**PATOLOGA HEMOSTAZEI**

**Patologia hemostazei primare**

***Purpurele vasculare*** sunt afecţiuni determinate de existenţa unui defect structural sau unui deficit funcţional al peretelui vascular.

Pot să apară ca urmare a:

- leziunilor endoteliului capilar;

- alterărilor matricei subendoteliale sau ţesutului conjunctiv extravascular;

- existenţei unor vase sanguine anormale;

- prin asocierea leziunilor peretelui vascular cu perturbări ale hemostazei.

*Clasificarea purpurelor vasculare* :

1. *purpure vasculare produse prin mecanism imuno-alergic*:

 - purpura reumatoidă Henoch-Schőnlein

 - purpura medicamentoasă: aspirină, ampicilină, fenilbutazonă, antivitamine K

2*. purpure vasculare infecţioase*: - bacteriene (meningococ, streptococ, b.Koch)

 - virale (gripa, rujeola, rubeola, varicela);

 - ricketsii, protozoare;

3*. purpure asociate cu malformaţii vasculare:*

 - teleangiectazia Rendu-Osler:

 - purpure produse prin creşterea fragilităţii vasculare: ereditare, dobândite

4*. purpure cu etiologie mixtă -* purpura din paraproteinemii;

 - purpure mecanice;

 - purpure dermatologice

*Explorarea purpurelor vasculare:*

- timpul de sângerare şi funcţia plachetară normale;

- rezistenţă capilară scăzută (testul Rumpel-Leed)

***Afecţiuni plachetare***

 ***Modificări plachetare cantitative***

**Trombocitopenia** reprezintă scăderea numărului de trombocite în sângele circulant sub 150.000/mmc .

Trombocitopeniile pot fi:

-relative (număr de trombocite între 150.000 – 100.000/mmc) sau

-  absolute (număr de trombocite < 100.000/mmc).

 Uneori, când se utilizează EDTA ca anticoagulant la recoltarea sângelui poate apărea aglutinarea sau aderarea plachetelor la leucocite, cu instalarea unei false trombocitopenii.

Trombocitopeniile adevărate pot fi întâlnite în situaţii fiziologice (deficit de Fe, acid folic,vit B12) sau patologice, fiind produse ca urmare a :

- scăderii producţiei de trombocite (afectarea celulei stem, perturbarea proliferării şi maturării megacariocitelor, administrarea de citostatice, diuretice tiazidice, estrogeni);

- distrucţiei trombocitare mediate imun (purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică medicamentoasă, purpure infecţioase, purpura posttransfuzională, trombocitopenia alloimună neonatală);

- consumului crescut : vasculite, CID, PTT, proteze valvulare cardiace

- sechestrării splenice: afecţiuni hepatice cu hipertensiune portală, infiltrare splenică

- aportului crescut de lichide (trombocitopenia diluţională)

*Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI)*

 Este o trombocitopenie izolată, cu număr de trombocite sub 100.000/mmc, cu plachete normale sau macrotrombocite pe frotiul de sânge periferic şi cu modificări megakariocitare în măduva osoasă hematogenă.

 Apare ca urmare a creşterii distrucţiei trombocitare sau scăderii producţiei de trombocite.

 Un rol important revine celule B şi T, boala putând fi declanşată în context infecţios (virusuri, helicobacter pylori).

 Există o forma acută cu debut brusc, la copii, după infecţii virale, mediată de complexe imune (antigene virale ce se fixează pe receptorii Fc ai trombocitelor sau anticorpi orientaţi împotriva antigenelor virale care interacţionează încrucişat cu trombocitele) şi o formă cronică cu debut insidios, întâlnită frecvent la adulţi, în care distrucţia trombocitelor este produsă prin anticorpi ce se fixează pe structuri de pe suprafaţa trombocitului (complex GPIIb/IIIa, GP Ib/IX, cardiolipin) şi favorizează fagocitarea trombocitelor de către macrofagele splenice.

 Se caracterizează prin purpură peteşială, hemoragii la nivelul mucoaselor, trombocitopenie de intensitate variabilă, număr normal de megakariocite, nivel crescut al anticorpilor de tip IgG (rar IgM) fixaţi pe trombocite, reducerea duratei de viaţă a trombocitelor.

*Trombocitopenia indusă de heparină*

 Poate fi non-imună (tip I) si mediată imun (tipII). Trombocitopenia indusă de heparină mediată imun este determinată de formarea de complexe imunogene între heparina încărcată negativ şi factorul 4 plachetar, încărcat pozitiv. Se formează autoanticorpi orientaţi împotriva complexelor F4p/heparină care activează trombocitele prin intermediul receptorilor FcyIIa, determinând formarea de trombină şi instalarea unui status protrombotic, în ciuda trombocitopeniei şi administrării de heparină.

**Trombocitoze.Trombocitemii.**

Creşterea numărului de trombocite peste 450.000/mmc poate fi reactivă, secundară caracterizând trombocitoza, sau primară, esenţiala caracterizând trombocitemia.

Trombocitozele pot fi:

- fiziologice: efort fizic intens, stres, ovulaţie, lehuzie;

- patologice: - intervenţii chirurgicale majore

 - neoplazii

 - inflamaţii

 - anemii hemolitice

 - anemii posthemoragice

 - tumori renale secretante de trombopoetină

 - cardiopatii congenitale cianogene

 - postsplenectomie.

Trombocitemia esenţială a fost discutată în cadrul Sindromului mieloproliferativ cronic.

***Modificări calitative ale plachetelor (trombopatii*)**

Trombopatiile sunt boli ereditare sau dobândite în care trombocitele sunt numeric normale dar prezintă *tulburări funcţionale.*

*Clasificarea patogenică a trombopatiilor*

**I.Trombopatii ereditare**

a. Perturbarea funcţiei plachetare prin deficitul unui receptor efector

*Trombastenia Glanzmann* este o trombopatie ereditară determinată de existenta unor anomalii cantitative sau calitative ale GPIIb/IIIa caracterizată prin absenţa agregării plachetare.

*Sindromul Bernard-Soulier* este o trombopatie moştenită indusă de absenţa GPIb membranare caracterizată prin alterarea adezivităţii plachetare la vas.

b. Perturbarea funcţiei plachetare prin deficitul unui receptor agonist

 *Deficitul de aderare la colagen* este determinat de anomalia receptorilor implicaţi în interacţiunea trombocit-colagen (complexul GPIa-IIa, GPIV, GPVI), astfel încât trombocitele nu aderă la colagen şi nici nu sunt agregate de acesta.

*Anomalia izolată a răspunsului la ADP*- afecţiune determinată de reducerea numărului de receptori pentru ADP, cu alterarea activării complexului GPIIb/IIIa de către acesta.

c. Perturbări ale transmisiei semnalului celular

Trombopatie caracterizată de afectarea receptorului pentru tromboxan A2 şi alterarea semnalului de activare a fosfolipazei C.

d. Perturbarea răspunsului la acid arahidonic

*Deficitul de ciclooxigenază* - trombopatie determinată de alterarea transformării acidului arahidonic în PGG2 datorită deficitului de ciclooxigenază.

*Deficitul de tromboxan-sintetază* - determină alterarea sintezei de tromboxan A2.

e.Alterarea organitelor de stocaj

*Alterarea granulelor alpha*:

 - deficitul granulelor alpha, determină apariţia unor plachete cenuşii (sindromul trombocitelor gri );

 - prezenţa unor granule alpha gigante la nivelul megacariocitelor, însoţite de retard mental şi modificări scheletice (sindromul Paris-Trousseau);

 - deficitul conţinutului granulelor alpha, cu proteoliza proteinelor intragranulare (anomalia Quebec).

 *Deficitul corpilor denşi*

*-* însoţită de tulburarea secreţiei plachetare, se întâlneşte în sindromul Hermansky-Pudlak (albinism oculo-cutanat, pigment coroid în SRE, hemoragii);

- sindromul Wiskott-Aldrich (eczeme, infecţii, hemoragii severe); sindromul Tar (trombocitopenie, absenţa radiusului);

-sindromul Chediak-Higashi (deficit de eliberare granulară, albinism oculo-cutanat parţial, fotofobie, neuropatie periferică, infecţii bacteriene şi micotice, hemoragii).

f. Trombopatia pseudo-Willebrand IIB - caracterizată prin consumul multimerilor cu greutate moleculară mare a FvW în contact cu plachetele anormale determinată de augmentarea densităţii receptorului FvW asociat cu GPIb şi a afinităţii acestuia pentru multimerii cu GM mare a FvW.

**II.Trombopatiile dobândite** sunt mai frecvente decât cele ereditare, fiind întâlnite în**:**

- neoplaziile mieloproliferative cronice

- gamapatiile monoclonale

- afecţiunile hepatice cronice

- uremie

- după administrarea de medicamente (propranolol, ampicilină, aspirină, antiagregante plachetare).

 *Explorarea trombocitară* necesită:

* evaluarea numărului de trombocite;
* aspectul morfologic al frotiului de sânge periferic şi măduvă osoasă hematogenă;
* evaluarea TS, T Howell, TC, timpului de tromboplastină parţială;
* testelor de agregare plachetară (ADP, adrenalină, colagen, ristocetină)**;**
* evaluarea duratei de viaţă a plachetelor prin marcarea cu 51Cr;
* evaluarea distribuţiei plachetare (sechestrare splenică) prin marcare cu 51Cr;
* determinarea F3p, F4p, tromboxanului, ciclooxigenazei, FvWillebrand;
* aprecierea glicoproteinelor membranare prin citometrie de flux;
* aprecierea conţinutului granulelor plachetare prin microscopie electronică sau dozare imună.

**Boala von Willebrand**

 Este o afecţiune hemoragică ereditară transmisă autosomal dominant indusă de un deficit cantitativ sau calitativ (polimerizare) de factor von Willebrand, având două efecte importante:

- alterarea hemostazei primare, prin alterarea aderării plachetare la structurile endoteliale şi subendoteliale;

- alterarea coagulării, datorată deficitului de factor VIII:C (FvW are rol de proteina transportoare pentru FVIII:C).

*Clasificarea OMS a bolii Willebrand:*

-tip1: există un deficit parţial de FvW; transmitere dominantă

-tip 2: diferite variante de deficit calitativ:

 -2A: deficit de polimerizare; multimerii lipsesc din plasmă şi din plachete;

 -2B: deficit de polimerizare; multimerii lipsesc din plasmă fiind prezenţi în plachete;

 - 2M: deficit de legare de plachete, datorită unei afinităţi reduse pentru GPI, dar fără absenţa multimerilor cu greutate moleculară mare;

 - 2N : diminuarea afinităţii pentru FVIII;

- tip 3: caracterizat printr-un deficit cantitativ sever de FvW; transmitere recesivă

 In cele mai multe cazuri boala von Willebrand este ereditară, existând însă şi forme dobândite determinate de anticorpii care inhibă funcţia FvW, sau de tumori care adsorb selectiv multimerii FvW la suprafaţa lor.

 *Explorarea de laborator* evidenţiază:

 - alungirea timpului de sângerare

 - deficit de agregare la ristocetină, corectat cu plasmă normală

 - scăderea aderării plachetare

 - scăderea antigenului legat de FVIII, uneori scăderea activităţii FVIII:C

 - prezenţa/absenţa multimerilor prin imunelectroforeză bidimensională.

# Anomaliile coagulării

# Deficitele factorilor coagulării

# *Deficitul de fibrinogen*

* apare sub forma afibrinogenemiei, hipofibrinogenemiei şi disfibrinogenemiei
* este rezultatul alterării sintezei, secreţiei sau prelucrării intracelulare a produsului genei care controlează sinteza fibrinogenului situată pe cromozomul 4, fibrinogenul fiind absent sau în concentraţie foarte scăzută în sânge.
* moleculele de fibrinogen pot prezenta anomalii în ceea ce priveşte polimerizarea fibrinei sau clivarea fibrinopeptidelor.

*Deficitul de protrombină*

Deficitul poate fi cantitativ, cu apariţia hipoprotrombinemiei sau calitativ cu instalarea disprotrombinemiei, determinând hemoragii posttraumatice.

# *Deficitul de proaccelerină (parahemofilia Owren)*

# Deficitul cantitativ sau calitativ de FV se însoţeşte de hemoragii post traumatice, epistaxis, menoragii, hemoragii digestive.

*Deficitul de proconvertină*

Poate fi congenital (parahemofilia Alexander), cantitativ sau calitativ, dobândit (insuficienţă hepatică, tulburări ale metabolismului vitaminei K), însoţit de hemoragii la nivelul mucoaselor, hematoame, hemartroze, hemoragii intracraniene, de intensitate variabilă.

# *Deficitul de factor antihemofilic A (hemofilia A)*

Hemofilia A este o afectiune ereditară X-linkată caracterizată prin deficitul cantitativ/calitativ al FVIII:C ( 85% din cazuri).

În funcţie de nivelul FVIII/FIX, există:

* forme severe (nivelul FVIII/FIX< 1% ; hemoragii spontane);
* forme medii (nivelul FVIII/FIX 1-5%; hemoragii după traumatisme minore);
* forme uşoare (nivelul FVIII/FIX 5-25%; hemoragii după traumatisme importante);
* forme inaparente (nivelul FVIII/FIX 25 - 50%).

Principalele manifestări hemoragice sunt hemartrozele şi hematoamele.

Explorarea de laborator evidenţiază: APTT- prelungit, TQ, TT normale, dozarea specifică arată nivelul de FVIII , TGT- anormal (corectat prin adaos de plasmă adsorbită normală).

*Deficitul factorului antihemofilic B*

Afecţiune ereditară X-linkată caracterizată prin deficitul cantitativ/calitativ al FIX (15% din cazuri); gradele de severitate sunt aceleaşi ca în hemofilia A.

Dozarea FIX evidenţiază deficitul; în cadrul testului Biggs-Douglas, testul seric este prelungit şi se corectează prin adaus de ser normal.

*Deficitul de factor Stuart-Prower*

Deficitul cantitativ sau calitativ de FX este însoţit de hemoragii variabile ca intensitate. Dozarea FX evidenţiază deficitul.

*Deficitul de factor Rosenthal*

Deficitul cantitativ sau calitativ de factor XI determină apariţia hemofiliei C, afecţiune ereditară cu transmitere autosomal recesivă incompletă, caracterizată de hemoragii mucoase apărute în special posttraumatic, tardiv faţă de momentul traumatismului. Explorarea de laborator evidenţiază deficitul de FXI.

*Deficitul de factor Hageman*

# Afecţiune genetică transmisă autosomal recesiv indusă de deficitul cantitativ al FXII, fără manifestări clinice hemoragice, depistată prin teste de laborator.

# *Deficitul de factor stabilizator al fibrinei*

Afecţiune ereditară, transmisă autosomal recesiv, provocată de deficitul cantitativ sau calitativ al FXIII, al subunităţii A (având rol catalitic şi de stimulare a formării legăturilor covalente dintre moleculele de fibrină), sau al subunităţii B (având rol de stabilizare a subunităţii A în plasmă), fie a ambelor subunităţi. Debutul este precoce prin hemoragii ombilicale. Hemoragiile apar când nivelul plasmatic este sub 1% din valoarea normală.

*Deficitul de prekalikreină*

Deficitul cantitativ de prekalikreină produce anomalia Fletcher, prezentând doar modificări de laborator, fără manifestări clinice.

*Deficitul de kininogen cu greutate moleculară mare*

Provoacă anomalia Fitzgerald, transmisă autosomal recesiv, fără manifestări hemoragice, dar cu modificări de laborator.

 **Microcoagularea intravasculară diseminată (CID)**

 Microcoagularea intravasculară diseminată (CID) reprezintă o perturbare fazică a echilibrului fluido-coagulant al sângelui determinată de activarea anarhică a sistemelor proteazice plasmatice.

 Intr-o primă etapă este prezentă o *stare de hipercoagulabilitate* determinată de activarea coagulării în special pe cale extrinsecă, ca urmare a eliberarii crescute de factor tisular sau a unui exces de factori procoagulanţi activi, având ca efect apariţia de microtrombi fibrinoplachetari la nivelul microcirculaţiei, tradus clinic prin fenomene trombotice şi insuficienţă funcţională la nivelul organelor afectate.

 A doua etapă se caracterizează printr-o *stare de hipocoagulabilitate* determinată de consumul factorilor plasmatici şi plachetari ai coagulării, caracterizată prin apariţia unui sindrom hemoragic sever, agravat de instalarea fibrinolizei secundare.

 Etiologia acestui sindrom este variată putând să apară în:

- infecţii severe, in special cu germeni Gramm negativi

- complicaţii obstetricale şi chirurgicale

- traumatisme şi arsuri intinse

- afecţiuni maligne

- reacţii de hipersensibilitate

- malformaţii vasculare

- insuficienţe de organ

- otrăviri cu veninuri de şerpi, etc.

 Agenţii declanşatori reprezentaţi de endotoxine bacteriene, factor tisular, enzime proteolitice, produşi de hemoliză, proteine străine determină în special leziuni sau disfuncţii ale celulelor endoteliale, alterări leucocitare, inflamaţie tisulară.

 CID-ul este declanşat de prezenţa simultană sau consecutivă a activării coagulării, modificărilor vasculare şi inhibării fibrinolizei fiziologice. Endotoxinele bacteriene lezează direct celulele endoteliale sau indirect, prin intermediul activării complementului (fracţiunea C5a, C3a) şi trombocitelor (cu eliberarea de serotonină, LTB4, PAF) care activează polimorfonuclearele neutrofile ce eliberează specii reactive de oxigen cu efect litic asupra celulelor endoteliale. Din monocitele/macrofagele activate se eliberează citokine proinflamatorii (IL1,TNFα) care contribuie la agravarea disfuncţiei endoteliale şi generalizarea răspunsului inflamator. Celulele endoteliale alterate şi monocitele/macrofagele activate exprimă sau eliberează factor tisular (FT) proces dependent de IL6. FT determină activarea FVII şi declanşarea coagulării pe cale extrinsecă*.* Trombina formată pe aceasta cale potenţează şi calea intrinsecă a coagulării activând FVIII:C, precum şi activarea plachetară, cu eliberarea de F3p, β-tromboglobulină, PAI, serotonină, LTB4, PAF. Trombocitele activate secretă conţinutul, agregă şi sunt incluse în trombii fibrinoplachetari. Trombina acţionează şi asupra fibrinogenului ducând la apariţia fibrinei, proces cu atât mai intens cu cât calitatea antitrombotică a endoteliului vascular este mai diminuată (prin scăderea nivelului trombomodulinei, t-PA, PGI2, NO). Diminuarea activităţii anticoagulante apare ca urmare a epuizării diferiţilor inhibitori prin formarea de complexe inactive cu factori activaţi ai coagularii (complexe T/AT) şi prin diminuarea intervenţiei celulelor endoteliale lezate în mecanismele de control ale coagulării prin substanţele eliberate (scăderea ATIII, cofactorului heparinei, TFPI, perturbarea activităţii trombomodulinei şi proteinei C). FXIIa transformă prekalicreina în kalicreină, care acţionează asupra kininogenului cu greutate moleculară mare (HMWK) generând bradikinina, cu efect vasodepresor, explicând astfel hipotensiunea care însoţeste CID-ul. Pe lângă activarea coagulării şi scăderea activităţii anticoagulante, un rol important în apariţia microtrombilor fibrinoplachetari în anumite zone revine modificărilor vasculare : vasoconstricţia arteriolară favorizează stagnarea sângelui în capilare (limitând îndepărtarea factorilor activaţi ai coagulării de către fluxul sanguin) şi creşterea permeabilitatii vasculare. Activarea în condiţii optime a sistemului fibrinolitic ar determina liza monomerilor de fibrină şi a microtrombilor. Deşi iniţial fibrinoliza este activată prin eliberarea de t-PA din celulele endoteliale, ea este de scurtă durată fiind rapid diminuată, prin inactivarea t-PA ca urmare a formării de complexe cu PAI şi datorită epuizării t-PA circulant în urma adsorbţiei pe reţeaua de fibrină. Consumul factorilor plasmatici (V, VIII, II, I) şi plachetari ai coagulării, leziunile peretelui vascular, instalarea fibrinolizei secundare şi efectele PDF-urilor (antiplachetare, antitrombinice, antipolimerizante, dispolimerizante) contribuie la apariţia şi agravarea sindromului hemoragic din CID.

*Explorarea de laborator în CID* :

- hemoleucograma şi frotiul de sânge periferic evidenţiază trombocitopenia, leucocitoza, prezenţa schizocitelor;

- testele de coagulare ( timpul Quick, aPTT, TT) sunt alungite

- hipofibrinogenemie

- complexe trombină/antitrombină

- scăderea ATIII

- apariţia PDF-urilor,

- apariţia monomerilor de fibrină

- D-dimeri

- scăderea plasminogenului

- creşterea plasminemiei

- apariţia complexelor plasmină/antiplasmină.

**Fibrinoliza**

 Este procesul prin care cheagul de fibrină este lizat de plasmina. Anomaliile fibrinolizei se referă la creşterea activităţatii fibrinolitice sau la scăderea activităţii fibrinolitice, determinând apariţia sângerărilor sau trombozelor.

 *Etiologia* fibrinolizei primare

- afecţiuni chirurgicale: chirurgie uro-genitală, hepatică, pulmonară, cardiovasculara.

- afecţiuni obstetricale:, retenţia de făt mort, embolia amniotică, mola hidatiformă.

- stările de şoc.

- hemopatiile maligne, cancere solide, ciroza hepatică, boli imune.

*Clasificarea anomaliilor fibrinolizei :*

\* anomalii moştenite ale fibrinolizei - deficitul de α2-antiplasmină

 - deficitul de PAI

 - deficitul de t-PA

\* anomalii câştigate ale fibrinolizei

 - însoţite de creşterea fibrinolizei - insuficienţa hepatică acută

 - leucemia acută promielocitară

 - CID

 - sindromul nefrotic

 - însoţite de scăderea fibrinolizei - obezitatea, hiperlipoproteinemiile IIb,IV

 - diabetul zaharat, inflamaţiile

*Explorarea de laborator*: - timpul de liză a cheagului de euglobuline (N: 150-300 min)

 - produşii de degradare ai fibrinei (PDFs)

 - D-dimerii