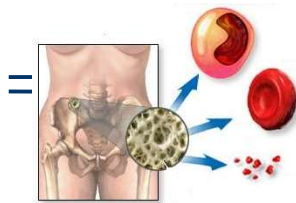




Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Departamentul III Științe funcționale



## FIZIOPATOLOGIA SÂNGELUI

1. Afecțiunile seriei eritrocitare
2. Afecțiunile seriei leucocitare
3. Afecțiunile **HEMOSTAZEI**

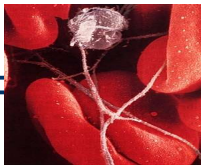
2022

1



Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Disciplina de Fiziopatologie



## FIZIOPATOLOGIA SÂNGELUI

**CURS 3**

Fiziopatologia afecțiunilor **HEMOSTAZEI**

2

## PLANUL CURSULUI

### I. HEMOSTAZA – Scurt rapel fiziologic

- A. Hemostaza **PRIMARĂ**: *factorii vasculari și trombocitari*
- B. Hemostaza **SECUNDARĂ** (coagularea): *factorii plasmatici*
- C. Controlul **HEMOSTAZEI**: *sistemele anticoagulante*

### II. SINDROAMELE HEMORAGICE = hemostaza DEFICITARĂ

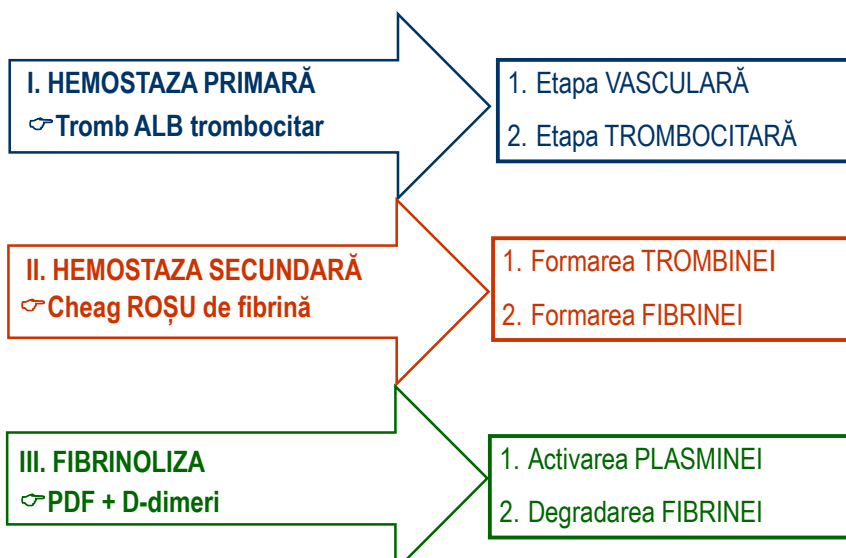
- A. Sdr. hemoragice **VASCULARE**
- B. Sdr. hemoragice **TROMBOCITARE**
- C. Sdr. hemoragice **PLASMATICE** (coagulopatii)

### III. STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE = hemostaza EXAGERATĂ

3

## I. HEMOSTAZA – Scurt rapel fiziologic

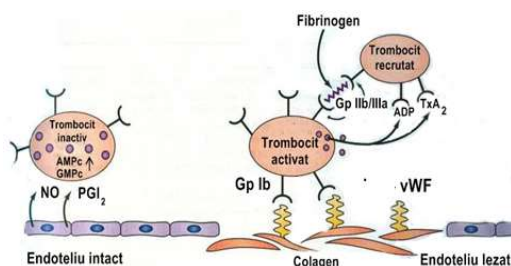
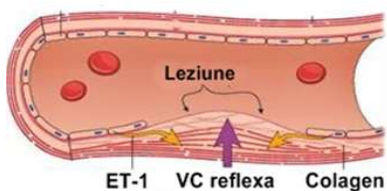
- **Definiție**: totalitatea mecanismelor care intervin în **oprirea unei hemoragii**



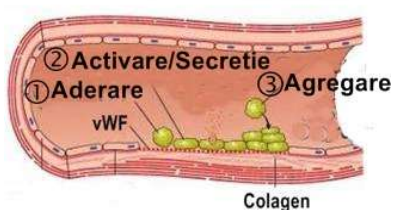
4

## A. HEMOSTAZA PRIMARĂ

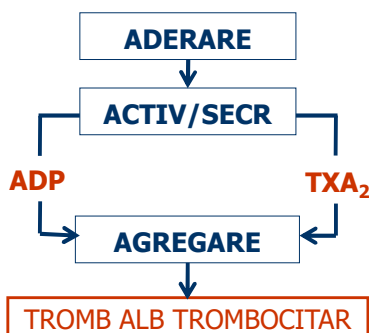
### 1. Etapa VASCULARĂ



### 2. Etapa TROMBOCITARĂ



vWF = von Willebrand Factor



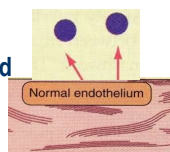
5

## Rolul ENDOTELIULUI vascular NORMAL și PATOLOGIC

### Efect ANTITROMBOTIC

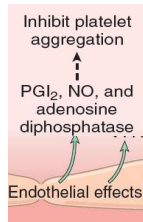
– Funcția de **barieră** ce **NU** permite interacțiunea trombocitelor cu structurile subendoteliale:

= f. Von Willebrand  
= collagen



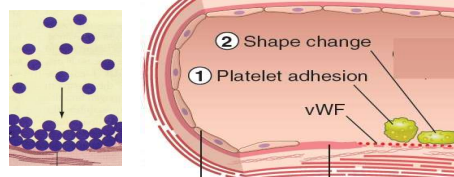
– Eliberează inhibitorii aderenței & agregării plachetare:

= prostaciline  
= oxid nitric  
= adenzin-difosfatază (scindează ADP-ul)



### Efect PROTROMBOTIC

– Alterarea funcției de barieră prin expunerea FvW și a collagenului denudat

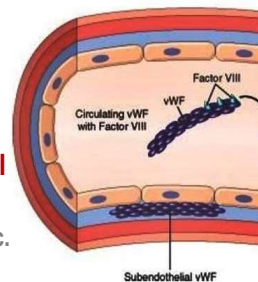


**F. Von Willebrand**  
Sursă: endotelium

Rol:

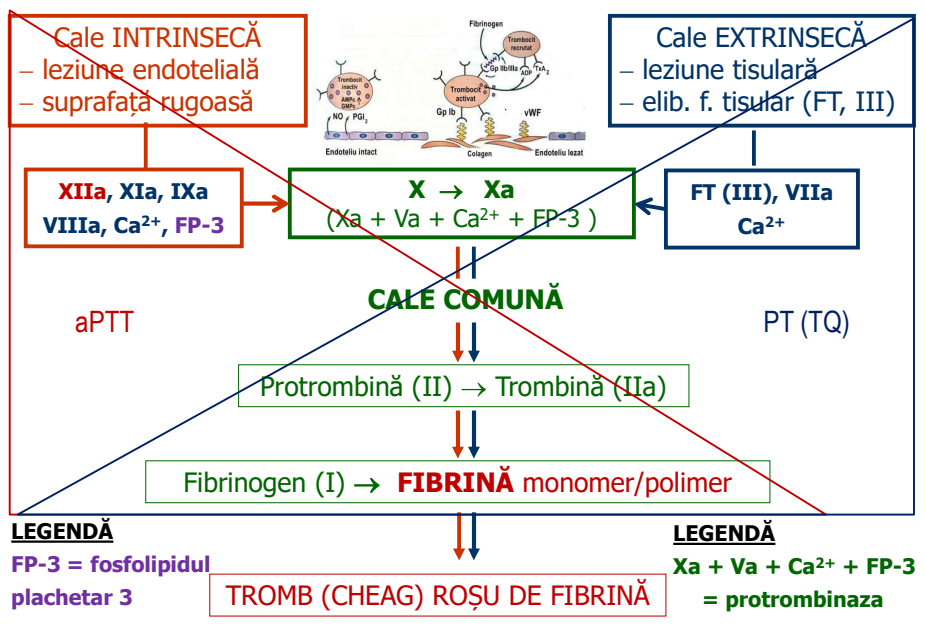
- ① ADERARE TR.
- ② TRANSPORT f.VIII

(stabilizare, protecție anti-proteolitică și loc. la sediul leziunii)



6

## B. HEMOSTAZA SECUNDARĂ – COAGULAREA *in vitro*

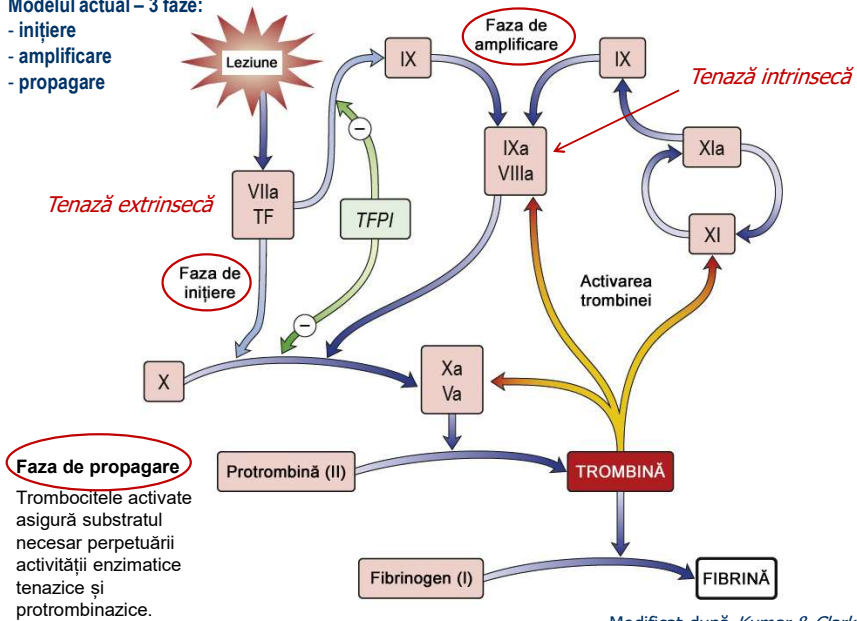


7

## B. HEMOSTAZA SECUNDARĂ – COAGULAREA *in vivo*

Modelul actual – 3 faze:

- inițiere
- amplificare
- propagare



8

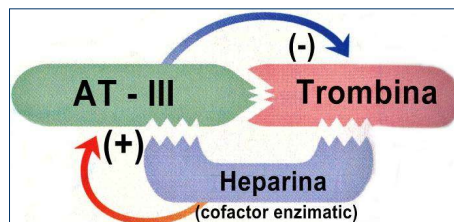
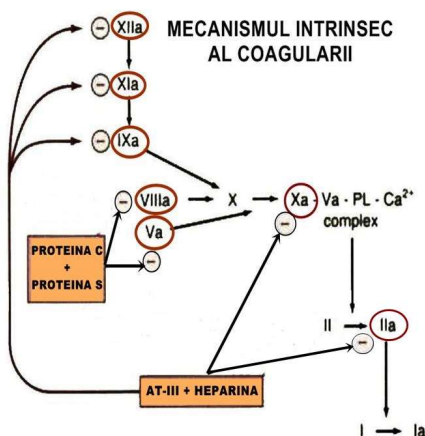
## C. SISTEMELE ANTICOAGULANTE

Inhibitorii <b>CIRCULANȚI (SOLUBILI)</b> ai factorilor activați ai coagulării	Sistemul FIBRINOLITIC
<b>Acțiune:</b> — inhibă <b>factori activați ai coagulării</b> — <b>PREVIN formarea cheagului de fibrină</b>	<b>Acțiune:</b> — <b>DIZOLVĂ cheagul de fibrină</b> deja format
<b>Efactorii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Proteina C + Proteina S</b> (cofactorul proteinei C)</li> <li>— <b>Antitrombina III (AT III) + Heparina</b> (cofactorul ATIII)</li> <li>— <b>Inhibitorul căii factorului tisular (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor)</b></li> </ul>	<b>Efactorul:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Plasmina</b></li> </ul>

9

### 1. Inhibitorii CIRCULANȚI ai factorilor coagulării

Factor	Efect INHIBITOR
1. <b>Proteina C + proteina S</b> (cofactor)	f. VIIIa, Va
2. <b>AT-III + heparina</b> (cofactor)	f. IIa, Xa dar și f. XIIa, XIa și IXa



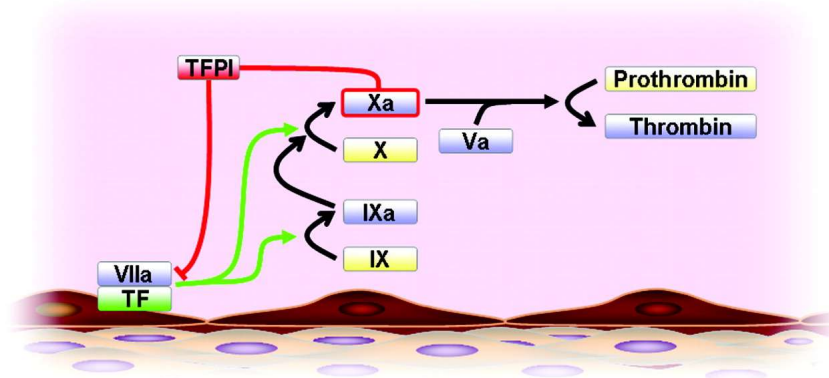
- **Ficatul ⇒ AT-III**
- **Bazofilele ⇒ heparina endogenă**

**LEGENDĂ**  
**AT-III = antitrombina III**

10

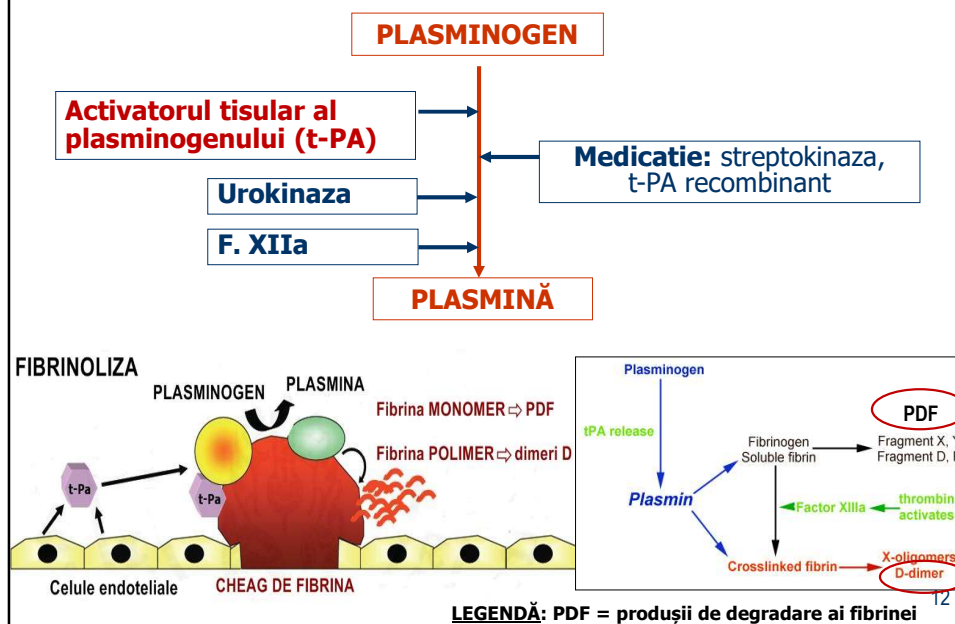
## 1. Inhibitorii SOLUBILI ai factorilor coagulării (cont.)

Factor	Efect INHIBITOR
3. Inhibitorul căii factorului tisular (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor)	f. VIIa, Xa



11

## 2. SISTEMUL FIBRINOLITIC



12

## PLANUL CURSULUI

### I. HEMOSTAZA – scurt rapel fiziologic

- A. Hemostaza **PRIMARĂ**: *factorii vasculari și trombocitari*
- B. Hemostaza **SECUNDARĂ** (coagularea): *factorii plasmatici*
- C. Controlul **HEMOSTAZEI**: *sistemele anticoagulante*

### II. SINDROAMELE HEMORAGICE = hemostaza DEFICITARĂ

- A. Sdr. hemoragice **VASCULARE**
  - B. Sdr. hemoragice **TROMBOCITARE**
  - C. Sdr. hemoragice **PLASMATICE** (coagulopatii)
- } Alterarea hemostazei PRIMARE

### III. STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE = hemostaza EXAGERATĂ

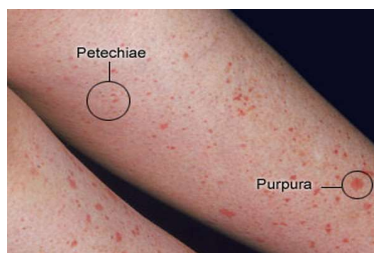
13

## Caracteristicile PURPURELOR VASCULARE și TROMBOCITARE

### 1. Localizare **SUPERFICIALĂ** la nivelul vaselor mici: arteriole, capilare

☞ Hemoragii **cutaneo-mucoase**:

- **Peteșii**: hemoragii punctiforme
- **Purpură**: hemoragii sub formă de pete/plăci
- **Echimoze**: leziune traumatică a țesuturilor moi cu ruperea capilarelor și efuziunea superficială a sângelui → **pete de culoare roșie-vioacee**
- **Hm. mucoase**: epistaxis, gingivoragii, bule de sânge la nivelul buzelor, hematurie, meno/metroragii, hemoragii digestive



### 2. Sângerare **IMEDIAT** după traumatism

### 3. **Timp de sângerare alungit** - TS ↑/N în formele ușoare de vasculopatii

### 4. Testele de coagulare (aPTT, PT) - N



14

## Sindroamele HEMORAGICE VASCULARE

### I. Sdr. hemoragice VASCULARE (purpure vasculare)

#### A. Purpure vasculare EREDITARE

- Telangiectazia hemoragică ereditară

#### B. Purpure vasculare DOBÂNDITE

### II. Sdr. hemoragice TROMBOCITARE (purpure trombocitare)

#### A. TrombocitoPENII – ↓ Nr. trombocitelor

1. Prin SCĂDEREA PRODUCȚIEI MEDULARE
2. Prin CREȘTEREA DISTRUCȚIEI și UTILIZĂRII PERIFERICE
3. Prin TULBURĂRI DE DISTRIBUȚIE

#### B. TrombocitoPATII – alterarea funcției

1. Prin DEFECT DE ADERARE
2. Prin DEFECT DE AGREGARE
3. Prin DEFECT DE ELIBERARE A FACTORILOR TROMBOCITARI

15

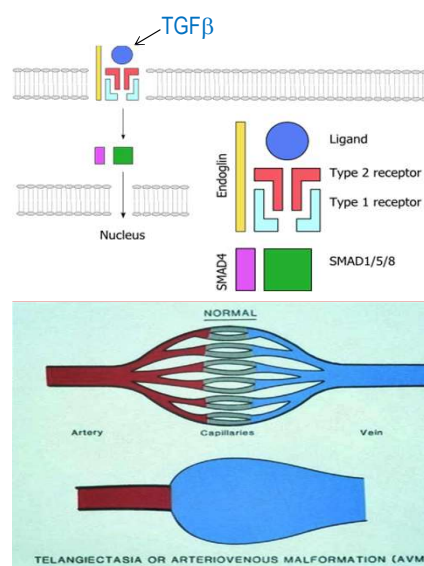
## A. Purpurele vasculare EREDITARE

### Telangiectazia hemoragică ereditară (sdr. RENDU-OSLER-WEBER) - OWRD

#### ▪ Patogeneză:

- Transmitere *autosomal dominantă* & incidență egală la ambele sexe
- **Anomalie genetică rară** a **angiogenezei capilare** determinată de mutații ale genelor ce codifică **proteine endoteliale** din calea de semnalizare a **TGFβ**  
⇒ deficit de formare a capilarelor sanguine

- **Consecințe:** dilatații sacciforme fragile la nivelul **capilarelor** care sunt fragile ⇒ se rup și sângerează



16



## A. Purpura vasculare EREDITARE (cont.)

### Telangiectazia hemoragică ereditară (sdr. RENDU-OSLER-WEBER)

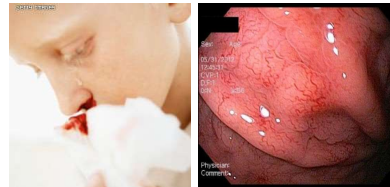
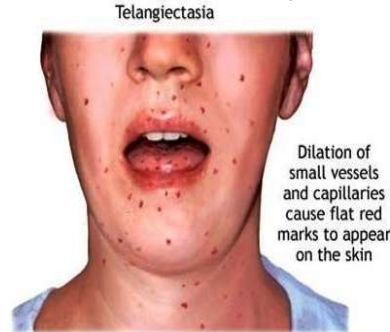
- **Manifestări:** malformațiile afectează **vasele mici** de la nivelul mucoaselor/tegumentelor:

#### ① Clinice:

- Purpură cutanată
- **Epistaxis recurent** → *cel mai frecvent simptom* cu debut în copilărie
- **Hemoragii digestive:**  
Hemoragii oculte în scaun → *anemie feriprivă*
- Hemoptizie
- Hemoragie meningee

#### ② Paraclinic:

- **TS ↑** & investigații imagistice (endoscopie, US Doppler, angioCT)



17

## B. Purpura vasculare DOBÂNDITE

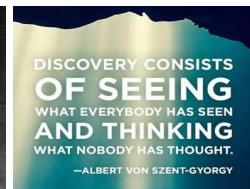
### 1. Purpura din SCORBUT

#### ▪ Patogeneză:

- acidul ascorbic este cofactorul enzimelor responsabile de sinteza *hidroxiprolinei & hidroxilizinei* cu rol de stabilizare a collagenului
- **carența de vitamina C** determină *alterarea sintezei collagenului*

#### ▪ Manifestări:

- tumefierea gingiilor cu gingivoragii
- **peteșii/purpură cutanată**



Albert Szent-Györgyi de Nagyrápolt was a Hungarian physiologist who won the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1937.

He is credited with discovering vitamin C and the components and reactions of the citric acid cycle.



18

## B. Purpore vasculare DOBÂNDITE (cont.)

### 2. Purpura SENILĂ

- pierderea turgorului și elasticității țesuturilor perivasculare prin **degenerescenta colagenului** → fragilitate vasculară
- ⇒ purpură & echimoze la nivelul brațelor (spontan sau după traumatisme minore)



### 3. Purpura din sdr. CUSHING sau TERAPIA CU STEROIZI

- excesul de glucocorticoizi determină:
  - creșterea catabolismului proteic ⇒ distrugerea țesuturilor perivasculare
  - scăderea sintezei colagenului

### 4. Purporele INFECȚIOASE: infecții severe cu septicemie: ex., meningita

- leziunile vasculare sunt determinate:
  - direct ⇒ toxinele bacteriene lezează endoteliul vascular (vasculită)
  - indirect ⇒ prin declanșarea CID

19

## B. Purpore vasculare DOBÂNDITE (cont.)

5. Purporele ALERGICE = reacții HS de tip III (depunere de CIC) cu lezarea vaselor mici în: purpura anafilactoidă, bolile de colagen (LES, artrita reumatoidă)

### Purpura anafilactoidă HENOCH-SCHÖNLEIN

- **Definiție:** vasculită imună declanșată la 2-3 săpt. după o infecție bacteriană – frecvent cu **streptococ  $\beta$  hemolitic** sau virală, sau postvaccinare la copiii/tineri
- **Patogeneza:** reacție inflamatorie acută a capilarelor și țesutului mezangial glomerular mediată de CI ce conțin IgA (HS tip III) cu:
  - ↑ permeabilității vasculare ⇒ extravazarea sg.
  - ⇒ purpură extinsă echimotică (sau necrotică)

- **Manifestări:**

a) Extrarenale → TRIADA:

1. Purpură cutanată simetrică → mb.inf., fese
2. Artrită → artralgiile/tumefacții ale articulațiilor mari
3. Hemoragii digestive (hematemeză/melenă) + colici abdominale

b) Renale: glomerulonefrita acută → risc de evoluție spre BCR la adulții tineri



20

## Sindroamele hemoragice TROMBOCITARE

### I. Sdr. hemoragice VASCULARE (purpure vasculare)

#### A. Purpure vasculare EREDITARE

- Telangiectazia hemoragică ereditară

#### B. Purpure vasculare DOBÂNDITE

### II. Sdr. hemoragice TROMBOCITARE (purpure trombocitare)

#### A. TrombocitoPENII – ↓ Nr. Tr.

1. Prin SCĂDEREA PRODUCȚIEI MEDULARE
2. Prin CREȘTEREA DISTRUCȚIEI și UTILIZĂRII PERIFERICE
3. Prin TULBURĂRI DE DISTRIBUȚIE

#### B. TrombocitoPATII – alterarea funcției Tr.

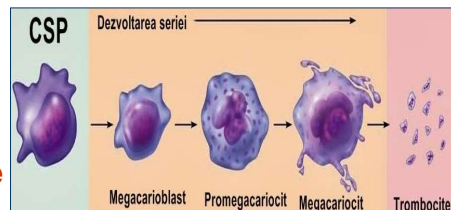
1. Prin DEFECT DE ADERARE
2. Prin DEFECT DE AGREGARE
3. Prin DEFECT DE ELIBERARE A FACTORILOR TROMBOCITARI

21

## A. TrombocitoPENIILE

### Caracteristici generale:

- **Definiție:** ↓ numărului de trombocite < 100.000/mm<sup>3</sup>
  - Nr. Tr < 50 000/mm<sup>3</sup> → hemoragii posttraumatice prelungite
  - Nr. Tr < 20 000/mm<sup>3</sup> → hemoragii *spontane* (G-I, genitourinare, intracraniene!)
- **Manifestări:**
- **Clinice:** hemoragii cutaneo-mucoase sub formă de **peteșii** și **purpură**
- **Paraclinice:** Nr. de trombocite ↓, TS ↑, aPTT și PT N
- **Puncția-biopsie medulară** → etiologia mecanismului trombocitopeniei:
  - Megakariocite **absente/anormale:**
    - ☞ Scăderea producției
  - Megakariocite **normale/crescute:**
    - ☞ Creșterea distrucției periferice
    - ☞ Tulburări de distribuție



22

## A. TrombocitoPENIILE - Patogeneză

① Scăderea PRODUCȚIEI MEDULARE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deficitul CSP</li> <li>▪ Infiltrarea MOH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anemie aplastică</li> <li>▪ Sdr. mielodisplazice, mielomul multiplu, metastaze</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Efect toxic medular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chimio-/radioterapie, subst. toxice</li> <li>▪ Alcool, cocaină, infecții (HIV)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trombocitopenie ineficientă</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carența de B<sub>12</sub></li> </ul>
② Creșterea DISTRUCȚIEI	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mecanism IMUN ↳ distrucție prin autoAc anti-Tr.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Purpura trombocitopenică idiopatică</li> <li>▪ Trombocitopenia indusă de heparină</li> <li>▪ LES, LLC (Tpenii &amp; anemii imune)</li> </ul>
③ Creșterea UTILIZĂRII PERIFERICE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mecanism NON-IMUN/CONSUM ↳ formare de <i>trombi trombocitari</i> în vasele mici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Purpura trombocitopenică trombotică</li> <li>▪ CID (coagulopatie de consum)</li> </ul>
④ Tulburări de DISTRIBUȚIE	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sechestrare splenică în splenomegalie (HT portală)</li> </ul>

23

## 1. Purpura trombocitopenică IDIOPATICĂ

(Boala WERLHOF)

- **Definiție:** b. autoimună caracterizată prin prezența în plasmă de **autoAc antitrombocitari** din clasa **IgG anti-GP IIb:IIIa** și care fixează **C (HS tip II)**

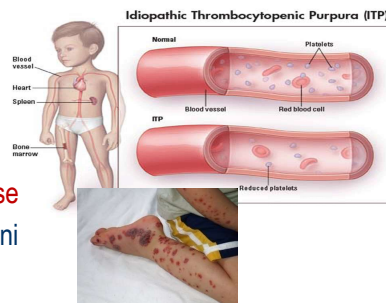
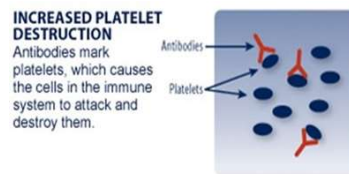
- **Patogeneză:**

– Trombocitele sensibilizate prin fixarea **IgG** și **C3** (opsonină) sunt distruse de către macrofagele SRE din splină

- **Forme clinice:**

### a) Forma ACUTĂ

1. Apare la **copii/tineri (B=F)** – 2-6 ani
2. Debut **brusc** la 1-2 săptămâni după o infecție virală (rujeolă, varicelă)
3. Clinic: **peteșii**, **purpură cut.**, hm. **mucoase**
4. Prognostic **favorabil**: remisiune în 1-2 luni



24

## 1. Purpura trombocitopenică IDIOPATICĂ

### Forme clinice (cont.):

#### b) Forma CRONICĂ

1. Apare la **adulți** (F:B = 3:1) – **femei**, 20-40 ani
2. Debut **progresiv** cu: purpura cutanată, epistaxis, hematurie, menoragie
3. Patogeneză: Ac **IgG** se fixează pe **GP IIb:IIIa** ale PLT → fagocitoză în SRE
4. Prognostic **nefavorabil** cu:

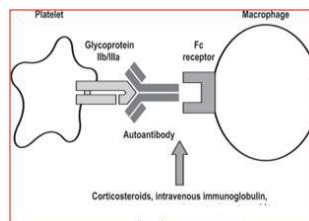
- evoluție cronică cu remisiuni și recăderi
- risc de deces prin **hm. cerebrală**

#### 5. Tratament:

##### i) scăderea distrucției splenice:

- corticoterapie (inhibiția funcției fagocitare)
- imunoterapie (Ig – blocarea rec. Fc ai macrofagelor) → rituximab (anti-CD20, scade nr. de plasmocite secr. de Ac) → splenectomie

##### ii) creșterea producției medulare: agonști de receptori de trombopoietină (romiplostim, eltrombopag) -



25

## 2. Purpura trombocitopenică TROMBOTICĂ

- **Definiție:** afecțiune **severă**, cu **evoluție fulminantă** → **letală**, caracterizată prin **ocluzia generalizată** a arteriolelor/capilarelor prin **trombi trombocitari**

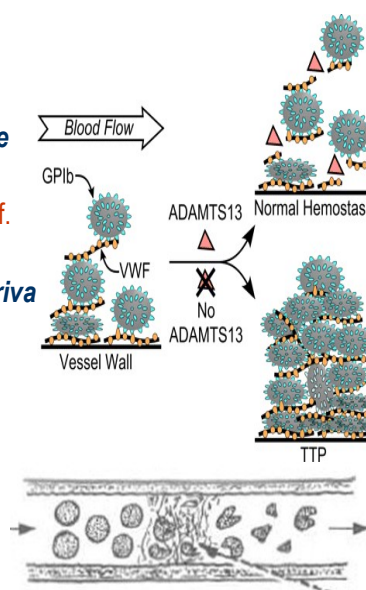
### Etiopatogeneză:

#### a) Forma FAMILIALĂ: deficitul unei metaloproteaze plasmatic, ADAMTS 13

- ↳ responsabilă de scindarea formei multimerice a f. vW (produs la nivel endotelial) în monomeri

#### b) Forma NON-FAMILIALĂ: prezența Ac IgG impotriva enzimei ADAMTS 13

- **Consecințe:** acumularea multimerilor f. vW la suprafața endotelialului **lezat** ⇒ ↑ aderarea Tr. cu:
  - trombi plachetari cu consumul plachetelor în trombi ⇒ **trombocitopenie**
  - depozitare de **fibrină** la nivelul microcirculației ⇒ **anemie hemolitică microangiopatică**



26

## 2. Purpura trombocitopenică TROMBOTICĂ

▪ Manifestări CLINICE - *pentada*:

1. Trombocitopenie severă

(< 20 000/mm<sup>3</sup>)

2. Anemie hemolitică microangiopatică

- eritrocitele se fragmentează la trecerea prin rețeaua de fibrină din vasele mici ⇒ schizocite
- ↑ LDH, bilirubina indirectă

3. Febră

4. Tulburări neurologice tranzitorii

5. Risc de insuficiență renală

- **Tratament:** plasmafereză (și pentru formele recurente, caplacizumab)

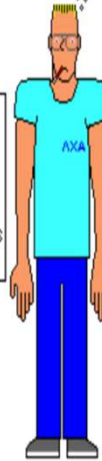
### Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Easy to diagnose and treat -- if you think of it.

#### The 5 Clinical Features

thrombocytopenia  
red cell fragmentation  
fever  
transient neurologic deficits  
kidney failure

Untreated, TTP is deadly.  
Treatment usually involves replacing the plasma repeatedly until the patient recovers.



RBC fragments...

Essential anatomic lesion:  
Widespread thrombin-platelet microthrombi



27

## 3. Trombocitopenia indusă de HEPARINĂ (TIH)

▪ **Caracteristici:**

- apare la sub 5% din pacienții tratați cu heparină
- debut după 5-14 zile & prognostic **grav**

▪ **Patogeneză:** autoAc din clasa IgG împotriva **complexului heparină-factorul 4 plachetar** cu 2 consecințe:

1. Formarea de **trombi trombocitari** și consum de trombocite (trombocitopenie) și apariția "**sindromului de cheag alb**"

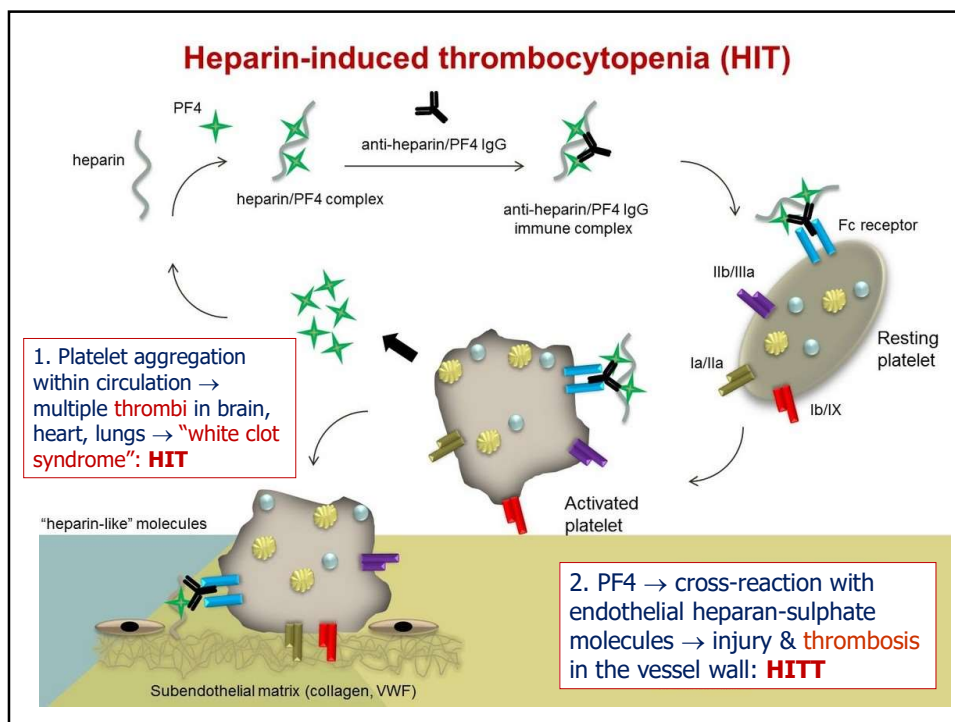
⇨ **Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT)**

2. Risc major de:

- ❑ **tromboze venoase** - tromboembolism pulmonar și
- ❑ **arteriale** - ale membrilor inferioare

prin lezarea endoteliului ca urmare a interacțiunii dintre factorul 4 plachetar și structurile endoteliale de tip *heparin-like* ⇨ **Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis (HITT)**

28



29

## Sindroamele hemoragice TROMBOCITARE

---

I. Sdr. hemoragice VASCULARE (purpure vasculare)

A. Purpure vasculare EREDITARE

- Telangiectazia hemoragică ereditară

B. Purpure vasculare DOBÂNDITE

B. II. Sdr. hemoragice TROMBOCITARE (purpure trombocitare)

A. TrombocitoPENII – ↓ Nr. Trombocitelor

1. Prin SCĂDEREA PRODUCȚIEI
2. Prin CREȘTEREA DISTRUCȚIEI
3. Prin TULBURĂRI DE DISTRIBUȚIE

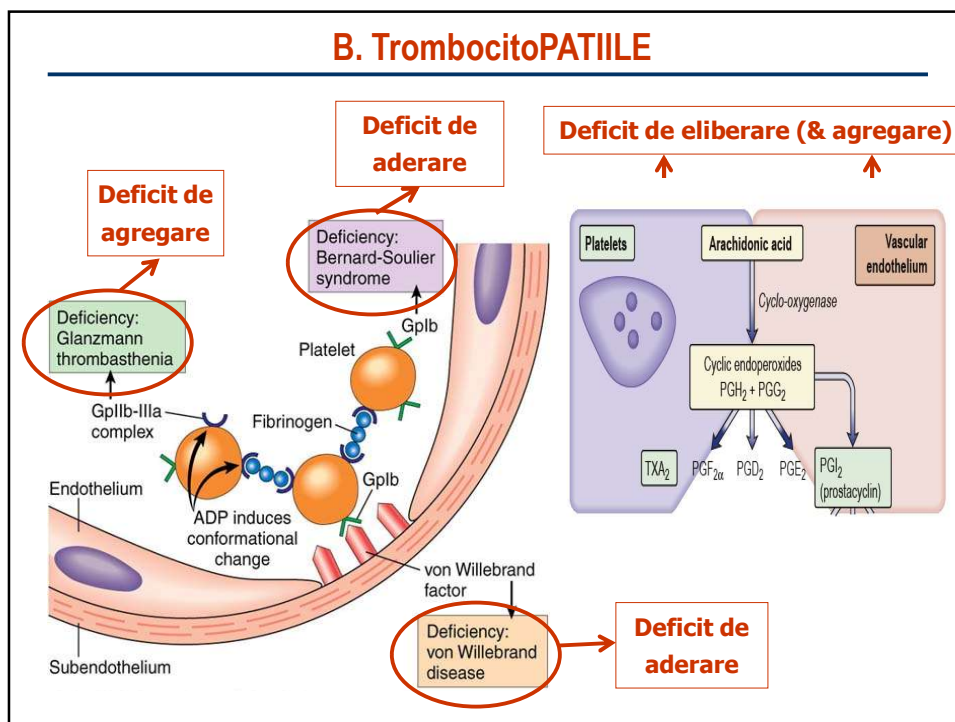
▪ **Definiție:**

1. Număr de trombocite normal (150 000-400 000/mm<sup>3</sup>)
2. Alterarea funcțiilor trombocitare
3. TS alungit

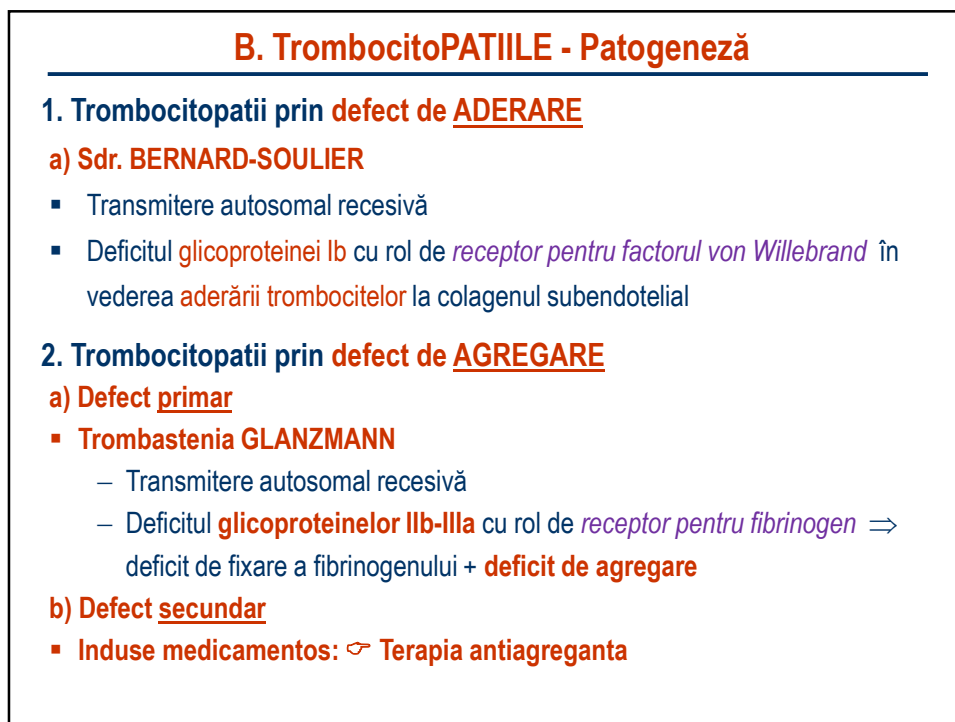
B. TrombocitoPATII – alterarea funcției

1. Prin DEFECT DE ADERARE
2. Prin DEFECT DE AGREGARE
3. Prin DEFECT DE ELIBERARE A FACTORILOR TROMBOCITARI

30



31



32



## B. TrombocitoPATIILE - Patogeneză

### 3. Trombocitopatii prin defect de ELIBERARE a f. trombocitari

#### a) Disfuncția plachetară INDUSĂ

##### MEDICAMENTOS

1. **Aspirină** = inhibiția IREVERSIBILĂ a **ciclooxigenazei (COX)**

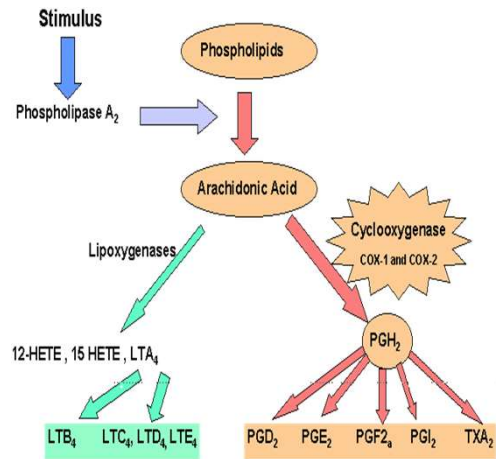
☞ risc de hm. ce persistă 3-7 zile după întreruperea tratam.

2. **Celelalte AINS** = inhibiția REVERSIBILĂ a **COX** pe durata tratamentului

3. **Penicilină** (în doze mari)

#### b) Complicație a UREMIEI

(+ defecte de aderare/agregare)



33

## PLANUL CURSULUI

### I. HEMOSTAZA – scurt rapel fiziologic

- A. Hemostaza **PRIMARĂ**: *factorii vasculari și trombocitari*
- B. Hemostaza **SECUNDARĂ** (coagularea): *factorii plasmatici*
- C. Controlul **HEMOSTAZEI**: *sistemele anticoagulante*

### II. SINDROAMELE HEMORAGICE = hemostaza DEFICITARĂ

- A. Sdr. hemoragice **VASCULARE**
  - B. Sdr. hemoragice **TROMBOCITARE**
  - C. Sdr. hemoragice **PLASMATICE** (coagulopatii)
- } Alterarea hemostazei PRIMARE

### III. STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE = hemostaza EXAGERATĂ

34

## Sdr. hemoragice PLASMATICE (COAGULOPATII)

▪ **Definiție:** sdr. hemoragice determinate de **deficitul factorilor plasmatici ai coagulării**

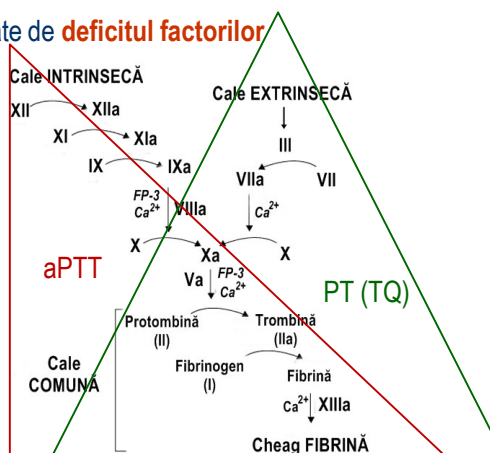
▪ **Clasificare:**

### A. Coagulopatii CONGENITALE

1. Boala von Willebrand
2. Hemofilia A
3. Hemofilia B

### B. Coagulopatii DOBÂNDITE

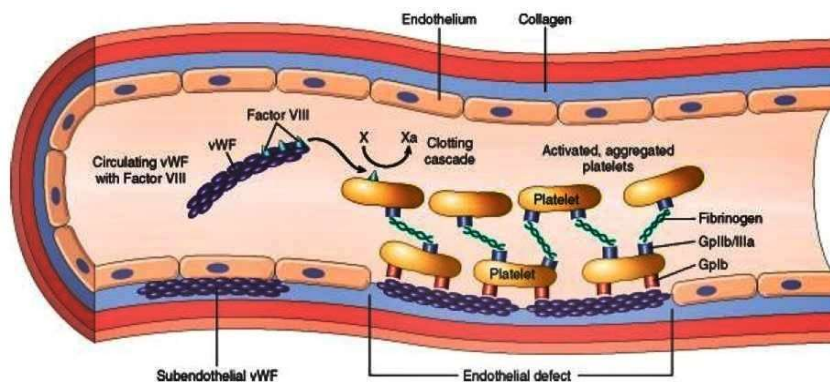
1. Coagulopatia din CARENȚA DE VITAMINA K
2. Coagulopatia din AFECȚIUNILE HEPATICE CRONICE
3. Coagularea intravasculară DISEMINATĂ (CID)



35

## 1. Boala von WILLEBRAND

- **Factorul von Willebrand** = proteină multimerică, produsă de endoteliul vascular (și de megacariocite) eliberată în circulație cu 2 roluri:
- aderarea trombocitară → deficitul ei determină  $\uparrow$  TS
  - transportul/stabilizarea plasmatică a f.VIII → deficitul determină  $\uparrow$  aPTT



36

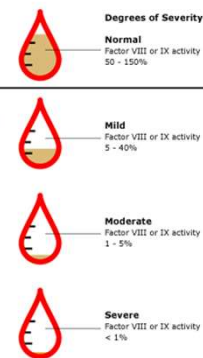
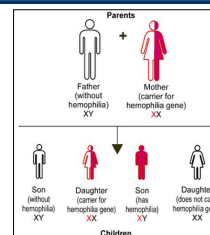
## 1. Boala von WILLEBRAND

- **Definiție:** cea mai frecventă afecțiune hemoragică ereditară (a.d.)
- **Patogeneză:** deficitul poate fi:
  - **cantitativ** = deficit de factor vW + ↓ acțiunii f. VIIIa
  - **calitativ** = sinteza unui f. vW cu structură monomerică
- **Manifestări:** sdr. hemoragipar **MIXT** cu:
  - **purpură, peteșii, epistaxis: hemoragii imediate, superficiale și**
  - **hematoame, hemartroză, hemoragii intracraniene: hemoragii tardive, profunde**
- **Paraclinic:**
  - **TS și aPTT alungite**
  - PT (TQ) și nr. de trombocite normale
- **Tratament:**
  - **acetat de desmopresină** → ↑ eliberarea fvW (+ nivelul seric al f. VIII) (în f. ușoare ale deficitelor cantitative)
  - **concentrat de fvW sau fvW rec.** (în f. severe cantitative și în cele calitative)

37

## 2. Hemofilia A

- **Definiție:** deficitul factorului VIII (globulina anti-hemofilica A) cu transmitere **recesivă X-lincată** – afectați bărbații !
- **Clasificare:** deficit cantitativ al f.VIII - VN = 50-150 UI/dL responsabil de severitatea bolii:
  - forma **severă** = < 1 UI/dL
  - forma **moderată** = 1-5 UI/dL
  - forma **ușoară** = > 5 UI/dL
- **Patogeneză:**
  1. Hemoragiile apar **DUPĂ O PERIOADĂ DE LATENȚĂ** de la un traumatism minor și se manifestă sub formă de:
    - **echimoze și hematoame subcutanate, intramusculare**
    - **hematurie spontană, hm. gastro-intestinale/cerebrale**
    - **! Tipic: hemartroze recurente** cu sinovită  
→ **fibroză articulară /anchiloză**
  2. Hemostaza primară este **NORMALĂ**
    - **Purpura & peteșiile sunt absente !!!**

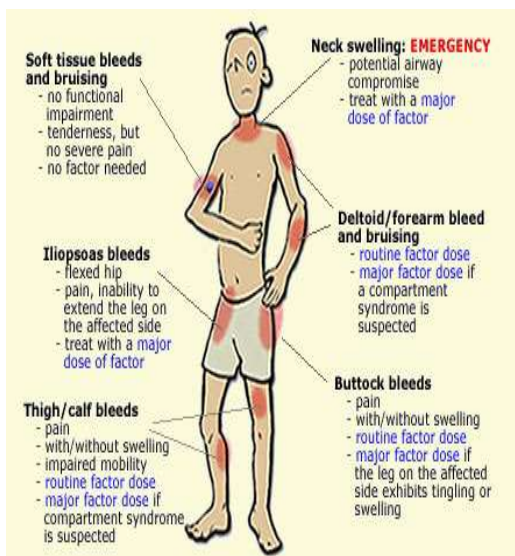


HEMOPHILIA

38

## 2. Hemofilia A

- **Diagnostic pozitiv:**
  - aPTT ↑
  - Dozarea nivelului seric al factorului VIII
  - PT (TQ) normal
- **Tratament:**
  - **concentrat de f.VIII sau f. VIII recombinant** (adm. profilactică în cazul manevrelor stomatologice, intervențiilor chirurgicale
  - **acetat de desmopresină** ( în formele ușoare)



39

## 3. Hemofilia B

- **Cauza:**
  - Deficitul factorului IX (globulina antihemofilică B, f. Christmas)
  - transmitere și manifestări clinice identice cu hemofilia A
- **Tratament:** concentrat de f.IX sau f. IX recombinant



40

## Sdr. Hemoragice PLASMATICE (COAGULOPATII)

- **Definiție:** sdr. hemoragice determinate de **deficitul factorilor plasmatici ai coagulării**
- **Clasificare:**

### A. Coagulopatii CONGENITALE

1. Boala von Willebrand
2. Hemofilia A
3. Hemofilia B

### B. Coagulopatii DOBÂNDITE

1. Coagulopatia din CARENȚA DE VITAMINA K
2. Coagulopatia din AFECȚIUNILE HEPATICE CRONICE
3. Coagularea intravasculară DISEMINATĂ (CID)

41

## 1. Coagulopatia din CARENȚA DE VITAMINA K



### Vitamina K (liposolubilă)

- **Sursă:** alimentele vegetale + **sinteză de către flora bacteriană intestinală** (în f. inactivă → tb. activată în ficat de către epoxid-reductază)
- **Rol:**  $\gamma$ -carboxilarea ac. glutamic din structura factorilor coagulării vitamina K dependenți = **II, VII, IX, X** pentru ca aceștia să devină **funcționali** ⇒ **resturile de ac.  $\gamma$ -carboxiglutamic fixează  $Ca^{2+}$**

### ▪ Carența de vitamina K:

#### ① Cauze:

- Deficit de **sinteză:** distrugerea fl. bacteriene cu antibiotice greu resorbabile
- Deficit de **absorbție:** icter mecanic, sdr. de malabsorbție a lipidelor
- Deficit de **utilizare:**

- ✓ Afecțiuni hepatice cu ↓ depozitelor de vit. K
- ✓ Medicația tip **antivitamine K (AVK):** warfarina, acenocumarol



**Inhibitor de epoxid reductază**

- #### ② Consecințe:
- ac.  $\gamma$ -carboxiglutamic este înlocuit cu ac. glutamic incapabil de a fixa  $Ca^{2+}$  ⇒ **perturbarea activării f. coagulării vitamino-K dependenți**

42

## 2. Coagulopatia din AFECȚIUNILE HEPATICE CRONICE

### ▪ Mecanismele sdr. hemoragipar

Mecanism	Consecințe
1. Scăderea sintezei factorilor coagulării	Deficit al f. coagulării <b>VII, II, X, V</b> proporțional cu gradul lezării parenchimului
2. Scăderea sintezei inhibitorilor factorilor coagulării	Deficit al <b>proteinelor anticoagulante C, S și al antitrombinei III (AT III)</b>
3. Leziunile hepatocelulare + colestaza	Carență de <b>vitamina K</b> Scăderea <b>activității f. II, VII, IX, X</b>
4. Hipertensiunea portală	Varice esofagiene → risc de hemoragie prin rupere Splenomegalie și hipersplenism → trombocitopenie (+ anemie)
5. Alterarea clearance-ului factorilor activați ai coagulării	Risc de CID (consum ↑ al f. coagulării) în insuficiența hepatică severă

43

## 3. Coagularea intravasculară diseminată (CID)

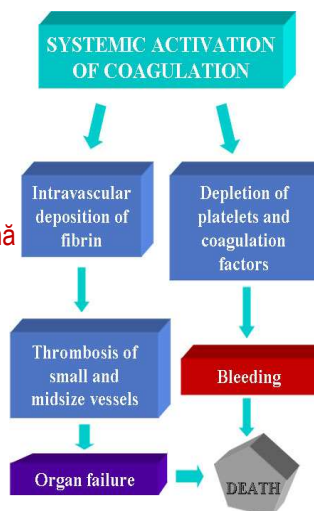
- **Definiție:** coagulopatie de consum caracterizată prin generarea în circulație a unor mari cantități de **TROMBINĂ** care determină:

① **Activarea PRIMARĂ a coagulării** cu formarea difuză de trombi în vasele mici/medii

- Consumul trombocitelor ⇒ **trombocitopenie**
- Consumul factorilor coagulării cu generare de **fibrină**  
⇒ ↑ aPTT, PT și ↓ **fibrinogenul**

② **Activarea SECUNDARĂ a fibrinolizei** prin:

- Activarea plasminogenului ⇒ **plasmină**
- Plasmina acționează asupra fibrinei mono/polimer  
⇒ ↑ PDF și D-dimerii care:
  - inhibă funcția plachetară ⇒ ↑ TS
  - inhibă polimerizarea fibrinei ⇒ ↑ TT



**Asociere clinică paradoxală: tromboză & hemoragie**

44

44

### 3. Coagularea intravasculară diseminată (CID) - Etiologie

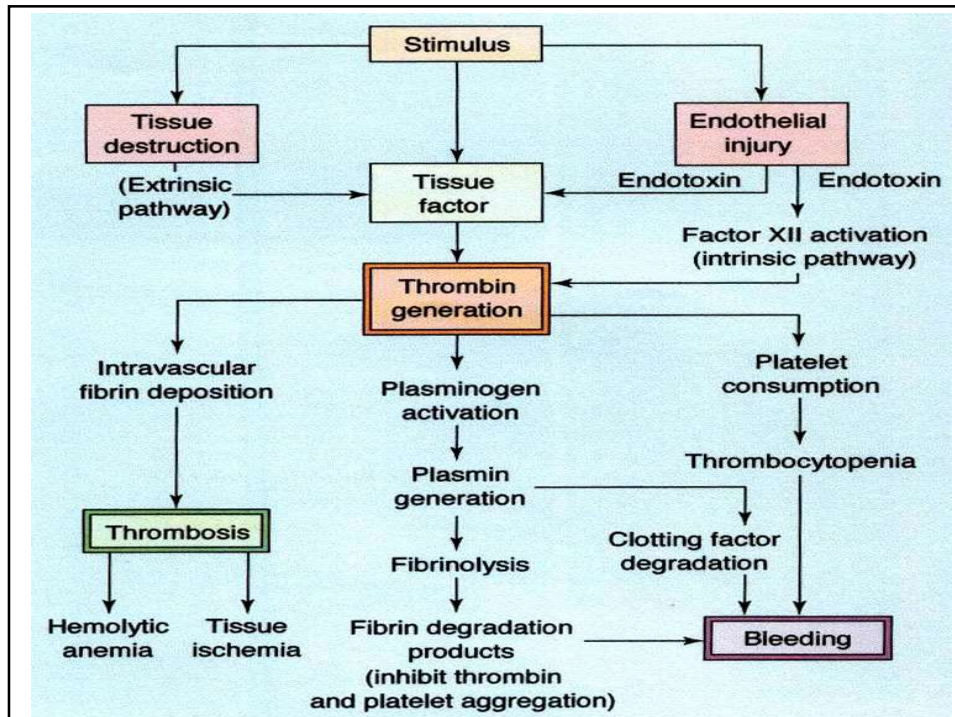
#### a) Leziunile ENDOTELIALE:

- **Mecanism:** activarea coagulării prin *mec. intrinsec*
- **Cauze:**
  - ① **Infecții severe**
    - septicemii cu bacterii Gram -, ex., meningococ
  - ② **Prezența în circulație a complexelor imune Ag-Ac**

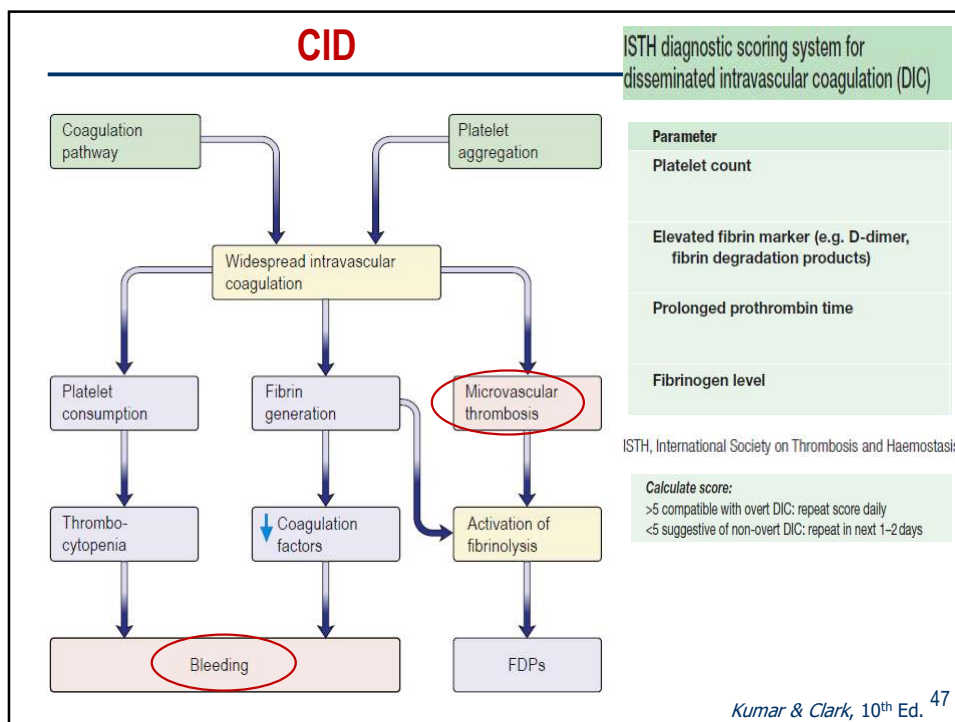
#### b) Distrucțiile TISULARE:

- **Mecanism:** eliberarea în circulație de factori tisulari care determină activarea coagulării prin *mec. extrinsec*
- **Cauze:**
  - ① **Sindroamele obstetricale:**
    - Embolie cu lichid amniotic
    - Placenta praevia
    - Retenția de făt mort
  - ② **Țesuturi ischemiate în:**
    - IMA
    - Șoc
    - Pancreatită acută
  - ③ **Neoplasme metastatice**
  - ④ **Leucemia acută promielocitară**
  - ⑤ **Hemoliza intravasculară**

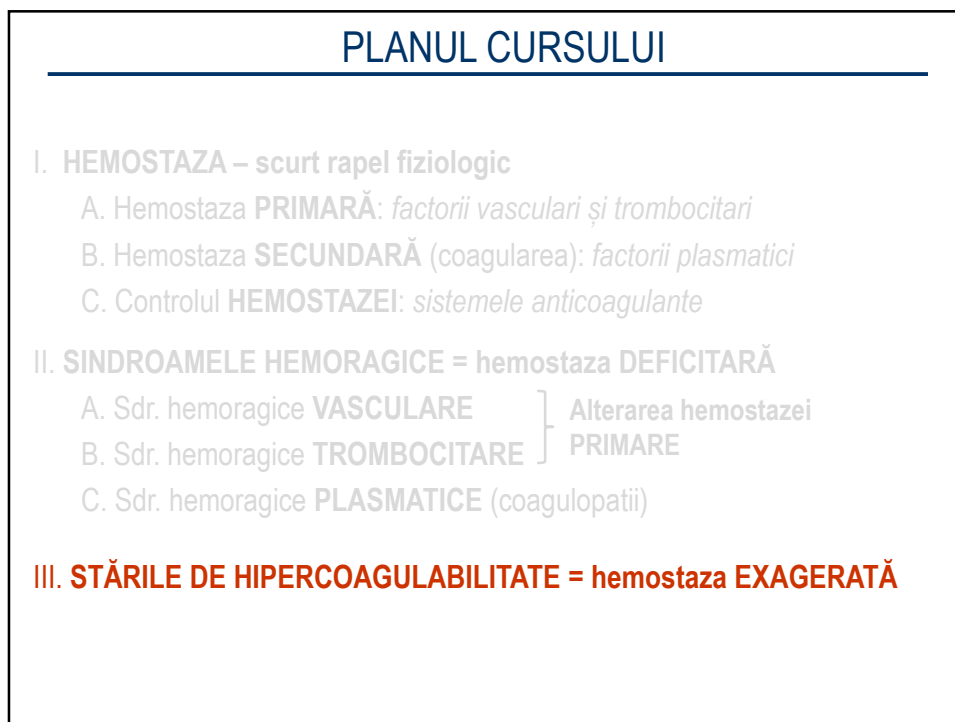
45



46



47



48



### III. STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE

▪ **Definiție:** condiții patologice asociate cu formarea de trombi în patul vascular

▪ **Clasificare:**

#### A. HIPERCOAGULABILITATEA PRIMARĂ

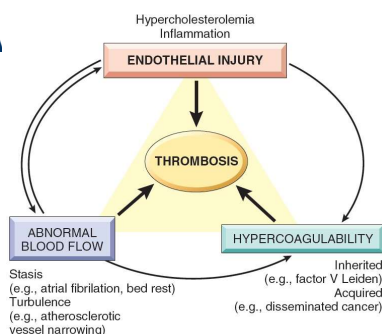
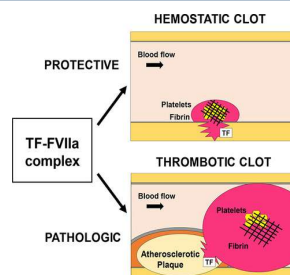
1. Factorul V Leiden
2. Deficiența de proteină C

#### B. HIPERCOAGULABILITATEA SECUNDARĂ

1. Tromboza **ARTERIALĂ**
2. Tromboza **VENOASĂ**



Virchow's Triad



### STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE - Etiologie

Hipercoagulabilitate PRIMARĂ	Hipercoagulabilitatea SECUNDARĂ
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecvente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Factorul V Leiden</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Post-intervenții chirurgicale ortopedice</li> <li>▪ Infarctul miocardic în ultimele 3 luni</li> <li>▪ Spitalizare pentru IC sau FiA în ultimele 3 luni</li> <li>▪ Istoric de tromboembolism venos</li> <li>▪ Cancere (metastatice!) / chimioterapie</li> <li>▪ Cateter venos central</li> <li>▪ Perioada postpartum</li> <li>▪ Contraceptive orale, stimulatori ai eritropoiezei</li> <li>▪ Transfuzii, fertilizare <i>in vitro</i>, trombofilie</li> <li>▪ Imobilizarea prelungită la pat (&gt; 3 zile)</li> <li>▪ Obezitate, DZ, HTA, varice venoase</li> <li>▪ Vârsta avansată</li> <li>▪ Chirurgia laparoscopică (colecistectomie)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Rare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Deficitul proteinei C</li> <li>– Deficitul proteinei S</li> <li>– Deficitul ATIII</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Foarte rare:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Defectele fibrinolizei</li> </ul> </li> </ul>	

## A. Hipercoagulabilitatea PRIMARĂ

- **Definiție:** deficit al activității anticoagulante a sg. cu ↓ inhibitorilor factorilor coagulării

### 1. Rezistența la proteina C activată

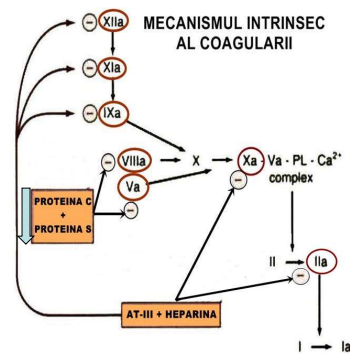
- Mutația **genei f. V** ⇒ sinteza unui **f. V modificat (f. V Leiden)**, rezistent la acțiunea proteinei C
- Este *cea mai frecventă stare de hipercoagulabilitate congenitală* ⇒ tromboze venoase recurente în forma homozigotă

### 2. Deficiența de proteină C

- Deficit **calitativ/cantitativ** al proteinei C
- Deficit de **activare a proteinei C**



#### Consecințe:

- ↓ inactivării f. Va și f. VIIIa
- ↓ inhibiției complexului protrombinază (Xa + Va + Ca + PL)



51

## B. Hipercoagulabilitatea SECUNDARĂ

	Tromboza ARTERIALĂ	Tromboza VENOASĂ
Tipul trombilor	1. Trombi <b>albi plachetari</b> 2. Puțină <b>fibrină</b>	1. Trombi <b>roșii de fibrină/eritrocite</b> 2. Puține <b>trombocite</b>
Mecanism	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lezarea endotelului arterial</li> <li>▪ ↑ Aderării/agregării plachetare:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATS, hiperlipidemii</li> <li>- obezitatea, diabetul zaharat</li> <li>- fumatul, vârsta înaintată</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Staza sanguină</li> <li>▪ Eliberarea de factor tisular                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- post-intervenții chirurgicale ortopedice !</li> <li>- fibrilația atrială, IMA, protezele valvulare</li> <li>- sarcina</li> <li>- cancere, CID</li> </ul> </li> <li>▪ Eliberarea citokinelor inflamatorii &amp; endoteliopatia: - COVID-19</li> </ul>
Complicații	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tromboza pe <b>placa de</b></li> <li>▪ Embolie sistemică</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tromboza <b>venoasă profundă</b></li> <li>▪ En...</li> </ul> 

52