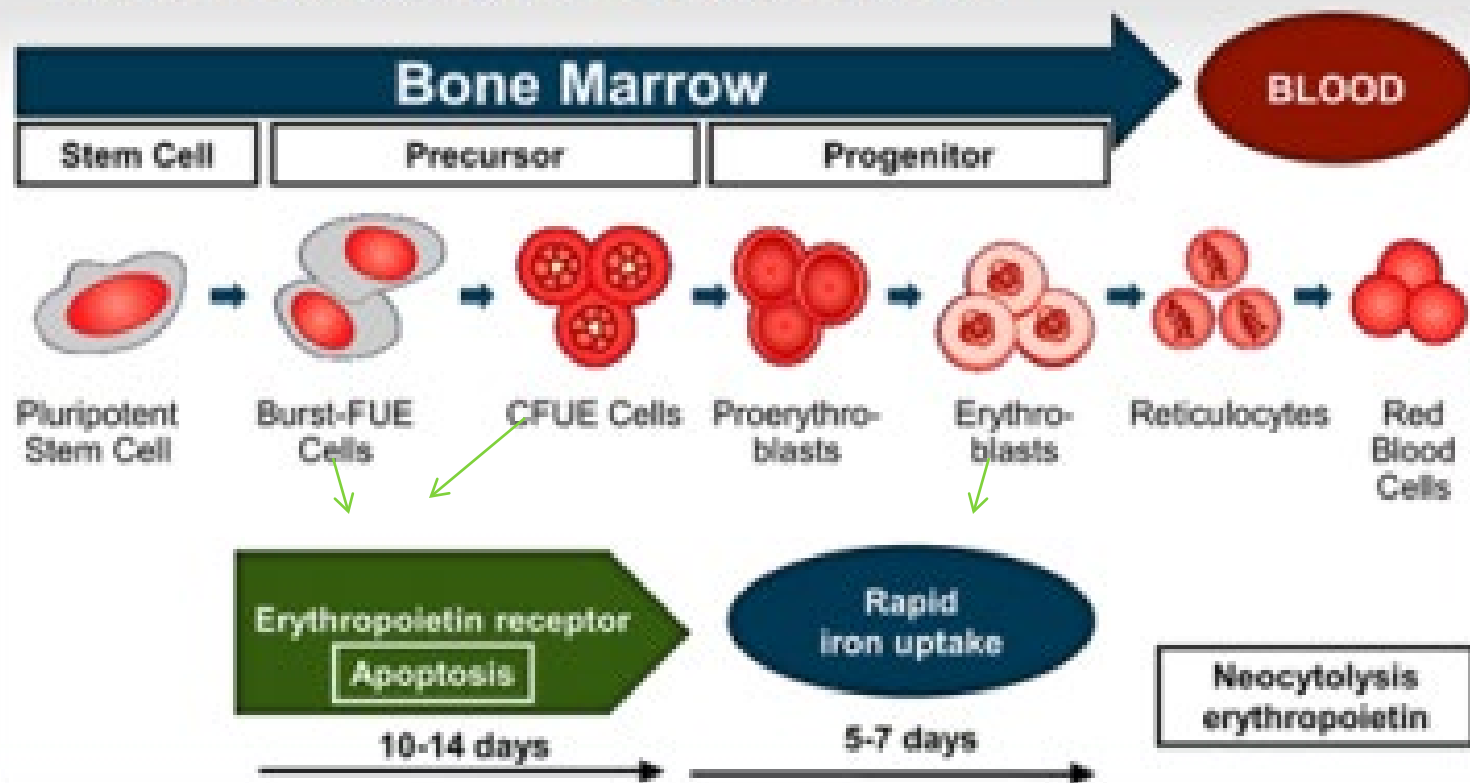
- IRA sau IRC– anemia normocromă, normocitară care răspunde la EPO
- EPO scăzută
- Echinocite
- Hemoliză (SHU & TTP)
- Răspuns slab la EPO
 - Defic FE, FOLAȚI, . , hemoliză, infecții, malignități, toxicitate aluminiu hiperparatiroidism a, dializă inefficientă
 - Hipertensiune și tromboză a unei fistule AV

■ POLICITEMIA

- Chisturi și tumori renale

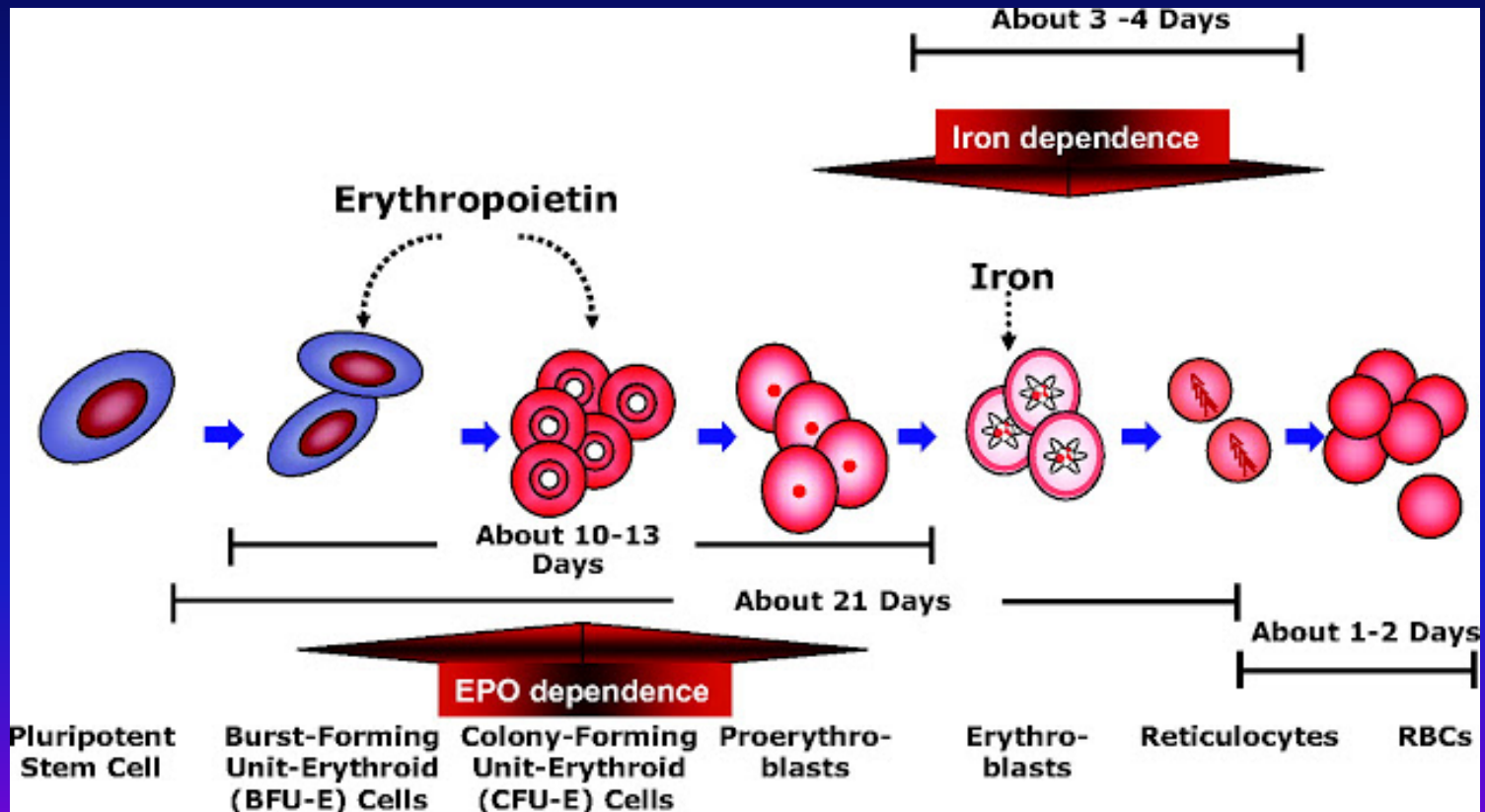
Eritropoeza normala

Red Blood Cell Maturation



Reprinted from Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010;24:39-47, with permission from Elsevier.

Eritropoeza in boala polichistica renala (CKD)



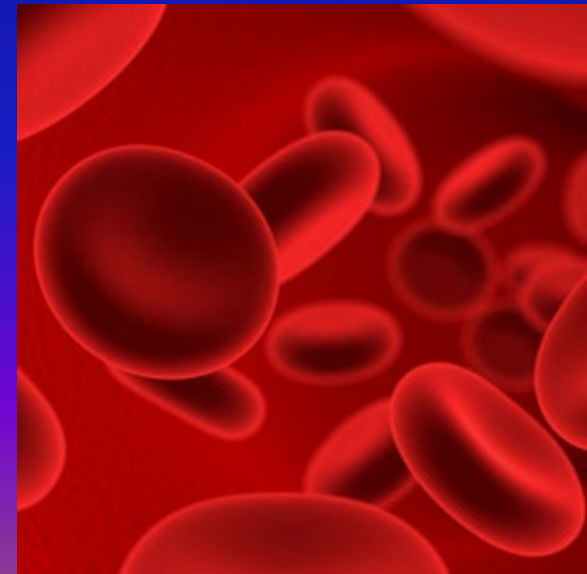
APECTAREA RENALĂ

Anomalii hemostază

- ▣ Funcție plachetară modificată (predispoziție la sângerări)
- ▣ Reducerea factorilor de coagulare II, XI, XIII
- ▣ Niveluri scăzute de proteină C, AT sau plasminogen pot duce la tromboze

LES

- Anemia, leucopenia +/- limfopenie și trombocitopenia sunt întâlnite frecvent în LES, fiind incluse în criteriile de diagnostic ale bolii și în cele de evaluare ale indicelui de activitate al acesteia (SLEDAI)



MODIFICĂRI HEMATOLOGICE ÎN LES

- **Manifestări hematologice (60%-70%)**
- Pacienții se încadrează în intervalul 1-3 ani **(boală recentă)**
- **Anemia 35-40% : feriprivă, în contextul bolii inflamatorii, hemolitică autoimună, în cadrul insuficienței renale**

LES- ANEMIA

- Cea mai importantă în perioada de activitate a lupusului este **anemia hemolitică autoimună**.
- Pozitivarea testului Coombs cu anticorpi la cald. Sunt identificați astfel anticorpii de tip Ig G, ce se cuplează cu antigenul membranelor eritrocitare și determină liza hematiilor .
- **Anemia hemolitică autoimună poate fi consecința prezenței anticorpilor anti-cardiolipină din SAF, și a interacțiunii acestora cu fosfolipidele membranelor eritrocitare**

MODIFICARI LEUCOCITARE

- **Leucopenia (40%) din totalul celor cu LES, ea fiind consecința activității bolii sau terapiei imunosupresoare.**
- Leucopenia cu limfopenie este secundară acțiunii anticorpilor limfocitotoxici **și se corelează cu gradul de activitate al bolii** . Pe de altă parte, infecțiile și terapia imunosupresoare pot induce scăderea numărului de leucocite

MODIFICĂRI TROMBOCITARE

- Trombocitopenie au 30% dintre pacienți, 25% dintre aceștia înregistrând valori ale trombocitelor $< 50.000/ m^3$.
- Trombocitopenia este determinată de prezența anticorpilor anti-trombocitari, infecții sau medicație.
- Deși **anticorpilor anti-trombocitari** sunt frecvent întâlniți în LES, prezența lor **nu este mereu asociată cu trombocitopenie.**
- Când trombocitopenia este refractară la tratament și nu este însoțită de prezența anticorpilor anti-trombocitari suspiciunăm prezența **SAF**

- **Sindromul antifosfolipidic secundar (SAF)** este diagnosticat la 10 %.
- Suspiciunea de SAF - când tabloul hematologic este dominat de: **trombocitopenie** moderată (75.000-130.000/m³), anemie hemolitică cu test Coombs pozitiv, neutropenie și **nu este însoțită de manifestări hemoragice.**
- Pacienții trebuie să prezinte **valori pozitive ale anticorpilor anti-cardiolipină și ale anticoagulantului lupic** la dozări repetate la interval de cel puțin 6 săptămâni pentru a putea susține diagnosticul de SAF

ACJ

- Anemia se dezvoltă **lent** în timpul primei luni de boală
- Este asociată cu un **grad mai mare** de activitate a bolii.
- Scad fierul plasmatic, capacitatea totală de legare a fierului, saturația transferinei, sideroblaștii medulari și crește fierul din sistemul reticuloendotelial
- Impact negativ asupra stării clinice și calității vieții

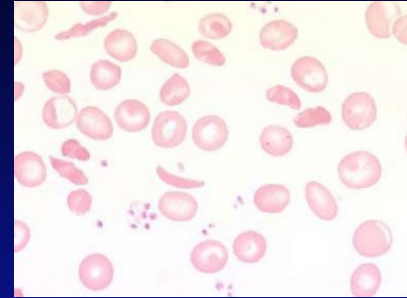
MEDICAȚII ÎN ACJ ȘI IMPACTUL LOR HEMATOLOGIC

- Tradiționale: AINS, antimalarice, săruri de Au, metotrexat, leflunomide, azatioprină, sulfasalazină - agranulocitoza, eozinofilie
- Abacept (Orencia) previne activarea L T - leucopenia 1-10%
- Enbrel (etanercept)
- Anakinra (Kineret) -interleukin 1 (IL1) receptor antagonist- neutropenie 8%, eozinofilie, trombocitopenie
- Tocilizumab (Actemra) blocant al interleukin (IL)-6 receptor 10% leuco-neutropenie, trombopenie
- Infliximab (Remicade) - anti TNF alfa leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia (une ori fatale)
- Adalimumab, Certolizumab ,Golimumab
- Embrel(Etanercept)- efecte hematologice rare

AFEȚIUNI HEPATICE

■ Anemia

- Inflamatorie,
- Hemodiluție (volum plasmatic crescut),
- Hipersplenism (splenomegalie)
- Hemoragie (varice esofagiene)
- Celule în țintă, acantocite
- Hemoliză în boala Wilson prin toxicitatea directă a Cu asupra hematiilor
- Aplastică în hepatitele virale



Trombocitele

Trombocitopenie prin hipersplenism, CID

Leucocitele

Leucopenie hipersplenism

Plachete și hemostaza

- Tulburări ale trombocitelor, coagulării și fibrinolizei
- Sinteza scăzută de vitamina K scade factorii II, VII, IX, X, pC, pS dependenți de ea
- Sinteza diminuată a altor proteine ale coagulării (I, V)
- Fibrinoliză anormală
- Niveluri scăzute de proteine C, S, AT, antiplasmin – DIC

Coagulopatii

- PT, APTT, TT,

BOLILE DE STOCAJ

- Anemia este o manifestare comună a ambelor glicogenozelor Ia von Gierke și Ib, fie de tip feripriv, fie inflamator
- Glicogenoza VII Tarui - anemia hemolitică

ENDOCRINOPATII

Boala Cushing

Niveluri crescute de factori de coagulare, în principal, factorul VIII și factorul von Willebrand (FvW)

Capacitatea de fibrinoliză e scăzută

ENDOCRINOPATII

▪ Anemia

- **Hiper și hipotiroidismul** determina anemie ușoară (MCV e crescut în hipotiroidie și a redus în tireotxicoza)
- Deficit de vitamina B12 (incidență crescută a anemiei pernicioase în hipotiroidism)
- Hipoadrenalism și hipoparatiroidismul complică anemia
- Medicamentele anti-tiroidiene (carbimazole și propiltiouracil) pot provoca anemie aplastică și agranulocitoză

MALIGNITĂȚI

DIVERSE ȘI FRECVENTE

VARIAȚII ALE LINIEI ROȘII

POLIGLOBULIILE din tumori renale, angioame cerebeloase-
50% secreție ectopică de eritropoietină

ANEMII

- Deperdiție, inflamație, CID, anemie autoimună: leucemii / limfoame B
- Absorbția scăzută a vit B12 folatilor
- Anemia din cașexia terminală,

APLAZII MEDULARE: timoame, limfoame

VARIAȚII ALE LEUCOCITELOR

- Aspect leucemoid în invaziile medulare, infecții, sângerări
- Hipersecreție de factor de creștere GM-CSF, fără invazie medulară

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

- **Anemia** normocromă, normocitară din cancere este cel mai frecvent sindrom paraneoplazic, cu feritina normală sau crescută și nivele serice reduse de eritropietină.
- Anemie secundară invaziei medulare, chimio- și radioterapei
- Anemie hemolitică autoimună (AHAI)

CONCLUZII

- Practic toate afecțiunile pediatrice cunoscute acute/cronice au și expresie hematologică
- Modificările seriilor sângelui sunt fie asociate tabloului bolii, fie ca și complicație a ei sau a terapiei aplicate
- Terapia este mixtă, a bolii de bază și a semnelor hematologice
- Uneori afectarea la acest nivel poate schimba prognosticul și precipita o evoluție pejorativă.

QUIZZ

Cum este hepcidina in anemia feripriva?

A. Crescuta

B. Scazuta

(B)

Care dintre afectiunile renale cronice se insoteste de poliglobulie?

A. Boala polichistica. Tumori renale

B. Pielonefrita cr. Ureterocelul

(A)