

Sindroamele hemoragipare

Prof.Dr. Paul Mitrut

ETAPELE HEMOSTAZEI

1. Hemostaza primara:
 - a. Timpul vascular
 - b. Timpul plachetar
2. Coagularea plasmatica propriu-zisa
3. Fibrinoliza

Explorarea hemostazei

I. Hemostaza primara

a. Teste care exploreaza hemostaza primara in ansamblu

1. Timpul de sangerare (TS)

- Metoda Duke la lobul urechii – normal < 5 min
- Metoda Ivy – normal sub 10 min

2. Rezistenta capilara – **testul Rumpell**

Leede – normal o presiune sub 150 mm Hg semnifica o fragilitate capilara (> 5 petesii)

b. teste specifice pentru peretele vascular – nu exista

c. Teste care exploreaza trombocitul

1. timpul de sangerare (TS)
2. Rezistenta capilara
3. Numaratoarea plachetelor ($150 - 400000/\text{mm}^3$)
 - < $50000/\text{mm}^3$
 - < $30000/\text{mm}^3$ - sigur determina fenomene hemoragipare
4. Masurarea agregarii plachetare
5. Masurarea retractiei cheagului normal este maxima la 60-90 minute
6. Masurarea duratei de viata a trombocitelor cu Crom sau Indiu radioactiv (timp de injumatatire 4 – 5 zile)

d. Teste care exploreaza factorii plasmatici ai hemostazei primare

- determinarea factorului von Willebrand
- determinarea fibrinogenului ($200 - 400 \text{ mg\%}$)

II. Explorarea coagularii propriu-zise

A. Coagularea extrinseca

1. Timpul Quick (TQ) sau timpul de protrombina

Normal: 12 – 16 secunde

70 – 100% indicele de protrombina

2. Dozarea directa a factorilor I, II, V, VII, X

B. Coagularea intrinseca

1. Timpul Howell

Normal: 1,5 – 2,5 minute

2. Timpul de cefalina + activator sau timpul de tromboplastina partiala (TTP, TCA sau APTT)

Normal: 30 – 50 secunde

< 10 secunde fata de un martor

3. Testul de generare al tromboplastinei (TGT) – util in diferentierea hemofiliilor A si B

4. Dozarea factorilor coagularii prin metoda RIA

C. Fibrinoformarea

1. Timpul de trombina (TT)

Normal: 20 secunde

2. Timpul de reptilaza

3. Dozarea fibrinogenului

Normal: 200 – 400 mg%

4. Teste de solubilitate a cheagului (arata deficitul de factor XIII)

III. Fibrinoliza

1. Teste globale

- Timpul de liza al cheagului de sange diluat

Normal: 150 – 300 minute

- Timpul de liza al euglobulinelor sau testul von Kaulla

Normal: > 3 ore

- Timpul de liza al cheagului nediluat

normal: > 24 ore

2. teste indirecte:

- Fibrinogen plasmatic
- Timp de trombina si reptilaza
- PDF serice

3. Dozarea RIA a factorilor implicati in fibrinoliza

Modificările vasculare

1. Sindroamele vasculitice

2. Telangiectaziile

- Telangiectazia hemoragica familiala (boala Rendu-Osler-Weber)
- Angiocheratoamele
- Angioamele stelare

3. Alterarea integritatii peretelui vascular

- Purpura senila
- Sindromul Cushing
- Deficitul de vitamina C (scorbutul)
- Purpura solara

Sindroamele vasculitice

- Vasculitele sunt procese anatomopatologice caracterizate prin **inflamatie si lezarea peretelui vascular** care determina afectarea lumenului si ischemia teritoriului aferent.
- **Etiologie:** varianta frecvent **imuna** prin reactie imunologica de tip III (Atg + Atc + C3) sau prin mecanisme infectioase sau necunoscute.
- **Tablou clinic:- purpura vasculara petesiala mai rar echimotica, reliefata care se poate si palpa**, localizata la nivelul membrelor, abdomenului, trunchiului, fetei si mucoaselor.
 - manifestari sistemice articulare, gastrointestinale, renale date fie de vasculita, fie de leziunile autoimune concomitente.

Clasificarea vasculitelor (dupa Anthony. S. Fauci)

A. Vasculite necrozante sistemice:

1. PAN (boala Küssmaul-Maier)
2. Angeite alergice si granulomatoase
(Churg - Strauss)
3. Overlap syndrom poliangeitic

B. Vasculite prin hipersensibilizare:

Stimuli exogeni

1. Purpura Henoch – Schönlein
2. Boala serului
3. Vasculite induse medicamentos
4. Vasculite asociate bolilor infectioase

Stimuli endogeni

1. Vasculite asociate cu neoplasme
2. Vasculite asociate colagenozelor
3. Vasculite asociate cu alte boli generale
4. Vasculite asociate cu deficiente congenitale ale sistemului complement

C. Granulomatoza Wegener

D. Arterite cu celule gigante

1. Arterita temporală

2. Arterita Takayasu

E. Alte sindroame vasculitice

1. Trombangeita obliterantă (Bürger)

2. Boala Kawasaki, etc.

A. Poliarterita nodoasa - PAN (boala Küssmaul-Maier)

- Afectează arterele musculare mici sau medii inclusiv cele renale și de la nivelul altor viscere, în afara celor pulmonare cu caracter necrozant. Afectarea concomitentă a venelor determină **Overlap syndrom poliangeitic**.
- **Tablou clinic** complex și dificil de sistematizat:
 - simptome generale (febra, pierdere ponderală)
 - purpură vasculară reliefată, Sd. Raynaud
 - artralгии și artrite
 - dureri abdominale – abdomen acut medical

- afectarea renală (GN, HTA, IR)
 - afectarea cardiacă diversă și gravă (infarct miocardic, pericardită, insuficiență cardiacă)
 - manifestări digestive (sangerări digestive, infarcte enteromezenterice, AVC, afectare hepatică sau pancreatică).
- **Simptomatologia este foarte polimorfă și reprezintă o capcană diagnostică**

Diagnosticul paraclinic al PAN

- Biopsia cutanata sau musculara – cel mai important element pentru diagnostic, care evidentiaza infiltratul inflamator la nivelul peretelui vascular.
- Arteriografia evidentiaza stenozele vasculare si dilatatii anevrismale.
- Explorarile biologice:
 - anemie cu hiperleucocitoza moderata si eozinofilie
 - VSH si gamaglobuline crescute
 - antigen HBs prezent

Angeita alergica si granulomatoasa

Boala Churg si Strauss

- Vasculita necrozanta sistemica asemanatoare PAN, dar care prezinta o infiltratie eozinofilica perilezionala care se organizeaza intr-un granulom periarterial.
- Afectarea renala este rara, in schimb apar crize de astm bronsic si infiltrate pulmonare.

B. Vasculitele prin hipersensibilizare

1. Purpura reumatoida (Purpura Henoch - Schonlein)

- **Etiologie:** mecanism imun prin sensibilizare la antigenele streptococice sau unele medicamente (reactie imuna de tip III).
- **Tablou clinic:** frecventa la copii sub 15 ani, rar la adulti.
 - purpura vasculara maculopetesiata reliefata localizata pe gambe si apoi abdomen, trunchi, membre, fata si mucoasa, care evolueaza in pusee de una pana la cateva zile. Elementele purpurice au dimensiuni variabile de la punctiform pana la 1 cm si au caracter infiltrat.

- **manifestari articulare** de tip artralgie sau artritic similare cu cele din RAA (durata scurta ore zile, caracter recidivant asimetric, prinde articulatiile mari, nu lasa sechele).

- **manifestari abdominale** cu dureri colicative, varsaturi, diaree, rareori hematemeza si melenă. Poate evolua spre abdomen acut chirurgical prin perforatie si necroza intestinala.

- **manifestari renale** frecvente la tineri de tip glomerular cu edeme, hematurie si proteinurie.

Paraclinic ASLO crescut, exsudat faringian cu streptococ betahemolitic prezent.

Alte vasculite prin hipersensibilizare

- 2. Purpura din boala serului** (dupa seruri, medicamente - penicilina) apare dupa cea de a doua administrare si prezinta simptome ca in purpura reumatoida.
- 3. Purpurele din colagenoze** (LES, PR)
- 4. Purpurele asociate unor neoplazii** (leucemii, limfoame)
- 5. Purpurele din disproteinemii** (boli hepatice autoimune, CBP)
- 6. Purpurele din crioglobulinemii** (hemopatii maligne, boli autoimune)

C. Granulomatoza Wegener

- Vasculita granulomatoasa a tractului respirator superior si inferior, fiind afectate atat arteriolele cat si venulele.
- **Tabloul clinic** foarte complex determinat de localizarea leziunilor granulomatoase la diverse niveluri:
 - manifestari pulmonare (tuse, dispnee, hemoptizii)
 - afectarea sinusurilor paranazale (**perforarea septului nazal**, ulceratii nazale)
 - otite, afectare oculara (conjunctivite, uveite)
 - leziuni dermatologice (papule, vezicule)
 - afectare cardiaca, neurologica si renala pana la IRC

Paraclinic: examen anatomopatologic la nivelul leziunilor granulomatoase, Atc ANCA prezenti, CIC crescut.

D. Arterite cu celule gigante

1. Arterita temporală – Boala Horton – boala inflamatorie a ramurilor medii și mari ale arterei carotide în special artera temporală.

- Frecvență la femei, determină infiltrat inflamator perivascular cu celule gigante și mononucleare.
- Este o cauză de cefalee intensă.
- **Paraclinic** biopsie musculară + semne de inflamație nespecifică.

2. Arterita Takayasu – Sindromul arcului aortic localizată predilect la arcul aortic și ramurile sale.

- Frecvență în Orient la femeile tinere și asociază pulsul absent la arterele afectate (subclavie, membre inferioare) și HTA și IC.
- Arteriografia pune diagnosticul pozitiv.

2. Telangiectaziile

■ Telangiectazia hemoragica familiala – Boala Rendu-Osler-Weber

- Boala genetica cu transmitere autosomal dominanta.
- **Anatomopatologic** peretele capilarelor si al venulelor este redus la un singur strat de celule endoteliale care acopera membrana bazala si aceste vase se dilata progresiv si se pot rupe.
- **Tablou clinic:** - telangiectazii de 1-3 mm diametru, de culoare rosie, care cresc progresiv in dimensiuni atingand maximul la 40-50 ani (mucoase, obraji, buze, limba, mucoasa digestiva, ficat, creier).
 - manifestari hemoragice (epistaxis, hemoptizii, hemoragii digestive).

Telangiectazii mai pot apare in colagenoze (LES, Sindrom CREST)

3. Alterarea integritatii peretelui vascular

- **Purpura senila** localizata pe fetele de extensie a antebratelor si mainilor (prin reducerea colagenului si elastinei).
- **Sindromul Cushing** (purpura pe fetele de flexie si extensie ale membrelor).
- **Deficitul de vitamina C** (scorbutul) purpura insotita de echimoze, gingivite, stomatite si conjunctivite.
- **Purpura solara** – eruptii purpurice dupa expunerea la raze UV

Modificările trombocitare

I. Trombocitopeniile

1. Trombocitopenii centrale (insuficienta medulara cantitativa sau calitativa) – ca la anemii

2. Trombocitopenii periferice

- Trombocitopenii autoimune (TAI)

- a. Purpura trombocitopenica idiopatica (PTI) (Boala Werlhof)

- b. TAI secundara (boli autoimune, boli neoplazice)

- c. TAI acuta postvirală

Purpura trombocitopenica idiopatica (PTI) – Boala Werlhof

- Paul Werlhof – 1735.
- La copii se prezinta ca o forma acuta care se rezolva spontan in sase luni, in timp ce la adult debutul este **insidios**, **vindecarea survenind numai sub tratament**.
- **Patogenie autoimuna** prin producerea de **anticorpi antiplachetari** datorita existentei unor limfocite B autoreactive. Se asociaza cu AHAI realizand **sindromul Evans** sau cu alte boli autoimune (tiroidite, colagenoze, CBP, boala Crohn).
- **Tablou clinic:** - **purpura petesiala nereliefata, nepalpabila**, extinsa pe orice zona in afara de palme si plante.
 - sangerari diverse (epistaxis, gingivoragii, hemoragii digestive, hemoptizii, hematurii)
 - splenomegalie de dimensiuni mici.

- **Paraclinic:** - trombocitopenie cu anizotrombocitoza cu predominanta trombocitelor de talie mare (fara afectarea leucocitelor si hematiilor)
 - medulograma: numar normal sau crescut de megacariocite cu predominanta formelor trombocitogene.
 - **imunologic se evidentiaza anticorpii antitrombocitari** prin test direct sau indirect cu anticorpi marcati fluorescent sau radioactiv (tip IgG mai rar IgM sau IgA).

II. Hipertrombocitoze

1. Sindrom mieloproliferativ
2. Dupa splenectomie
3. Sangerari acute
4. Anemii hemolitice
5. Boli infectioase sau inflamatorii

III. Anomalii calitative trombocitare (Trombopatii)

A. Trombopatii ereditare:

1. Boala Bernard Soulier (autosomal recesiv)
2. Trombastenia Glanzman (autosomal recesiv)
3. Sindromul Wiskott – Aldrich (legat de cromozomul X)
4. Sindromul trombocitelor cenusii

B. Trombopatii castigate:

1. Boli mieloproliferative
2. Sindroame mielodisplazice
3. Purpure trombocitopenice
4. Anemie Biermer
5. Cardiopatii congenitale
6. Insuficienta renala
7. Dupa tratament cu AINS (aspirina, indometacin)

Anomaliile coagularii

A. Deficitele congenitale in factori de coagulare

1. Hemofilia A si B
2. Boala von Willebrand

B. Anomalii castigate ale coagularii sanguine

1. Bolile hepatice
2. Bolile renale
3. Anticoagulanti circulanti

C. Coagularea intravasculara diseminata (CID)

Hemofilia A si B

- Boli ereditare caracterizate biologic prin deficitul cantitativ sau calitativ fie al FVIII: C (hemofilia A) fie al FIX (hemofilia B). Hemofilia A reprezinta 80-85% din cazuri, iar hemofilia B 15-20%. Boli genetice cu transmitere recesiva legata de sex, baietii prezinta boala clinica, femeile fiind doar purtatoare. Baietii hemofilicilor sunt sanatosi, iar fetele obligator purtatoare.
- Boala devine manifesta cand concentratia plasmatica a FVIII sau FIX scade sub 5%.

■ **Tablou clinic:**

- **Hemartrozele** – reprezinta prezenta sangelui in articulatie care duce la inflamatia sinovialei si in timp la erodarea cartilajului articular, fibroza, anchiloza si atrofii musculare. Frecvent intereseaza genunchii, coatele, articulatiile scapulohumerale si determina **artropatia hemofilica**.
- **Hematoamele musculare** – profunde sunt periculoase in functie de localizarea lor (la nivelul muschiului psoas iliac drept simuleaza apendicita acuta).
- **Hemoragii digestive si hematurii**
- **Hemoragii grave** pot apare dupa extractii dentare, interventii chirurgicale, hemoragii intracraniene.

■ **Paraclinic:**

- Testele pentru hemostaza primara sunt normale.
- TH si TTP prelungiti si TQ, TT normale (coagularea extrinseca).
- Testul de generare a tromboplastinei (TGT) este anormal in hemofilia A si B.
- Prin dozarea specifica a FVIII: C si FIX se precizeaza atat tipul cat si gradul de severitate al bolii.

Boala von Willebrand

- Afectiune ereditara cu transmitere autosomal dominanta.
- Factorul von Willebrand leaga si stabilizeaza FVIII si mediaza aderenta trombocitelor la nivelul leziunilor vasculare, deficienta sa manifestandu-se prin semne de hemofilie si de anomalie calitativa trombocitara.
- **Clinic:** sangerari superficiale (traumatisme, extractii dentare) mai rar cu localizare gastrointestinala, renala sau pulmonara.
- **Paraclinic:** TS crescut
Timpul partial de tromboplastina activata crescut
FVIII scazut

Anomalii castigate ale hemostazei sanguine

■ Bolile hepatice:

- Scaderea complexului protrombinic (IP, timpul Quick)
- Trombocitopenie prin hipersplenism sau mecanism imunologic.
- Purpura vasculare hiperimunoglobulinemice
- CID si fibrinoliza sistemica in IH acute.

■ Bolile renale in stadiul uremic prezinta:

- Purpura prin trombocitopenie sau anomalii trombocitare.
- Sangerari mucoase si gastrointestinale prin malabsorbtia vitaminei K si fragilitate vasculara.

■ Anticoagulantii circulanti sau inhibitorii coagularii sanguine sunt anticorpi anti FVIII (hemofilie) sau antifosfolipidici (LES).

Coagularea intravasculara diseminata (CID)

- Sindrom anatomoclinic caracterizat printr-o diseminare anormala a coagularii, proces care in mod normal ramane localizat.
- **Etiologie:** cauze obstetricale, politraumatisme, cancere metastazate, LA promielocitara.
- **Patogenie:** initial tromboze difuze prin activarea tromboplastinei tisulare si apoi hemoragii prin fibrinoliza patologica datorita consumului de factori ai coagularii in faza initiala de tromboza.
- **Tablou clinic:**
 - Faza initiala cu manifestari trombotice la nivel cutanat (necroze, gangrene), renal (IRA), neurologic (AVC coma)

- **Manifestari hemoragice** in faza a doua de fibrinoliza patologica legate de trombopenia si fibrinogenopenia de consum (hemoragii cutaneomucoase si viscerale grave)

■ **Paraclinic:**

- Semne de consum exagerat a factorilor implicati in hemostaza (trombocite si fibrinogen scazut, TQ crescut, anemie cu fragmentare eritrocitara - schizocite)
- Prezenta in exces a monomerilor de fibrina si ai produsilor de degradare ai fibrinei (PDF)
- Activarea fibrinolizei patologice se evidentiaza prin PDF crescut si scaderea moderata a timpului de liza a euglobulinelor.



LEUCEMIE ACUTE

DEFINITIE. CLASIFICARE

- **Leucemiile acute (LA)** sunt boli clonale ale celulei stem limfoide (LA limfoblastice), respectiv ale celulei stem mieloide sau a progenitorilor (LA mieloide). Se caracterizează prin acumularea de celule imature (**blastice**) în măduvă și teritoriile extramedulare.
- LA limfoblastice – cele mai frecvente boli maligne la copiii sub 10 ani. LA mieloide mai frecvente la adulți și tineri.

Etiologie

Necunoscută. Implicați – factorii genetici, virusuri, radiații ionizante și electromagnetice, factori chimici (solvenți organici, agenți alchilanți).

O serie de **boli hematologice** preced LA sau constituie un risc pentru apariția acesteia:

- Boli mieloproliferative cronice.
- Sindroamele mielodisplazice.
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN).
- Limfoamele maligne, mielomul multiplu (mai ales după tratament cu radiații sau agenți alchilanți).

Patogenie

- LA – **boli clonale** care prezintă defect genetic la nivelul celulei stem multipotente limfoide (LA limfoblastice) sau mieloide (LA mieloide) sau la nivelul altor progenitori primitivi.
- Se realizează **suprimarea capacității de maturatie si diferențiere** normală cu păstrarea capacității de proliferare. Rezultatul este **acumularea unor celule tinere blastice**.
- Clona malignă suprimă hematopoieza normală cu reducerea numărului de elemente figurante normale (**sindrom de insuficiență medulară**).

Clasificarea LA

LA se împarte în două mari categorii: LA limfoblastice (LAL) și LA mieloide (LAM). La rândul lor acestea sunt împărțite în funcție de diverse particularități morfologice, imunologice și citogenetice.

Clasificarea morfologică Franco-Americană-Britanică (FAB) a LA

→ *Clasificarea FAB a LAL*

- L1 – LA microlimfoblastică.
- L2 – LA macrolimfoblastică.
- L3 – LA cu celule Burkitt-like.

Clasificarea FAB a LAM

- M1 – mieloblastică fără diferențiere.
- M2 – mieloblastică cu diferențiere.
- M3 – promielocitară.
- M4 – mielomonoblastică.
- M5 – monoblastică.
- M6 – eritroleucemia acută (Di Gugliemo).
- M7 – LA megacarioblastică (sau mielofibroza acută).

Clasificarea imunologică a LA *(imunofenotipare)*

- LAL se clasifică în 6 tipuri în funcție de apartenența la linia B sau T și de gradul de diferențiere al progenitorilor leucemiei, evidențiat cu ajutorul unei baterii complexe de anticorpi monoclonali. Cel mai comun tip de LAL este *LAL comună* (70 – 90% la copii; 50 – 70% la adulți) la care se asociază antigenul CD10 sau CALLa (common acute lymphoblastic leukemia antigen).
- În LAM analiza imunofenotipică a blastilor cu identificarea antigenilor mieloizi este utilă pentru diagnostic.

Tablou clinic

Debutul este brusc, simptomatologia fiind dată în primul rând de cele 3 **mari sindroame**:

- ***Sindromul anemic*** (astenie, palpitații, paloare).
- ***Sindromul hemoragipar*** (trombocitopenie, tulburări de coagulare) – sângerări diverse, peteșii, echimoze, sângerări digestive, pulmonare, genitale. Cele mai severe la nivelul SNC.
- ***Sindromul infecțios*** care apare pe fondul neutropeniei – infecții diverse, febră de tip septic.

Tablou clinic

Aceste sindroame sunt determinate de **insuficiența medulară cantitativă** datorată infiltrației cu celulele leucemice.

Alte simptome și semne frecvent întâlnite:

- dureri osoase și articulare;
- semne directe ale infiltrației leucemice (adenopatii, hepatosplenomegalie, infiltrație cutanată cu aspect de leucemide, hipertrofie cutanată, sindrom meningeal).

Diagnostic paraclinic

- **Hemograma periferică:** anemie + trombocitopenie + număr de leucocite crescut, normal sau scăzut.
- Prezența **blaștilor leucemici** (celule nucleolate, imature) care uneori pot lipsi (forme aleucemice) și a **hiatusului leucemic**. Stabilirea cu certitudine a tipului de LA se face prin analiza morfologică (colorația M-G-G – corpii Auer sau citoplasma bazofilă vacuolizată) prin colorațiile speciale citochimice (colorații PAS, negru Sudan, pentru mieloperoxidază în LAM sau PAS ⊕ pentru LAL). Analiza imunofenotipică cu anticorpi monoclonali identifică markerii limfoizi B sau T, markerii granulo-monocitari, markerii eritrocitari sau megacariocitari. Aceștia ajută la diagnosticul LA și la tratament.

Medulograma

- **Prezența blaștilor în procent de peste 30% reprezintă principalul criteriu de diagnostic al LA.**
- **Seriile mieloide normale sunt reduse, uneori practic inexistente.**
- **Anomaliile citogenetice** – apar cele mai variate anomalii citogenetice întâlnite în hematologie (anomalii de număr, anomalii cromozomiale, calitative: translocății, deleții).

De reținut

Diagnosticul LA se bazează pe prezența celor 3 mari sindroame clinice și pe modificările hematologice specifice, principalul criteriu fiind blastoza medulară mai mare de 30%. Stabilirea tipului de leucemie se face prin utilizarea metodelor citochimice, imunologice și citogenetice.