

ANOMALIILE HEMOSTAZEI

Hemostaza reprezintă ansamblul de evenimente biochimice care menține fluiditatea curentului sanguin și integritatea peretelui vascular cu rol în asigurarea hemostazei organismului.

Din punct de vedere didactic deosebim:

1. **Hemostaza primară:**

- a. etapa vasculară: vasoconstricție reflexă în scopul închiderii breșei vasculare;
- b. etapa trombocitară: adeziunea, agregarea și secreția plachetară cu eliberarea unor mediatori ai coagulării.

2. **Hemostaza secundară:**

- a. **coagularea**, activată intrinsec sau extrinsec are ca scop formarea cheagului de fibrină;
- b. **fibrinoliza fiziologică** cu scopul reducerii dimensiunii trombusului, prevenind obstrucția vasului, este mediată de plasmină;
- c. intervenția **sistemului monocito-macrofagic**, cu rolul epurării produșilor de degradare ai fibrinei și ai factorilor coagulării care depășesc concentrația normală;
- d. **intervenția anticoagulanților naturali**, care intervin în orice etapă a coagulării, care au ca rol modularea hemostazei, menținând-o în limitele fiziologicului (ex. **antitrombina III** antagonizează efectele trombinei, factorului XIa, factorului IXa, factorului Xa; **proteina C** - fact VIIIa, Va și efect fibrinolitic prin eliberarea ATP din celulele endoteliale; **proteina S** - este cofactorul proteinei C: lipsa proteinei C și S va genera o stare de hipercoagulabilitate).

Anomaliile hemostazei se pot manifesta clinic prin **hemoragii** (sindroame hemoragipare) și **tromboze** (stări de hipercoagulabilitate).

A. Sindroamele hemoragipare

- **Anamneza** unui bolnav cu sindrom hemoragipar trebuie să scoată în evidență:
- **Data apariției primelor manifestări hemoragice:** debutul de la naștere sau din copilărie orientează diagnosticul către afecțiuni ereditare (coagulopatii, trombocitopatii și capilaropatii);
- **Modul de apariție** a sângerării: **spontan** (purpura vasculară și trombocitopenică) sau sângerări **provocate** de traumatisme, tăieturi, extracții dentare și intervenții chirurgicale (coagulopatii);
- **Sediul** cel mai frecvent în care se pot observa hemoragiile este reprezentat de **tegumente și mucoase**. Colecțiile sangvine la **nivelul pielii** sunt denumite **leziuni purpurice** și pot fi clasificate în: **purpură peteșială** (leziunile punctiforme), **echimoze** (leziuni extinse superficiale) și **hematoame** (colecții sangvine subcutanate mai mari, mai profunde și palpabile). Aceste leziuni sunt caracteristice pacienților cu **trombocitopenie** și apar spontan sau după traumatisme minore. Există și alte **leziuni cutanate și mucoase**, cum ar fi dilatația capilarelor, **teleangiectazia**, ce pot

determina hemoragii în absența oricăror tulburări de hemostază. ***Purpura senilă***, secundară pierderii suportului de țesut conjunctiv pentru capilarele și venele mici, odată cu înaintarea în vârstă, se manifestă prin apariția unor extravazări sangvine subcutanate, în special pe fața dorsală a mâinilor. ***Epistaxisul*** (sângerarea nazală) este o manifestare frecventă a *teleangiectaziei ereditare Rendu-Osler*. ***Menoragia*** (sângerarea uterină) este uneori o problemă gravă pentru femeile cu *trombocitopenie severă sau disfuncție plachetară*. De asemenea, pacienții cu boală von Willebrand (tulburare a hemostazei primare), pot prezenta ***sângerări gastrointestinale*** recurente.

Sângerările profunde (hemoragia în seroase, retroperitoneal sau în articulații) reprezintă o manifestare frecventă a *deficitelor de coagulare plasmatică*. ***Hemoragiile articulare*** (hemartrozele) repetate pot duce la îngroșarea sinovialei, inflamație cronică, apariția colecțiilor lichidiene sinoviale și pot eroda cartilajul articular, determinând apariția deformărilor articulare, cu limitarea mobilității. Astfel de deformări apar, în special, la pacienții cu deficit de factori VIII și IX. Cele două tulburări de coagulare sex-linkate, denumite hemofilii. ***Colecțiile sangvine*** la nivelul ***cavităților seroase*** sau ale țesuturilor moi pot determina necroza secundară a țesuturilor sau compresie nervoasă. ***Hematoamele retroperitoneale*** pot produce compresia nervului femural, iar colecțiile de sânge la nivelul țesuturilor moi pot mima o tumoră malignă, așa numitul sindrom pseudotumoral. ***Hemoragiile la nivelul orofaringelui***, unde sângerarea poate compromite ventilarea normală a căilor aeriene pot pune în pericol viața. ***Hemoragiile intracerebrale*** reprezintă una din acuzele de deces la pacienții cu defecte severe de coagulare, iar ***hemoragiile subarahnoidiene*** sunt întâlnite mai frecvent la pacienții cu *trombocitopenie severă*.

- **Momentul** apariției sângerării în raport cu un traumatism: **imediat** și **tranzitor**, răspunzând fie la măsuri simple (cum ar fi presiunea și pansarea), fie terapie sistemică cu glucocorticoizi, fracțiuni de plasmă sau masă plachetară (diatezele hemoragice vasculară și trombocitopenică) sau **tardiv** și **persistent**, răspunzând doar la terapie medicală de specialitate (coagulopatii);
- **Manifestările conexe:** febră, artralgie sau artrită, durere abdominală, hematurie, parestezii sau paralizie (**diateză hemoragică vasculară**); febră, splenomegalie, manifestările de insuficiență hepatică: icter, steluțe vasculare, eritroza palmară (**diateză hemoragică trombocitopenică**); manifestări produse de compresiunea mecanică asupra structurilor învecinate, exercitată de către colecțiile mari de sânge: necroza musculară (prin compresiunea mecanică a maselor musculare), congestia venoasă (pseudoflebită), leziuni ischemice ale nervilor (neuropatie ischemică femurală), asfixie prin hemoragie orofaringiană (**coagulopatie**).
- Antecedentele de la **naștere**: sîngerările la nivelul cordonului ombilical;
- **Antecedentele familiale**: hemofilia descrisă la alți membri ai familiei;
- **Antecedentele patologice** semnificative: sindrom febril infecțios, afecțiuni hepatice, renale, metabolice și hematologice;
- Administrarea recentă a unor **medicamente**: anticoagulante (trombostop), antiagregante plachetare (aspirină), antiinflamatoare nesteroidiene (piroxicam, diclofenac).

• **Examenul obiectiv** va evidenția:

- **Tipul sângerării** (aspectul semiologic):
 - **purpura peteșială reliefată** evidențiată la nivelul tegumentului și mucoaselor, însoțită sau nu de **noduli subcutanați, bule hemoragice și leziuni necrotice** (purpură vasculară);
 - **purpura peteșială plană**, nereliefată, situată cutaneo-mucos, însoțită de **hemoragii mucoase** la nivelul tractului urogenital sau gastrointestinal și **hemoragie subarahnoidiană** (purpură trombocitopenică);
 - **echimoze** extinse, spontane sau provocate (posttraumatic), tardive și persistente, însoțite de **sângerări tisulare masive (hematoame viscerale masive sau hemartroze) și semianchiloze articulare** (coagulopatii).
- **Diversele afecțiuni** ale organelor implicate în hemostază:
 - hepatice,
 - splenice,
 - ganglionare și
 - renale.
- **Explorările de laborator** necesare pentru diagnosticul unei diateze hemoragice sunt:
- pentru **afecțiunile vasculare**:
 - timpul de sângerare (2-4 min);
 - testele de inflamație nespecifice (VSH, CRP, α 2-globulinele);
 - testele imunologice (pANCA, cANCA, ASLO, AAN, CIC, crioglobuline, C3-seric și imunograma);
- pentru **afecțiunile trombocitare**:
 - timpul de sângerare (2-4 minute);
 - hemograma (nr trombocitelor și morfologia trombocitară);
 - antigenul von Willebrand;
 - agregarea plachetară la stimuli fiziologici;
 - aglutinarea la ristocetină;
- pentru **coagulopatii**:
 - timpul de coagulare (5-11 min);
 - timpul parțial de tromboplastină: TTPA (68-82 sec; evaluează calea de activare **intrinsecă**- factorii XII, XI, X, IX, VIII, V, II, I);
 - timpul de protrombină: TP (11-14 sec; evaluează calea **extrinsecă** de activare- factorii X, VII, V, II, I);
 - fibrinogenemia (200-400 mg%);
 - timpul de generare a tromboplastinei (80-120 sec);
 - timpul de trombină (13-17 sec);
 - timpul de liză a euglobinei (150-180 sec);
 - timpul de liză spontană a cheagului în eprubetă (4 ore);
 - produșii de degradare ai fibrinei (≤ 4 μ g/dl);
 - anticoagulanții serici (anticorpii anticardiolipină, anticorpii antifosfolipidici și anticoagulantul lupic) .

• **Caracteristicile sindroamelor hemoragice** sunt:

Diateza hemoragică vasculară ereditară (teleangiectazia Rendu-Osler) se caracterizează prin malformații ale vaselor mici (ectazii și fistule arteriovenoase) din derm, mucoase și viscere, permanente, depresibile (dispar la vitropresiune), generatoare

de **sângerări mucoase**, spontane sau după traumatisme minore, recurente și persistente, răspunzătoare de apariția tabloului de **anemie feriprivă**. **Afecțiunile vasculare dobândite** (purpurele vasculare) se caracterizează prin **erupție tegumentară eritemato-purpurică**, reliefată, situată în zonele declive (pe membrele inferioare, membrele superioare și trunchi), însoțită de prurit, **vezicule** sau **bule hemoragice**, leziuni necrotice și leziuni hemosiderozice (în formele cronice), care apar la un pacient care prezintă febră, artralgii, durere abdominală și hematurie micro- sau macroscopică.

Diateza hemoragică trombocitară cantitativă (trombocitopenia) se manifestă sub forma unei **erupții purpurice** peteșiale sau echimotice, care nu dispare la vitropresiune, însoțită de sângerări mucoase superficiale, provocate de traumatisme minore sau intervenții chirurgicale, care apar precoce după traumatism, sunt tranzitorii, care se opresc la compresiunea mecanică, la care se pot adăuga: **bulele hemoragice** la nivelul mucoasei bucale, **hemoragiile subarahnoidiene** și **splenomegalia** (purpura trombocitopenică idiopatică cronică). Hemograma relevă număr scăzut de trombocite, iar testele imunologice evidențiază anticorpi antiplachetari. **Diateza hemoragică trombocitară calitativă** (trombocitopatia) se caracterizează prin **sângerări cutaneo-mucoase** provocate de traumatisme minore, intervenții chirurgicale sau extracții dentare, accentuate de consumul de aspirină și ameliorate de tratamentul cu estrogeni sau sarcină. Hemograma arată un număr normal de trombocite, iar testele de aderare la ADP sau agregare la ristocetina ale trombocitelor sunt anormale.

Coagulopatii ereditare (hemofiliile) se caracterizează prin **sângerări profunde** (ale țesuturilor moi, mușchilor, seroaselor și articulațiilor), declanșate de traumatisme sau intervenții sângerânde, care apar tardiv după traumatism, sunt persistente și cedează doar după administrarea de plasmă sau preparate antihemofilice. **Coagulopatiile dobândite** (din hepatopatii, deficit de vitamina K, anticoagulanți circulanți) se manifestă prin **sângerări cutaneomucoase**, spontane sau provocate, la nivelul locurilor de puncție venoase, persistente, care cedează la compresiunea mecanică prelungită sau administrarea de plasmă și vitamină K. **Coagularea intravasculară diseminată** (CID) se manifestă prin: **paloare**, cu sau fără cianoză, **hemoragii cutanate sau mucoase** diseminate, spontane sau la locul puncției venoase sau plăgilor chirurgicale, **tromboze** cu ischemie și **necroze** digitale, renale, suprarenaliene.

A1. Afecțiunile vasculare (diatezele hemoragice vasculare)

Principalele afecțiuni vasculare care predispun la sângerare pot fi:

- **ereditare**: teleangiectazia Rendu-Osler; boala Ehlers-Danlos; osteogenesis imperfecta; pseudoxanthoma elasticum sau
- **dobândite**: **non-imune** (scorbutul: avitaminoza C și purpura senilă) și **imune** (purpura vasculară: alergică, crioglobulinemică și hiperimmunoglobulinemică).

I. Diateze hemoragice vasculare ereditare și dobândite non-imune

a. Boala Rendu-Osler (teleangiectazia hemoragică ereditară)

Este **afecțiunea ereditară** cu *transmitere autozomal dominantă*, caracterizată prin *malformații ale vaselor mici* (ectazii și fistule arteriovenoase) din *derm, mucoase și viscere*, generatoare de *sângerări mucoase*, care afectează în mod egal bărbații și femeile.

Principalele **manifestări clinice** sunt teleangiectaziile cutaneo-mucoase și viscerale, malformațiile vasculare viscerale și sindromul anemic.

Teleangiectaziile cutaneo-mucoase sunt leziuni peteșiale mici ($\leq 3\text{mm}$), roșii/purpurice, situate pe față, urechi, buze, limbă, sublingual, palme, plante, care dispar la vitropresiune și care prin confluare formează mici tumori vasculare;

Teleangiectaziile viscerale, leziuni asemănătoare celor situate la nivelul mucoaselor superficiale, sunt dispuse la nivelul tractului digestiv, respirator, genitourinar și sunt responsabile de apariția **hemoragiilor mucoase** (hemoragiile digestive superioare și inferioare, epistaxisului, hemoptiziilor, hematuriei), recurente și persistente sau oculte;

Malformațiile vasculare viscerale sunt reprezentate de: **fistulele arteriovenoase** (pulmonare, hepatice, splenice, cerebrale) semnificative din punct de vedere hemodinamic și clinic (dispnee, cianoză, policitemie) și **malformațiile arteriovenoase cerebrale** care pot explica hemoragiile subarahnoidiene, convulsiile și paraplegiile.

Sindromul anemic este reprezentat de tabloul clinico-biologic al anemiei feriprive, consecutive sângerărilor recurente sau persistente, prezente încă de la naștere.

Explorările paraclinice necesare diagnosticului pozitiv sunt:

- **hemograma**, care evidențiază o anemie microcitară, hipocromă, hiporegenerativă, cu valori normale ale trombocitelor și leucocitelor;
- **timpii de sângerare și coagulare** cu valori normale;
- **endoscopia digestivă** superioară și inferioară, care pot obiectiva teleangiectaziile mucoasei digestive;
- **computertomografia / RMN cerebral** pot evidenția malformațiile arteriovenoase cerebrale.

b. Purpura senilă

Purpura senilă este afecțiunea care afectează pacienții vârstnici, în special pe cei care s-au expus excesiv la soare, la care persistă o perioadă lungă echimoze purpurice, localizate în mod caracteristic pe fețele extensoare ale mâinilor și antebrațelor.

Leziunile noi apar în absența unor traumatisme cunoscute. **Leziunile se vindecă** lent pe parcursul mai multor zile, lăsând o colorație specifică, maronie, din cauza depozitelor de hemosiderină. Această colorație poate să dispară în câteva săptămâni sau luni.

Pielea și țesutul subcutanat al regiunii interesate apar adesea subțiri și atrofici.

c. Purpura simplex

Purpura simplex reprezintă cea mai frecventă diateză hemoragică vasculară, manifestată prin apariția cu ușurință a echimozelor și semnificând fragilitate vasculară crescută.

Acestă purpură afectează de obicei femeile. Echimozele apar pe coapse, fese și brațe, în absența unui traumatism cunoscut. Anamneza nu identifică alte sângerări anormale, iar echimozele pot apărea cu ușurință și la alți membri ai familiei.

Explorările paraclinice (numărătoria trombocitelor, testele de funcție plachetară, testele de coagulare și fibrinoliză) sunt normale.

Nu există niciun medicament care să prevină formarea acestor echimoze, pacientul fiind sfătuit să evite antiagregantele plachetare (aspirina sau conservanții alimentari pe bază de salicilat de sodiu).

d. Sensibilizarea la autoeritrocite (sindromul Gardner-Diamond)

Este o boală rară ce apare la **femei**, caracterizată prin **durere locală** și **arsuri**, care preced apariția de **echimoze** dureroase, mai ales la nivelul **extremităților**.

Se pare că prezența hematiilor în țesuturi este implicată în patogeniza leziunii, deoarece injectarea intradermică a 0,1 ml de hematii autologe poate să provoace durere, tumefacție și indurație la locul injectiei.

II. Diatezele hemoragice vasculare imune

Purpura vasculară reprezintă leziunea cutanată caracteristică **vasculitelor** care afectează **vasele mici**.

Vasculitele (*sindroamele vasculitice*) reprezintă **afecțiuni imune vasculare** caracterizate prin **inflamația și necroza fibrinoidă** a peretelui vascular, cu **obliterarea lumenului** și **ischemia țesutului irigat**.

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de sindroame care se manifestă diferit în funcție de dimensiunile vaselor afectate și a localizărilor teritoriale.

Din punct de vedere al dimensiunii vaselor afectate deosebim:

- **vasculitele vaselor mari:** arterita cu celule gigante, polimialgia reumatică și arterita Takayasu;
- **vasculitele vaselor medii și mici:** poliarterita nodoasă și boala Kawasaki;
- **vasculite ale vaselor mici** (purpure vasculare): **vasculite pANCA+** (*granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, poliangeita microscopică*) și **vasculite pANCA –** (*purpura Henoch-Schönlein, purpura crioglobulinemică, purpura hiperimunoglobulinemică*).

a. Purpura Henoch-Schönlein (purpura alergică sau anafilactică; PHS)

PHS este vasculita acută sau cronică ce afectează în special vasele mici din tegument, articulații, tract digestiv și rinichi. Boala afectează predominant copiii mici, mai rar adolescenții și foarte rar adulții.

Factorii favorizanți sunt reprezentați de:

- o infecție faringoamigdaliană sau cutanată (streptococică sau stafilococică),
- unele medicamente,
- unii aditivi alimentari, care pot juca rolul de antigen.

Mecanismul de producere al purpurei este reprezentat de **depunerea CIC** ce conțin IgA, la nivelul peretelui vaselor mici din derm și viscere, urmată de **activarea fracțiunii C3** a complementului, cu **necroza fibrinoidă** a peretelui vascular și extravazarea sângelui în derm.

Debutul bolii este acut, la 7-21 zile de la infecția acută a căilor respiratorii superioare sau ingestia de medicamente/alimente, cu **febră, mialgii, artralгии și erupție purpurică, reliefată**, tegumentară.

În **perioada de stare**, pe lângă

- **semnele generale de boală** (febră, mialgii, artralгии, transpirații), întâlnim
- o **erupție tegumentară eritemato-purpurică, reliefată**, situată în zonele declive (pe membrele inferioare, membrele superioare și trunchi), însoțită de **prurit, vezicule sau bule hemoragice, leziuni necrotice și leziuni hemosiderozice** (în formele cronice);

- **poliartralgii sau poliartrite simetrice** localizate la nivelul articulațiilor mari (gleznelor, genunchilor);
- **dureri abdominale**, cu sau fără **hemoragie digestivă superioară**, cu sau fără peritonită (datorită vasculitei tubului digestiv și peritoneului);
- **hematurie, proteinurie, HTA renoparenchimatoasă și hiperazotemie** (datorită glomerulonefritei acute cu insuficiența renală acută).

Boala are o evoluție de 4-6 săptămâni, este autolimitată și se remite fără sechele, în cazul în care afectarea renală nu este severă.

Explorările paraclinice necesare diagnosticului sunt:

- **hemograma**, care relevă leucocitoză, număr normal sau crescut de trombocite și valori normale sau scăzute ale hemoglobinei;
- **testele de coagulare** (în parametrii normalului);
- **testele de inflamație nespecifică** modificate (valori crescute ale VSH, CRP și α 2-globulinelor);
- **testele imunologice**, care arată titruri crescute ale ASLO;
- **biopsia renală** (evidențiază o glomerulonefrită segmentară cu semilune și depozite de IgA în mezangiu).
- **biopsia cutanată** relevă o vasculită aseptică cu necroză fibrinoidă a pereților vasculari și apariția unor manșoane perivasculare cu **leucocite polimorfonucleare (vasculita leucocitoclastică)**.

b. Purpura crioglobulinemică

Purpura crioglobulinemică se caracterizează prin prezența în sângele periferic de Ig care precipită când plasma este răcită în timpul curgerii sîngelui prin tegumentul și țesuturile subcutanate ale extremităților și care poate produce leziuni ale vaselor mici.

Principalele **cauze** ale acestei purpure sunt:

- **infecțiile** (Mycoplasma pneumoniae, virusul hepatitei C),
- **colagenozele** (lupusul eritematos sistemic) și
- **neoplaziile** (limfoproliferările).

Tabloul clinic cuprinde:

- **purpura vasculară**, veziculele sau bulele hemoragice, leziunile ulceronecrotice, rash-ul cutanat și sindromul Raynaud;
- **artralgiiile sau artritele** la nivelul articulațiilor mici;
- **glomerulonefrita**, manifestată prin proteinurie, hematurie, cilindurie, retenție azotată;
- **neuropatia periferică** (parestezii ale extremităților).

Sindromul crioglobulinemic definește asocierea asteniei fizice, artralgiiilor sau artritelor, paresteziilor și nefropatiei.

Testele de laborator necesare diagnosticului paraclinic sunt:

- **testele de coagulare și sîngerare** în limite normale;
- modificarea **testelor de inflamație nespecifică** (valori crescute ale VSH, fibrinogenului, 2- globulinelor);
- **testele imunologice** (crioglobuline prezente, CIC crescute, C3-seric scăzut);
- **biopsia cutanată** evidențiază aspectul unei vasculite leucocitoclastice.

c. Purpura hiperimunoglobulinemică

Purpura hiperimunoglobulinemică este un sindrom clinic care afectează în principal femeile.

Majoritatea pacienților au manifestările clinice ale unei:

- **afecțiuni imunologice** (LES, sindrom Sjogreen, poliartrită reumatoidă),
- **afecțiuni hepatice cronice** (hepatită cronică sau ciroză hepatică autoimună) sau
- **endocarditei infecțioase** (endocardita bacteriană subacută).

Este **caracterizată** prin:

- **episoade recurente de leziuni purpurice mici**, reliefate, situate pe membrele inferioare,
- **leziuni de hemosideroză** (pete hiperchrome, mici, maronii) care apar o dată cu vindecarea leziunilor purpurice cutanate și
- **creșterea policlonală a IgG** (hipergamaglobulinemie cu bază largă sau difuză pe electroforeza proteinelor serice)

Biopsia efectuată din tegumentul afectat evidențiază leziuni de vasculită limfocitară.

d. Granulomatoza Wegener

Granulomatoza Wegener reprezintă inflamația granulomatoasă care interesează vasele mici (arteriole și capilare) de la nivelul căilor respiratorii superioare și inferioare, precum și ale rinichilor.

Principalele **manifestări clinice** la GW sunt:

- **durere sinusală** însoțită de secreții purulente sau sangvinolente,
- congestia mucoasei nazale, ulcerările mucoasei nazale, **perforarea septului sau palatului osos**;
- tuse, **hemoptizie**, dispnee, însoțite de infiltrate și **cavități pulmonare pe radiografia pulmonară**;
- **proteinurie, hematurie** (aspect de glomerulonefrită segmentară), retenție azotată;
- **purpura vasculară**,
- **artrita**,
- episclerita și ptoza palpebrală,
- parestezii ale extremităților.

Explorările paraclinice evidențiază:

- **hemograma** evidențiază leucocitoză cu neutrofilie,
- pozitivarea **testelor de inflamație nespecifică** și
- prezența **anticorpilor cANCA** (anticorpi orientați împotriva citoplasmei neutrofilelor, antigenul fiind o proteină din granulațiile eozinofile ale neutrofilelor).

e. **Angeita alergică și granulomatoasă** (boala Churg-Strauss)

AAG reprezintă inflamația granulomatoasă a vaselor mici și medii de la nivelul **plămânilor** (în special), dar și a tegumentului, rinichilor, cordului și tubului digestiv.

Din punct de vedere **clinic**, boala parcurge 3 etape:

1. **prodromală**, cu manifestări alergice de tip rinită, polipoză rinosinusală și astm bronșic;
2. **etapa secundară**, cu infiltrate pulmonare (Löeffler), gastroenterocolită eozinofilică și eozinofilie sangvină;
3. **etapa tardivă**, cu manifestări de vasculită sistemică cu: febră, scădere ponderală, alterarea stării generale, purpură, artralгии, nefropatie și neuropatie.

Explorările paraclinice includ:

- **hemograma**, care evidențiază leucocitoză cu eozinofilie (25-40%);
- pozitivarea **testelor de inflamație nespecifică**;
- pozitivarea **testelor imunologice** (pANCA; 10-15%).

f. **Poliarterita nodoasă (PAN)**

PAN este **vasculita necrotizantă multisistemică** care afectează tunica medie a **arterelor mici și mijlocii**, cu excepția vaselor pulmonare.

Boala **debutează**

- *insidios* cu: febră, alterarea stării generale, scădere ponderală, artralгии, mialгии, paretezii, durere abdominală sau
- *acut/brutal* cu: febră mare și șoc hemoragic, prin ruptura unui anevrism abdominal.

În **perioada de stare** se întâlnesc o serie de manifestări:

- **cutanate**: livedo reticularis, eritem nodos, purpură vasculară, ulcere tegumentare și gangrene;
- **mio-articulare**: artralгии sau artrite localizate la nivelul articulațiilor mari ale membrelor inferioare și mialгии;
- **neurologică**: mononeurita (mononevrita) multiplex: paralizia de sciatic popliteu extern (paralizia de nerv peronier); sau accidente vasculare cerebrale;
- **hipertensiune arterială** recentă și severă, cu modificări severe ale fundului de ochi (exudate, hemoragii și edem retinian);
- **durere abdominală difuză**, greață, vărsături, consecutive colecistitei, apendicitei sau perforației de organ cavităar;
- **renale** (80%): proteinurie, hematurie, insuficiență renală cu hipertensiune arterială secundară;
- **cardiacă**: pericardită, miocardită, tulburări de ritm sau conducere sau infarct miocardic acut.

Explorările paraclinice necesare diagnosticului sunt:

- **hemograma**, care evidențiază: anemie, leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie, număr normal al trombocitelor;
- pozitivarea **testelor de inflamație nespecifică**: VSH, CRP, α 2-globulinelor;

- modificarea **testelor imunologice**: creșterea γ -globulinelor, CIC, prezența factorului reumatoid, crioglobulinelor, prezența antigenului-HBs (50% dintre pacienți), absența anticorpilor pANCA;
- **biopsia musculară** arată necroză fibrinoidă și infiltrat inflamator perivascular al arterelor mici și medii;
- **angiografia viscerală** evidențiază dilatații anevrismale ale arterelor renale, mezenterice și hepatice.

g. Artrita temporală (arterita Horton)

Arterita Horton este o boală inflamatorie a ramurilor medii și mari derivate din artera carotidă, în special arterea temporală.

Afectează predominant femeile peste 50 ani.

Pacientele **acuză**:

- **cefalee persistentă**, în absența oricărei alte cauze de cefalee, sensibilitate a scalpului,
- **tulburările de masticatie și deglutiție**,
- **tulburările vizuale, cecitate**,
- **durere la nivelul gâtului**,
- **febră**.

Examenul obiectiv relevă:

- **paloare tegumentară**,
- **arteră temporală** îngroșată difuz sau nodular, dură/elastică, sensibilă, slab pulsatilă,
- **cecitate** datorită ocluziei aterei oftalmice (ramură a arterei temporale), care produce neuropatie optică ischemică.

Explorarea paraclinică evidențiază: anemie, leucocitoză cu neutrofilie, creșterea VSH-ului, α 2-globulinelor și fibrinogenului.

Biopsia arterei temporale arată un infiltrat inflamator cu limfoplasmocite și celule gigante în tunica medie și adventicea peretelui arterial.

h. Polimialgia reumatică

Polimialgia reumatică (PMR) este o variantă clinică topografică a *arteritei Horton*, caracterizată prin afectarea *arterelor mari și mijlocii* care irigă *musculatura centurilor* membrelor superioare și inferioare, coapselor, feselor și cefei.

Apare de obicei la pacienții peste 60 ani, raportul femei:bărbați fiind de 2:1.

Debutul clinic poate fi acut sau subacut, boala manifestându-se prin:

- durere severă și redoare la nivelul gâtului și a centurilor scapulară și pelvină (dureri intense dimineța, care se pot atenua pe parcursul zilei).

În **perioada de stare**, pacientul acuză:

- **redoare** articulară matinală, după repaus prelungit (fenomenul de înghețare),
- **dureri musculare** intense, simetrice, predominant la nivelul centurilor scapulohumerale și pelviculturale, care se atenuează pe parcursul zilei,
- **scăderea** foarte marcată (câteodată) a **forței musculare** care împiedică ridicarea brațelor sau chiar ridicarea din pat în poziție ortostatică și

- **simptome generale:** alterarea stării generale, febră, inapetență și scădere ponderală importantă (forma cașectică, care poate mima cancerul).

Examenul obiectiv este *sărac* în date clinice.

Modificările paraclinice descrise la acești pacienți sunt:

- **anemia** normocromă, normocitară,
- creșterea marcată a **VSH-ului**, uneori la peste 100mm/h, de obicei peste 50mm/h,
- creșterea **proteinei C reactive**, care poate fi un marker mult mai fidel în aprecierea *activității bolii*, la anumiți pacienți.

PMR se diferențiază de:

- **poliartrita reumatoidă** prin absența: sinovitei articulațiilor mici, caracterului eroziv al artritei, a factorului reumatoid sau nodulilor reumatoizi;
- **polimiozită** prin: enzime musculare normale, electromiogramă și biopsie musculară normale și prin predominanța durerii față de redoare,
- **mielomul multiplu** prin absența gamapatiei monoclonale,
- **hipotiroidie** prin funcție tiroidiană normală și valori normale ale creatinkinazei.

i. **Arterita Takayashu (boala fără puls)**

Arterita Takayashu reprezintă inflamația cu potențial stenotic a arterelor medii și mari, localizate la nivelul arcului aortic și a ramurilor sale.

Afectează **femeile tinere** și adolescentele.

Boala **debutează** insidios cu:

- **febră**, transpirații nocturne, artralгии, mialгии, inapetență, scădere ponderală,
- **paretezii** la nivelul membrului superior drept și ale **hemicorpului drept**,
- **amețeală** și
- **sincope** repetitive.

Examenul obiectiv evidențiază:

- **lipsa pulsului la arterele radiale** (boala fără puls),
- **hipertensiunea arterială** (când afectează urgență arterelor renale),
- tulburările **nervoase și oculare** (amețeală, amauroză, sincope).

Modificările paraclinice întâlnite la acești pacienți sunt:

- anemia, leucocitoza cu neutrofilie,
- creșterea VSH-ului și γ -globulinelor,
- prezența anticorpilor împotriva peretelui aortic.
- **arteriografia** arată stenoze, dilatații poststenotice și aneurisme ale aortei.

A2. Afecțiunile trombocitare (diatezele hemoragice trombocitare)

I. Trombocitopeniile

Trombocitopeniile definesc sindroamele clinice caracterizate prin **scăderea numărului de trombocite sub 150000/mmc**, însoțite sau nu de manifestări hemoragice.

În funcție de valorile trombocitelor circulante deosebim grade diferite de severitate ale trombocitopeniei

- 100000-150000/mmc -nu există manifestări hemoragice;
- 50000-100000/mmc- manifestări hemoragice apărute la traumatisme semnificative (puncții, intervenții chirurgicale);
- 20000-50000/mmc- fenomene hemoragice la traumatisme minore;
- sub 20000/mmc- hemoragii spontane.

Cauzele trombocitopeniilor

Cauzele centrale (medulare) ale trombocitopeniilor sunt:

- insuficiența medulară **cantitativă** sau aplazia medulară indusă de medicamente, substanțe chimice, radiații ionizante, infecții virale sau bacteriene și
- insuficiența medulară **calitativă** din alcoolismul cronic, deficitul de vitamină B12 și acid folic.

Cauzele periferice ale trombocitopeniei pot fi:

- **imunologice** (purpura trombocitopenică idiopatică) sau
- **non-imunologice** (purpura trombocitopenică, sindromul hemolítico-uremic, coagularea intravasculară diseminată, septicemiile, infecțiile cu HIV, hemangioamele, hipersplenismul hematologic secundar afecțiunilor hepatice, colagenozelor, anemiilor hemolitice).

Tabloul clinic

Debutul afecțiunii poate fi febril (purpura trombocitopenică, lupus eritematos sistemic) sau afebril (purpura trombocitopenică idiopatică sau medicamentoasă).

Manifestările hemoragice întâlnite în trombocitopenii sunt:

- *purpura peteșială plană*, care nu dispare la vitropresiune;
- sângerările cutaneo-mucoase (*echimoze, epistaxis, menometroragii*) care apar spontan sau după traumatisme, sunt precoce, tranzitorii și se opresc la compresia mecanică. Pe lângă purpura trombocitopenică, manifestări hemoragice oarecum specifice trombocitopeniei sunt:

- *bulele hemoragice* ale mucoasei bucale sau palatului moale, precum și
- *hemoragiile subarahnoidiene* (trombocite sub 20.000/mmc).

Splenomegalia este o trăsătură caracteristică doar în trombocitopeniile cronice din purpura trombocitopenică idiopatică și hipersplenismul hematologic.

Explorarea paraclinică

Hemograma evidențiază:

- trombocitopenie (PTI),
- anemie hemolitică (regenerativă) cu schizocite (purpura trombocitopenică),

- leucocitoză cu mieloblaști și hiatus leucemic (leucemiile acute).

Medulograma permite aprecierea numărului și aspectului megacariocitelor, precum și existența unui infiltrat medular cu celule patologice.

Testele imunologice urmăresc determinarea anticorpilor antitrombocitari, anti-HIV și anti-VHC.

Forme clinice

1. Trombocitopeniile imunologice

a. Purpura trombocitopenică idiopatică (imunologică; PTI)

PTI este afecțiunea autoimună caracterizată prin apariția unor anticorpi antiplachetari de tip **IgG**, care se fixează pe suprafața trombocitelor și care favorizează sechestrarea acestora de către splină, unde are loc și distrugerea lor.

Etiopatogenia bolii este necunoscută, considerându-se că anumite virusuri sau medicamente pot declanșa formarea anticorpilor antiplachetari.

Sunt descrise două **forme clinice**:

- **PTI a copilului** (forma acută), autolimitată, cu vindecare după 4-6 săptămâni.;
- **PTI a adultului**, forma cronică, recurentă care asociază manifestărilor hemoragipare și splenomegalia de grad mic (I sau II).

Trăsăturile esențiale ale purpurei trombocitopenice sunt:

- **trombocitopenia izolată**, fără afectarea celorlalte linii celulare hematologice;
- **lipsa afectării sistemice** (hepatice, renale sau neurologice);
- **splină normală** sau ușor mărită, în forma cronică;
- **medulograma** evidențiază aspect **normal** sau o ușoară creștere a procentului de megacariocite.

Debutul poate fi *acut*, la copii, de regulă după o infecție virală sau *insidios*, la adulții peste 40 ani, cu o predominanță feminină.

Pacienții sunt **afebrili** și prezintă

- **sângerări cutanate** (purpură peteșială nereliefată și echimoze spontane, cu dimensiuni variate),
- **sângerări mucoase** difuze variate (epistaxis, gingivoragii, menoragii și bule hemoragice la nivelul mucoasei bucale) și
- **sindrom meningeal** (hemoragie meningeală).
- **Splenomegalia** lipsește în această formă de boală.

Paraclinic

Hemograma pune în evidență trombocitopenia (cu grade variate de severitate).

Medulograma arată un aspect normal sau o ușoară creștere a procentului de megacariocite.

Testele imunologice permit evidențierea **IgG** de pe suprafața trombocitelor (test Coombs), test care este foarte sensibil (90%), dar destul de nespecific (50% dintre pacienții cu trombocitopenie de orice altă cauză putând avea și anticorpi antiplachetari).

b. Trombocitopeniile imune secundare (de cauză cunoscută)

Trombocitopenii mediate imunologic apar și în:

- **limfoproliferări** (limfoame, leucemia limfatică cronică, mielom multiplu),
- **colagenoze** (lupus eritematos sistemic: **sindromul Evans** reprezentat de anemie hemolitică autoimună și trombocitopenie imună),
- **infecții virale** (VHC, HIV) și
- **postmedicamentos** (heparina).

2. Trombocitopeniile non-imunologice

a. Purpura trombotică trombocitopenică (PTT)

PTT este sindromul clinic caracterizat prin prezența unor *depozite de fibrină* la nivelul vaselor mici, care produc lezarea trombocitelor și hematiilor care le străbat, ducând în final la *anemie hemolitică microangiopatică* și *trombocitopenie*.

Este o afecțiune care afectează adulții tineri (20-40 ani), cu o ușoară predominanță feminină.

Caracteristici:

- febră;
- anemie hemolitică** și **trombocitopenie** non-imune;
- afectări neurologice** și **renale**;
- teste de coagulare normale;
- LDH crescut**.

Clinic

Elemente subiective:

- febră;
- suferință **renală**: urini brun-roșcate și oligurie;
- suferință **neurologică**: cefalee, confuzie, convulsii, afazie, cu hemipareză și alterarea stării de conștiință până la comă;
- manifestări de **ischemie viscerală** cu dureri abdominale sau dureri toracice.

Elemente obiective:

- febră
- paloare**;
- purpură peteșială** și **echimotică**;
- hipotensiune arterială și tahicardie;
- ficat și splină normale;
- oligurie**;
- afecțiuni neurologice diverse**.

Paraclinic:

- anemie** normo- sau macrocitară, severă, **regenerativă**, cu **schizocite**;
- trombocitopenie**;
- leucocitoză** cu neutropenie;
- bilirubină indirectă crescută;
- LDH crescută;
- hemoglobinurie;

- testul Coombs negativ**;
- teste de coagulare normale,
- produșii de degradare ai azotului (BUN) crescuți;
- la **biopsia musculară** se evidențiază *trombi în capilare și arterele mici*, fără reacție inflamatorie.

b. Sindromul hemoliticouremic (SHU)

Este varianta la copii a PTT.

Caracteristici esențiale:

- anemie hemolitică**;
- trombocitopenie**;
- afectare renală**;
- absența afectării neurologice;
- LDH crescută**;
- teste de coagulare normale.

Clinic

- paloare**;
- sângerări** cutaneo-mucoase;
- insuficiență renală acută** oligurică sau nu.

Paraclinic

- anemie normocitară sau macrocitară, regenerativă, cu fragmente hematice, trombocitopenie;
- testul Coombs negativ;
- teste de coagulare normale;
- LDH crescută.

II. Trombocitopatiile

Trombocitopatiile sunt **disfuncții plachetare** ereditare (boala von Willebrand) sau dobândite (factori declanșatori: aspirina, uremia și lupusul eritematos sistemic), capabile să declanșeze un **sindrom hemoragipar**, în absența modificărilor numerice ale trombocitelor.

IIa Trombocitopatiile ereditare

a. Boala von Willebrand

Boala von Willebrand este o afecțiune ereditară a hemostazei, cu transmitere **autozomal dominantă**, caracterizată prin *deficit sau anomalii funcționale ale factorului von Willebrand*, proteină care mediază aderarea plachetară.

Caracteristici:

- antecedente familiale evocatoare;
- timpt de sângerare alungit spontan** sau după administrarea de aspirină;
- nivele scăzute de **antigen al factorului VIII**;

Clinic

a. sângerări superficiale cutanate sau mucoase:

- provocate de traume minore, intervenții chirurgicale sau extracții dentare;
- accentuate de aspirină;
- care se reduc în timpul sarcinii sau al tratamentului cu estrogeni.

Paraclinic

- număr normal de trombocite;
- timpul de sângerare este ușor crescut sau alungit după administrarea de aspirină;
- testul de aderare plachetară cu agonști standard (ADP) este normal;
- testul de agregare la ristocetină este scăzut.

b. Trombastenia Glanzman

Trombastenia Glanzman este afecțiunea ereditară cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin defecte de agregare trombocitară, datorită absenței receptorilor pentru fibrinogen de pe suprafața trombocitelor.

Clinic se manifestă prin

- **sângerări mucoase** (epistaxis, gingivoragii, menoragii) sau
- **hemoragii postoperatorii.**

Paraclinic

- număr normal de trombocite;
- timp de sângerare mult alungit;
- timpul de aderare la ADP anormal;
- testul de aglutinare la ristocetină este normal.

c. Sindromul Bernard-Soulier

Sindromul Bernard-Soulier este afectarea ereditară a hemostazei, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin absența receptorilor pentru factorul von Willebrand (alcătuit din proteina 1b), care va determina tulburarea de agregare plachetară (în ciuda prezenței factorului von Willebrand în plasmă).

Clinic se manifestă prin

- **sângerări** spontane la nivelul mucoaselor sau
- **hemoragii postoperatorii.**

Paraclinic

- număr de trombocite normal sau scăzut, trombocite mari care nu agregă între ele
- timpul de sângerare alungit;
- testul de aderare la ADP normal;
- testul de aglutinare la ristocetină anormal;
- nivele plasmatice ale factorului von Willebrand normale.

A3 .Coagulopatiile

Coagulopatiile definesc sindromele hemoragipare

- **ereditare** (hemofilia A, hemofilia B) sau
- **dobândite** (afecțiuni hepatice, deficit de vitamina K, CID),

care apar secundar **deficitelor cantitative sau calitative** ale factorilor de coagulare.

I. Coagulopatii ereditare

1. Hemofilia A

Hemofilia A este afecțiunea ereditară în care sângerările se produc datorită deficitului de factor de coagulare VIII. Este o afecțiune ereditară **X-linkată**, care afectează doar bărbații.

Deosebim:

- **forma severă**, în care activitatea plasmatică a factorului VIII este sub 1%,
- **forma moderată**, în care activitatea factorului VIII este de 1-5% și
- **forma ușoară** cu peste 5% activitatea factorului VIII.

Caractere:

- afecțiune ereditară X linkată;
- activitate plasmatică scăzută a factorului VIII;
- activitatea plasmatică a antigenului factorului VIII (fact von Willebrand) normală;
- sângerare spontană (rareori) sau posttraumatică.

Clinic

Boala debutează prin **sângerări în țesuturile moi, mușchi și articulații** care:

- apar după traumatisme sau leziuni,
- sunt tardive și durabile,
- nu se opresc decât dacă se administrează factor antihemofilic;

Principalele manifestări clinice ale hemofiliei sunt:

- hemartrozele** la nivelul articulațiilor coxofemoralelor, genunchilor, gleznelor, coatelor, care devin calde, dureroase și imobile, cu evoluție spre anchiloză;
- hematoamele musculare**, care pot exercita efecte compresive pe nervi, vene și artere, ce evoluează spre calcificări tisulare (false tumori situate mai ales retroperitoneal);
- hematoamele faringiene** sau la baza limbii care conduc la disfagie sau asfizie mecanică;
- hematoamele cerebrale** spontane sau după traumatisme craniocerebrale puternice, care necesită transfuzii cu globuline antihemofilice;
- sângerări cutaneomucoase**, de regulă posttraumatic.

Paraclinic

- număr normal de trombocite;
- teste de sângerare normale;
- teste de coagulare: timpul Quick alungit, TTPA alungit;
- activitatea plasmatică a factorului VIII este scăzută.

II Coagulopatiile dobândite

a). Coagulopatiile din afecțiunile hepatice

Afecțiunile hepatice se însoțesc frecvent de manifestări hemoragipare, deoarece ficatul este:

- sediul sintezei factorilor de coagulare, cu excepția factorilor VIII,
- sediul sintezei alpha₂ antiplasminei și fibrinogenului (nivelul fibrinogenului scade ultimul),

- tulburările de malabsorbție secundare tulburărilor metabolismului bilirubinei scad nivelul vitaminei K, iar
- splenomegalia se asociază cu trombocitopenia.

Caracteristici:

- TP alungit;
- TTPA alungit;
- tulburările de coagulare nu răspund la administrarea de vitamină K.

Clinic

Se pot produce

- **sângerări cutaneomucoase** la orice nivel și
- **sângerări** la locul puncției venoase, prin accentuarea fibrinolizei.

Paraclinic

- număr de trombocite normal sau scăzut;
- TP alungit;
- TTPA alungit;
- fibrinogen scăzut în stadiile avansate ale bolii.

b). Coagulopatia prin deficit de vitamina K

Caracteristici:

- apare pe fondul unor deficite alimentare sau tratament excesiv de antibiotice;
- TP crește mai mult decât TTPA;
- corectare rapidă prin aport de vitamina K.

Cauze:

- aport redus de alimente (la nou-născut);
- icter mecanic sau colestază intrahepatică;
- ciroză hepatică sau hepatită cronică.

Clinic

- sângerări cutaneomucoase** spontane sau provocate.

Paraclinic

- număr normal de trombocite;
- TP alungit, TTPA alungit
- fibrinogen normal;
- timp de trombină normal.

c). Coagularea intravasculară diseminată(CID)

CID reprezintă un **sindrom de hipercoagulare** intravasculară diseminată, urmat de o **fibrinoliză excesivă**, declanșat de un stimul coagulant foarte puternic (septicemie, accidente obstetricale, politraumatisme și cancere metastazate).

Activarea coagulării este consecința a două fenomene complementare:

a. apariția unui stimul intravascular al coagulării:

- fie printr-o leziune a endoteliului vascular (activarea sistemului endogen),
- fie printr-o eliberare de factori tisulari în circulația sangvină de către celulele tisulare (activarea căii exogene) și

b. depășirea mecanismelor fiziologice de inhibare a coagulării.

Efectele hipercoagulării intravasculare sunt:

- a. apariția depozitelor de fibrină formate la nivelul microcirculației, va duce la apariția **microtrombozelor difuze**,
- b. **fibrinoliza reacțională** (secundară) responsabilă de apariția produșilor de degradare ai fibrinei (PDF), care ei însăși au activitate anticoagulantă și
- c. **manifestările hemoragipare**, consecutive consumării plachetelor și deficitelor de factori ai coagulării

Caracteristici

- CID apare pe fondul unor **afecțiuni grave** (septicemie, eclampsie, cancere);
- se însoțește de **anemie hemolitică** și trombocitopenie non-imune;
- nivelurile plasmaticice ale **fibrinogenului scăzute**;
- prelungirea timpilor** de trombină și **protrombină**;
- prezența **PDF**-urilor și, implicit, a D-dimerilor.

Clinic

- paloare**, cu sau fără cianoză,
- hemoragii cutanate sau mucoase** diseminate, spontane sau la locul puncției venoase sau plăgilor chirurgicale,
- tromboze** cu ischemie și necroze: digitale, renale, suprarenaliene.

Paraclinic

- hemoleucograma** arată anemie hemolitică, cu schizocite, număr redus de leucocite, număr scăzut de trombocite;
- timpii coagulării** sunt alungiți: TP alungit, TTPA alungit;
- fibrinogen** scăzut;
- * **PDF** prezenți.

d). Sindromul de fibrinoliză acută

Este **sindromul de defibrinare primitiv**, datorat prezenței în sângele periferic a **plasmei**.

Eliberarea tisulară (plămâni, pancreas, prostată și uter) a **activatorului de plasminogen**, responsabil de transformarea plasminogenului în plasmină, va determina:

- *liza accelerată a factorilor II* (fibrinogen), *V și VII* (calea endogenă) și
- *manifestări hemoragipare* în raport cu proteoliza acestor factori.

Cauzele frecvente de defibrinare sunt:

- chirurgicale: chirurgia prostatei, pancreasului, uterului și plămânului;
- metastazele pancreatice, pulmonare și prostatice;
- bolile hematologice: leucemiile mieloblastice și
- insuficiența hepatică gravă.

Clinic se manifestă prin:

- **sângerări** cutanate și mucoase „în pânză”, care apar **spontan** sau **provocat**, în punctele înțepate sau la nivelul plăgilor chirurgicale

Biologic, se manifestă prin:

- număr normal al trombocitelor,
- valori scăzute ale fibrinogenului și plasminogenului;
- scăderea timpului de euglobină;
- alungirea timpului de trombină și protrombină;
- scăderea activității plasmatice a factorilor II, V și VIII.

e). Anticoagulanții circulanți

Anticoagulanții circulanți sunt substanțe endogene care inhibă coagularea sângelui, majoritatea fiind anticorpi care neutralizează activitatea factorilor coagulării (anti-VIII, anti-V, anti-VII) sau care neutralizează activitatea plasminogenului procoagulant.

Unii anticorpi nu neutralizează direct activitatea unui factor al coagulării, ci doar formează complexe, care sunt înlăturate rapid din sânge, conducând la hipoprotrombinemii acute.

e1. Anticoagulantul anti-factor VIII

Acești anticorpi apar la:

- pacienții hemofilici care au primit tratament de substituție (deoarece factorul VIII este un antigen străin),
- pacienții nehemofilici (postpartum, boli autoimune, reacții de hipersensibilitate la un medicament sau vârstnici);

Clinic

Pacienții care au anticorpi anti-factor VIII au risc de **hemoragii letale**.

e2. Anticoagulantul lupic

Apare în lupusul eritematos sistemic și are activitate împotriva plasminogenului procoagulant (in vitro). Pacienții nu prezintă **sângerări severe**, în mod paradoxal producându-se hipercoagulabilitate, manifestată prin **tromboze arteriale** sau **venoase profunde** și **tromboflebite superficiale**. De asemenea paciențele prezintă **avorturi** spontane repetate, **anemie hemolitică** și **trombocitopenie**.

Paraclinic întâlnim:

- anemie și trombocitopenie non-imune și
- alungirea timpului Quick și scăderea indicelui de protrombină.

B. Stările de hipercoagulabilitate

Definiție

Trombozele sunt afecțiunile caracterizate prin formarea unui **trombus** care fie blochează fluxul sangvin local (tromboză), fie se detașează și embolizează, blocând fluxul sangvin la distanță (trombembolism).

Fiziopatologie

Factorii fiziopatologici implicați în producerea trombozelor sunt: alterarea peretelui (endoteliului) vascular, alterarea fluxului sangvin (staza sangvină) și modificarea compoziției sângelui (hipervâscozitatea), factori cunoscuți sub numele de triada lui Virchow.

Trombofilia este termenul care descrie toate defectele congenitale și dobândite ale hemostazei care predispun la tromboză arterială sau venoasă.

Aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu:

- tromboză venoasă recurentă,
- prim episod de tromboză venoasă sub 40 ani,
- istoric familial de tromboză venoasă,
- tromboză venoasă cu sediu neobișnuit (de ex. tromboza mezenterică sau splenică),
- tromboză neonatală,
- avorturi recurente și la
- pacienții cu tromboză arterială în absența arteriopatiei obliterante cronice.

Principalele **afecțiuni trombofilice** sunt:

- rezistența factorului V (anexină) la proteina C activată,
- hiperhomocisteinemia,
- deficitul congenital de proteină C,
- deficitul congenital de proteină S,
- deficitul congenital de antitrombină III,
- sindromul antifosfolipidic.

Paraclinic

Diagnosticul pozitiv al trombozei poate fi pus pe:

- Creșterea nivelelor serice ale **enzimelor de citoliză** (CPK, LDH, TGO și TGP),
- Apariția **monomerilor de fibrină** și a **D-dimerilor**.
- **Echografia doppler venoasă sau arterială** poate pune în evidență un **material hipoechogen** endoluminal,
- **Arteriografia sau venografia cu substanță de contrast** reprezintă metoda standard de diagnosticare a trombozelor, ea necesitând însă o dotare specială și costisitoare (serviciul de angiografie).

Diagnosticul etiologic al trombozelor poate fi stabilit prin următoarele investigații:

- Hemograma din sângele periferic,
- Fibrinogenemia,
- Anticoagulantul lupic,
- Anticorpii anticardiolipină,
- Proteina C,
- Proteina S,
- Antitrombina III,
- Homocisteina,
- Plasminogenul,
- Activatorul de plasminogen – tisular și
- Inhibitorul activatorului de plasminogen.

Forme clinice

Există 2 forme distincte de **tromboză** (tromboză arterială și venoasă), fiecare putându-se prezenta sub forma mai multor subtipuri.

B1. Tromboza arterială, de regulă, este rezultatul aterosclerozei care tinde să formeze un flux sangvin turbulent în anumite arii vasculare (bifurcațiile arterelor).

Factorii de risc majori pentru **ateroscleroză** sunt: fumatul, hipertensiunea arterială, nivelurile crescute de LDL colesterol, nivelurile scăzute de HDL colesterol, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul, sexul masculin, nivelele crescute de homocisteină și antecedentele familiale de ateroscleroza precoce. Dintre aceștia cei mai importanți sunt: **fumatul, hipertensiunea arterială și nivelurile crescute de colesterol**.

Pacienții cu **ateroscleroză simptomatică** prezintă un risc crescut de *accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic și boli ocluzive arteriale periferice acute*, care se dezvoltă în primul rând la nivelul unor stenoze preexistente. Plăcile de aterom se rup și expun sângelui conținutul plăcii, bogat în factor tisular. Aceasta inițiază formarea, mediată de fibrină a **trombilor albi** bogați în plachete. De aceea, creșterea nivelului de fibrinogen se corelează cu evenimentele trombotice arteriale. Nivelurile crescute de fibrinogen pot constitui un factor de risc independent pentru trombembolismele arteriale sau un marker inflamator nespecific pentru ruperea ateromului. Nivelurile sangvine constant crescute de homocisteină, prin alterarea celulelor endoteliale, predispun la ateroscleroză precoce la nivelul aortei și ramurilor sale. Creșterea trombusului plachetar este limitată în periferia acestuia de către PGI₂. Coagularea sangvină poate fi activată la locul trombusului, producându-se obstrucția completă a vasului sau embolizarea la distanță, care va produce obstrucția distală a arterei.

Trombii arteriali se pot forma și în **cord**: trombii murali din ventriculul stâng după infarctul miocardic acut; în atrul stâng se formează în cazul bolii mitrale sau pe suprafața protezelor valvulare.

Principalele **forme clinice de tromboză arterială** sunt: accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic acut și ischemia acută a membrelor inferioare.

1. **Accidentul cerebro-vascular** sau **accidentul vascular cerebral (AVC)** definește declinul rapid al funcției cerebrale datorită unei perturbări severe în perfuzia cu sânge a encefalului. AVC poate fi consecința ischemiei (prin tromboză sau embolie) sau hemoragiei. În AVC trombotic, trombusul se formează la nivelul plăcii de aterom și de aceea obstrucția arterială se produce progresiv, motiv pentru care debutul acestui tip de accident vascular este insidios. AVC trombotic poate fi împărțit în 2 categorii, al vaselor mari și vaselor mici. Accidentele din prima categorie interesează artera carotidă internă, artera vertebrală și aretrele poligonului Willis, în timp ce evenimentele din ultima categoria interesează ramurile arterelor poligonului lui Willis.
2. **Infarctul miocardic acut (IMA)** definește necroza unui teritoriu miocardic (moartea țesutului datorită ischemiei), adesea datorită obstrucției unei artere coronare printr-un tromb. IMA poate deveni rapid letal, dacă tratamentul medicamentos nu este instituit imediat.

3. **Sindromul de ischemie arterială acută** reprezintă întreruperea bruscă a fluxului sangvin la nivelul unui membru, rezultând o ischemie acută. **Manifestările clinice ale ischemiei acute** sunt evidente și caracteristice. **Durerea** în membrul ischemic apare brusc, fiind localizată în grupele musculare situate distal de ocluzia arterială. Această durere intensă și progresivă nu se ameliorează în nici o poziție. **Tulburările senzitive și motorii** traduc ischemia mușchilor și nervilor, fiind un foarte bun criteriu de apreciere a gravității. Abolirea sensibilității tactile și apariția paraliziei ischemice a membrului, cu rigiditate și contractură musculară sunt semne de gravitate maximă, anunțând ireversibilitatea leziunilor. **Paloarea tegumentară** ceroasă, cadaverică, apare distal de ocluzie, devenind apoi marmorată și ulterior violacee când s-a constituit gangrena. **Răcirea tegumentului** apare imediat după instalarea ocluziei arteriale, fiind prezentă chiar și în formele trombotice. **Disparația pulsului distal** de obstacol este sugestivă pentru ocluzia arterială, asociindu-se de obicei cu colabarea venelor vizibile din teritoriu.

B2. Tromboza venoasă

Spre deosebire de tromboza arterială, tromboza venoasă apare în vase cu perete normal, principalele cauze de tromboză venoasă fiind staza și hipercoagulabilitatea sangvină.

Majoritatea trombilor venoși se formează plecând de la valvele venelor profunde ale gambelor. La acest nivel se eliberează tromboplastină tisulară, care are ca efect formarea trombinei și fibrinei, care blochează hematiile și se propagă proximal sub forma **trombusului roșu** care reprezintă leziunea venoasă morfologică predominantă (trombusul alb sau plachetar este leziunea dominantă a majorității leziunilor arteriale).

Principalele **afecțiuni** care **predispun** la o tromboză venoasă sunt: neoplaziile, sarcina, imobilizarea prelungită la pat, stările postoperatorii, infecțiile, insuficiențele respiratorie și cardiacă, poliglobulia, sindroamele mieloproliferative, vârsta avansată, traumatismele și abuzul de estrogeni (anticoncepționalele). Apariția flebitei septice este posibilă atunci când un proces septic este prezent la nivelul unei extremități, distal sau la nivelul obstrucției venoase. Trombii septici se pot forma separat de focarul infecțios sau pot apărea în contiguitate cu zona inflamatorie, în contextul unei celulite.

Tromboza poate afecta venele superficiale (**tromboflebita superficială**) și profunde (**tromboza venoasă profundă**). Tromboza venoasă prelungită poate conduce la **insuficiență venoasă cronică**, în care există: edem, durere, pigmentare de stază și ulcer cronic de stază (dermita cronică de stază). Tromboza este însoțită practic de flebită, de aceea termenul de tromboză și tromboflebită sunt interșanjabili.

Forme clinice

1. În **tromboflebita superficială** se poate palpa o venă superficială trombozată sub forma unui cordon liniar, indurat, care se asociază cu un grad variabil de inflamație locală manifestată prin: durere, eritem și căldură, motiv pentru care trebuie să se facă diferențierea de un limfedem acut secundar cu infecție.
2. **Tromboza venoasă profundă** (TVP) definește apariția unui cheag în venele profunde ale membrelor inferioare. Cel mai frecvent afectează venele gambelor și

vena femurală. Semnele clinice ale TVP sunt: tumefacția, durerea și roșeața zonei afectate.

3. **Tromboza venei porte** este forma trombozei venoase care afectează vena portă, care poate duce la hipertensiune portală și reducerea fluxului sangvin hepatic. Principalele situații patologice care se asociază cu această formă de tromboză sunt: ciroza hepatică, colangiocarcinomul, cancerul hepatic, pancreatita și diverticulita colică.
4. **Tromboza venoasă renală** definește obstrucția venei sau a venelor renale printr-un tromb. Aceasta duce la reducerea drenajului venos din rinichi, tratamentul anticoagulant fiind tratamentul de elecție.
5. **Tromboza venelor jugulare** este situația patologică care apare datorită: infecțiilor, administrării intravenoase a medicamentelor sau drogurilor sau neoplaziilor. Poate să se complice cu: septicemie, embolie pulmonară și edem și stază papilară.
6. **Sindromul Budd-Chiari** definește blocajul venelor hepatice și cavă inferioară. Aceasta se manifestă prin: durere abdominală, ascită și hepatomegalie. Tratatamentul presupune terapie anticoagulantă și intervenție chirurgicală prin folosirea șunturilor.
7. **Boala Paget-Schrotter** definește obstrucția venelor membrului superior (vena axilară sau subclaviculară) printr-un tromb. De regulă, apare după un efort fizic mare depus de un bărbat tânăr.
8. **Tromboza sinusurilor venoase cerebrale** este o formă rară de AVC care rezultă în urma blocării sinusurilor venoase ale durei mater de către un tromb. Simptomele clinice sunt: cefaleea, tulburările vizuale, precum și alte manifestări de AVC (parestezii sau paralizii unui hemicorp și crize convulsivante).