

ASPECTE HEMATOLOGICE ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

REZUMAT

Lucrarea trece în revistă aspectele hematologice întâlnite în patologia pediatrică, în maladiile infecțioase, parazitare, intoxicații și în patologia pe aparate și sisteme (maladiile ficatului, ale tubului digestiv, în nefrologie, în maladiile glandelor endocrine, cancer, maladiile sistemice, maladiile de teaurizare); se insistă asupra manifestărilor clinice și paraclinice – modificărilor formulei sanguine – întâlnite în entitățile citate.

Cuvinte cheie: Aspecte hematologice; patologie pediatrică

RÉSUMÉ

Aspects hématologiques dans la pathologie pédiatrique

L'auteur présente les aspects hématologiques dans la pathologie pédiatrique. La valeur diagnostique ou pronostique des anomalies hématologiques observées en pathologie pédiatrique est de signification variable; elles sont envisagées successivement en tenant compte des facteurs exogènes responsables d'agression (infections, parasitoses, intoxications) et des différents appareils et systèmes intéressés par la maladie.

Mots clés: Aspects hématologiques; pathologie pédiatrique

A. FACTORI EXOGENI RESPONSABILI DE AGRESIUNE

Aspecte hematologice în maladiile infecțioase

Modificări ale formulei sanguine

Hiperleucocitoza cu polinucleare neutrofile este prezentă în mod obișnuit în infecțiile bacteriene septicemice sau localizate: mielema – constatând în metamielocite și mielocite – însoțită de obicei de o creștere a concentrației neutrofilelor circulante.

Leucopenia însoțește unele maladii infecțioase ca: febra tifoidă, bruceloza, infecțiile septicemice grave și cele mai multe maladii virale. Hiperlimfocitoza este un element important de diagnostic în tusea convulsivă și în limfocitoza infecțioasă (maladia Carl-Smith). Plasmocitoza sanguină se constată în rubeolă, uneori în cursul poliartritei reumatoide a copilului și reumatismului articular acut. Un sindrom mononucleozic pune în discuție inițial mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza și maladia incluziilor citomegalice, dar și rubeola, hepatita virală, varicela, herpesul, bruceloza, maladia Osler.

În cursul mononucleozei infecțioase se constată un sindrom care are următoarele caractere hematologice: absența anemiei, hiperleucocitoză cu o creștere a mononuclearelor (60% sau peste), limfocitelor, monocitelor, plasmocitelor și uneori celule monucleare de talie mare și cu culoare

albastră, acestea având aspecte limfocitoide, monocitoide, plasmocitoide și uneori(?) blastoide.

Neutropenia și trombocitopenia sunt obișnuite. Diagnosticul se bazează pe evidențierea de anticorpi serici heterofili (antihemati de oaie) neabsorbiți de antigenul Forssman: reacția Paul și Bunnell). Reacția este prezentă la 2 săptămâni de la debut, de unde necesitatea de a o repeta dacă la un prim examen a fost negativă. Testul MNI – care este o reacție pe lamă este mai puțin specifică decât reacția Paul și Bunnell, dar are avantajul că poate fi efectuată mai rapid.

Anemia

Anemia este comună la copilul cu o infecție; o hiperhemoliză este frecventă în cursul septicemiilor; anemia inflamatorie complică stările infecțioase cronice. Hemolizele auto-imeune cu testul Coombs pozitiv pot surveni în cursul evoluției unor maladii virale (gripă, oreion, rujeolă, mononucleoza infecțioasă) și după pneumoniile cu Mycoplasma.

Trombocitopenia

Trombocitopenia poate complica unele infecții bacteriene (septicemii) sau virale (rujeolă, rubeolă, oreion, mononucleoză infecțioasă, hepatită). Trombocitopenia este frecventă la nou-născut, constituind un excelent semn de infecție neonatală; ea poate, de asemenea, urma unor vaccinări.

Insuficiența medulară

Insuficiența medulară de etiologie infecțioasă este rară, dar frecvent gravă; aplazia posthepatitică este totdeauna mortală. Mononucleoza infecțioasă este responsabilă de aplazie medulară în mod excepțional. Tuberculoza hematopoietică, din fericire excepțională la copil, poate să se complice cu insuficiență medulară, cum poate fi și la originea a numeroase alte manifestări hematologice (reacție leucemoidă, hiperleucocitoză, trombocitopenie...).

Aspecte hematologice în maladii parazitare

Paludismul

Aspectul hematologic se întâlnește în accesul pernicios (în special cu *Plasmodium falciparum*) caracterizat prin febră crescută, semne neurologice (comă frecventă, de profunzime variabilă, convulsii, tulburări de tonus, abolire de reflexe, semne diverse (diaree, deshidratare), anemie constantă, ictor hemolitic, uneori hemoglobinurie, hepato-splenomegalie, insuficiență renală funcțională).

Toxoplasmoza

Toxoplasmoza câștigată se asociază cu un sindrom mononucleozic

Kala-Azar (leishmanioza viscerală)

Afecțiune gravă datorată unei leishmanii – *leishmania Donovanii* – transmisă prin țânțari sau flebotomi – asociază febră, splenomegalie voluminoasă, hepatomegalie, adenopatii, anemie cu leuco-netropenie. Hipergammaglobulinemia importantă și constantă este un semn bun de orientare pentru diagnostic, care este efectuat prin serologie, alături de evidențierea parazitului în măduva osoasă, ganglioni, ficat, splină.

Hipereozinofilia parazitată

Helminții, uneori Acarienii cu localizare pulmonară și unele *Myase* se asociază cu hipereozinofilie. Alte afecțiuni ca paludismul, amibiaza etc. și, în general, toate protozoarele nu determină hipereozinofilie.

Hipereozinofiliile sanguine sunt sensibil diferite după originea sau voiajul efectuat de copil. În Europa intră în discuție: distomatoza, teniaza, ascaridioza, oxiuroza, tricocefaloza, chistul hidatic, trichinoza, *larva migrans* (ascarid al câinelui). Dacă subiectul/pacientul a voiajat în țări tropicale se discută hipereozinofilia parazitată de proveniență geo-

grafică, semnele clinice asociate, animalele ce au venit în contact cu copilul. Diagnosticul este confirmat pe examenul coproparazitologic sau prin evidențierea parazitului pe alte prelevări biologice, efectuându-se și reacțiile imunologice specifice.

Hipereozinofiliile nu se limitează doar la parazi-toze, ele putându-se întâlni și în unele dermatoze (psoriazis), unele boli alergice (astm, eczemă), poliarterită nodoasă, unele cancere viscerale, maladia Hodgkin.

Aspecte hematologice în intoxicații

Aplaziile medulare

Acestea pot fi de cauză toxică, medicamentoasă (cloramfenicol, fenilbutazonă, hidantoină, sulfamidele).

Anemiile

Mecanismele toxice responsabile de anemie la copil sunt multiple: anemii prin eritroblastopenie datorate cloramfenicolului sau Thophenicolului; anemii megaloblastice produse de antifolice, antimetaboliți și medicamente ce inhibă rezobția și/sau utilizarea folaților (cicloserină, trimetoprim); anemii hemolitice datorate unei oxidări a hemoglobinei cu formare de corpi Heinz, ce survin la copii purtători ai deficitului de G6PD sau unei hemoglobine instabile; hiperhemolize imune datorate unui mecanism imuno-alergic, cu testul Coombs pozitiv, în momentul crizei hemolitice provocată de medicamente (amidopirină, clorpromazină, izoniazidă, chinină, chinidină, sulfamide).

Agranulocitoza

Agranulocitozele sunt grave, deoarece ele expun la complicații infecțioase severe. Aceste accidente răspund la două mecanisme posibile, fie toxice, fie imuno-alergice.

Brutalitatea debutului clinic, noțiunea de „doză” sensibilizantă, anterior la un pacient în curs de tratament și reșută cu ocazia reluării medicamentului, constituie argumente puternice în favoarea unei cauze imuno-alergice. Amidopirina și derivații săi sunt medicamentele cel mai frecvent la originea unei agranulocitoze de acest tip.

Granulocitopeniile toxice sunt secundare unei administrări de durată de medicamente ca antitirodiencele, fenotiazinele (neuroleptice), sulfamidele.

Aceste agranulocitoze sunt urgențe medicale; pacienții trebuie să fie izolați și tratați cu antibiotice și transfuzii de leucocite, dacă aceștia se infectează.

Trombocitopeniile

Trombocitopeniile sunt cele mai frecvente citopenii medicamentoase. Un mecanism imuno-alergetic pare cel mai frecvent în cauză, cu toate că în practică, proba este dificil de adus. Trombocitopenia se „repară” într-o perioadă de 10 zile după oprirea medicamentului responsabil (chinină, chindină și derivații săi, sulfamide, aspirină, PAS, fenotiazine). Un mecanism toxic poate, de asemenea, să intre în discuție în unele trombocitopenii după administrarea de sulfamide, antibiotice (streptomicină), analgezice și antalgice (amidopirină, fenacetină).

Accidentele hemoragice

În afară de trombocitopenie, există cel puțin două tipuri de accidente hemoragice de origine medicamentoasă:

- 1) *accidente legate de administrarea de aspirină* (inhibitor al agregării plachetare)
- 2) *accidente legate de acțiunea unui medicament asociat unui tratament anticoagulant*, de altfel bine condus: antibioterapie orală ce diminuează producerea digestivă, bacteriană, de vitamina K; fenilbutazona, ce deplasează medicamentul de albumina „purtoare”; allopurinolul ce diminuează catabolismul medicamentului. Aspirina dublează, prin acțiunea sa asupra trombocitelor, riscul hemoragic propriu medicamentului.

Methemoglobinemiile

Molecula de methemoglobină este incapabilă de a fixa oxigenul. Clinic, methemoglobinemia se exprimă sub forma unei cianoze tip ardezie, fără semne de insuficiență cardiorespiratorie; această cianoză este prezentă de la naștere, când methemoglobinemia este secundară unei hemoglobine anormale (grupă de hemoglobine M) sau unui deficit enzimatic (absența de diaforază); apariția sa în unele condiții patologice sugerează ipoteza unei methemoglobinemii toxice.

Substanțele methemoglobinizante sunt nitrații, nitriții (sau apele poluate cu aceste produse), clorații, quinolonele.

Medicamentele ce conțin aceste substanțe sunt coloranții anilinei, sulfamidele, acetanilida, fenacetina, subnitratul de bismut și clorura de potasiu. Flora bacteriană nitrifiantă responsabilă de diareele infecțioase este, de asemenea, o cauză de methemoglobinemie. Formele clinice de methemoglobinemie sunt corelate cu gradul intoxicației; semnele de anoxie apar la concentrații peste 30%. Formele toxice de methemoglobinemie răspund rapid la

injecția de 2 mg/Kg de albastru de metilen și mai lent la acidul ascorbic, oral sau intravenos.

B. ASPECTE PATOLOGICE PE APARATE ȘI SISTEME

Maladiile hepatice

Hepatitele virale

Hepatita virală se asociază obișnuit cu leucopenie, trombocitopenie și uneori cu sindrom mononucleozic; tulburările hemostazei sunt constante. În forma comună, scăderea factorilor II, VII, IX și X în jurul a 50-30% traduce insuficiența hepatocelulară, manifestarea cea mai precoce. În forma gravă, hepatita virală este la originea unor tulburări mai severe și mai extinse: prăbușirea factorilor II, VII, IX, X, scăderea factorului V, a fibrinogenului, trombocitopenie accentuată, semne martor ale unei coagulări intravasculare diseminate (CID), contraindicând injecția fracțiunii PPSB.

Colestaza

Un obstacol în evacuarea bilei în tubul digestiv se complică totdeauna cu un deficit de absorbție al vitaminei K, vitamină liposolubilă. Factorii din grupa protrombinei (II, VII, IX, X) sunt diminuați (alungirea timpului Quick) dar „urcă” firește după injecția parenterală de vitamina K (testul Koller).

Ciroza hepatică

Episod avansat a numeroase afecțiuni hepatice ale copilului, ciroza hepatică se însoțește frecvent de anemie, care poate fi datorată mai multor mecanisme (hemodiluție, hemoragii, hiperhemoliză, carență în acid folic, hipersplenism) a căror analiză trebuie să ghideze tratamentul.

Hipersplenismul este cu atât mai probabil cu cât la anemie se asociază neutropenia și trombocitopenia. Tulburările de hemostază sunt obișnuite în cursul cirozei: deficit în factorii II, V, VII, IX și X, trombocitopenie, alungirea timpului de trombină, mărturie a unei anomalii a formării fibrinei.

• Maladiile tubului digestiv

Tubul digestiv și anexele sale asigură absorbția elementelor necesare formării celulelor sanguine și sintezei proteinelor coagulării.

Orice carență de aport (malnutriție sau subnutriție) sau oricărui tulburare a absorbției nutrienților se complică cu anomalii hematologice.

Anemiile megaloblastice au frecvent o cauză digestivă: atrofia vilozitară a intestinului subțire,

rezeția stomacului sau intestinului, malabsorbția vitaminei B₁₂ și/sau a acidului folic de cauze digestive diverse.

Carența proteică globală, foarte răspândită pe glob, se complică în absența carențelor asociate (ceea ce este rar) cu anemie normocromă și normocitară.

Anomaliile de absorbție a fierului la copiii care au suferit gastrectomie sau rezeție a porțiunii superioare a intestinului subțire și sindroamele de malabsorbție sunt responsabile de caracterul microcitar al anemiei.

Malabsorbția vitaminei K, oricare ar fi cauza sa, este asociată cu un deficit în factorii II, VII, IX și X, care este corectată prin injecție parenterală de vitamina K.

• Maladiile renale

Insuficiența renală acută

Cauza insuficienței renale acute determină fizionomia sa hematologică; astfel, anemiile prin hemoliză intravasculară se asociază cu hiperleucocitoză cu polinucleare, trombocitopenie și sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Insuficiența renală cronică

Copiii cu insuficiența renală cronică prezintă totdeauna anemie determinată, pe de o parte, de hiperhemoliză, iar pe de altă parte, de hipoplazia medulară secundară insuficienței de producere a eritropoietinei. Această anemie se corectează după grea renală.

Tendința la sângerare constatată frecvent în cursul insuficienței renale cronice este determinată de o tulburare a hemostazei primare, care dispare când boala renală se ameliorează după grea sau dializă.

Microangiopatia trombotică

Microangiopatia trombotică, frecvent complicată cu nefropatie glomerulară, se însoțește de anemie datorată unei hiperhemolize intravasculară prin fragmentare (schizocite), de trombocitopenie și, mai rar, de tulburări ale hemostazei, ce reflectă coagularea intravasculară (sindrom hemolitic-uremic).

Sindromul nefrotic

Tendința la tromboze, constatată în evoluția sindroamelor nefrotice se explică, în parte, prin hiperplachetoză, creșterea concentrației fibrinogenului, factorilor V și VIII cu diminuarea plasminogenului și antitrombinei III.

Totuși, este important de subliniat că dezordinile volemiei și echilibrului hidroelectrolitic sunt factori de tromboze vasculare, cel puțin tot atât de importanți ca și în anomaliile hemostazei, deoarece corectarea și controlul lor previn accidentele trombotice prin anomaliile sistemului hemostatic.

Hidronefroza

Orice hidronefroză, oricare ar fi cauza, poate să se complice cu poliglobulie, dar survenirea acestei complicații este rară.

• Maladii ale glandelor endocrine

Afecțiunile endocrine, în special tiroidiene și hipofizare se asociază uneori cu anemie, care poate reprezenta semnul revelator al afecțiunii în unele cazuri.

În cursul *hipotiroidiilor* se observă anemie, mai ales când mixedemul este secundar unei insuficiențe hipofizare. Anemia este macrocitară cu reticulocitoză normală sau scăzută. Măduva osoasă este aparent normală ca celularitate, dar studiul eritropoiezei cu ⁵⁹Fe demonstrează că este vorba de insuficiență medulară pură. Tratamentul anemiei este acela al hipotiroidiei.

Anemia și leucopenia se asociază cu semne proprii *panhipopituitarismului*. Aemia este normocitară, puțin regenerativă. Anomaliile hematologice sunt corectate incomplet prin tratament.

Hipogonadismul, insuficiența suprarenaliană și hipertiroidia prezintă uneori anemie ușoară care se corectează prin tratament etiologic. În mod invers, poliglobulia a fost observată, în rare cazuri, în sindromul Cushing și în hiperplazia suprarenaliană congenitală și câștigată.

• Insuficiența cardiorespiratorie hipoxică

Hipoxia stimulează producerea de eritropoietină al cărei efect este creșterea producției medulare de globule roșii. Poliglobulia secundară este răspunsul obișnuit la hipoxiile din cardiopatiile congenitale cianogene și din maladiile pulmonare cronice ca mucoviscidoza.

Tratamentul constă, mai degrabă, în sângerare decât în chimioterapie, dar repetarea sângerării poate determina carență marțială. Tratamentul ideal, când este realizabil, este acela al cauzei hipoxiei.

• Cancerul

Modificările/dezordinile hematologice datorate cancerelor sunt numeroase și polimorfe. Ele sunt frecvent revelatoare ale afecțiunii.

• *Adenopatiile izolate*

Maladia Hodgkin și limfoamele maligne se evidențiază, în general, sub forma uneia sau mai multor adenopatii superficiale și profunde (abdominale și toracice).

Totuși, acest mod revelator al unui cancer nu este apanajul exclusiv al hematosarcoamelor, numeroase cancere de orice origine pot să se evidențieze sub forma unor metastaze ganglionare. În toate cazurile, examenul histopatologic (al leziunii primare sau a metastazelor) prin biopsie stabilește diagnosticul.

• *Invadarea medulară metastatică*

Expresia hematologică a metastazelor medulare este foarte polimorfă; se pot observa astfel o citopenie izolată, bicitopenie, pancitopenie sau mielemie. În unele cazuri, invadarea medulară nu are o traducere hematologică, doar mielograma și/sau biopsia medulară stabilind diagnosticul prin evidențierea celulelor metastatice. La copil cancerele ce metastazează cel mai frecvent în măduva hematopoietică sunt neuroblastoamele; uneori, aspectul morfopatologic al metastazelor permite efectuarea diagnosticului tumorii primitive (neuroblastom, rabdomiosarcom, retinoblastom, ganglioneuroblastom).

• *Anemiile din cancer*

Anemiile au mecanisme diferite și pot evidenția sau complica cancerul. Anemia microcitară hiposideremică este simptomatică de un cancer responsabil de o sângerare cronică.

Anemia inflamatorie se observă cu ocazia puseurilor evolutive ale unor cancere (în special maladia Hodgkin).

Anemia prin insuficiență medulară poate fi expresia unei metastaze medulare; anemiile prin eritroblastopenie, fără invadare medulară, au fost descrise în asociere cu timoamele.

• *Modificări leucocitare*

Hiperleucocitoza cu polinucleoză neutrofilă, ce face parte din sindromul inflamator, însoțește unele cancere infectate sau necrozate (Girod A, 1982).

Reacția leucemoidă sau mielema pot exprima metastaza medulară a unui cancer visceral.

Hiperezinozofilia trenantă care nu este datorată unei maladii alergice sau unei parazitoze poate fi expresia la debut a unui cancer (Girod A, 1982).

• *Maladii zise „sistemice“*

Pe lângă semnele biologice proprii LES (lupus eritematos sistemic) (celule LE, anticorpi anti-ADN),

anomaliile hematologice sunt frecvente în cursul acestei afecțiuni: leucopenie (afectând limfocitele și granulocitele), trombocitopenie, anemie hemolitică auto-imună, anticoagulanți circulanți cu specificitate diversă. Aceste manifestări hematologice sunt sensibile la tratamentul propriu LES; ele nu prezintă o semnificație prognostică particulară.

Alte maladii sistemice ca poliartrita reumatoidă, periarterita nodoasă (eozinofilie frecventă), dermatomiozita, pot să se asocieze la un moment dat al evoluției cu anomalii hematologice similare aceloră din LES (Popescu V, 2006).

• *Maladii de teaurizare*

Anomaliile uneia sau mai multor componente ale sistemului hematopoietic apar într-o varietate de boli genetice de metabolism.

În unele cazuri, aceste anomalii pot constitui un semnal care orientează clinicianul către prezența unei boli genetice subiacente. În altele, cum ar fi enzimopatiile care produc anemie hemolitică, anomalia hematologică este enzimopatia însăși. În rare cazuri, cum ar fi hipersplenismul din boala Gaucher, anomalia hematologică reprezintă o complicație importantă care trebuie monitorizată și tratată adecvat, la un pacient al cărui diagnostic a fost efectuat anterior pe baza altor manifestări clinice.

Mecanismele prin care boala metabolică determină anomalii hematologice sunt variate.

Teaurizarea de lipide în boala Gaucher duce la hipertrofia splinei și la pancitopenie prin hipersplenism.

Anomaliile intrinseci ale enzimelor eritrocitare, ca de exemplu deficitul de G6PD determină anemie hemolitică.

Aciduriile organice, în care acumularea de esteri ai CoA este prezentă, inhibă maturarea elementelor măduvei osoase, în principiu a leucocitelor polimorfonucleare; ele pot produce, de asemenea, trombocitopenie sau pancitopenie.

Anemia megaloblastică, rezultat al unor boli în care absorbția sau transportul cobalaminei sau conversia sa în metil-cobalamină sunt întrerupte, poate fi, de asemenea, rezultatul unor anomalii ale metabolismului foliaților.

În tabelul 1 (maladiile metabolice cu neutropenie, trombocitopenie și pancitopenie), tabelul 2 (anomalii metabolice însoțite de anemie megaloblastică) și tabelul 3 (maladiile metabolice sau moleculare în care se constată anemie hemolitică) sunt prezentate anomaliile hematologice în bolile genetice de metabolism.

Tabelul 1*Maladii metabolice cu neutropenie, trombocitopenie și pancitopenie*

Manifestări hematologice	Anomalii/maladii metabolice	Test diagnostic
Neutropenie	Acidurii organice Aciduria propionică Aciduria metilmalonică Aciduria izovalerică	Acizi organici urinari Acizi organici urinari Acizi organici urinari
Neutropenie	Glicogenoza I b	Testul cu glucagon, evaluarea enzimei în țesutul hepatic; analiza mutațiilor
Neutropenie	Intoleranța proteică cu lizinurie	Analiza aminoacizilor în urină și plasmă
Neutropenie	Aspartyl glucozaminuria	Cromatografia lichidă cu înaltă performanță Cromatografia pe hârtie Cromatografia în strat subțire
Neutropenie și trombocitopenie	Acidurie organică la sugar	Acizii organici urinari
Trombocitopenie	Boală prin anomalii ale cobalaminei C	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină
Pancitopenie	Aciduria organică urinară	Acizi organici urinari
Pancitopenie	Deficiența de transcobalamină II	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge sau urină
Pancitopenie	Maladia Pearson (depleția ADN mitocondrial)	ADN mitocondrial
Pancitopenie	Aciduria mevalonică	Acizi organici urinari
Pancitopenie	Maladia Gaucher	Evaluarea enzimei lizozomale
Pancitopenie	Boala prin anomalii ale etilcobalaminei E și G	Homocisteina în sânge sau urină; metionina în plasmă

Tabelul 2*Anomalii metabolice însoțite de anemie megaloblastică*

Anomalii metabolice	Testul diagnostic
Aciduria orotică	Acid orotic urinar; acizi organici
Deficiența de transcobalamină II	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină
Boala prin anomalii ale cobalaminei C	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină
Anemia pernicioasă, deficiența factorului intrinsec	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină; B ₁₂ testul Schilling
Boala/Sidromul Immerslund (malabsorbția vitaminei B ₁₂)	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină; B ₁₂ testul Schilling
Deficiența metionin-sintazei	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină
Boala prin anomalii ale cobalaminei E și G	Metilmalonatul urinar; homocisteina în sânge și urină
Malabsorbția folatilor	Folații
Deficiența în glutamat formimino-transferaza	FIGLU în urină
Deficiența în dihidrofolat	Dihidrat reductaza în ficat
Boala Lesch-Nyhan	HPRT în eritrocite

Abrevieri: B₁₂ – vitamina B₁₂

FIGLU – formiminoglutamic acid

HPRT – hypo-xanthine phosphoribosyl transferaza

Tabelul 3*Boli metabolice sau moleculare în care se constată anemie hemolitică*

Boala metabolică	Testul diagnostic
Deficiența de G6PD	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența de hexokinază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența de glucozo-fosfat izomerază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența de fosfofructokinază (PFK)	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în 2-3 difosfoglicerat mutază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în triozofosfat izomerază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în fosfoglicerat kinază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în piruvat kinază (PK)	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în glutation sintetază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Deficiența în ? -glutamincisteină sintetază	Evaluarea enzimei în eritrocite
Hemoglobinopatii	Electroforeza Hb din eritrocite, diagnostic ADN
Porfirie eritropoietică congenitală	Uroporfirina urinară
Hemocromatoza neonatală	Fierul hepatic sau bucal
Boala Wilson	Ceruloplasmă plasmatică, cuprul hepatic
Abetalipoproteinemia	Acantocite, VSH joasă, electroforeza lipoproteinelor
Maladia Wolman	Limfocite vacuolate, evaluarea enzimei
Deficiența în lecitin colesterol acyltransferază (LCAT)	Electroforeza lipoproteinelor; evaluarea enzimei

Un aspect particular îl prezintă limfocitele cu vacuole în citoplasmă și celulele anormale în măduva osoasă.

Examenul frotiului sanguin pentru studiul limfocitelor cu vacuole intracitoplasmice sau examinarea măduvei osoase pentru cercetarea celulelor de teaurizare tipice sau celulelor spumoase procură, de la debut, posibilitatea unui diagnostic corect al unei boli de teaurizare lizozomală, incluzând anomaliile catabolismului lipidelor complexe și mucopolizaharidozele.

Mucolipidozele sunt, de asemenea, depistate în același mod. Termenul de boală celulară-I, care este utilizat pentru mucolipidoza II sau deficiența de N-acetilglicozaminil (GlcNAc) fosfotransferază, semnifică faptul că boala aceasta a fost prima recunoscută ca o anomalie în care incluziile citoplasmice au fost observate în culturi de fibroblaști.

În cazul bolilor de teaurizare lipidică, limfocitele cu vacuole intracitoplasmice sunt văzute în toate subtipurile de boală Niemann-Pick, în gangliozidoza GM₁, boală Wolman, ceroid lipofuscinoza, galactosialidoza și aspartilglucozaminuria; ele sunt prezente, de asemenea, în maladia Salla, tulburare de transport lizozomal în care teaurizarea lizozomală de acid sialic apare datorită unei deficiențe a transportorului responsabil pentru deplasarea acidului sialic din lizozomi. Acești pacienți prezintă hipotonie, nistagmus și ataxie ca și o întârziere în dezvoltare; „trăsăturile grosolane“ nu apar până la vârsta de adult. Datele clinice inițiale sunt destul de nespecifice, astfel că prezența în sângele periferic al acestor pacienți a limfocitelor cu vacuole intracitoplasmice poate fi prima „cheie“ reală a diagnosticului.

Limfocitele cu vacuole intracitoplasmice din bolile de teaurizare a glicogenului pot fi văzute în boala Pompe (glicogenoza de tip II); diagnosticul acestei entități este realizat, de obicei, prin evaluarea enzimei deficitare – glucozidaza acidă – la un copil care are ca manifestare principală o boală cardiacă majoră.

Un aspect particular de celulă anormală în măduva osoasă îl prezintă celula Gaucher, întâlnită în maladia cu același nume, care este o celulă reticulară mare (20-100 nm sau peste), fuziformă, cu unul sau mai mulți nuclei mici, tahicentrici, situați periferic și citoplasmă bazofilă, cu aspect „fibrilar“ („pânză de păianjen“), intens PAS pozitivă. Colorația acestor celule pentru fosfataza acidă este intens pozitivă.

În mucopolizaharidoze, examenul sângelui periferic și al aspiratului medular, evidențiază 4 tipuri celulare anormale, sugestive pentru diagnostic.

În sângele periferic se constată:

- celula Gasser – limfocit cu vacuole intracitoplasmice – care la colorația May-Grünwald-Giemsa (MGG) conține o punctație bazofilă centrală (metacromatică cu albastru de toluidină);
- celule polimorfonucleare neutrofile ce conțin granulații metacromatice cunoscute sub numele de granulații Alder-Reilly sau corpi Reilly.

În măduva osoasă se constată:

- celula Buhot (celula Griffith-Findlay), care este un plasmocit cu numeroase incluzii citoplasmice vacuolare, conținând o granulație centrală, de formă diferită, roșu închis la colorația MGG și metacromatică cu albastru de toluidină;
- celula Gasser II, celulă reticulară mare, cu numeroase granulații mari azuro-bazofile, violet închis la colorația MGG și nemetacromatice cu albastru de toluidină.

BIBLIOGRAFIE

1. **Balmaceda CM, Fetell MR** – Hematologic and related disorders. In: Rowland LP (Ed): *Merrit Textbook of Neurology*, ninth ed, ch. 144, p. 903-915, Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokio, 1995
2. **Hoffmann GF, Nyhan ML, Zschocke J et al** – Hematologic abnormalities. In: Hoffmann GF et al (eds) *Inherited metabolic diseases*, ch. 24, p. 303-308, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
3. **Popescu V** – Anomalii hematologice în bolile genetice de metabolism. În: Popescu V (ed) *Actualități în Pediatrie*, ch. 21, p. 157-160, Ed Medicală Amaltea, București, 2008
4. **Popescu V, Budișteanu-Efrim Magdalena** – Boli neurometabolice de origine genetică. În: Popescu V (ed): *Neurologie pediatrică*, vol 2, cap. 27.3, p.1479-1510, Ed Teora, București, 2001
5. **Popescu V** – Lupusul eritematos sistemic la copil și adolescent. *Revista Română de Pediatrie*, 2005, vol LIV, nr. 4, p. 313