

# Estudi de la Sang i els seus elements.

Ricard López

---

Laboratori Clínic HUAV

Universitat de Lleida

8 de setembre de 2023

# Introducció

- Líquid que conté el necessari per la supervivència de les cèl·lules.
- Vehicle de transport per tot l'organisme i arriba a tots els teixits mitjançant el sistema vascular i capil·lar .
- Forma part del líquid extracel·lular i manté estable el medi intern de l'individu

# Propietats

- Líquid més dens (1050 i 1060) i viscos que l'aigua pels elements que hi trobem
- pH: 7.4 (7.35-7.45)
- Volum entre 4-6 litres (6-8% del pes corporal)

# Composició

- Al centrifugar una mostra
- Plasma 54-55%
- Cèl·lules sanguínies 45-46%
  - Hematies-eritròcits- glòbuls vermells ( $4,5-5,5 \times 10^6$  cels/mm<sup>3</sup>)
  - Leucòcits – glòbuls blancs (5.000-6.000 cels/mm<sup>3</sup>)
  - Plaquetes- trombòcits (200.000-300.000 cels/mm<sup>3</sup>)



# Sèrum vs Plasma

- Sèrum és per un coàgul i Plasma per un anticoagulant
- Aigua (91-92%)
- Proteïnes plasmàtiques (albúmina, globulines, fibrinogen i factors de la coagulació) (7%, 7gr/mL)
- Soluts (1-2%):
  - Electròlits i ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{CO}_3\text{H}^-$ , ...)
  - Productes de rebuig del metabolisme: urea, àcid úric, creatinina, bilirubina, amoni..
  - Lípids (Àcids greixosos, glicerol, fosfolípids i colesterol)
  - Aminoàcids
  - Glucosa
  - Hormones
  - Enzims

# Funcions

- Transport:
  - Nutrients (*funció nutritiva*)
  - O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> (*funció respiratòria*)
  - Recollida del material de rebuig metabòlic (*funció excretora*)
- Regulació:
  - Sistema tamponat, pH (acidosis i alcalosis)
  - Temperatura (vasodilatació i vasoconstricció)
- Protecció i defensa:
  - Sistema de coagulació (factors coagulació i plaquetes)
  - Sistema immune (immunitat cel·lular i immunitat humoral)

# Elements celulares de la sang

## Células Sanguíneas



Monocito



Linfocito



Neutrófilo



Eosinófilo



Basófilo



Macrófago



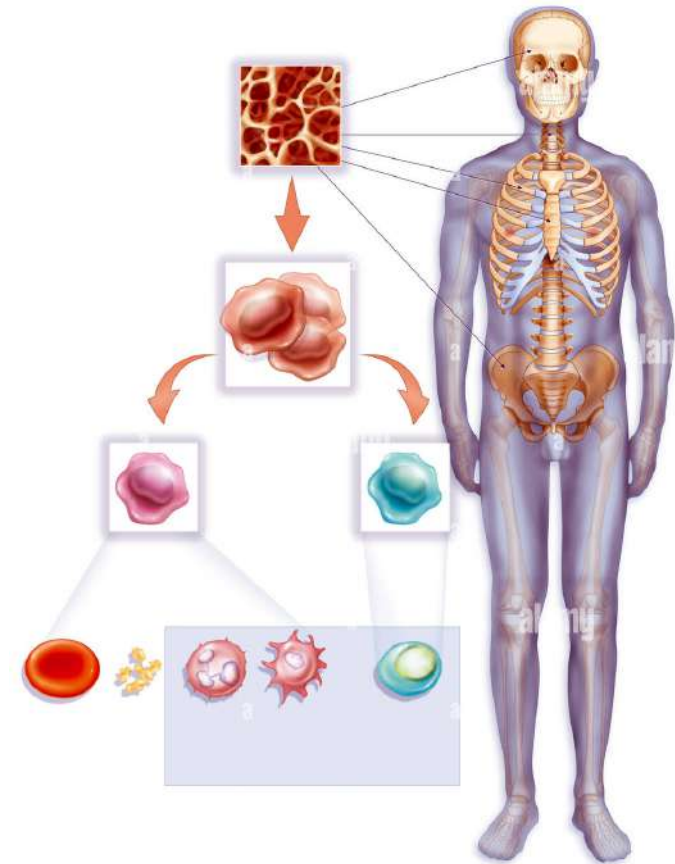
Eritrocito



Plaquetas

# Hematopoiesis

- Procés de formació de les cèl·lules de la sang
- Moll d'os: totes les cèl·lules
- Limfòcits → Teixit limfoide perifèric
  - Melsa
  - Ganglis limfàtics
  - Teixits limfoides perifèrics (GI, respiratori, en les mucoses...)



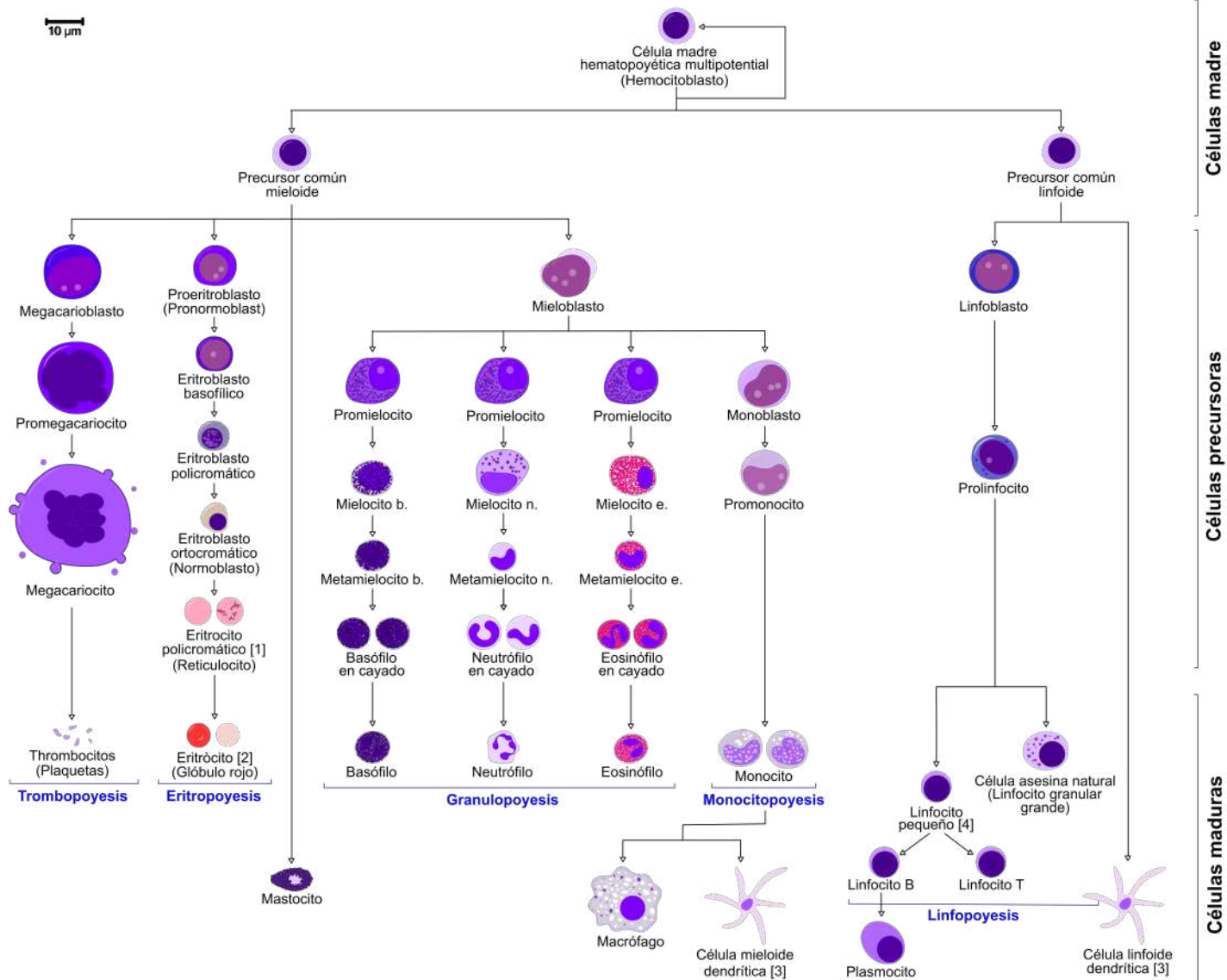


Médula ósea

Sangre

Tejido

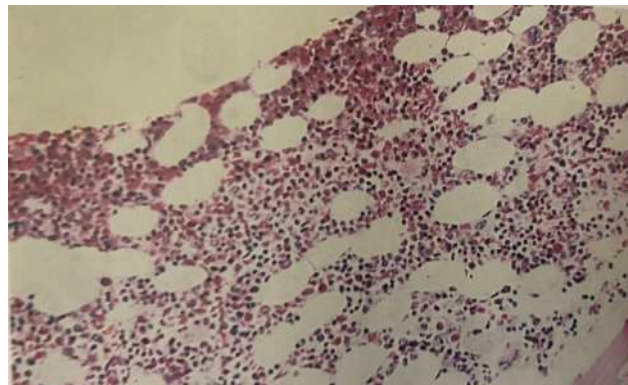
10 µm



# Factors que participen en l'hematopoesi

(Microambient Medul·lar)

- Hormones
  - Eritropoetina (EPO)
  - Trombopoetina (TPO)
- Citocines
  - Factors estimulants de les colònies
  - Interleuquines
- Nutrients de la dieta
  - Ferro
  - Vitamines
    - B6 Piridoxina
    - B12 Cobalamina
    - Àcid Fòlic
- Proteïnes
- Lípids



# Alteracions de la hematopoesi

- Eritròcits
  - ↑ Poliglobúlia – Policitemia Vera
  - ↓ Anèmia (Hb ↓)
- Plaquetes
  - ↑ Trombocitosis Essencial
  - ↓ Trombopènia
- Neutròfil
- Eosinòfils
- Basòfils
- ↑ Leucèmia Mieloide
- ↓ Neutropènia
- ↓ ↓ Aplàsia
- Limfòcits
- ↑ Leucèmia Limfoide
- ↓ Limfopènia
- ↓ ↓ Aplàsia

# Anèmia -> Dèficit d'hemoglobina

## Causes

- Carencials
  - Ferropènica (Fe)
  - Megaloblàstica (B<sub>12</sub>)
- Hemorràgiques
- Hemolítiques
- Aplàsica (falten precursors)
- Hereditària

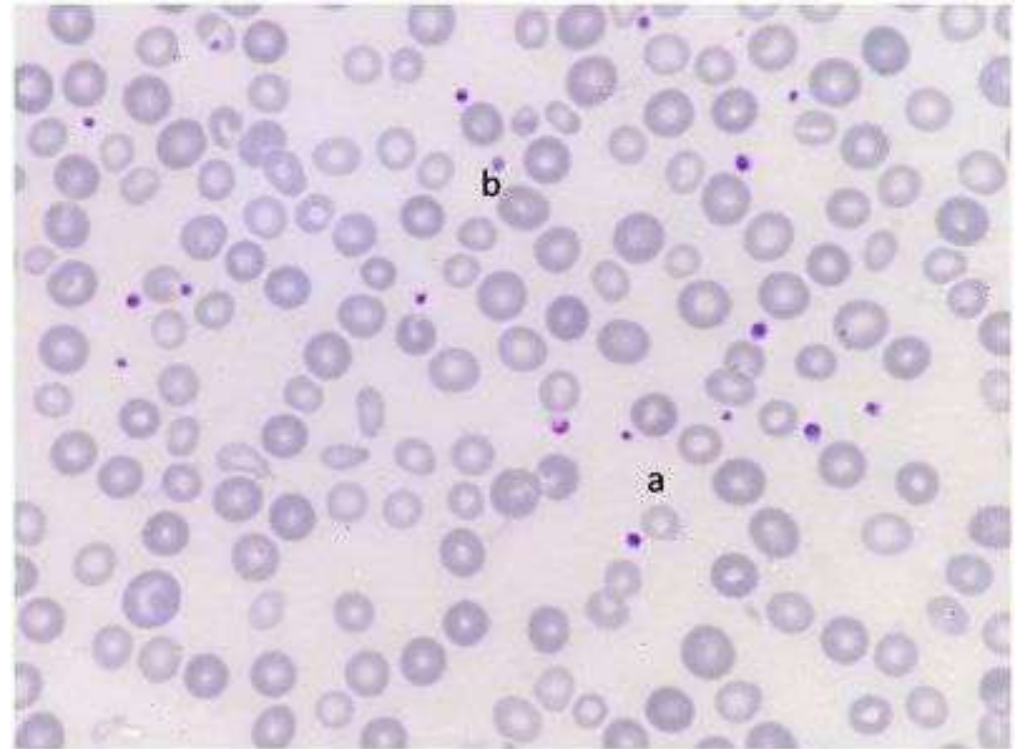
## Clínica

- Astènia (cansament)
- Pal·lidesa mucocutània
- Taquicàrdia (palpitacions)
- Dispnea a petits esforços
- Baixa tolerància al fred

**Eritròcit**  
**Hemoglobina**  
**Hemoglobinopaties**

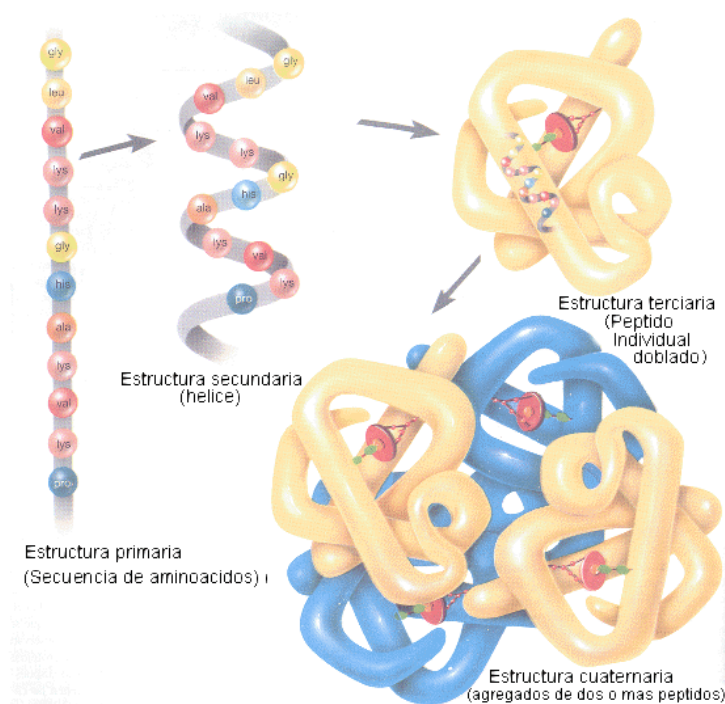
# Eritròcit

- Cèl·lula sense nucli
- Esfera aplanada bicòncava
- Alta plasticitat o adaptabilitat
- Vida mitja de 120 dies
- Funcions:
  - Transport  $O_2$  (97%)
  - Transport  $CO_2$  (22%)



Doble població eritròcitària

# Hemoglobina



- Metal·loproteïna
- Transport  $O_2$
- Tetràmer de cadenes globíniques
  - 2 cadenes alfa ( $\alpha$ )
  - 2 cadenes beta ( $\beta, \delta, \gamma, \epsilon$ )
- Les seves combinacions ens donen les diferents tipus d'hemoglobines fisiològiques. HbA0, HbA2, HbF.

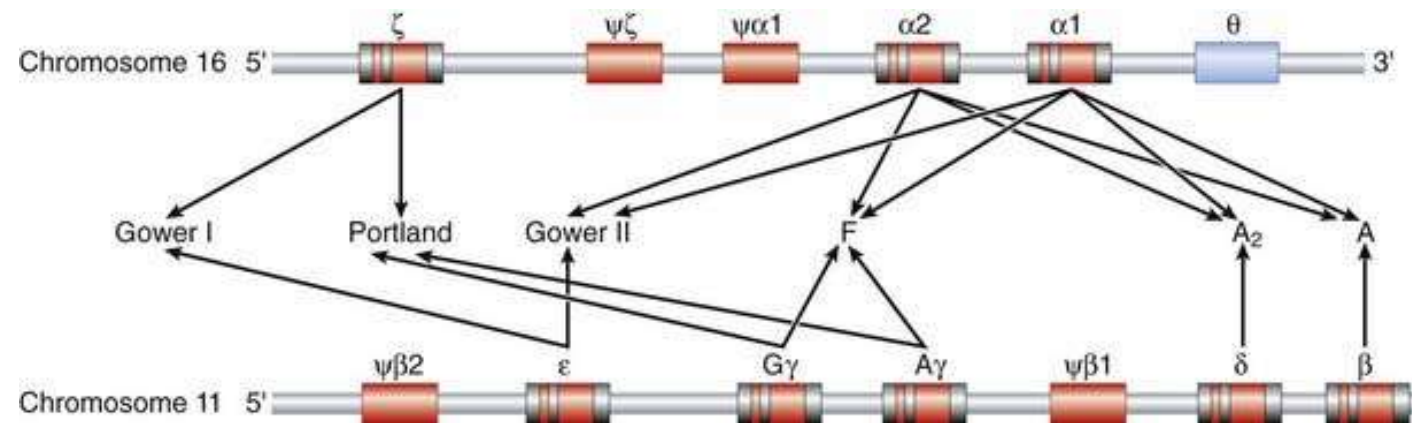
# Hemoglobinopaties

- Són les alteracions de les diferents cadenes de globina:
  - Quantitatives
  - Qualitatives
  - Mixtes
- La seva majoria són heretables i presenten un patró autosòmic recessiu (AR) → **hemoglobinopaties congènites**
- Hi ha un reduït grup que pot aparèixer en el decurs de certes malalties → **hemoglobinopaties adquirides**



# Síntesis de cadenas globínicas

Cadenes  $\alpha$



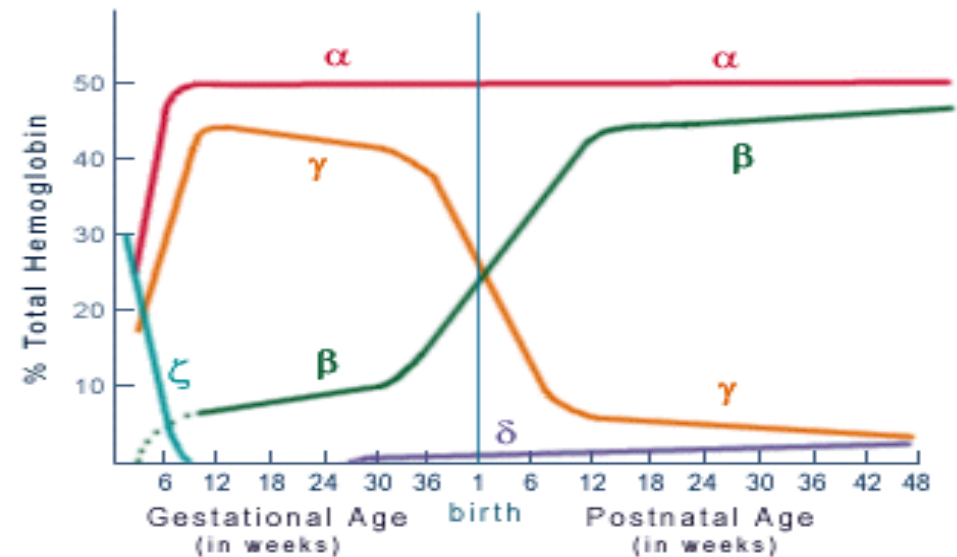
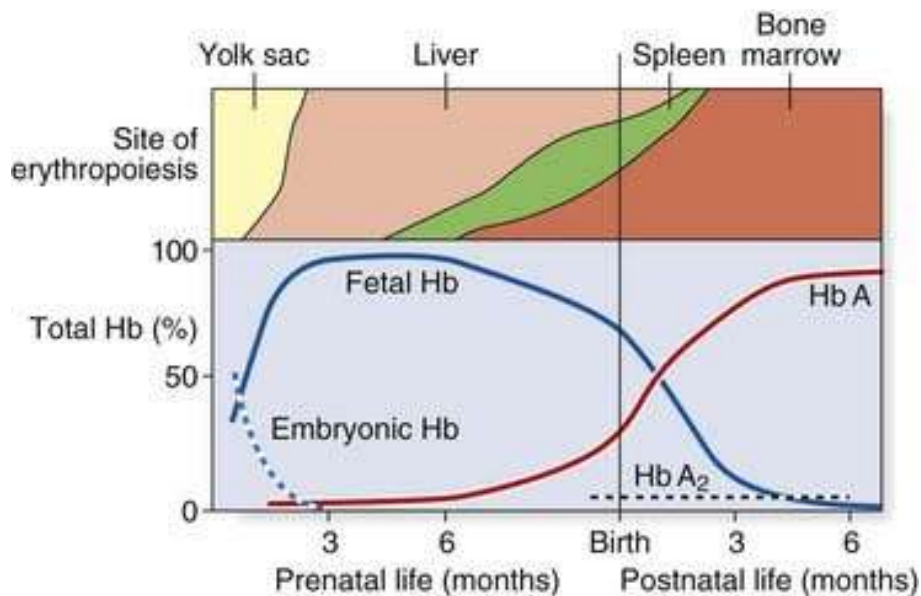
Cadenes  $\beta$

- En el nou-nat trobem:

- Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) 10-20 %
- Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) 0-2%
- Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) 80-90%

- En l'adult trobem:

- Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) 97-98 %
- Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) 1.7-3.2%
- Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) 0-1.8%



# Hemoglobinopaties Congènites

Disminució o absència de la síntesis de les cadenes de les hemoglobines normals

→ Talassèmies

{  
α-talassèmia  
β-talassèmia  
βδ-talassèmia

Síntesis d'una hemoglobina anòmla, amb una estructura diferent

→ Hemoglobinopatia estructural

{  
Hb S Drepanocitosi  
Hb C  
Hb amb alteració de la càrrega superficial:  
Hb D, Hb E  
Hb Inestables

Coincidència de les dues, alteració de la quantitat i qualitat

→ Hemoglobinopaties talassèmiques

{  
Hb Lepore  
Hb E  
Hb D

Persistència hereditària d'hemoglobina fetal (PHHF)

# Hemoglobinopaties Congènites

Disminució o absència de la síntesis de les cadenes de les hemoglobines normals

→ Talassèmies

{  
α-talassèmia  
β-talassèmia  
βδ-talassèmia

Síntesis d'una hemoglobina anòmla, amb una estructura diferent

→ Hemoglobinopatia estructural

{  
Hb S Drepanocitosi  
Hb C  
Hb amb alteració de la càrrega superficial:  
Hb D, Hb E  
Hb Inestables

Coincidència de les dues, alteració de la quantitat i qualitat

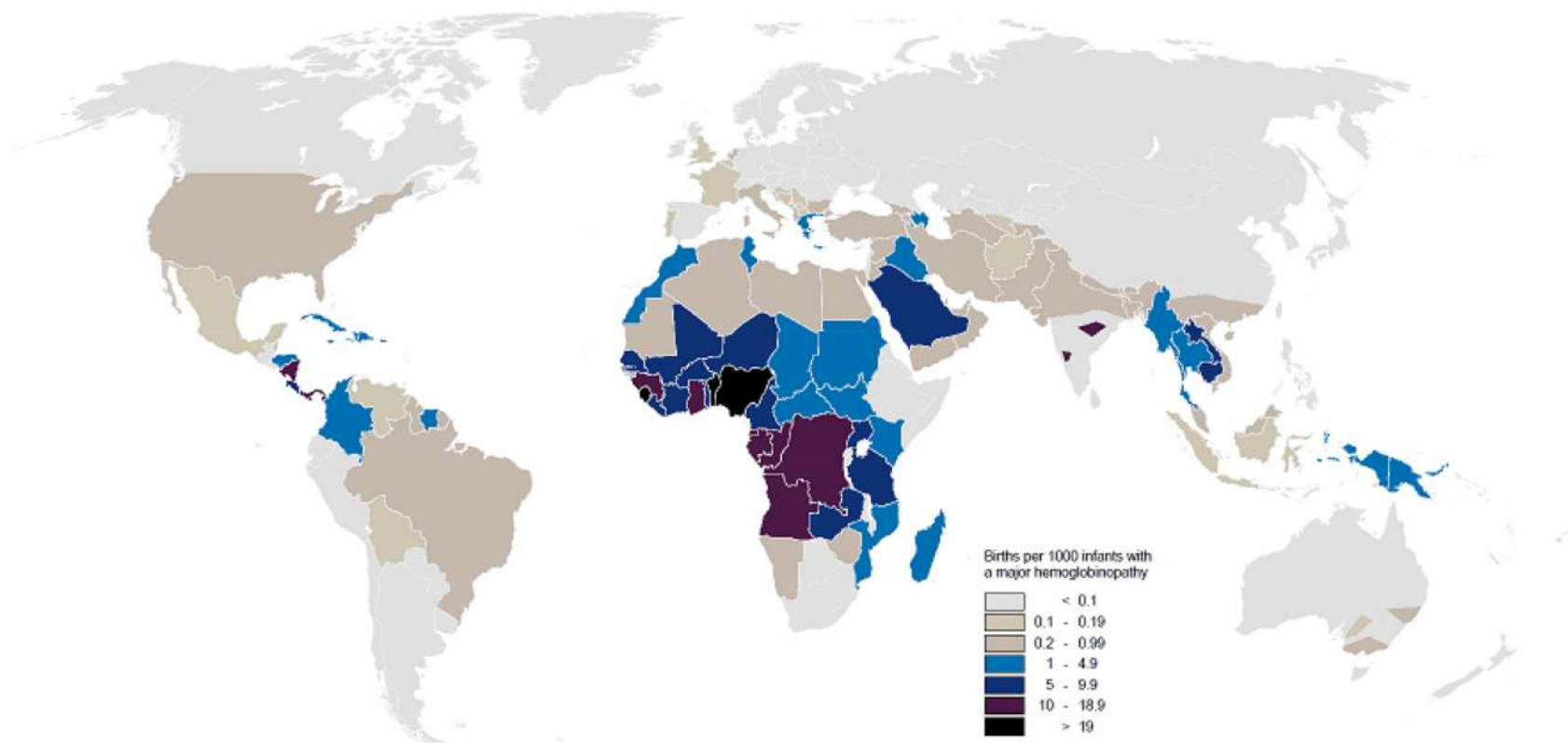
→ Hemoglobinopaties talassèmiques

{  
Hb Lepore  
Hb E  
Hb D

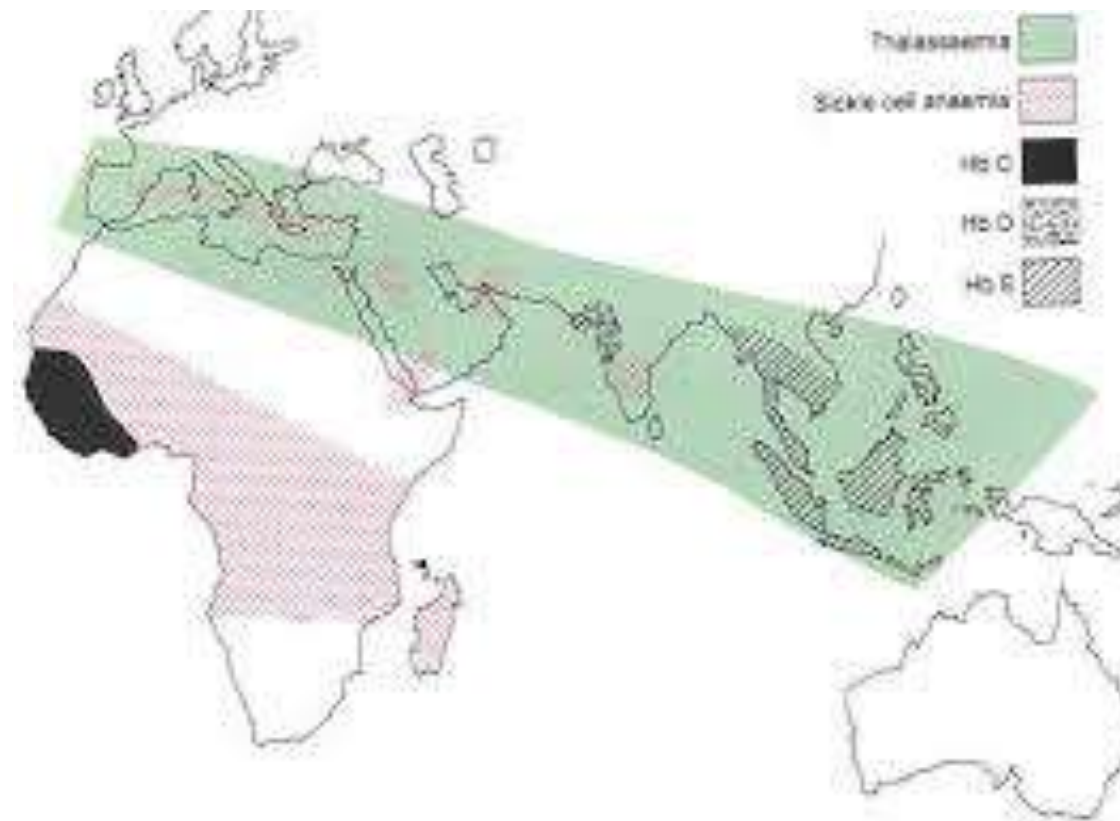
Persistència hereditària d'hemoglobina fetal (PHHF)

# Hemoglobinopaties al Món

Problema de salut mundial (OMS 2006)



# Distribució de les Hbpaties

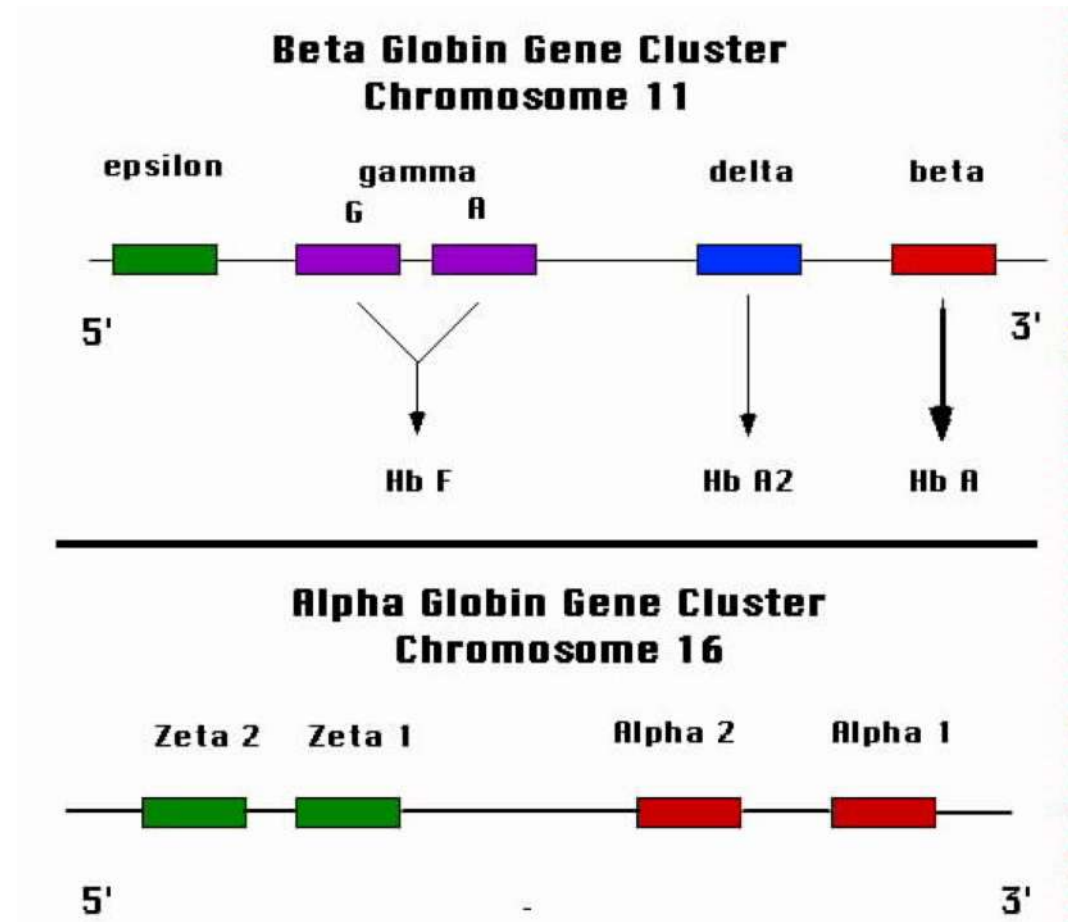


## Cadena Tipus Alfa-globina

- Cromosoma 16
- 16p13.3
- Cadena alfa-globina
- 4 locus del gen alfa
  - Alfa  $\alpha$

## Cadena Tipus Beta-globina

- Cromosoma 11
- 11p15.4
- Cadena beta-globina
- 2 locus gen beta
  - Beta  $\beta$  (HBB)
  - Delta  $\delta$  (HBD)
  - Gamma  $\gamma$  (HBG)

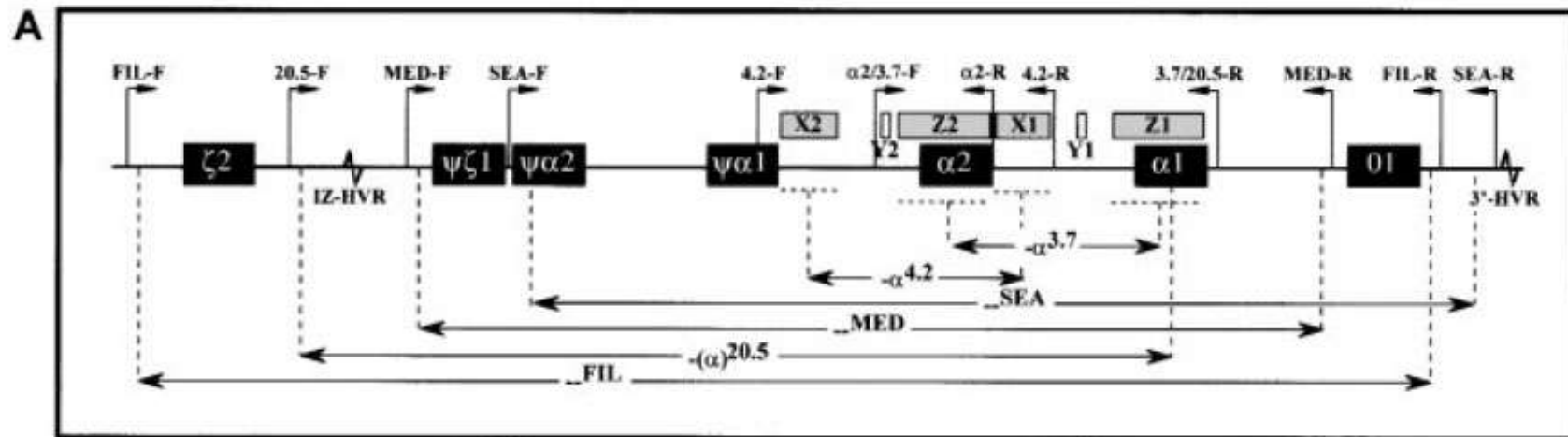


# Talassèmies

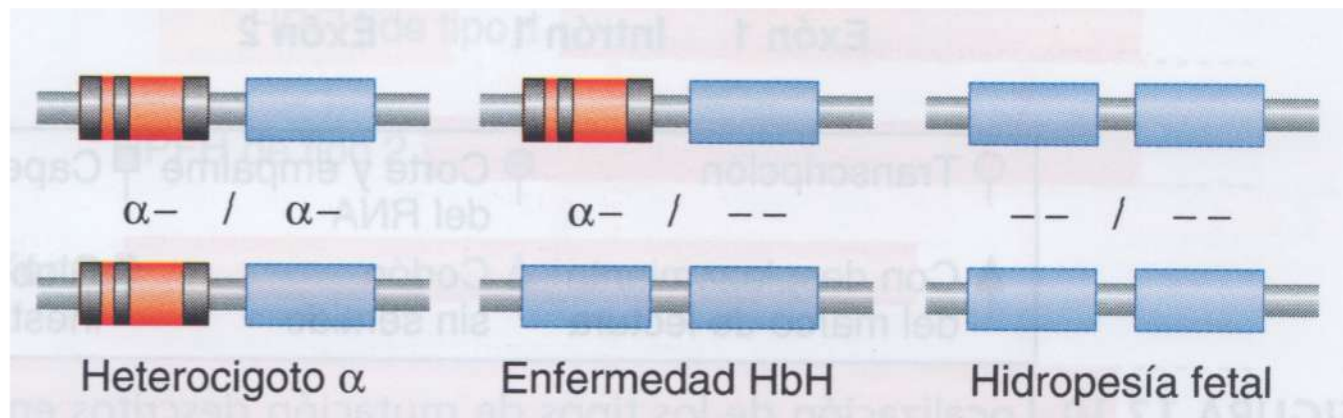
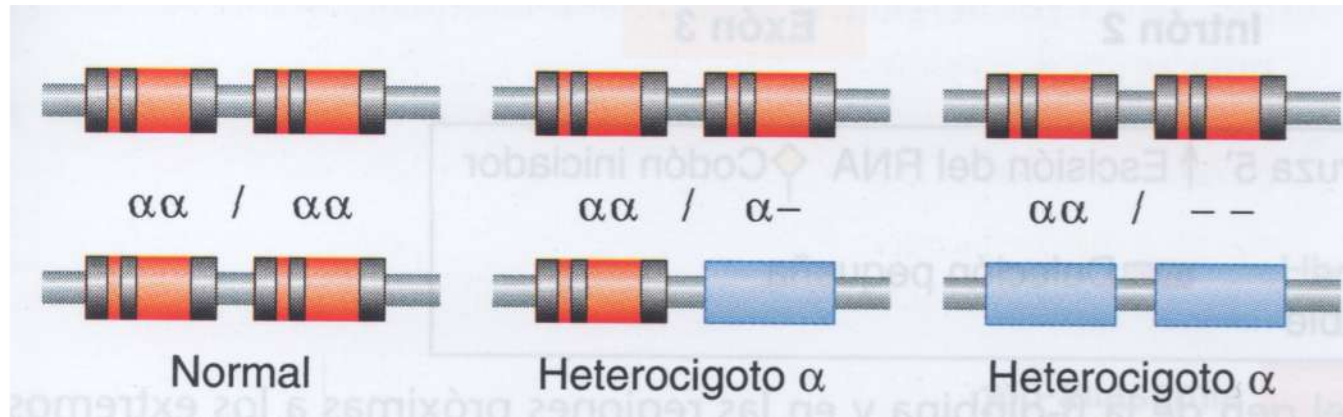
Mecanisme genètic



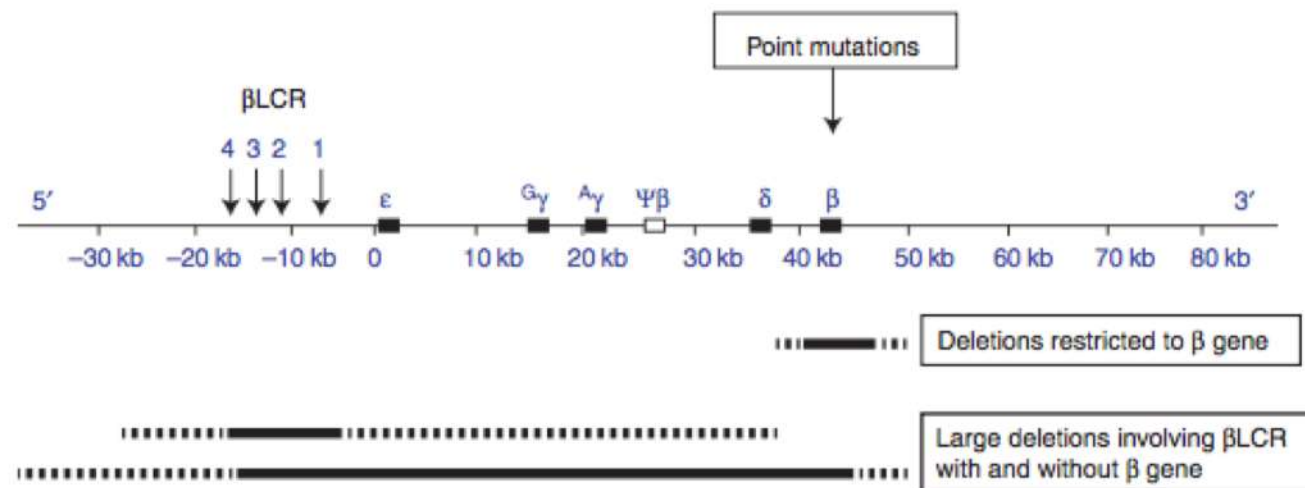
## $\alpha$ -talassèmia Cluster Alfa-globina (cr 16)



- Les més freqüents al nostre medi son les delecions
  - 3,7kb ( $-\alpha^{3,7}$ )
  - 4,2kb ( $-\alpha^{4,2}$ )

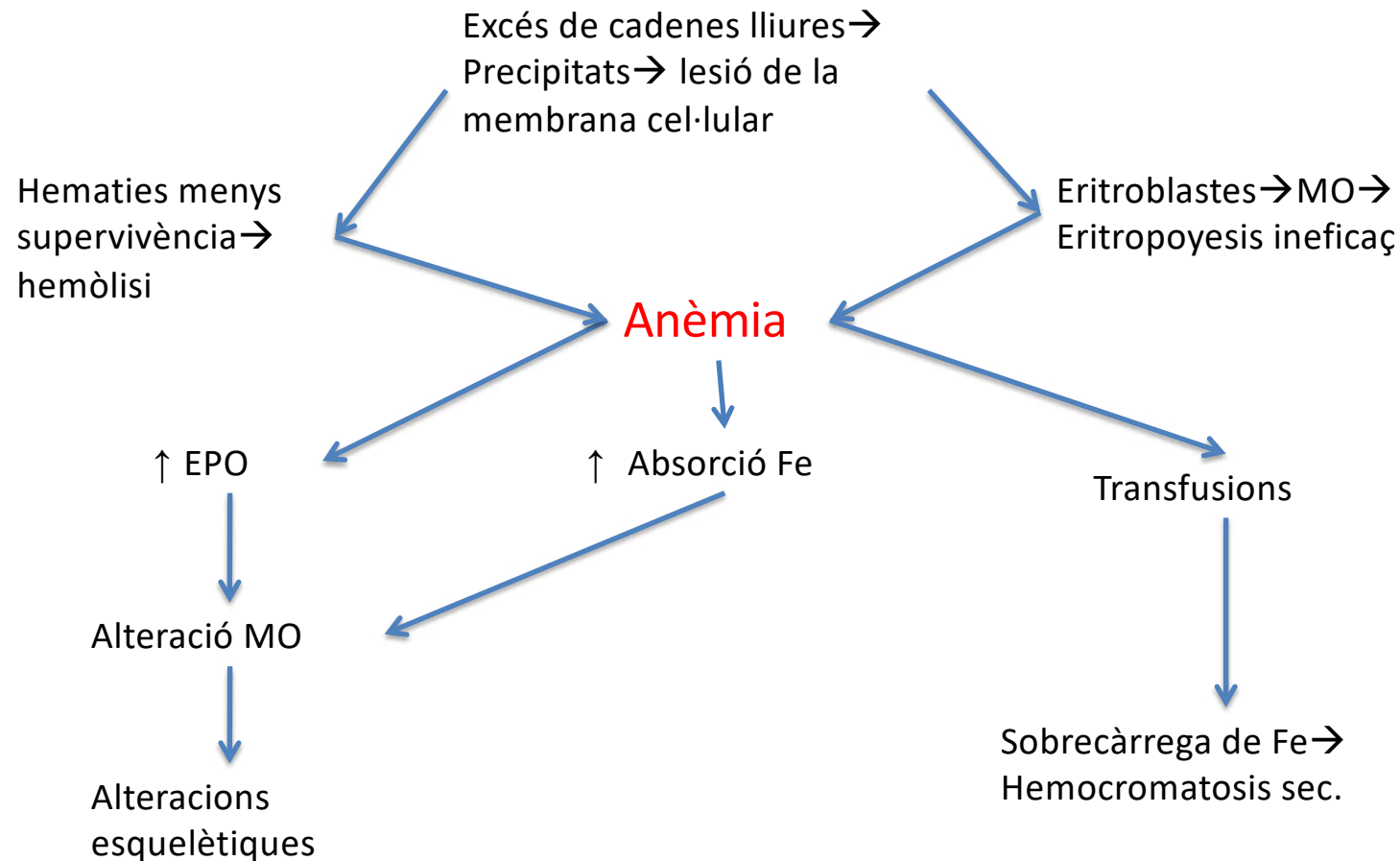


# $\beta$ -talassèmia Cluster Beta-Globina (cr. 11)



- Tenim >200 mutacions puntuals
- Els efectes de les mutacions serà una pèrdua de funció:
  - Disminució de la síntesis de cadena beta:  $\beta^+$
  - Absència de la síntesis de cadena beta:  $\beta^0$

# Fisiopatologia de les talassemies



- Les talassèmies són un dèficit quantitatiu de síntesis de les cadenes de la globina
- Presenten un patró d'herència autosòmic recessiu
- Les formes de **portador** seran asimptomàtiques i no requereixen cap seguiment ni tractament específics (tret talassèmic)
- Només trobarem expressió analítica amb:
  - Anèmia → Hemoglobina baixa
  - Microcitosis → Volum Corpuscular Mig baix
  - Poliglobúlia → Augment del recompte d'hematies
- Important conèixer el mecanisme genètic per poder oferir aconsellament genètic

# Hemoglobinopaties Estructurals

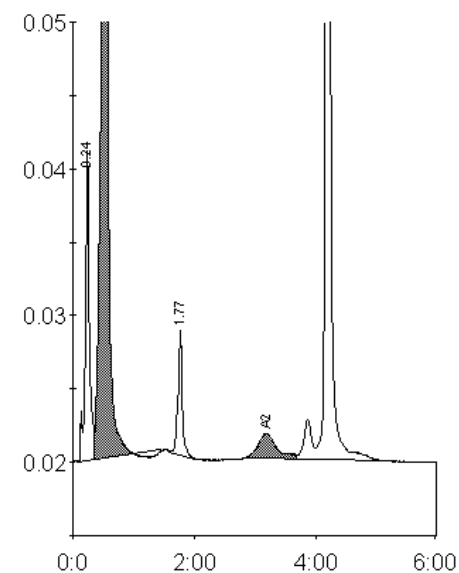
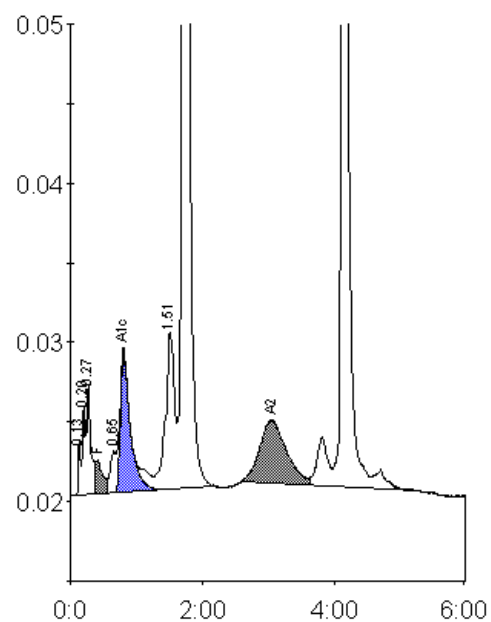
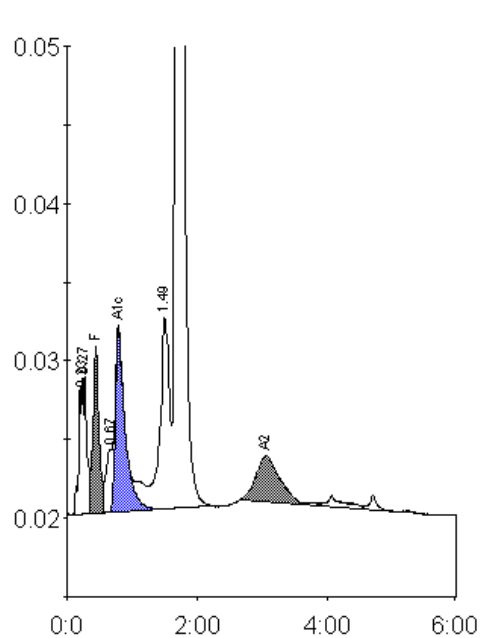
Mecanisme genètic

# Drepanocitosi

- Canvis genètics en els mateixos gens
- Substitució d'una base que modifica un Aa en la posició 6 de la cadena  $\beta$  de la globina . *HBB*  
*p.Glu6Val c.20A>T*
  - En la posició 6 gen *HBB*
  - Substitució de T>A :: Glu  $\rightarrow$  Val
- Modifica les característiques físiques de l'hemoglobina  $\rightarrow$  **polimerització**
- Detectables fàcilment
- Impacte clínic important
- Presenta una àmplia distribució a l'Àfrica, i la forma de portador heterozigot aporta una “protecció” contra la malària.
- La HbF actua de forma protectora, les manifestacions en nens no són importants fins els 4-6 mesos

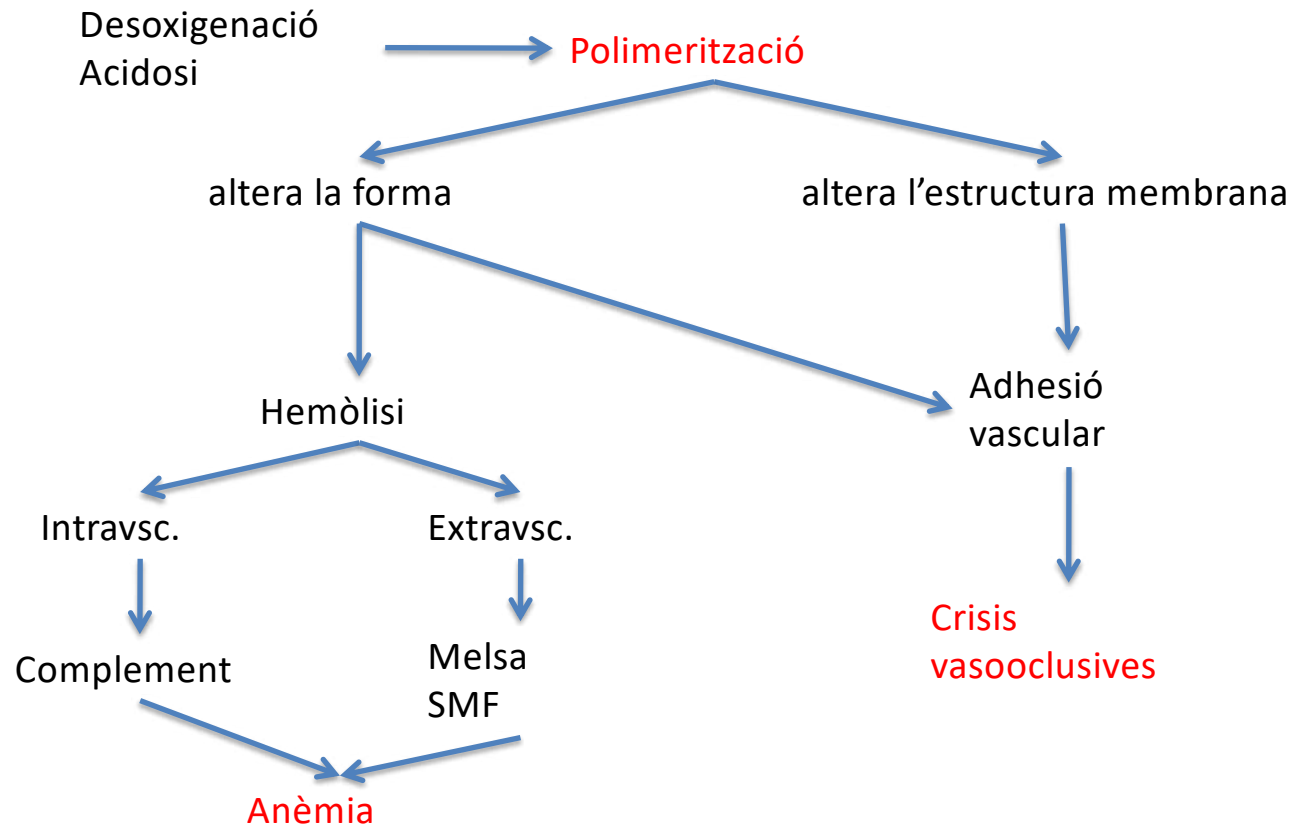


# Drepanocitosi al Laboratori Clinic

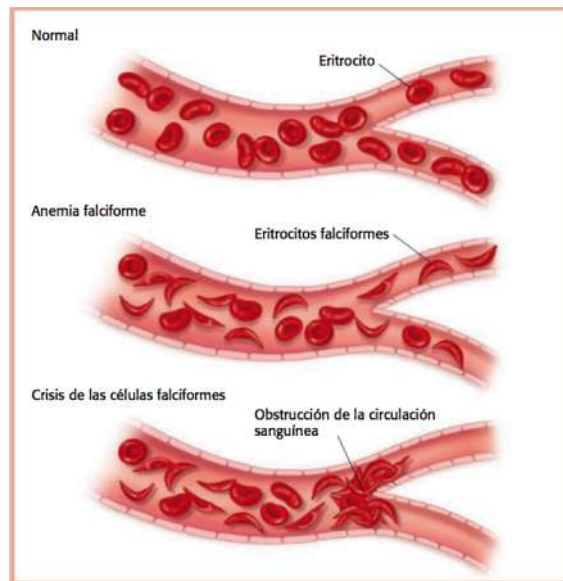




# Fisiopatologia



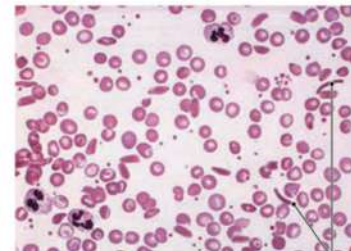
# Clinica i complicacions HbS



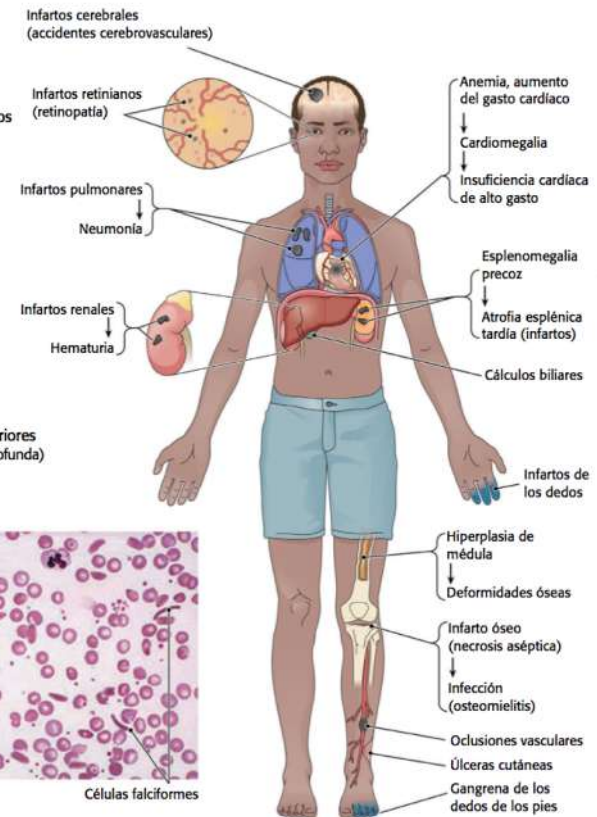
## Complicaciones frecuentes de la drepanocitosis

La drepanocitosis provoca complicaciones debido a una alteración de la perfusión tisular por oclusiones vasculares y anemia. Pueden producirse daños orgánicos específicos y la muerte. Entre las complicaciones más frecuentes de la drepanocitosis se cuentan:

- Accidente cerebrovascular
- Hipertensión
- Miocardiopatía isquémica
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática y de la vesícula biliar
- Trastornos esplénicos (que aumentan el riesgo de infección)
- Anomalías esqueléticas y lesión articular
- Retinopatías
- Enfermedad venosa crónica de las extremidades inferiores (secundaria a hipertensión venosa y trombosis venosa profunda)
- Eritema acro (eritrodisestesia palmoplantar)
- Priapismo
- Retraso en el crecimiento y en la pubertad

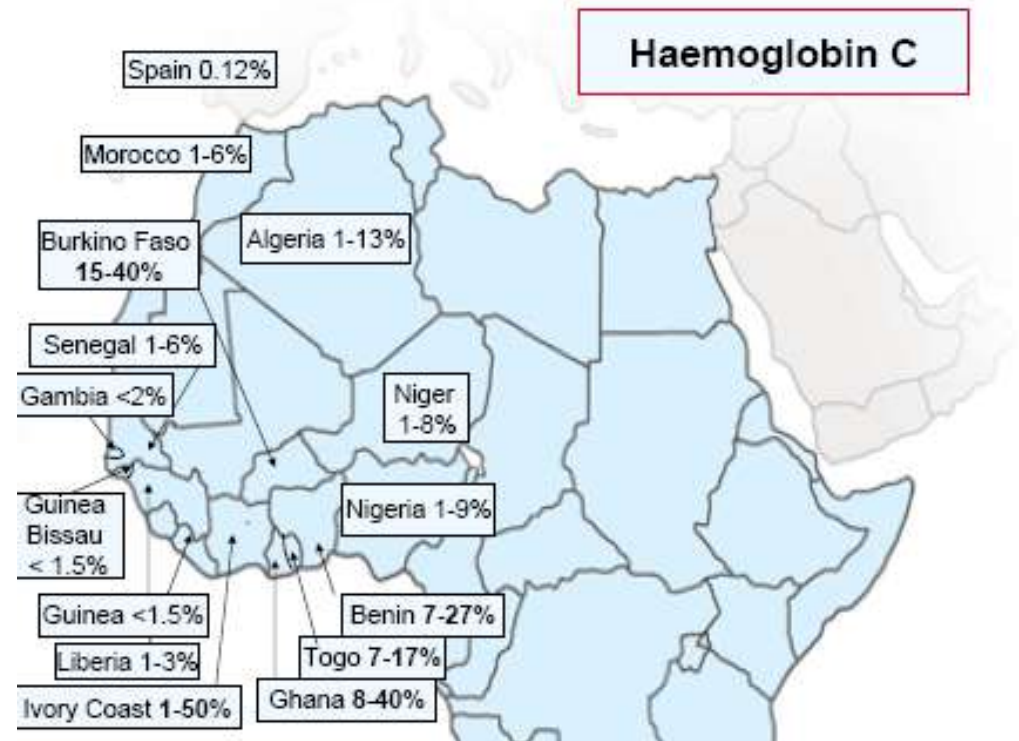
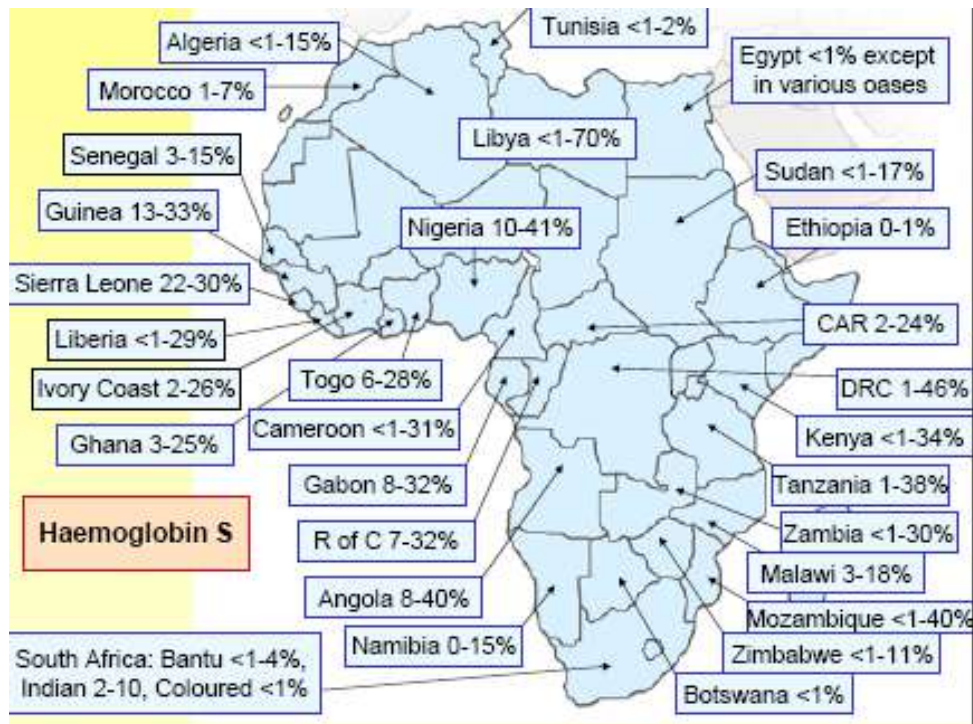


Células falciformes



Fuente: McConnell TH. The Nature of Disease: Pathology for the Health Professions. 2nd ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

# D'on provenen les nostres hemoglobinopaties



# Tractament

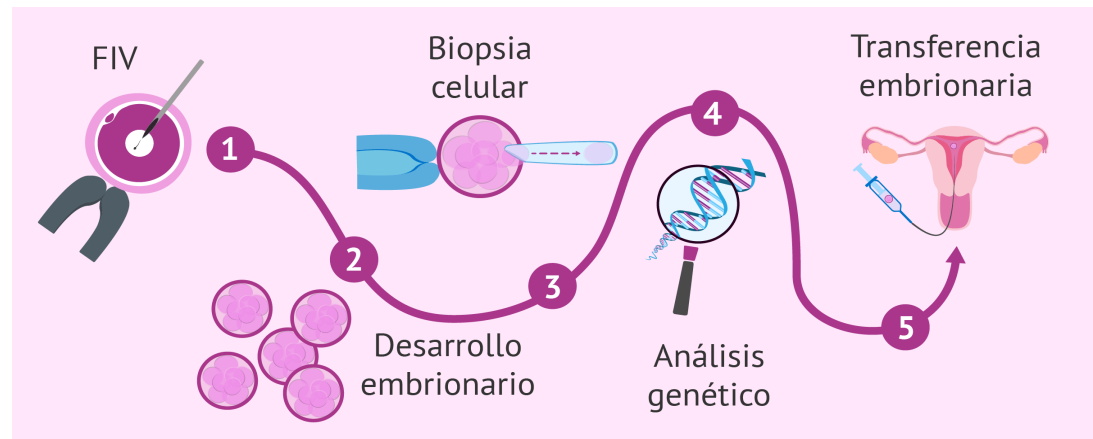
- Mesures generals
  - Suport nutricional i vitamínic
  - Mesures higièniques per evitar les crisis
  - Calendari vacunal modificat
- Fàrmacs
  - Hidroxiurea → Augment d'Hb fetal
- Transfusions
  - Ritme transfusional necessari
  - Eritroafèresis o recanvi d'hematies
- Transplantament de MO:
  - Donant emparentat
  - Donant no emparentat
  - “Bebé Curador”

# Treball col·laboratiu entre centres

- Comitè interhospitalari per valorar els pacients i tractaments
- Pacients:
  - Detecció de pacients afectes.
  - Seguiment dels pacients afectes de formes severes
- Familiars:
  - Estudis de famílies en risc
  - Assessorament genètic
  - Diagnòstic genètic preimplantacional i prenatal en parelles de risc
  - Tècniques de reproducció assistida per “fill curador”
- Cribratge neonatal d’hemoglobinopaties
- Assajos de nous tractaments i diagnòstic precoç de complicacions (Integra)

# Tècniques de reproducció assistida “per curar”

- Parelles portadores
- “Comissió Nacional de Reproducció Assistida”
- Diagnòstic genètic preimplantacional
  - DGP-HLA
- Cèl·lules de sang de cordó i pluripotencial
- Transplantament de MO



Moltes gràcies