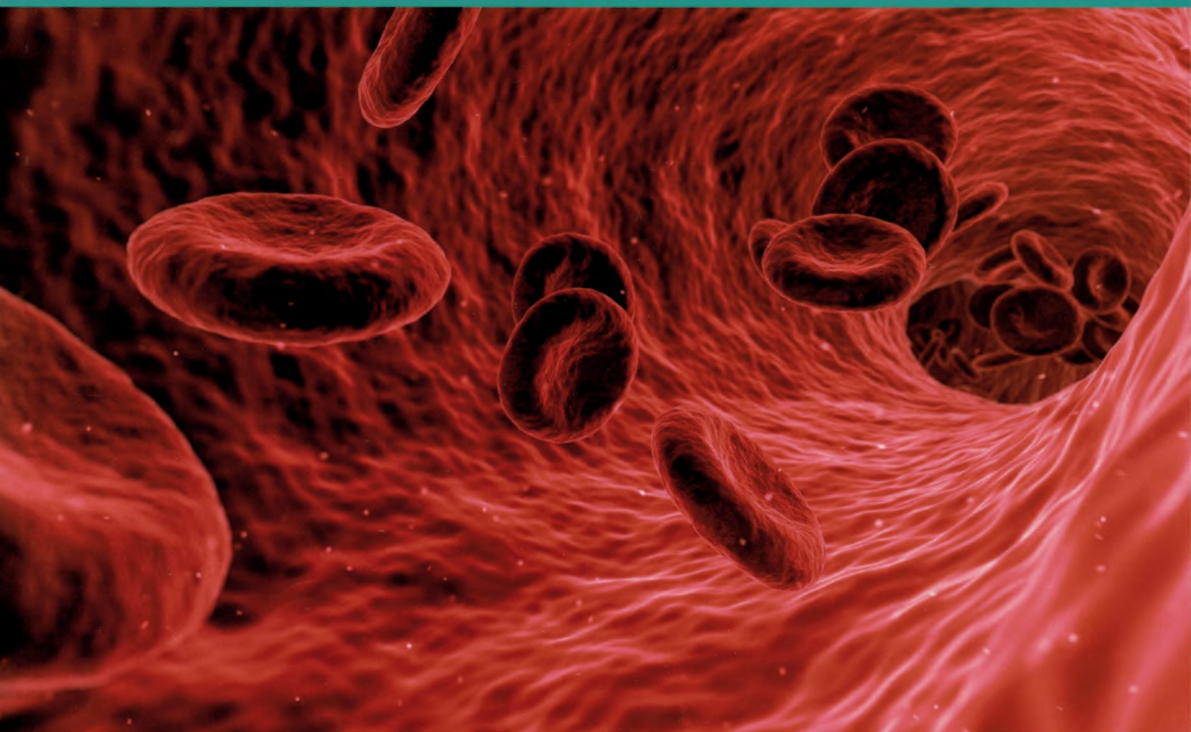


Grigore MIHĂESCU  
Marian CONSTANTIN

Carmen CHIFIRIUC  
Ilda CZOBOR BARBU

# Hematologie



**Grigore MIHĂESCU**  
**Marian CONSTANTIN**

**Carmen CHIFIRIUC**  
**Ilda CZOBOR BARBU**

# **HEMATOLOGIE**



**EDITURA MEDICALĂ**  
București, 2021

# Cuprins

<i>Lista abrevierilor</i> .....	15
<i>Introducere</i> .....	21
<b>Capitolul I. PLASMA SANGUINĂ ȘI PROTEINELE PLASMATICE</b> .....	23
<b>1.1. Plasma sanguină</b> .....	23
<b>1.2. Proteinele plasmatică</b> .....	24
1. Albumina .....	27
2. Prealbumina (PA) .....	27
3. $\alpha$ 1-antitripsina (AAT) .....	28
4. $\alpha$ 1-glicoproteina acidă (AGA) .....	28
5. Ceruloplasmina .....	29
6. Antitrombina III (AT III) .....	29
7. Haptoglobina (Hp) .....	29
8. $\alpha$ 2-macroglobulina ( $\alpha$ 2-M) .....	30
9. Transferina .....	30
10. Fibronectina .....	31
11. Fibrinogenul (Fi) .....	31
12. Proteina C reactivă (CRP) .....	31
13. Proteinele sistemului complement .....	33
Mecanismele activării sistemului complement... ..	35
Calea clasică .....	35
Calea alternativă (properdinică) .....	37
Calea lectinică .....	39
Epuizarea experimentală a complementului seric... ..	40
Biosinteza proteinelor sistemului complement... ..	41
14. Lipoproteine și apolipoproteine .....	41
Clasificarea și nomenclatura lipoproteinelor .....	43
15. Imunoglobuline .....	53
Heterogenitatea izotopică a imunoglobulinelor... ..	54
Aglutininele de grup sanguin .....	60
16. Proteine cu semnificație patologică .....	62
$\beta$ <sub>2</sub> -microglobulina ( $\beta$ <sub>2</sub> -m) .....	62
$\alpha$ -fetoproteina (AFP) .....	63
Antigenul carcinoembrionar (CEA) .....	64
<b>Capitolul II. CELULELE SANGUINE</b> .....	66
<b>2.1. Celule stem și celule progenitoare hematopoetice</b> .....	66

2.2. Eritropoeza și eritropoetina.....	73
2.3. Eritrocitul.....	77
2.3.1. Structura moleculară a membranei eritrocitare.....	78
2.3.2. Dezordini structurale ale membranei.....	81
2.3.3. Căile metabolismului eritrocitar.....	82
Dezordinile funcționale ale șuntului HMP.....	83
2.4. Diferențierea granulocitelor.....	85
2.5. Neutrofile.....	87
2.5.1. Antigenele neutrofilelor.....	90
2.5.2. Dezordini numerice ale neutrofilelor.....	90
2.5.3. Deficiențe funcționale ale neutrofilelor.....	95
Deficiențe ale activității bactericide.....	95
Maladia Chédiack-Higashi.....	98
Deficiențe de aderență.....	99
2.6. Eozinofile.....	100
2.6.1. Funcțiile efectoare ale eozinofilelor.....	103
2.6.2. Patologia benignă a eozinofilelor.....	104
2.7. Bazofile și mastocite.....	104
2.8. Fagocitele mononucleare (monocite, macrofage).....	108
2.8.1. Receptorii și funcțiile celulelor SFM.....	111
2.8.2. Patologia celulelor SFM.....	113
Monocitoza și monocitopenia.....	114
Bolile de depozitare lizosomală.....	114
2.9. Celulele dendritice.....	116
2.10. Trombocite.....	117
2.10.1. Trombocitopoeza.....	118
2.10.2. Rolul plachetelor în coagulare.....	121
2.11. Limfocitele.....	122
2.11.1. Limfocitele B.....	124
Receptorul de antigen al limfocitelor B.....	126
2.11.2. Limfocitele B <sub>1</sub> .....	127
2.11.3. Limfocitele T.....	127
Receptorul de antigen al limfocitelor T (RCT).....	131
2.11.4. Limfocitele T $\gamma\delta$ .....	133
2.11.5. Celule limfoide mediatore ale imunității înnăscute.....	134
Celulele NK.....	134
2.11.6. Dezordini funcționale și numerice ale limfocitelor... ..	137
Limfocitoza benignă și limfopenia.....	137
Sindromul autoimun limfoproliferativ.....	138
2.12. Organele limfoide secundare (periferice).....	139
2.12.1. Ganglionii limfatici.....	142
2.12.2. Splina.....	144
2.12.3. Reactivitatea organelor limfoide secundare indusă de antigen.....	149
Capitolul III. INFLAMAȚIA.....	152
3.1. Mediatorii moleculari ai reacției inflamatorii.....	153
3.2. Dinamica proceselor inflamatorii.....	154
3.3. Tipuri de reacții inflamatorii.....	159

3.3.1. Reacția inflamatorie acută.....	159
Reactanții de fază acută.....	160
3.3.2. Reacția inflamatorie cronică .....	161
3.4. <b>Semnificația clinică a reacției inflamatorii induse de antigene exogene</b> .....	162
3.5. <b>Manifestări clinice ale procesului inflamator</b> .....	163
3.5.1. Sindromul de ischemie-reperfuzie .....	163
3.5.2. Procesul inflamator steril.....	165
3.5.3. Procesul inflamator indus de fumat.....	166
3.5.4. Artrita reumatoidă.....	168
<b>Capitolul IV. PARAMETRII SANGUINI ÎN DIAGNOSTICUL DE RUTINĂ</b> .....	169
4.1. <b>Hematocritul (Masa eritrocitară)</b> .....	169
4.2. <b>Viteza de sedimentare a sângelui (VSH)</b> .....	169
4.3. <b>Vâscozitatea plasmei și a sângelui</b> .....	170
4.4. <b>Concentrația hemoglobinei</b> .....	170
4.5. <b>Variații numerice ale eritrocitelor. Eritrocitoza</b> .....	170
4.6. <b>Examenul microscopic al sângelui</b> .....	173
4.6.1. Variația morfologică a eritrocitelor.....	174
4.6.2. Colorații citochimice.....	180
<b>Capitolul V. HEMOSTAZA</b> .....	183
5.1. <b>Factori procoagulanți</b> .....	184
5.1.1. Factorii de coagulare dependenți de vitamina K (FVII, FVIII, FIX, FX, protrombina).....	185
Rolul vitaminei K în coagulare.....	186
5.1.2. Cofactorii solubili ai coagulării .....	188
5.1.3. Cofactori ai coagulării asociați celulelor.....	190
5.2. <b>Coagularea pe calea extrinsecă. Mecanismul molecular</b> .....	191
5.2.1. Hemostaza primară .....	191
5.2.2. Rolul FvW în cascada coagulării.....	193
5.2.3. Hemostaza secundară.....	194
5.3. <b>Factori anticoagulanți</b> .....	198
5.3.1. Proprietățile anticoagulante ale endoteliului intact.....	198
5.3.2. Factorii plasmatici inhibitori ai coagulării.....	200
5.3.3. Reglarea căii extrinsece a coagulării.....	201
Sistemul heparină-antitrombină.....	202
Calea inhibării factorului tisular (TFPI).....	203
Sistemul anticoagulant al proteinei C (PCA).....	203
Sistemul trombină-trombomodulină.....	204
5.4. <b>Coagularea pe calea intrinsecă</b> .....	205
Reglarea coagulării intrinsece.....	206
5.5. <b>Dizolvarea coagurilor. Fibrinoliza</b> .....	207
<b>Capitolul VI. PATOLOGIA HEMOSTAZEI</b> .....	208
6.1. <b>Disfuncții ale factorilor coagulării</b> .....	209
6.1.1. Hemofilia A.....	210
6.1.2. Hemofilia B.....	211
6.1.3. Deficiențe ale factorului von Willebrand.....	212

6.1.4.	Deficiențe ale factorilor XIII, V, VII, X, XI, XII.....	215
6.1.5.	Deficiențe cantitative și calitative ale fibrinogenului....	216
6.1.6.	Deficiența antitrombinei și protrombinei.....	217
6.1.7.	Hiperplasminemia.....	218
6.1.8.	Disfuncțiile hepatice.....	218
6.1.9.	Deficiența vitaminei K.....	219
6.2.	<b>Disfuncții ale plachetelor</b> .....	219
6.2.1.	Trombocitopenia dobândită.....	219
	Trombocitopenia indusă de medicamente.....	221
	Trombocitopenia prin aloimunizare a nou-născutului....	223
	Trombocitopenia prin aloimunizare a adultului.....	224
	Trombocitopenia imună secundară.....	225
	Trombocitopenia amegakariocitară congenitală.....	226
	Trombocitopenia ereditară.....	226
	Diagnosticul trombocitopeniei.....	227
6.2.2.	Purpura.....	228
	Purpura trombocitopenică autoimună.....	228
	Purpura trombotică trombocitopenică dobândită.....	229
	Purpura trombocitopenică ereditară.....	229
6.2.3.	Trombocitopatii ereditare.....	230
	Deficiențe de aderență.....	230
	Deficiențe de agregare.....	230
	Deficiențe ale funcției secretorii a plachetelor.....	231
	Dezordini ale activității procoagulante a plachetelor....	231
6.3.	<b>Stări de hipercoagulabilitate (Trombofilia)</b> .....	231
6.3.1.	Hiperhomocisteinemia ereditară.....	232
6.3.2.	Sindromul anti-fosfolipidic.....	233
6.3.3.	Anticoagulantul lupic.....	234
6.3.4.	Sindromul hemolitic uremic.....	235
6.3.5.	Tromboza.....	237
	Tromboza arterială – complicație a aterosclerozei.....	240
	Patogeneza trombozei arteriale.....	241
	Rolul LDL în formarea plăcii de aterom.....	242
	Anevrismul arterial.....	247
	Prevenirea aterosclerozei.....	249
6.3.6.	Coagularea intravasculară diseminată.....	250
	Factorii declanșatori ai CID.....	251
6.3.7.	Terapia hipercoagulabilității.....	254
	Heparina.....	255
	Derivații cumarinei.....	256
	Agenți fibrinolitici (activatori ai plasminogenului).....	258
	Agenți anti-agreganți plachetari.....	258
Capitolul VII. <b>HEMOGLOBINA ȘI HEMOGLOBINOPATII</b> .....		262
7.1.	<b>Structura și funcțiile hemoglobinei</b> .....	262
7.1.1.	Globina și hemul.....	262
7.1.2.	Funcția de transport al gazelor.....	265
	Mecanismul oxidării hemoglobinei (oxidarea Fe).....	266

7.1.3. Genele codificatoare ale globinei .....	266
Tipuri de hemoglobină la făt .....	267
Tipuri de hemoglobină la adult.....	267
7.2. <b>Circuitul Fe în organism</b> .....	268
7.2.1. Absorbția Fe nehemic și hemic .....	268
7.2.2. Recircularea Fe din hemoglobină.....	270
7.2.3. Proteine cu rol în transportul Fe. Transferina și lactoferina .....	272
7.2.4. Proteine de depozitare a Fe. Feritina, hemosiderina și mioglobina .....	273
7.2.5. Reglarea circuitului Fe în organism.....	274
7.3. <b>Dezordini prin supraîncărcarea cu Fe</b> .....	275
7.3.1. Hemosideroza.....	275
7.3.2. Hemocromatoza .....	277
Hemocromatoza juvenilă .....	279
7.4. <b>Porfiriile</b> .....	280
7.5. <b>Hemoglobinopatii cantitative. Talasemiile</b> .....	282
7.5.1. Caracteristicile fundamentale ale talasemiilor .....	282
7.5.2. Clasificarea talasemiilor .....	284
7.5.3. Determinismul genetic al maladiilor talasemice.....	284
A. Talasemia $\alpha$ .....	286
Sindromul hydrops fetalis și sindromul HbH.....	287
B. Talasemia $\beta$ .....	289
Talasemia $\beta$ majoră .....	290
Persistența HbF la $\beta$ -talasemici.....	291
Patofiziologia talasemiei $\beta$ .....	292
7.6. <b>Hemoglobinopatii calitative</b> .....	294
7.6.1. Anemia cu hematii în formă de seceră și HbS.....	294
Variantele genetice ale maladiei cu hematii în formă de seceră.....	295
Patofiziologia maladiei cu eritrocite în formă de seceră .....	296
Alte sindroame ale bolii cu hematii în formă de seceră .....	301
7.6.2. Hemoglobine instabile.....	302
7.6.3. Hemoglobinopatii mutante pentru afinitatea față de $O_2$ .....	305
Reglarea fiziologică a afinității hemoglobinei pentru $O_2$ .....	305
Hemoglobină cu afinitate înaltă pentru $O_2$ .....	306
Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru $O_2$ .....	306
7.6.4. Methemoglobinemia .....	307
Methemoglobinemia fiziologică .....	308
Methemoglobinemia toxică.....	309
Carbon-monoxid-hemoglobina (Hb-CO).....	309
Nitrozo-hemoglobina .....	311
Methemoglobinemia patologică .....	312

Capitolul VIII. ANEMII – <i>Ondin Zaharia, Lia Mara Dițu, Gr. Mihăescu</i> .....	313
8.1. <b>Anemii datorate insuficienței medulare</b> .....	316
8.1.1. Anemia datorată aplaziei autoimune a măduvei osoase ...	316
8.1.2. Anemia aplazică Fanconi .....	317
8.1.3. Anemiile congenitale diseritropoetice .....	318
Aplazia liniei eritroide .....	319
Eritroblastopenia tranzitorie a copiilor .....	319
Anemia sideroblastică .....	320
Alcoolul – factor inductor al anemiei sideroblastice .....	321
8.2. <b>Anemia indusă de stresul oxidativ</b> .....	323
8.2.1. Radiația ionizantă .....	323
8.2.2. Mecanismele celulare protectoare anti-stres oxidativ.....	330
8.3. <b>Anemii dobândite prin deficit nutrițional</b> .....	332
8.3.1. Anemia megaloblastică .....	332
Atrofia gastrică autoimună și anemia pernicioasă.....	338
8.3.2. Anemia feriprivă .....	341
Etiologia deficitului de Fe.....	342
8.3.3. Anemii macrocitare non-megaloblastice .....	344
8.3.4. Anemia asociată patologiei cronice .....	344
Anemia asociată insuficienței renale .....	346
Anemia asociată proceselor inflamatorii cronice .....	348
Anemia asociată procesului de îmbătrânire .....	350
8.4. <b>Anemii prin dezordini hemolitice</b> .....	351
8.4.1. Hemoliza .....	351
Sediile hemolizei .....	353
8.4.2. Hemoliza oxidativă.....	355
8.4.3. Deficiența G <sub>6</sub> PD.....	356
Favismul.....	358
8.4.4. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.....	359
8.4.5. Hemoliza consecutivă proceselor infecțioase .....	361
8.4.6. Hemoliza toxică.....	370
8.5. <b>Hemoliza prin mecanisme imunitare</b> .....	372
8.5.1. Antigenele eritrocitare (aglutinogene).....	372
8.5.2. Hemoliza imună – reacție de hipersensibilitate imediată de tip citotoxic.....	375
8.5.3. Reacția imunoalergică anti-eritocitară indusă de medicamente .....	377
8.5.4. Hemoliza consecutivă aloimunizării post-transfuzionale.....	381
8.5.5. Hemoliza consecutivă aloimunizării feto-materne în incompatibilitatea Rh* .....	382
8.5.6. Anemia hemolitică autoimună .....	385
Diagnosticul anemiei hemolitice autoimune. Testul antiglobulinic .....	388
Capitolul IX. TRANSFUZIA .....	391
9.1. <b>Transfuzia eritrocitelor</b> .....	391
9.2. <b>Transfuzia plachetelor</b> .....	393
9.3. <b>Transfuzia granulocitelor</b> .....	394



9.4. Transfuzia plasmei și a derivatelor plasmei.....	394
9.5. Preparate imunoglobulinice.....	396
<b>Capitolul X. NEOPLAZIILE. CARACTERIZARE GENERALĂ.....</b>	<b>398</b>
10.1. Oncogene și anti-oncogene.....	400
10.2. Latența și metastazarea neoplaziilor.....	403
10.3. Neoplazii hematologice.....	405
10.4. Factorii declanșatori ai malignizării leucocitelor.....	406
10.5. Clonalitatea malignităților hematologice.....	408
<b>Capitolul XI. DISCRAZII PLASMOCITARE – <i>Monica Dogaru Popescu, Gr. Mihăescu</i></b>	<b>410</b>
11.1. Mielomul multiplu.....	411
11.1.1. Citogenetica mielomului.....	415
11.1.2. Serologie.....	415
11.1.3. Patologie.....	416
11.2. Patologia medulară premalignă.....	417
11.2.1. Gamapatiia monoclonală cu semnificație necunoscută (MGUS).....	417
11.2.2. Mielomul multiplu incipient (smouldering multiple myeloma – SMM).....	418
11.2.3. Diagnosticul gamapatiilor monoclonale prin metodele electroforezei și imunofixării.....	418
11.3. Macroglobulinemia Waldenström.....	432
11.4. Boala lanțurilor grele.....	433
11.5. Amiloidoze.....	434
<b>Capitolul XII. LIMFOAME.....</b>	<b>437</b>
12.1. Bazele celulare și moleculare ale limfoamelor.....	437
12.2. Limfoamele Hodgkin.....	438
12.2.1. Histogeneza limfomului Hodgkin.....	439
12.2.2. Etiologia limfomului Hodgkin.....	440
12.2.3. Originea celulelor Hodgkin-Reed-Sternberg.....	442
12.3. Limfoamele non-Hodgkin.....	443
12.3.1. Citogenetica limfoamelor non-Hodgkin.....	444
Translocația – mecanism activator al protooncogenelor.....	444
12.3.2. Histogeneza limfomului non-Hodgkin cu limfocite B.....	446
12.3.3. Histogeneza limfomului non-Hodgkin cu limfocite T.....	448
12.3.4. Limfoame non-Hodgkin cu limfocite T.....	448
12.4. Limfoame splenice.....	450
12.5. Diagnosticul limfoamelor.....	450
<b>Capitolul XIII. LEUCEMII.....</b>	<b>452</b>
13.1. Leucemii limfoblastice acute.....	453
13.1.1. Leucemii acute cu limfocite B.....	455
Leucemii acute la copii.....	455

	Citologia leucemiei limfoide acute .....	456
	Patologie .....	458
	Diagnosticul leucemiei limfoide acute .....	459
13.1.2.	Leucemii acute cu limfocite T .....	461
13.2.	<b>Leucemii limfoide cronice</b> .....	463
13.2.1.	Leucemii cronice primare cu limfocite B .....	464
	Leucemia plasmocitară .....	467
13.2.2.	Leucemii cronice secundare cu limfocite B .....	468
13.2.3.	Leucemii cu limfocite granulare mari .....	469
13.3.	<b>Leucemii mioide</b> .....	470
13.3.1.	Leucemii mioide acute .....	471
	Clasificarea leucemiilor mioide acute .....	473
	Citogenetică .....	477
	Patologia leucemiei mioide acute .....	477
	Diagnostic, tratament, prognostic .....	478
13.3.2.	Dezordini mieloproliferative cronice .....	479
	Leucemia mieloidă cronică .....	480
	Citogenetică .....	480
	Fazele patologiei leucemiei mioide cronice .....	483
13.3.3.	Malignități ale eozinofilelor și mastocitelor .....	485
	Sindromul hipereozinofilic .....	485
	Mastocitoza .....	487
13.3.4.	Histiocitoza .....	489
13.3.5.	Sindroame mielodisplazice .....	491
	Citogenetică .....	494
13.3.6.	Sindroame neoplazice mixte (mielodisplazice- mieloproliferative) .....	494
13.3.7.	Sindroame neoplazice mieloproliferative .....	495
	Policitemia vera .....	496
	Trombocitemia (trombocitoza primară, trombofilie esențială) .....	499
	Metaplazia mieloidă cu mielofibroză primară .....	501

#### Capitolul XIV. PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL

	<b>NEOPLAZIILOR HEMATOLOGICE</b> .....	503
14.1.	<b>Prezentare generală</b> – <i>Lia Mara Dițu, Ilda Czobor Barbu</i> .....	503
14.2.	<b>Diagnosticul citogenetic și molecular al leucemiei mioide cronic</b> – <i>Cerasela Jardan</i> .....	506
14.2.1.	Cariotipul .....	508
	Interpretarea cariotipului .....	512
14.2.2.	Citogenetică moleculară. Tehnica FISH (fluorescent in situ hibridization) .....	517
14.3.	<b>Diagnosticul molecular al neoplaziilor mieloproliferative cronice ABL pozitive</b> – <i>Rodica Tălmaci</i> .....	526
14.3.1.	Anatomia moleculară a translocației BCR-ABL1 .....	528
14.3.2.	Diagnosticul molecular al leucemiei mioide cronice .....	530
14.3.3.	Tratamentul leucemiei mioide cronice .....	541

14.4. Analizoarele automate de hematologie. Surse de eroare – Nicoleta Stan .....	550
14.5. Imunofenotiparea malignităților hematologice prin metoda citometriei în flux – Mihaela Zlei, Magdalena Mocanu.....	560
14.5.1. Imunofenotip normal versus patologic .....	570
14.5.2. Imunofenotiparea leucemiei acute .....	573
14.5.3. Imunofenotiparea limfoproliferărilor cronice maligne.....	580
14.5.4. Controlul calității și standardizarea în citometria în flux .....	585
14.6. Metode moleculare utilizate în diagnosticul neoplaziilor hematologice – Rodica Tălmaci .....	586
14.6.1. Hibridizarea Southern blotting .....	586
14.6.2. Tehnicile PCR.....	587
Real-Time PCR .....	587
14.6.3. Genomică funcțională. Metoda microarray .....	589
14.7. Modele bioinformatică ale interacțiunilor genice implicate în evoluția neoplaziei – Marian Constantin .....	591
14.7.1. Modele bioinformatică ale interacțiunilor genice .....	596
14.8. Principiile chimioterapiei neoplaziilor .....	611
14.8.1. Heterogenitatea celulelor masei tumorale .....	611
14.8.2. Farmacologia medicamentelor anti-malignități hematologice.....	614
14.8.3. Mecanismele de acțiune ale medicamentelor anti-neoplazice.....	615
14.8.4. Mecanismele generale ale rezistenței celulelor maligne la agenții chimioterapeutici .....	616
Rezistența multiplă (MDR).....	616
14.8.5. Clase de medicamente anti-neoplazice .....	617
14.8.6. Toxicitatea agenților chimioterapeutici .....	630
14.8.7. Principiile terapiei cu citokine.....	631
14.8.8. Terapia neoplaziilor prin inducerea apoptozei .....	632
<b>Bibliografie</b> .....	633