

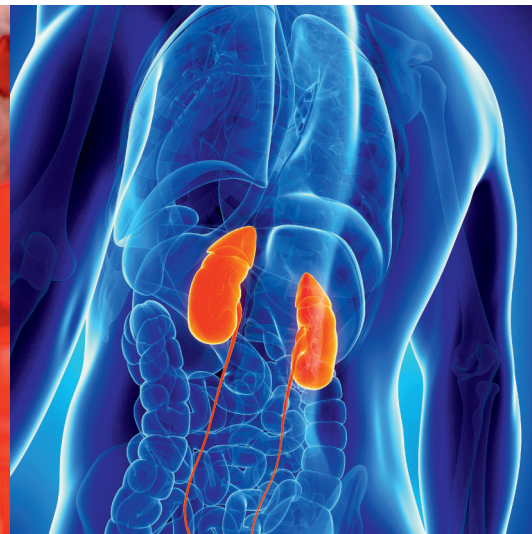
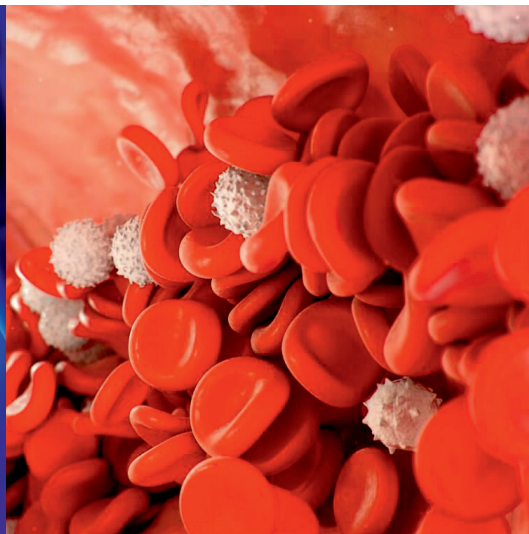


UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

FIZIOPATOLOGIE

NOTE DE CURS
PENTRU STUDENȚII LA MEDICINĂ

2



Coordonatori:
Claudia Borza
Danina M. Muntean

Autori:
Lavinia Noveanu
Oana M. Aburel
Adrian Sturza
Maria D. Dănilă

MANUALE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2022

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: MANUALE

Referent științific: Prof. univ. dr. Alina Popescu

© 2022 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN general: 978-606-786-297-3

ISBN Vol. II: 978-606-786-299-7

CUVÂNT ÎNAINTE

Medicina este o știință dinamică în cadrul căreia progresele activității de cercetare științifică și inovare tehnologică sunt reflectate în continua expansiune a cunoștințelor și a literaturii de specialitate. Pentru a asigura servicii medicale competente, care în secolul XXI nu mai sunt limitate doar la unitățile sanitare ci pot fi acordate și prin intermediul telemedicinii, medicii de astăzi trebuie să dispună de un raționament riguros bazat pe informații actualizate în mod constant.

Elaborarea de terapii eficiente, în condițiile provocărilor mileniului III reprezentate de caracterul pandemic al obezității (inclusiv infantile) și al diabetului zaharat, consecințele (parțial cunoscute) ale sindromului Long COVID la nivelul populației îmbătrânite (dar nu numai) etc., reprezintă un deziderat ce nu poate fi atins în absența înțelegerii complexității mecanismelor fiziopatologice responsabile de inițierea și progresiunea entităților patologice, precum și al substratului rațional al terapiei acestora.

Scopul celui de-al doilea manual de curs este expunerea etiopatogenezei maladiilor, de o manieră sistematică, actualizată, în conformitate cu fișa disciplinei aferentă semestrului II și respectiv, cu tematica de rezidențiat.

Ca și în cazul primului manual, selecția patologiei abordate a avut în vedere coroborarea cu materia predată la disciplinele Semiologie medicală și Morfopatologie, constituind astfel un reper pe baza căruia studenții anului III ai Facultății de Medicină, să dobândească o gândire medicală deopotrivă analitică și sintetică pe fundamentul căreia își poată dezvolta abilitățile clinice.

Scurte rapeluri de fiziologie și biochimie, precum și organizarea conceptelor esențiale sub formă de tabele au fost utilizate și în cadrul acestor note de curs pentru a ușura procesul de învățare și respectiv, pregătirea pentru examenele de tip grilă, inclusiv pentru cel de rezidențiat. Unde am considerat util, am menționat medicamente aflate în uzul clinic pentru a sublinia importanța cunoașterii mecanismelor fiziopatologice în proiectarea terapierii moderne cu ținte subcelulare și moleculare. Totodată, pentru a asigura posibilitatea parcurgerii integrale a acestui material într-un semestru, maladiile reprezentative și/sau cele mai frecvent întâlnite în practica curentă au fost incluse în manualul de față.

Sincere mulțumiri tuturor celor ce se vor apleca asupra conținutului acestui material didactic, fie ei studenți pe parcursul anilor de studiu, absolvenți în pregătire pentru examenul de rezidențiat sau tineri profesioniști în domeniul sănătății, cărora sperăm că le-am furnizat un ghid util în formarea și perfecționarea gândirii medicale. Considerăm binevenite sugestiile din partea cititorilor cu privire la modalitățile în care acest manual ar putea fi îmbunătățit deoarece fără un dialog constructiv progresul științific nu ar fi posibil.

Autorii

CUPRINS

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SERIEI ERITROCITARE.....	3
2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE.....	26
3. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEMOSTAZEI.....	36
4. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SISTEMULUI DIGESTIV.....	49
5. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SISTEMULUI RENO-URINAR.....	88
6. FIZIOPATOLOGIA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE.....	123
7. FIZIOPATOLOGIA DEZECHILIBRELOR HIDRO-ELECTROLITICE.....	137
8. FIZIOPATOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT ȘI A HIPOGLICEMIILOR.....	150
9. FIZIOPATOLOGIA HIPERLIPIDEMIILOR.....	167
10. FIZIOPATOLOGIA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC.....	178
BIBLIOGRAFIE.....	186

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SERIEI ERITROCITARE

ANEMIILE

DEFINIȚIE

Anemiile se definesc prin scăderea concentrației de hemoglobină (Hb) și/sau a numărului de eritrocite (nr. E) sub valorile de referință:

- la bărbați: Hb < 13,5 g/dL și nr. E < 4,5 milioane/mm³
- la femei: Hb < 11,5 g/dL și nr. E < 3,9 milioane/mm³

MANIFESTĂRILE GENERALE din anemii:

- **Cauză** – scăderea concentrației de Hb și respectiv, a capacității sângelui de a transporta O₂ cu **hipoxie tisulară**
- **Consecințele pe termen SCURT** – sunt reprezentate de **MODIFICĂRI COMPENSATORII**:
 - a. **Cardiovasculare și respiratorii:**
 - creșterea frecvenței cardiace și a debitului sistolic ⇒ creșterea debitului cardiac
 - creșterea vitezei de circulație ⇒ stare hiperdinamică datorită scăderii vâscozității sângelui
 - vasodilatație arteriolară și capilară ⇒ creșterea perfuziei tisulare cu absența simptomelor în repaus
 - tahipnee reflexă ⇒ creșterea aportului de O₂ în organism
 - b. **Biochimice:**
 - creșterea conținutului eritocitar de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG), cu scăderea afinității Hb pentru O₂, în vederea creșterii eliberării de O₂ la nivel tisular
 - c. **Hematologice:**
 - stimularea eritropoezei cu hiperplazie medulară pe seria eritocitară – este mecanismul compensator cel mai eficient dar necesită o perioadă de latență (reticulocitele apar în sângele periferic după cca. 4-5 zile)
- **Consecințele pe termen LUNG** – sunt reprezentate de **COMPLICAȚII**:
 - a. **Agravarea stării hiperdinamice** – în absența corectării anemiei, pe termen lung, se poate instala insuficiența cardiacă *cu debit crescut*
 - b. **Semne/simptome clinice:**
 - ① **Manifestările hipoxiei tisulare:**
 - astenie/fatigabilitate
 - cefalee
 - tahicardie și sufluri sistolice
 - ② **Modificări ale tegumentelor și mucoaselor:**
 - paloarea tegumentelor/conjunctivei și a patului unghial – în anemiile prin carență de fier
 - icter – în anemiile prin carență de vitamină B₁₂ și în cele hemolitice
 - fisuri/ragade ale comisurilor bucale, stomatită, glosită cu disfagie (sindrom Plummer-Vinson sau Brown-Kelly-Paterson)
 - scăderea elasticității tegumentelor, piele uscată

– alterarea proceselor de cicatrizare și vindecarea întârziată a plăgilor

③ **Modificări ale fanerelor:**

– unghii modificate cu strițiuni, koilonichie – în anemia feriprivă cronică

– păr subțire, friabil, alopecie, încăruntire precoce – în anemia pernicioasă

④ **Manifestări digestive:**

– disconfort abdominal, grețuri, anorexie

CLASIFICAREA anemiilor:

I. **Clasificarea MORFOLOGICĂ** – după aspectul eritrocitelor pe frotiul de sânge periferic:

A. Anemii **microcitare** (VEM < 80 fL)

B. Anemii **macrocitare** (VEM > 96 fL) **megaloblastice sau normoblastice**

C. Anemii **normocitare** (VEM 80-96 fL)

II. **Clasificarea FUNCȚIONALĂ** – după nr. reticulocitelor în sângele periferic (reticulocitoză):

A. Anemii **regenerative** – prezența reticulocitozei

B. Anemii **aregenerative** – absența reticulocitozei

III. **Clasificarea ETIOPATOGENICĂ** – după cauzele și mecanismele producerii anemiilor:

A. Anemii **prin deficit al eritropoiezei** – prin **scăderea producției medulare**

B. Anemii **hemolitice** – prin **creșterea distrucției periferice**

Clasificarea etiopatogenică este detaliată în continuare.

A. ANEMIILE PRIN DEFICIT AL ERITROPOIEZEI

După **mecanismele** responsabile de **scăderea producției medulare a eritrocitelor** deosebim:

1. **Anemii prin ALTERAREA METABOLISMULUI FIERULUI:** microcitare hipocrome

a) Anemia feriprivă

b) Anemia sideroblastică

2. **Anemii prin ALTERAREA SINTEZEI DE ADN:** macrocitare, megaloblastice, normocrome

a) Anemiile prin deficit de vitamina B₁₂

b) Anemiile prin deficit de acid folic

3. **Anemii prin DEFICIT MEDULAR AL ERITROPOIEZEI:** normocitare, normocrome

a) Anemia aplastică

b) Anemia din bolile cronice inflamatorii

c) Anemia din boala cronică de rinichi

1. Anemiile prin alterarea METABOLISMULUI FIERULUI

Metabolismul fierului – Scurt rapel fiziologic

Organismul adult normal conține **2-4 g de fier** repartizat astfel:

– **2/3 fier funcțional** – prezent în Hb (66%), mioglobină (3%) și enzimele heminice (1%)

– **1/3 fier de rezervă** – depozitat în măduva osoasă hematogenă, ficat și splină **sub 2 forme:**

✓ **FERITINĂ** – complex fier-proteină hidrosolubil, fiind forma **ușor mobilizabilă** și totodată **dozabilă în ser**

Valori normale: 30-300 μg/L la bărbați și 15-200 μg/L la femei

Observație!

Nivelul feritinei serice reflectă fidel rezervele de fier ale organismului, fiind primele care scad în cazul deficitului de fier din organism.

- ✓ **HEMOSIDERINĂ** – complex fier-proteină insolubil, fiind forma **greu mobilizabilă** și evidențiată prin **colorația Perls** (cu albastru de Prusia – culoarea albastră a Fe^{3+} din hemosiderină)
- **Aportul alimentar de fier** – este de 15 - 20 mg/zi sub două forme:
 - fier *feric* (Fe^{3+}), non-heminic, în alimentele vegetale (cereale) – forma majoritară, greu absorbabilă
 - fier *feros* (Fe^{2+}), heminic în produsele animale (carne roșie) – forma ușor absorbabilă
- **Pierderile de fier în condiții fiziologice** – sunt minime:
 - la bărbați: 0,5 - 1 mg/zi prin fecale, urină, lichid sudoral
 - la femei: 1,5 - 2 mg/zi datorită asocierii pierderilor menstruale
- **Fierul eliberat prin hemoliza eritrocitelor senescente** (cca. 20 mg/zi) – nu se pierde ci este reutilizat aproape integral în eritropoieză
- **Absorbția fierului:**
 - reprezintă **10%** din aportul zilnic și crește la 20-30% în sarcină (fiziologic) și în cazul deficitului de fier (patologic)
 - are loc la nivelul **duodenului** unde:
 - ✓ Fe^{2+} heminic (feros) este transportat din lumenul intestinal la nivelul celulelor mucoasei duodenale cu ajutorul proteinei transportoare a hemului ("Hem Carrier Protein-1", HCP-1, En)
 - ✓ Fe^{3+} non-heminic (feric) este redus (de către ferireductază) la nivelul suprafeței apicale a enterocitelor în Fe^{2+} (feros) care va fi transportat din lumenul intestinal la nivel celular cu ajutorul transportorului pentru metale divalente ("Divalent Metal Transporter 1", DMT1, En)
 - factorii care influențează absorbția:
 - ✓ absorbția este **creșcută**: i) *sub acțiunea acidității gastrice (HCl)*, ii) *în prezența agenților reducători în alimentație* (acid ascorbic și citric) și iii) *în condițiile scăderii depozitelor de fier*
 - ✓ absorbția este **scăzută**: i) *prin formarea de complexe insolubile ale fierului* (cu fitați, fosfați, taninul) și ii) *în condițiile supraîncărcării cu fier a organismului*
- **Transportul fierului în plasmă:**
 - se face legat de **transferină** (unde Fe^{2+} este re-oxidat în Fe^{3+} , transformare realizată de către hefaestină la nivelul enterocitelor) ce permite calcularea **capacității totale de legare a fierului** ("Total Iron Binding Capacity", TIBC, En)
 - ✓ Valori normale: 250 – 400 $\mu g/dL$
 - ✓ Normal, transferina circulantă eliberează fierul pentru a fi: i) **utilizat** la nivelul măduvei osoase hematogene în sinteza hemoglobinei (75%) și ii) **depozitat** în *hepatocite, macrofagele medulare și splenice* (25%) sub formă de **feritină și hemosiderină**
 - ✓ **Patologic**: transferina **scade în inflamația acută** (fiind denumită reactant negativ de fază acută) și **cronică, cancer și ciroză** (scăderea sintezei hepatice) și **crește în hemocromatoză** (supraîncărcarea cu fier a organismului)
 - concentrația fierului în plasmă realizează **sideremia**
 - ✓ Valori normale: 60 – 160 $\mu g/dL$ la bărbați și 50 – 150 $\mu g/dL$ la femei
 - raportul **sideremie x 100 / TIBC** reprezintă **saturația transferinei (SatT)**
 - ✓ Valori normale: 20 – 45 % (1/3 din transferină este normal saturată cu fier, 2/3 reprezintă rezerva de saturație)
 - ✓ **Patologic**: scăderea **SatT < 19%** este un indicator fidel al deficitului de fier în organism (scade după scăderea feritinei serice)

De reținut!

Actual se știe că absorbția fierului este *controlată*, în principal, de către un peptid (25 AA) de origine hepatică numit **hepcidină** care reglează *transferul fierului* din **enterocite, hepatocite și macrofage** în *plasmă* la nivelul unei proteine tip canal transmembranar numită **feroportină**. *Hepcidina* se leagă de feroportină determinând internalizarea și

degradarea sa la nivel lizozomal, cu inhibiția exportului de fier în plasmă și *scăderea fierului seric (sideremiei)*.

a. Scăderea nivelului seric al hepcidinei determină creșterea absorbției fierului/sideremiei în condițiile:

- **reducerii depozitelor de fier** – ex., anemia feriprivă
- **stimulării eritropoezei** – ex., anemiile hemolitice și posthemoragice severe

b. Creșterea nivelului seric al hepcidinei determină scăderea absorbției fierului/sideremiei în condițiile:

- **creșterii depozitelor de fier**
Excesul de fier în organism conduce la *depozitarea sa patologică* fie localizat (dar fără leziuni semnificative), în ficat, – condiție numită **hemosideroză** (frecvent, după transfuzii multiple) fie *sistemic* (inducând leziuni tisulare multiple) în ficat, pancreas, cord, tegumente – condiție numită **hemocromatoză**
- **bolilor cronice inflamatorii** – eliberarea de citokine proinflamatorii de tip IL-6 determină creșterea sintezei hepatice de hepcidină cu internalizarea feroportinei și consecutiv: i) *creșterea depozitelor intracelulare de fier* (sechestrarea fierului în macrofage) obiectivată prin *creșterea feritinei serice* și ii) *scăderea sideremiei*.

a) Anemia FERIPRIVĂ

DEFINIȚIE – anemie microcitară hipocromă cu depozitele de fier **EPUIZATE**.

Este cea mai frecventă formă de anemie la nivel global.

ETIOLOGIE:

Deficitul de fier al organismului poate fi:

- i) **absolut**, prin pierderi crescute și scăderea absorbției și/sau
- ii) **funcțional**, prin scăderea aportului de fier la nivel medular

i. Pierderile crescute de fier – reprezintă **principala cauză** și se realizează prin:

- **hemoragii digestive cronice oculte:**
 - ✓ **neoplasmelor digestive:** cancerul gastric, **cancerul de colon fiind cel mai frecvent incriminat** – anemia feriprivă la pacienții în vârstă va fi considerată consecința unui cancer de colon, până la excluderea acestui diagnostic
 - ✓ **gastrite erozive, ulcere peptice**
 - ✓ paraziți intestinali
 - ✓ tratamentul cronic cu anti-inflamatoare non-steroidiene (AINS)
- **hemoragii prelungite din sfera genitală la femei pre-/postmenopauză**

ii. Scăderea aportului de fier la nivel medular în bolile cronice inflamatorii - actual, reprezintă **cea de-a doua cauză**, fiind întâlnită în:

- **insuficiența cardiacă cronică**
- **boala cronică de rinichi**
- bolile intestinale inflamatorii cronice: boala Crohn
- bolile reumatismale autoimune: artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic (LES)
- cancer
- obezitate

iii. **Scăderea absorbției** – prin:

- **malabsorbția post-gastrectomie, din gastritele atrofice și chirurgia bariatrică** (deficitul de HCl)
- **infecția cu *Helicobacter pylori***
- malabsorbția post-rezecții intestinale și din proliferarea bacteriană
- tratamentul cronic cu inhibitori ai pompei de protoni (prin reducerea secreției de HCl și a absorbției Fe^{2+})

PATOGENEZĂ – carența de fier se instalează progresiv, descriindu-se **3 etape**:

ETAPA 1. Epuizarea depozitelor de fier – caracterizată prin:

- **scăderea feritinei serice** sub limita inferioară a normalului ($\leq 30 \mu\text{g/L}$ la bărbați și $\leq 15 \mu\text{g/L}$ la femei)
- **scăderea progresivă a sideroblaștilor** (normal, 20-60% din eritroblaștii medulari conțin 1-4 granule de fier) și a **depozitelor de fier din macrofagele medulare** (la colorația Perls)
- sideremia, saturație a transferinei în limite normale
- sinteza Hb, nr. de eritrocite și morfologia eritrocitară în limite normale

ETAPA 2. Eritropoieză cu deficit de fier – caracterizată prin:

- **scăderea sideremiei** sub limita inferioară a normalului ($< 50 \mu\text{g/dL}$)
- **scăderea saturației transferinei** sub limita inferioară a normalului ($\leq 19\%$)
- Hb, număr de eritrocite și morfologia eritrocitară în limite normale *sau*
- **anemie normocitară normocromă**

ETAPA 3. Anemie feriprivă – caracterizată prin:

- **scăderea progresivă a Hb și a numărului de eritrocite**
- **anemie microcitară hipocromă**
- simptomatologie clinică variabilă

b) Anemia SIDEROBLASTICĂ

DEFINIȚIE – anemie microcitară hipocromă cu depozitele de fier SUPRAÎNCĂRCATE.

ETIOLOGIE:

1. Anemii sideroblastice EREDITARE (rare) – determinate de *mutații ale enzimelor implicate în sinteza hemului* - cel mai frecvent, sintetaza acidului amino-levulinic (al cărei co-factor este piridoxina- vitamina B6) sau *boli mitocondriale* (ex., sindromul Pearson caracterizat prin deleția ADN-ului mitocondrial asociată cu insuficiența pancreasului exocrin, situație în care anemia poate fi macrocitară).

2. Anemii sideroblastice DOBÂNDITE (frecvente) – determinate de *inhibiția enzimelor implicate în sinteza hemului* de cauze:

✓ **primare:**

- sindroamele mielodisplazice

✓ **secundare:**

- **alcoolismul cronic**
- **induse medicamentos: tuberculostatice (izoniazidă), antibiotice (cloramfenicol), chimioterapice**

- intoxicația cu plumb (saturnism) sau zinc

PATOGENEZĂ – alterarea sintezei hemului

Consecințe:

✓ **La nivel MEDULAR:**

- **depozitare patologică de fier** sub forma greu mobilizabilă de **hemosiderină** inclusiv la nivelul mitocondrial
- toxicitatea mitocondrială este responsabilă pentru **eritropoeza ineficientă**
- **creșterea nr. sideroblaștilor și apariția sideroblaștilor „inelari”** care sunt eritroblaști cu dispoziție perinucleară „în inel” a granulelor de fier (> 5 granule la colorația Perls) – **elementul patognomonic de diagnostic**
- **hiperplazie medulară pe seria eritrocitară** dar cu **eritropoeză ineficientă** – formarea precursorilor eritrocitari este însoțită de distrucția lor crescută la nivel medular cu scăderea eliberării lor în periferie

✓ **În SÂNGELE PERIFERIC:**

- creșterea feritinei
- creșterea sideremiei
- creșterea saturației transferinei
- apariția siderocitelor

✓ **La nivel TISULAR:**

- **depozite patologice de fier** în organe, în principal ficat, cu fibroză și ciroză hepatică

2. Anemiile prin ALTERAREA SINTEZEI DE ADN

DEFINIȚIE – anemii macrocitare megaloblastice normocrome

PATOGENEZĂ generală:

- **alterarea sintezei de ADN** este responsabilă de următoarele consecințe:
 - ✓ **încetinirea diviziunii celulare** ⇒ macrociteză/megalociteză, megaloblastoză
 - ✓ **afectarea celulelor cu rată mare de multiplicare** din *măduva hematogenă* și de la nivelul mucoasei *aparaturii digestive*, cu instalarea manifestărilor *hematologice și digestive*
- **maturarea citoplasmei și sinteza Hb decurg normal** (normocromie) ⇒ **asincronism de maturare nucleo-citoplasmatic**, cu apariția celulelor mari (megaloblaști în măduvă, macrocite/megalocite în sângele periferic)

a) Anemiile prin DEFICIT de vitamină B₁₂

DEFINIȚIE – anemii macrocitare, megaloblastice determinate de carența vitaminei B₁₂ (cobalaminei) în organism.

Metabolismul vitaminei B₁₂ – Scurt rapel fiziologic și biochimic

- **Aport** – alimente de origine *animală*
- **Necesar** – 2-3 μg/zi
- **Absorbție** – în **ileonul terminal** unde ajunge după fixarea pe 2 proteine cu rol protector:

- La nivelul stomacului, *factorul R (haptocorina)*, o proteină secretată de către *glandele salivare* care protejează vitamina B₁₂ de digestia gastrică.
- La nivelul duodenului, *factorul intrinsec (FI)*, o glicoproteină secretată de către *celulele parietale gastrice* care formează un complex vitamina FI – B₁₂, care protejează vitamina de digestia enzimatică la nivel intestinal. Acest complex se fixează pe receptori specifici de la nivelul mucoasei ileale (receptorii de tip „cubilin”) ce permit transferul vitaminei B₁₂ la nivelul enterocitelor unde se leagă de proteina transportoare numită *transcobalamină (TC)* și trece în sângele circulației porte.
- **Transport în plasmă** – legată de transcobalamină. Complexul TC-B₁₂ se numește holotranscobalamină, fiind forma responsabilă de transportul vitaminei B₁₂ la nivel tisular
- **Depozitele hepatice** – suficiente pentru câțiva ani în cazul sistării aportului
- **Rol metabolic** – vitamina B₁₂ are **două forme active** ce servesc drept cofactori enzimatici: metil-cobalamina și adenzil-cobalamina

1. Metil-cobalamina

- **Caracteristici** – este coenzima *metionin-sintetazei* ce catalizează **reacția de sinteză a metioninei din homocisteină**, reacție în care N⁵-metil-tetrahidrofolatului (N⁵-metil THF) servește ca donator al grupării metil (după care devine tetrahidrofolat - THF). Acesta, va accepta o grupare metilen și sub formă de N^{5,10}- metilen THF va participa la reacția de sinteză a deoxitimidin-monofosfatului (dTMP), precursorul timidinei din structura ADN (Fig. 1). THF va fi convertit la nivel tisular și în forma de depozit (poliglutamat).

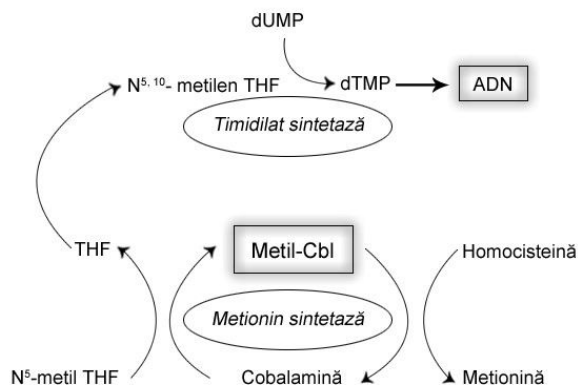


Figura 1. Rolul metabolic al metil-cobalaminei (metil-Cbl) și al tetrahidrofolatului (THF)
- explicații în text. (dUMP - deoxiuridin monofosfat, dTMP - deoxitimidin monofosfat)

- **Consecințele deficitului de metil-cobalamina:**
 - **alterarea sintezei de ADN** – prin reducerea disponibilității de THF
 - **reducerea depozitelor tisulare de folat** – prin imposibilitatea generării poliglutamatului
 - **hiperhomocisteinemie cronică** – factor de risc pentru ATS și tromboză (boală ocluzivă vasculară)
 - apariția **tulburărilor hematologice și digestive** din carența de B₁₂ – *reversibile* prin terapie

2. Adenozil-cobalamina

- **Caracteristici** – este coenzima *metil-malonil CoA mutazei* ce catalizează **reacția de izomerizare a metil-malonil coenzimei A la succinil coenzima A**.

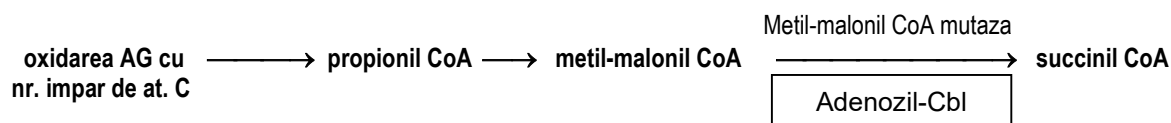


Figura 2. Rolul metabolic al adenozil-cobalaminei (adenozil-Cbl).

- **Consecințele deficitului de adenozil-cobalamina:**
 - **acumularea de metil-malonil CoA și acid metil-malonic** (metabolit cu rol diagnostic care crește în ser și se elimină urinar)
 - **acumularea de propionil-CoA ce va substitui acetil-CoA în membranele neuronale**, modificare considerată a sta la baza **alterării sintezei mielinei**, cu demielinizarea măduvei spinării (mielopatie) și a nervilor periferici (neuropatie)
 - **tulburări neurologice** – *greu reversibile/irreversibile* prin terapie
- Patogeneza demielinizării este incomplet elucidată, fiind incriminat și **rolul deficitului de metionină** (deoarece defectele genetice de sinteză a metioninei conduc și ele la neuropatie).

ETIOLOGIA deficitului de vitamină B₁₂:

1. Scăderea aportului

- alimentația vegană

2. Scăderea absorbției

- **anemia pernicioasă Addison-Biermer – prototip de boală** (lipsa factorului intrinsec)
- rezeccii gastrice
- afecțiuni intestinale:
 - ✓ localizate, ale ileonului terminal – boala Crohn (ileita regională)
 - ✓ difuze – limfoame, scleroză multiplă
- sindrom de malabsorbție – sprue non-tropical și tropical
- rezeccii intestinale
- pancreatita cronică – insuficiența pancreasului exocrin
- competiție pentru vitamina B₁₂ în:
 - ✓ proliferarea bacteriană – sindromul de stază în ansa oarbă (ansă aferentă)
 - ✓ infestarea teniazică
 - ✓ botriocefaloză
- tratamentul cronic cu metformin (medicația de primă linie în DZ tip II) - rar

Anemia pernicioasă Addison – Biermer

DEFINIȚIE – prototipul de anemie megaloblastică, macrocitară prin carență de vitamină B₁₂ întâlnită la **vârstnici**, vârsta medie de diagnostic fiind ≥ 60 ani

PATOGENEZĂ – scăderea absorbției vitaminei B₁₂ datorită lipsei FI secundară alterării mucoasei gastrice de către un proces de **gastrită cronică atrofică de tip autoimun (tip A)**, al cărui rol este sugerat de:

- prezența unui **infiltrat cu plasmocite secretante de autoanticorpi și limfocite T citotoxice** la nivelul celulelor mucoasei gastrice **fundice** – **reacții de hipersensibilitate de tip II și IV**
- prezența **autoanticorpilor**:
 - ✓ **anti-celule parietale gastrice** (antigenul principal fiind pompa de protoni) – prezenți la 90% din pacienți
 - ✓ **anti-factor intrinsec** – **specifici**, dar prezenți doar la cca 50% din pacienți
- **asocierea anemiei cu alte boli autoimune** – tiroidita Hashimoto, boala Addison

MANIFESTĂRILE – sunt consecința deficitului celor 2 forme active ale vitaminei B₁₂

- **deficitul de metil-cobalamină** – este responsabil de **tulburările HEMATOLOGICE și DIGESTIVE**
- **deficitul de adenzil-cobalamină** – este responsabil de **tulburările NEUROLOGICE**

1) Tulburările HEMATOLOGICE – constau în afectarea tuturor celor 3 serii:

a. Seria ERITROCITARĂ

- *la nivel medular*:
 - ✓ hiperplazia medulară a seriei roșii (care va reprezenta între 30-50% din celularitatea medulară)
 - ✓ eritropoieză megaloblastică
 - ✓ eritropoieză ineficientă dovedită de creșterea nivelului seric al bilirubinei indirecte (BI) și a lactat dehidrogenazei (LDH)
- *în sângele periferic*:
 - ✓ anemie macrocitară normocromă
 - ✓ anizo-poikilocitoză
 - ✓ eritrocite cu fragmente nucleare: corpi Jolly și inele Cabot
 - ✓ reticulocitopenie ce răspunde la terapia cu B₁₂ – „criza reticulocitară” post-terapeutică

b) Seria LEUCOCITARĂ

- *la nivel medular* – mitoze atipice și metamielocite gigante
- *în sângele periferic* – **leucopenie** și apariția de **granulocite hipersegmentate**

c) Seria TROMBOCITARĂ

- *la nivel medular* – megacariocite gigante care se divid patologic
- *în sângele periferic* – **trombocitopenie** și trombocite cu forme bizare

2) Tulburările DIGESTIVE – constau în:

- atrofia mucoasei linguale (glosita Hunter) și a celei gastrice
 - achilie gastrică (scăderea volumului secreției gastrice) cu aclorhidrie histamino-rezistentă
 - metaplazia mucoasei gastrice cu incidență crescută a **cancerului gastric**
- Deoarece modificările digestive sunt consecința procesului autoimun și nu a carenței de vitamină B₁₂, **administrarea parenterală a vitaminei va conduce la remisiunea**

modificărilor hematologice, dar NU va influența procesul de atrofie gastrică și aclorhidria.

3) Tulburările NEUROLOGICE – sunt reprezentate de:

- demielinizarea cordoanelor medulare dorsale și laterale
- leziuni ale nervilor periferici cu demielinizare și degenerescență axonală, responsabile de:
 - ✓ parestezii simetrice
 - ✓ pierderea sensibilității vibratorii
 - ✓ tulburări de mers – ataxie spastică

DIAGNOSTICUL POZITIV – presupune evidențierea **nivelului seric scăzut al vitaminei B₁₂, creșterea homocisteinei și a acidului metil-malonic** (proporțional cu severitatea deficitului).

b) Anemiile prin DEFICIT de ACID FOLIC

DEFINIȚIE – anemii **macrocitare**, megaloblastice, dar cu **ABSENȚA tulburărilor nervoase**.

Metabolismul ACIDULUI FOLIC (pteroil-glutamic) – Scurt rapel fiziologic și biochimic

- **Aport** – alimente de origine *vegetală*, sub formă de poliglutamat (poliglutamații sunt distruși în proporție de 60-90% în cursul pregătirii alimentelor)
- **Necesar** – minim 100 μg/zi
- **Absorbție** – în **jejunul proximal** sub formă de *monoglutamat*
- **Transport în plasmă** – sub formă de *N⁵-metil tetrahidrofolat (THF)*
- **Depozitele hepatice** – sub formă de *poliglutamat*, sunt suficiente câteva luni în cazul sistării aportului
- **Rol metabolic** – *transferul grupărilor cu 1 atom de carbon (metil, metilen, formil) pe compuși organici* intervenind în sinteza de:
 - **timidină** din structura ADN
 - **metionină**, în prezența vitaminei B₁₂

ETIOLOGIA deficitului de folat:

- **scăderea aportului** – **alcoolismul cronic** și malnutriția, mai ales la vârstnici și persoane cu condiții socio-economice precare
- **creșterea necesarului** – în sarcină (unde suplimentarea este absolut necesară pentru prevenirea defectelor de tub neural la făt)
- **alterarea utilizării** (interferare cu metabolismul folatului) – antagoniștii acidului folic, ex. metotrexat - citostatic care inhibă dihidrofolat-reductaza (enzimă necesară regenerării THF), anticonvulsivantele

DIAGNOSTICUL POZITIV – presupune evidențierea **nivelului seric scăzut al folatului, creșterea homocisteinei, dar NU și a acidului metil-malonic**.

3. Anemiile prin DEFICIT MEDULAR al ERITROPOEZEI

a) Anemia APLASTICĂ

DEFINIȚIE – hipoplazie medulară severă a tuturor celor trei serii (eritrocitară, leucocitară și trombocitară) cu **pancitopenie** – triada: anemie, leucopenie și trombocitopenie în sângele periferic

ETIOLOGIE:

1. **Anemii aplastice PRIMARE** (înnăscute) - **rare**, sunt întâlnite de ex. în *anemia Fanconi* (mutația unei enzime implicate în repararea ADN-ului ce conduce la aplazie medulară asociată cu anomalii congenitale multiple, cum sunt hipoplazia renală/splenică și defecte osoase)
2. **Anemii aplastice SECUNDARE** (dobândite) – sunt **majoritatea**, de 2 tipuri:
 - a. **Idiopatice** – în 2/3 cazuri nu se poate identifica un factor declanșator
 - b. **Secundare** – în 1/3 cazuri sunt determinate de:
 - medicamente:
 - ✓ citostatice (busulfan, doxorubicină, metotrexat)
 - ✓ antibiotice (cloramfenicol), penicilamină, carbamazepină, azatioprină, AINS
 - intoxicații cronice cu benzen, toluen, pesticide (compuși organo-clorurați)
 - expunerea la radiații ionizante (terapeutică sau accidente nucleare)
 - infecții virale – hepatite, v. citomegalic, v. Epstein-Barr, HIV, parvovirusul tulpina B19 (acesta determină crize de anemie aplastică la pacienții cu siclemie)
 - afecțiuni autoimune – LES, tiroidită Hashimoto

PATOGENEZĂ – 2 defecte la nivelul celulelor stem pluripotente contribuie la apariția bolii:

- **Un defect extrinsec**, prin care **celulele stem alterate** (prin expunerea la medicamente, toxice, virusuri) **vor deveni autoantigenice**, cu declanșarea unui **răspuns imun celular patologic** caracterizat prin proliferarea **limfocitelor T citotoxice autoreactive**. Acestea secretă **citokine** de tipul **factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α)** și **a interferonului gamma (IFN- γ)**, responsabile de **distrugerea precursorilor hematopoietici și suprimarea directă a hematopoiezei**. Deoarece leucocitele și trombocitele au o durată de viață redusă comparativ cu eritrocitele, deficitul acestora și simptomatologia aferentă (infecții bacteriene și respectiv, tendință la sângerare) apar, de regulă, înaintea instalării anemiei.
- **Un defect intrinsec al celulelor stem** care vor da naștere unor **clone cu capacitate redusă de proliferare și diferențiere**

Consecințe:

- **hipocelularitate medulară și substituirea progresivă a măduvei hematogene cu țesut adipos**
- **pancitopenie** în sângele periferic cu:
 - ✓ **leucopenie** (granulocitopenie și monocitopenie) \Rightarrow risc crescut de *infecții recurente*

- ✓ **trombocitopenie** ⇒ *sindrom hemoragipar* (purpură, peteșii, hemoragii gingivale, epistaxis, hemoragii gastro-intestinale)
- ✓ **anemie cu absența reticulocitelor (anemie aregenerativă)**

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL – se face cu alte cauze de pancitopenie periferică din leucemiile „aleucemice” și sindroamele mielodisplazice unde măduva este însă **hipercelulară** ca urmare a infiltrării cu precursori maligni (și nu hipocelulară).

b) Anemia din BOLILE CRONICE INFLAMATORII

DEFINIȚIE – anemie inițial **normocitară normocromă**, dar în evoluție devine **microcitară hipocromă**. Este **principala cauză de anemie la pacienții spitalizați**.

ETIOLOGIE:

- **insuficiența cardiacă cronică**, caz în care, se poate asocia deficitul absolut de fier determinat de anorexia din cașexia cardiacă și reducerea absorbției intestinale secundare edemului intestinal
- **bolile intestinale inflamatorii cronice** – boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică
- **bolile autoimune asociate cu inflamație cronică** – colagenozele (LES, artrita reumatoidă)
- **neoplasme** – cancere pulmonare, limfoame
- **obezitatea**
- **infecțiile microbiene severe**: osteomielite, endocardita bacteriană, abcesul pulmonar

PATOGENEZĂ – caracteristica comună a bolilor cronice este **inflamația sistemică cronică de grad redus** responsabilă de **activarea limfocitelor T și producția de citokine**, în principal **IL-6**, dar și **IL-1, IL-18, TNF- α** care determină:

- **creșterea sintezei hepatice de hepcidină**, cu distrucția secundară a feroportinei și instalarea unui **deficit funcțional** de fier prin:
 - ✓ **blocarea transportului fierului din enterocite în plasmă** ⇒ **scăderea sideremiei**
 - ✓ **sechestrarea fierului în macrofagele splenice/hepatocite**, cu **împiedicarea recirculării acestuia** ⇒ **creșterea depozitelor de fier și implicit a feritinei serice**
- **activarea macrofagelor sistemului reticulo-endotelial (SRE) splenic** ⇒ scăderea duratei de viață a eritrocitelor prin hemoliză precoce
- **scăderea producției renale de eritropoietină (EPO)** datorită excesului de hepcidină ± instalarea unei **stări de rezistență la acțiunea EPO**

c) Anemia din BOALA CRONICĂ DE RINICHI (BCR)

DEFINIȚIE – anemie **normocitară normocromă** întâlnită constant în BCR cu evoluție spre insuficiență renală cronică.

PATOGENEZĂ:

- **scăderea producției de EPO** prin **reducerea parenchimului renal**
- **acumularea în ser a toxinelor uremice** care determină:

- ✓ inhibiția directă a eritropoezei (efect toxic medular)
- ✓ hemoliză precoce (durata de viață a eritrocitelor scade la 60 - 90 zile)
- ✓ interferarea hemostazei ⇒ pierderi sanguine, ex. prin hemoragii gastrointestinale
- **scăderea clearance-ului renal al hepcidinei**
- **eliberarea citokinelor pro-inflamatorii (IL-6)** cu creșterea sintezei hepatice de hepcidină care determină:
 - ✓ scăderea sideremiei (și a disponibilității de fier pentru eritropoeză) și creșterea feritinei serice
 - ✓ scăderea secreției renale de EPO
- **deficit dublu, funcțional și absolut de fier** – acesta din urmă fiind determinat de pierderile de sânge datorită alterării hemostazei și asociate hemodializei

B. ANEMIILE HEMOLITICE

DEFINIȚIE – anemii caracterizate prin:

- **distrucția precoce a eritrocitelor** cu scurtarea duratei de viață sub 120 zile
- **stimularea compensatorie a eritropoiezei** cu hiperplazie medulară pe seria eritrocitară (eritroidă) – capacitatea măduvei hematogene de a crește producția de hematii este foarte mare (de 6-8 ori) și poate compensa pentru distrucția eritrocitară, situație în care **hemoliza este compensată**, fără anemie
- **reticulocitoză periferică** cu **policromazie** (policromatofilie) și posibil, macrocitoză – determinate de eliberarea prematură a reticulocitelor care sunt eritrocite imature, de dimensiuni mari și culoare albastră (datorită prezenței ARN-ului ribozomal) pe frotiu

PATOGENEZĂ – există 2 tipuri de hemoliză:

- ✓ **hemoliza EXTRAVASCULARĂ** – **frecventă**, are loc la nivelul **macrofagelor sistemului reticuloendotelial (SRE)**, mai ales **splenic** (dar și hepatice), similar celei fiziologice dar survenind prematur/accelerat și se caracterizează prin: **icter** prin hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată), **splenomegalie**, **hemosideroză și litiază biliară** (cu calculi de bilirubină) – în formele cronice
- ✓ **hemoliza INTRAVASCULARĂ** – rară, conduce la: **hemoglobinemie**, **methemalbuminemie**, **hemoglobinurie și hemosiderinurie**, în timp ce splenomegalia este absentă

CLASIFICAREA anemiilor hemolitice:

I. Prin defecte INTRACORPUSCULARE:

1. Anemii hemolitice prin DEFECTE ALE MEMBRANEI eritrocitare

- Sferocitoza ereditară

2. Anemii hemolitice prin DEFECTE ENZIMATICE

- În șuntul pentozo-fosfaților
- În calea glicolizei anaerobe

3. Anemii hemolitice prin DEFECTE ALE HB (hemoglobinopatii/hemoglobinoze)

- Calitative

- Cantitative

II. Prin defecte EXTRACORPUSCULARE:

4. Anemii hemolitice IMUNE (imunohemolitice)

- **Autoanticorpi** (anemii hemolitice autoimune)
- **Anticorpi induși de medicamente** (anemii hemolitice imune iatrogene)
- **Aloanticorpi** (anemia hemolitică aloimună)

5. Anemii hemolitice NON-IMUNE

- **Defecte membranare dobândite** (ex., hemoglobinuria paroxistică nocturnă)
- **Factori mecanici** (anemia hemolitică microangiopatică, proteze valvulare etc.)

1. Anemii HEMOLITICE prin DEFECTE ALE MEMBRANEI ERITROCITARE

SFEROCITOZA EREDITARĂ

- **Definiție:** afecțiune cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă (dar unele cazuri apar spontan – mutație *de novo*)
- **Patogeneza:**
 - **mutații ale genelor responsabile de sinteza proteinelor citoscheletului membranei eritrocitare**, în principal, **spectrina** și **ankirina** – acestea au rol de stabilizare a formei de disc biconcav a eritrocitului și de asigurare a elasticității și capacității de deformare a eritrocitelor la nivelul capilarelor sinusoidale splenice, cu **aparitia de sferocite** (în locul formei de disc biconcav)
 - **hemoliza extravasculară** (splenică) este favorizată de **rigiditatea sferocitelor** și respectiv, de **modificările metabolice** la nivel eritocitar (anomaliile membranare determină creșterea permeabilității pentru sodiu cu activarea secundară a ATP-azei în vederea expulzării acestuia, creșterea glicolizei anaerobe și scăderea pH-ului), toate conducând la **fagocitarea precoce de către macrofagele splenice** (eritrofagocitoză) – cu hemoliză precoce (durata de viață a eritrocitelor scade la 10-20 zile)
 - **rezistența osmotică a sferocitelor este redusă** (liza apare precoce în soluții hipotone)
 - **testul Coombs este negativ** – este necesar diagnosticului diferențial cu **anemiile hemolitice autoimune** unde sunt **prezente frecvent sferocitele**
- **Complicații:** **criza aplastică** declanșată de infecții virale (cu parvovirusuri) ce suprimă temporar hematopoieza
- **Tratament:** transfuzii ocazionale în cazul infecțiilor intercurente și la nevoie, splenectomie

2. Anemii HEMOLITICE prin DEFECTE ENZIMATICE

a) Defecte ale ȘUNTULUI PENTOZO-FOSFAȚILOR

- **Etiologie:** deficitul de **glucoză-6-fosfat-dehidrogenază (G-6P-D)**, cel mai frecvent defect enzimatic cu transmitere recesivă X-lincată, boala fiind mai frecventă la bărbați
- **Patogeneza:**

- **scăderea nivelului glutationului redus, cu rol de protecție antioxidantă**, prin metabolizarea speciilor reactive ale oxigenului (ex, peroxidul de hidrogen, H_2O_2) conduce la **hemoliză** care survine în **crize** declanșate de:
 - ✓ *infecții acute*: pneumonii, hepatite virale, asociate cu stres oxidativ
 - ✓ *medicamente pro-oxidante*: analgezice (aspirină), antimalarice (primaquină, cloroquină, chinină), antibiotice (sulfonamide, nitrofurantoin)
 - ✓ *alimente* ce declanșează stres oxidativ prin metabolizare – fasolea „fava” determină *favismul* (care este endemic în bazinul Mării Mediterane și în unele zone din Africa)
- formarea de legături între grupările SH (sulfhidril) ale lanțurilor adiacente de globină conduce la precipitarea hemoglobinei sub forma **incluziilor intraeritrocitare** numite **corpui Heinz** care pot leza membrana eritocitară cu declanșarea unui episod de hemoliză acută
- **hemoliza** este rapidă, preponderent **intravasculară** (în episoadele acute)
- **Tratament**: transfuzii, tratarea infecțiilor, oprirea medicației declanșante (splenectomia nu este indicată)

b) Defecte ale GLICOLIZEI ANAEROBE

- **Etiologie**: deficit de piruvatkinază
- **Patogeneză**: scăderea sintezei de ATP determină deficitul funcțional al pompei ionice Na^+/K^+ dependente, cu eflux de K^+ și apă, responsabile de deshidratarea hematiilor cu apariția **echinocitelor** (eritrocite cu 10-15 spiculi) **rigide** \Rightarrow **hemoliză extravasculară** (splenică) și splenomegalie
- **Tratament**: transfuzii, tratarea infecțiilor, splenectomie (în cazul pacienților dependenți de transfuzii repetate)

3. Anemii HEMOLITICE prin DEFECTE DE SINTEZĂ a Hb (HEMOGLOBINOPATII)

a) Hemoglobinopatii CALITATIVE

- **Definiție**: anemii hemolitice caracterizate prin alterarea **secvenței de aminoacizi** la nivelul lanțurilor globinice.

HEMOGLOBINOZA S (siclemia, anemia falciformă, anemia drepanocitară)

- **Etiologie**: substituirea *acidului glutamic* (hidrofil) cu *valina* (hidrofobă), în poziția 6 a lanțului β ($\alpha 2\beta 2^{6\text{glu-val}}$), conduce la apariția **hemoglobinei S**:
 - **HbSS** în forma *homozigotă* de boală
 - **HbAS** în forma *heterozigotă* de boală (numită și tara siclemică)

Observație!

Este o hemoglobinopatie ereditară frecventă ce afectează, în principal, populația de culoare de origine africană (fiind prezentă în regiunile unde malaria este endemică). Forma *heterozigotă* de boală, HbAS, este asimptomatică și oferă protecție față de malarie.

- **Patogeneză**:
 - apariția unor **situsuri patologice de interacțiune între moleculele adiacente de Hb deoxigenată** (la nivelul β 6 valinei) în circulația periferică

- **polimerizarea progresivă a deoxiHb** sub forma unor agregate dispuse liniar (sub formă de bastonașe), proces numit **siclizare** și care este responsabil de apariția formei rigide, de „seceră” a eritrocitelor
- procesul de ciclizare este considerat a fi consecința **deshidratării eritrocitelor** care este cauzată de ieșirea ionilor de K^+ (urmată de ieșirea apei) mediată de: i) un canal de potasiu, activat de calciu (canalul Gardos) și ii) un co-transportor potasiu-clor, dependent de nivelul de magneziu intracelular
- procesul de ciclizare este:
 - ✓ inițial, **reversibil prin creșterea PaO_2** , apoi devine ireversibil iar forma de seceră a eritrocitelor devine definitivă
 - ✓ **agravat de condițiile asociate cu: i) hipoxie** – altitudinea crescută, efortul fizic, expunerea la frig, **ii) deshidratare** – favorizează creșterea concentrației de HbS și polimerizarea ei, **iii) acidoză** – scade afinitatea Hb pentru O_2), **iv) inflamația microcirculației** – încetinirea circulației sanguine cu favorizarea hipoxemiei
 - ✓ **ameliorat de prezența Hb fetale** (HbF) la nivel eritocitar (Hb F inhibă polimerizarea HbS), de aceea copiii devin simptomatici doar după 6 luni de viață, când nivelul seric al HbF scade
- ciclizarea are **3 consecințe** majore:
 - i) anemie hemolitică cronică** cu **hemoliză extravasculară**, responsabilă de: *hiperbilirubinemie și icter, splenomegalie acută dureroasă* (pe fondul obstrucției microcirculației) cu debut din copilărie și care ulterior este înlocuită, la adult, cu *fibroză retractilă progresivă* (proces numit *auto-splenectomie*), litiază biliară, hepatomegalie
 - ii) obstrucția microcirculației**, mai ales la nivelul unui **pat vascular inflamator**, responsabilă de **crize vaso-ocluzive dureroase** pe fond de hipoxie tisulară la nivel:
 - ✓ **osos** – frecvent (femur, humerus, vertebre, coaste pelvis)
 - ✓ **al extremităților – durere acută (dactilită)** la nivelul degetelor mâinilor și/sau picioarelor
 - ✓ **pulmonar – sindromul toracic acut** (cu risc vital)
 - ✓ al viscerelor (splină, ficat, rinichi)
 Crizele sunt responsabile de **durerea intensă** la nivelul membrelor, toracelui, abdomenului, a regiunilor lombare și reprezintă **principalul simptom** al bolii.
 - iii) microinfarcte tisulare periferice**, frecvent pulmonare și splenice
- **Complicații:**
 - **hipertensiunea pulmonară** – diagnosticată invaziv prin creșterea presiunii medii în artera pulmonară > 25 mmHg, care agravează hipoxemia și riscul crizelor siclemice, fiind factor de risc independent al mortalității pacienților cu siclemie
 - **aplazia medulară** care survine în cazul infecției cu **parvovirusul B19** – diagnosticată prin scăderea bruscă a Hb și absența reticulocitozei periferice
 - **neurologice** – reprezentate de atacuri ischemice tranzitorii, infarct cerebral, hemoragie cerebrală, comă
- **Tratament:** managementul durerii/crizelor vaso-ocluzive, hidroxiuree (singurul tratament farmacologic acceptat cu efecte benefice pe termen lung, mediate cel puțin în parte prin creșterea concentrației de HbF – cu monitorizarea hemoleucogramei deoarece determină neutropenie)

b) Hemoglobinopatii CANTITATIVE – TALASEMIILE

- **Definiție:** anemii hemolitice caracterizate prin deficitul parțial sau total de sinteză a lanțurilor α sau β globinice
- **Patogeneză generală:**
 - **scăderea sintezei lanțului afectat** \Rightarrow determină scăderea **producției de Hb și anemie microcitară hipocromă**
 - **sinteza normală și acumularea lanțului neafectat** \Rightarrow determină apariția de **precipitate ale Hb - corpii Heinz** cu:
 - ✓ afectarea maturării precursorilor eritrocitari și **eritropoieză ineficientă** (distrucția hematiilor la nivel medular)
 - ✓ alterarea membranei eritrocitare și **hemoliza extravasculară** (splenică)

ALFA – TALASEMIA

- **Definiție:** mutații/deleții genelor care codifică sinteza **lanțurilor α** de la nivelul cromozomului 16 (normal există câte două gene ce codifică sinteza lanțurilor α , pe fiecare cromozom 16, notate $\alpha\alpha / \alpha\alpha$)
- **Patogeneză:**
 - a) prin deleția unei singure gene ($-\alpha / \alpha\alpha$) rezultă *α -talasemia silențioasă* caracterizată prin:
 - ✓ starea de **purtător asimptomatic** (“carrier”, tara talasemică)
 - ✓ posibil, doar microcitoză (dar pacienții pot prezenta un VEM normal)
 - b) prin deleția a două gene ($-\alpha / -\alpha$) sau ($- - / \alpha\alpha$) rezultă *α -talasemia specifică* (“trait”) caracterizată prin:
 - ✓ **anemie microcitară ușoară**
 - c) prin deleția a trei gene ($- - / -\alpha$) rezultă *hemoglobina H (β_4)* cu afinitate crescută pentru oxigen, responsabilă de **hipoxie tisulară**, care se oxidează ușor și precipită cu formarea de agregate insolubile (corpui Heinz) ce lezează membrana eritrocitară și determină **hemoliză extravasculară** și splenomegalie
 - ✓ **anemia microcitară hipocromă este severă**
 - d) prin deleția a patru gene ($- - / - -$) rezultă *hemoglobina Barts (γ_4)* cu afinitate foarte crescută pentru O_2 și imposibilitatea cedării acestuia la nivel tisular:
 - ✓ **anoxia tisulară severă** determină oprirea sarcinilor în evoluție (**deces *in utero***) sau deces imediat după naștere (feții se nasc cu **hidrops fetalis** - acumularea de lichid la nivelul a minimum 2 organe/compartimente fetale: ficat, splină, cavitatea peritoneală, pleurală, pericardică)
 - ✓ dacă diagnosticul se face *in utero*, supraviețuirea fătului este posibilă, dar acesta este **dependent de transfuzii**

BETA – TALASEMIA

- **Definiție:** mutații ale genelor ce codifică sinteza **lanțurilor β** de la nivelul cromozomului 11 (normal există câte o genă ce codifică sinteza lanțurilor β , pe fiecare cromozom 11, notate β / β)

▪ Patogeneză:

- a) **Beta – talasemia minor** (defectul *heterozigot* sau tara talasemică, "trait", En) – actual denumită **forma non-dependentă de transfuzii**, caracterizată prin:
- **anemie microcitară hipocromă ușoară**, asimptomatică (cu feritină serică și rezerve de fier normale, spre deosebire de anemia feriprivă)
 - creșterea ușoară a cantității de **HbA₂** (maxim 5%, normal cca. 2%) cu HbA normală (90-95%)
- b) **Beta – talasemia major sau anemia Cooley** (defectul *homozigot*) – actual denumită **forma dependentă de transfuzii**, caracterizată prin:
- **anemie microcitară hipocromă severă** determinată de precipitarea excesului de lanțuri α la nivelul precursorilor eritrocitari și a eritrocitelor (corpui Heinz) cu lezarea acestora \Rightarrow **hemoliză extravasculară** și splenomegalie
 - creșterea marcată a cantității de **Hb fetală** (HbF, 70 - 90%) și a **HbA₂** (10%) cu HbA scăzută (10-30%)
 - **eritropoieză inefficientă** și hiperplazia medulară pe seria eritrocitară responsabilă de **expansiunea măduvei cu invadarea corticalei osoase** și modificări faciale tipice și ale calotei craniene (aspectul de „fire de păr fine” la examenul radiologic), tulburări de creștere și osteoporoză cu risc de fracturi pe os patologic
 - inhibiția sintezei hepatice de hepcidină, cu **creșterea excesivă a absorbției fierului**, complicația majoră fiind **supraîncărcarea cu fier** a organismului, agravată de transfuziile repetate, cu **hemosideroză** și **hemocromatoză secundară** (la nivelul ficatului, cordului, pancreasului și disfuncția organelor afectate)
 - **hematopoieză extramedulară** cu **hepto-splenomegalie**

4. Anemiile HEMOLITICE IMUNE (IMUNOHEMOLITICE)

- **Definiție:** anemii determinate de **prezența anticorpilor (Ac) antieritrocitari** responsabili de distrugerea precoce a eritrocitelor
- **Clasificare** – în funcție de tipul Ac antieritrocitari:
 - A. **Autoanticorpi – anemii hemolitice AUTOIMUNE**
 - B. **Anticorpi induși de medicamente – anemii hemolitice imune IATROGENE**
 - C. **Aloanticorpi – anemia hemolitică ALOIMUNĂ**

A. Anemiile hemolitice AUTOIMUNE (AHAI)

- **Definiție:** anemii hemolitice dobândite determinate de prezența **autoanticorpilor eritrocitari (autoAc)** și caracterizate prin **pozitivarea testului antiglobulinic Coombs direct** care evidențiază autoAc fixați pe suprafața eritrocitelor
- **Clasificare:**
 - a) **AHAI cu anticorpi la CALD**
 - b) **AHAI cu anticorpi la RECE**

a) **AHAI cu autoAc la CALD** – cea mai frecventă formă (65% din cazuri)

- **Etiologie:**

- ① **Primare (idiopatice)** – în 50% din cazuri

- ② **Secundare** – în 50% din cazuri:

- boli autoimune – LES
 - neoplaziilor – leucemii limfatice cronice, limfoame, carcinoame
 - unor medicamente (prezentate în continuare)

- **Patogeneza:**

- Ac se fixează pe suprafața eritrocitelor la **temperatura corpului (37°C)** și sunt din **clasa IgG**
 - testul Coombs **direct** este **pozitiv** pentru IgG fixate
 - unii autoAc din clasa **IgG activează complementul**, cu depunerea fracțiunii C3b pe suprafața eritrocitelor
 - eritrocitele acoperite cu IgG se vor fixa pe receptorii pentru fragmentul Fc al IgG de pe suprafața macrofagelor determinând:
 - ✓ **fagocitoză completă** pentru eritrocitele care au fixat și C3b cu rol de opsonină (macrofagele au și receptori pentru C3b) – cu **hemoliza extravasculară (splenică)**
 - ✓ **fagocitoză parțială** pentru eritrocitele care nu au fixat C3b – cu fragmentare celulară și apariția **sferocitelor rigide** (diagnostic diferențial cu sferocitoza) care vor fi și ele hemolizate **extravascular (splenic)**
 - se poate asocia **trombocitopenie autoimună și neutropenie - sindromul Evans**

b) AHAI cu autoAc la RECE

- **Etiologie:**

- idiopatice
 - infecții – cu v. Epstein-Barr, v. citomegalic, Mycoplasma pneumoniae
 - neoplazii – limfoame, leucemii limfatice cronice

- **Patogeneza:**

- Ac reacționează cu eritrocitele *in vitro* la rece (4°C) și *in vivo* la temperaturi **sub 37°C**
 - sunt Ac din **clasa IgM** care determină:
 - ✓ aglutinarea eritrocitelor (Ig M sunt aglutinine) ⇒ testul Coombs **direct** este **pozitiv** pentru **IgM**
 - ✓ activarea complementului, fixarea C3b pe suprafața eritrocitelor, formarea complexului de atac membranar ⇒ **hemoliza intravasculară**
 - hemoliza este: i) tranzitorie, determinată de IgM policlonale în infecții și ii) cronică, determinată de IgM monoclonale în limfoproliferări
 - hemoliza de asociază frecvent cu **acrocianoză** similară celei din **fenomenul Raynaud** în condițiile expunerii la frig

B. Anemii hemolitice imune IATROGENE

- **Definiție:** anemii hemolitice determinate de Ac antierytrocitari induși de medicamente (există peste 100 de medicamente incriminate) al căror diagnostic se bazează pe:

- asocierea temporală a anemiei cu administrarea medicamentului și dispariția acesteia la întreruperea terapiei
- pozitivarea testului Coombs direct
- **Patogeneză:** anemiile se produc prin 3 mecanisme:
 - a) **Prin formare de anticorpi la CALD:**
 - **Medicament: alfa-metildopa** (medicament hipotensor)
 - **Caracteristici:**
 - medicamentul induce formarea de Ac din clasa **IgG** împotriva Ag Rh din membrana eritrocitelor
 - testul Coombs **direct** este **pozitiv** pentru **IgG**
 - b) **Prin mecanism de tip HAPTENĂ:**
 - **Medicamente: cefalosporinele, penicilina** (în doze mari), **tetraciclinele**
 - **Caracteristici:**
 - medicamentul acționează ca Ag incomplet (haptенă) ce devine Ag complet prin legarea covalentă de proteine din membrana eritrocitelor
 - are loc sinteza de Ac din clasa **IgG** împotriva complexului medicament-eritrocit
 - la a doua administrare a medicamentului, acesta „acoperă” eritrocitele
 - **reacția Ag fixat – Ac liber (reacție de HS de tip II)** determină **hemoliză extravasculară**
 - testul Coombs **direct** este **pozitiv** pentru **IgG**
 - c) **Prin formare de COMPLEXE IMUNE CIRCULANTE:**
 - **Medicamente: chinidina, chinina, sulfonamidele, hidroclorotiazida, izoniazida**
 - **Caracteristici:**
 - medicamentele se fixează pe proteinele plasmaticе și induc sinteza de Ac din clasa IgM cu formarea de **complexe imune circulante (reacție de HS de tip III)**
 - complexe imune se depun pe membrana eritrocitelor și determină activarea complementului cu **hemoliză intravasculară**
 - depunerea complexelor imune pe suprafața leucocitelor și trombocitelor poate determina *leucopenie și trombocitopenie* concomitentă
 - testul Coombs **direct** este pozitiv pentru **IgM**

C. Anemia hemolitică ALOIMUNĂ

- **Definiție:** anemie hemolitică în care Ac antieritrocitari ai unui individ reacționează cu eritrocitele altui individ
- **Etiologie:**
 - **anemia/boala hemolitică a nou-născutului** (ex, eritroblastoză fetală din incompatibilitatea Rh mamă-făt – vezi HS tip II)
 - **hemoliza din cadrul transfuziilor sanguine**
 - **după transplantul alogen** de măduvă osoasă, rinichi, ficat, cord, intestin când limfocitele donatorului transferate prin alogrefă („limfocitele pasagere”) pot conduce la apariția de Ac antieritrocitari împotriva eritrocitelor primitorului)

5. Anemii hemolitice NON-IMUNE

A. Anemii hemolitice prin DEFECTE MEMBRANARE DOBÂNDITE

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ

- **Definiție:** afecțiune rară determinată de mutația genei PIG-A responsabilă de sinteza de glicozil fosfatidilinositol, receptorul membranelor cu rol de ancorare a 2 proteine, CD55 și CD59, implicate în reducerea activării complementului
- **Patogeneza:**
 - CD55 modulează activarea complementului inhibând C3 convertaza și C5 convertaza, iar CD59 împiedică incorporarea factorului C₉ în complexul C_{5b}-C₉, blocând în acest fel formarea complexului de atac membranar
 - absența activității acestor proteine determină **activarea necontrolată a complementului**, cu **hemoliză intravasculară și hemoglobinurie**
 - pacienții prezintă risc crescut pentru **tromboze venoase** – ex, hepatice (sdr. Budd-Chiari), mezenterice, cerebrale, prin mecanisme parțial elucidate, fiind incriminate: i) *activarea trombocitelor* mediată de către complement și ii) *reducerea oxidului nitric* prin inactivarea acestuia de către hemoglobina eliberată în plasma în cadrul hemolizei intravasculare
- **Tratament:** *eculizumab*, anticorp monoclonal uman recombinant care nu permite clivarea C5, prevenind astfel formarea complexului de atac membranar

B. Anemia hemolitică MECANICĂ

- **Definiție:** liza eritrocitelor de **cauză traumatică** cu: i) *hemoliză intravasculară* în cazul lizei celulare imediate la nivelul circulației și/sau ii) *hemoliză extravasculară* în condițiile distorsionării sau fragmentării eritrocitelor care pot circula astfel o perioadă de timp anterior distrucției premature în SRE splenic
- **Etiologie:**
 - **valve cardiace artificiale disfuncționale**
 - **hemoglobinuria de maraton/marș** – fragmentarea eritrocitelor apare la nivel plantar, în asocieră cu alergarea/mersul extenuant
 - **anemia hemolitică microangiopatică** – fragmentarea eritrocitelor apare la nivelul unei microcirculații anormale în asocieră cu multiple patologii: HTA malignă, eclampsia, purpura trombocitopenică trombotică, sindromul hemolitic uremic, CID

POLICITEMIILE (ERITROCITOZELE)

DEFINIȚIE: stări patologice caracterizate prin:

- creșterea **numărului de eritrocite circulante**
- creșterea **hematocritului** (peste 47% la femei și respectiv, peste 50% la bărbați)
- **Consecințele fiziopatologice ale creșterii hematocritului:**
 - creșterea vâscozității sanguine \Rightarrow risc de **accidente tromboembolice**
 - scăderea perfuziei tisulare și a ofertei tisulare de $O_2 \Rightarrow$ **hipoxie tisulară**
 - distrucția celulară masivă asociată \Rightarrow **hiperuricemie cu risc de gută**

CLASIFICARE:

- I. Policitemii (eritrocitoze) **RELATIVE**
- II. Policitemii (eritrocitoze) **ABSOLUTE**

I. Policitemiile RELATIVE

- **Definiție** – creșterea hematocritului pe fondul reducerii volemiei cu **număr NORMAL al eritrocitelor**
- **Etiologie** – **stările asociate cu depleție de volum** prin diureză excesivă, arsuri severe, diarei profuze

O formă particulară de policitemie relativă care apare la bărbați de vârstă mijlocie, mai ales în asociere cu fumatul, consumul excesiv de alcool, obezitate și hipertensiune se numește **sindrom Gaisböck**.

II. Policitemiile ABSOLUTE

- **Definiție** – creșterea hematocritului determinată de **creșterea ABSOLUTĂ a NUMĂRULUI de eritrocite**
- **Etiologie** – există 2 forme majore:
 1. Policitemia primară, *policitemia vera* sau *boala Vaquez*
 2. Policitemiile secundare

1. Policitemia PRIMARĂ (POLICITEMIA VERA)

- **Definiție:**
 - proliferare **malignă** a seriei eritrocitare la nivel medular
 - **nivelul seric redus al eritropoetinei (EPO)**
- **Etiologie** – la majoritatea pacienților (97%) este prezentă **mutația unei tirozin-kinaze, numită JAK2 (Janus Kinase 2)**, responsabilă de creșterea sensibilității față de eritropoietină a precursorilor medulari
- **Patogeneză:**
 - afecțiune **monoclonală a celulei stem pluripotente** ce determină proliferare medulară excesivă a precursorilor eritrocitari cu **policitemie (eritrocitoză)** și proliferarea, în diferite grade, a celor
 - ✓ granulocitari cu **leucocitoză**
 - ✓ megacariocitari cu **trombocitoză**

- este încadrată în **sindroamele (neoplasmale) mieloproliferative cronice** ce cuprind:
 - ✓ policitemia vera
 - ✓ leucemia mieloidă cronică
 - ✓ trombocitemia esențială
 - ✓ mielofibroza
- **Manifestări** – creșterea **numărului** de eritrocite și a **hematocritului** determină creșterea volumului și a vâscozității sângelui responsabile de:
 - creșterea riscului de accidente trombo-embolice (tromboze venoase, embolie pulmonară) și infarcte tisulare prin blocarea vaselor mici
 - hipertensiune arterială
- **Clinic:**
 - hepato-splenomegalie
 - pleoră, cefalee, vertij, tulburări de vedere
- **Paraclinic:**
 - scăderea nivelului seric al eritropoetinei și a excreției sale urinare
 - creșterea fosfatazei alcaline leucocitare
 - creșterea concentrației serice a vitaminei B₁₂ și a transcobalaminei II

2. Policitemiile SECUNDARE

- **Definiție:**
 - proliferarea reactivă a seriei eritrocitare la nivel medular
 - **nivelul seric al eritropoetinei este ÎNTOTDEAUNA crescut**
- **Etiologie:**
 - a. **Creșterea „fiziologică” a eritropoetinei, compensatorie, ca răspuns la hipoxie în:**
 - viața la altitudine (scăderea presiunii parțiale a O₂)
 - fumatul cronic
 - afecțiunile cardiopulmonare însoțite de hipoxie cronică, cum ar fi:
 - ✓ BPOC complicat cu cord pulmonar cronic
 - ✓ insuficiența cardiacă congestivă
 - ✓ cardiopatiile congenitale cu șunt dreapta-stânga (cianogene) – tetralogia Fallot
 - prezența hemoglobinelor patologice (methemoglobina, carboxihemoglobina)
 - b. **Creșterea „ne-fiziologică” a eritropoietinei, de origine tumorală – ca sindrom paraneoplazic în tumorile:**
 - renale (90% din cazuri)
 - hepatice – hepatocarcinom
 - din sfera genitală – carcinom ovarian, leiomiom uterin

2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SERIEI LEUCOCITARE

DEFINIȚIE

Hemopatiile maligne reprezintă un grup heterogen de afecțiuni definite prin proliferări neoplazice ale seriei leucocitare.

CLASIFICARE

I. Clasificarea veche – după **sediul proliferării și prezența celulelor neoplazice în sângele periferic** se descriu:

A. LEUCEMIILE

- proliferări neoplazice ale seriei leucocitare **la nivelul măduvei osoase hematogene, CU descărcarea masivă a celulelor maligne în sângele periferic** (de unde și denumirea dată bolii în 1874 de către Virchow, "leuk-ema"= "sânge alb", Gr)
- subclassificate în funcție de linia celulară care proliferază în:
 - ✓ leucemii *mieloide (granulocitare) acute (LMA, LGA) și cronice (LMC, LGC)*
 - ✓ leucemii *limfoide acute (LLA) și cronice (LLC)*

Observație! Clasificarea inițială **French-American-British (FAB)**, bazată pe **caracteristicile morfologice** ale celulelor leucemice, prezenta distinct subtipurile LMA și respectiv LLA.

B. LIMFOAMELE

- **tumori solide ale țesutului limfo-reticular, FĂRĂ descărcarea în sângele periferic a celulelor maligne** la debutul bolii, dar care pot conduce în evoluție la prezența acestora în periferie
- subclassificate în *limfoame Hodgkin (LH) și non-Hodgkin (LNH)*

II. Clasificarea actuală (OMS, 2017) – cuprinde peste 150 de entități hematologice **acute și cronice** distincte care pot fi grupate, după **tipul celular**, în:

A. Neoplaziile liniei LIMFOIDE – cuprind:

1. Limfoamele cu celule B mature
2. Limfoamele cu celule T și NK mature
3. Limfoamele Hodgkin (LH): *i)* clasic – 95% din cazuri, cu celule Sternberg-Reed ca element morfologic definitoriu (4 subtipuri anatomo-patologice) și *ii)* subtipul nodular cu predominanță limfocitară și cu celule „popcorn” – 5% din cazuri.

Observație!

Limfoamele de la punctele 1 și 2 au fost clasificate anterior drept limfoame non-Hodgkin. Cca. 80% din LNH au la origine limfocitele B și doar 20%, limfocitele T.

B. Neoplaziile liniei MIELOIDE – cuprind:

1. Sindroamele mielodisplazice – afecțiuni caracterizate prin defect de maturare a precursorilor cu hematopoieză inefficientă, hipercelularitate medulară și citopenie periferică pe una sau mai multe linii celulare și care pot evolua spre leucemie mieloidă acută (în 30% din cazuri)
2. Leucemiile mieloide acute – cu subtipurile aferente
3. Neoplasmele mieloproliferative cronice – cu subtipurile aferente

III. Etiopatogeneză

Factorii considerați, actual, responsabili de apariția hemopatiilor maligne cuprind:

- a) Modificările GENETICE** – sunt reprezentate de **anomalii cromozomiale** (deleții, translocații, inserții, inversiuni) sau **mutații genice punctiforme** și pot fi:
- **Dobândite – frecvente**, a căror incidență crește cu vârsta. Mutațiile afectează genele ce codifică sinteza tirozin-kinazelor (ex, receptorii FLT3 în LMA - țintă a terapiei cu midostaurin) sau a factorilor de transcripție cu următoarele consecințe:
 - blocarea maturării/diferențierii celulare (de către proteine anormale numite *oncoproteine*)
 - creșterea proliferației și a duratei de viață a celulelor maligne
 - creșterea capacității de reînnoire a celulelor maligne
 - **Congenitale** – rare, caracterizate prin concordanță la gemenii monoziгоți și debut în copilărie:
 - anomaliile cromozomiale – ex., sindromul Down (trisomia 21) cu un risc de 30 ori mai mare
 - deficitul medular primar – ex., anemia aplastică Fanconi

Observație!

Identificarea anomaliilor genetice este obligatorie actual, având triplă valoare: *diagnostică, prognostică și predictivă pentru răspunsul la tratament*. Pe lângă testele de citogenetică și genetică moleculară (alături de examenul morfologic pe frotiul periferic și medular), *imunofenotiparea* (prin tehnici de imunohistochimie a eșantioanelor solide și respectiv, de citometrie în flux a celor lichide - aspirat medular, probă de sânge periferic) este obligatorie în vederea încadrării diagnostice și a stabilirii terapiei.

b) Factori de MEDIU

- **expunerea la radiații** – incidență crescută a *leucemiilor mieloide acută și cronică* la supraviețuitorii de la Hiroshima, Nagasaki, Cernobil
- **expunerea cronică la solvenți organici** (*benzen, toluen*), *ierbicide, pesticide, coloranți, vopsele* în industria chimică – risc de *leucemie mieloidă acută*
- **fumatul** – risc de *leucemie mieloidă acută* (de 2 ori mai frecventă la fumători)

c) Factori VIRALI – există virusuri cu limfotropism care conduc la **neoplazii limfoide**:

- virusul leucemiei limfocitelor T umane (*Human T Cell Leukemia Virus type 1, HTLV-1*)
- virusul Epstein-Barr (E-B) - risc de limfom Hodgkin (40% din pacienți prezintă Ac anti-virus E-B)
- virusul imunodeficienței umane (HIV) în asociere cu herpes-virusul uman 8 (HHV8)

d) Factori IATROGENI

- **radioterapia și chimioterapia** (ex., agenți alchilanți) indicate pentru terapia unor tumori solide (cancer de sân, plămân) pot crește riscul *neoplaziilor limfoide sau mieloide ulterioare*
- **terapia imunosupresoare** la pacienții cu transplant renal (sau alte tipuri) care - în condițiile asocierii infecției cu virusului E-B - prezintă riscul de neoplasme post-transplant

e) Răspuns IMUN PATOLOGIC

- **stimularea cronică** a răspunsului imun în:
 - ✓ *infecții cronice* – ex. cu *Helicobacter pylori* se asociază cu *limfomul gastric cu celule B*
 - ✓ *boli autoimune* – ex. enteropatia glutenică se asociază cu *limfoamele intestinale cu celule T*
- **deficiența cronică** a răspunsului imun în:
 - ✓ SIDA – asociată cu riscul *limfoamelor cu celule B* (disfuncția limfocitelor T poate conduce la hiperplazia limfocitelor B la nivelul centrilor germinativi)

LEUCEMIILE

DEFINIȚIE: proliferări maligne ale seriei leucocitare *la nivelul măduvei hematogene* asociate cu descărcarea celulelor maligne în sângele periferic.

CLASIFICARE:**I. După EVOLUȚIE** – în:**A. Leucemii ACUTE** – caracterizate prin:

- ✓ blocarea diferențierii și proliferarea formelor celulare **imature (blastice)**
- ✓ evoluție *rapidă*, prognostic în general, *infaust*

B. Leucemii CRONICE – caracterizate prin:

- ✓ proliferarea elementelor celulare **mature**
- ✓ evoluție mai *lentă*, prognostic mai bun

II. După ELEMENTELE CELULARE care proliferază – în:**A. Leucemii LIMFOIDE (limfocitare)** – acute și cronice**B. Leucemii MIELOIDE (granulocitare)** – acute și cronice**LEUCEMIILE ACUTE**

DEFINIȚIE: proliferarea necontrolată a **formelor celulare imature, blastice** cu blocarea diferențierii celulare.

MANIFESTĂRI CLINICE – constau în:**a) Triada ANEMIE + HEMORAGII + INFECȚII** – are la baza producerii cărora stau **mecanisme generale** ale deficitului medular prin:

- „sufocarea” precursorilor seriilor eritrocitare și trombocitare prin infiltrarea țesutului medular
- competiție pentru substratul metabolic
- efectul toxic al celulelor blastice leucemice asupra celulelor normale

① Anemia – este determinată de:

- ✓ scăderea producției de eritrocite
- ✓ eritropoeză ineficientă
- ✓ distrugerea eritrocitelor pe fond de splenomegalie cu hipersplenism

② **Hemoragiile** – sunt determinate de:

- ✓ trombocitopenie prin scăderea producției de megakariocite și sechestrarea trombocitelor în splină pe fond de splenomegalie cu hipersplenism
- ✓ coagularea intravasculară diseminată (CID) în *leucemia acută promielocitară*

③ **Infecțiile recurente și febra** apar datorită:

- ✓ scăderii capacității de apărare antimicrobiană
- ✓ eliberării de pirogeni endogen

b) Alte MANIFESTĂRI:

- **Scădere ponderală, astenie, fatigabilitate** – creșterea metabolismului bazal și anemie
- **Tulburări neurologice** – paralizii de nervi cranieni
- **Manifestările infiltrării tisulare** – dureri osoase, hepato-splenomegalie, adenopatii, leziuni cutanate, gută sau litiază renală (pe fond de hiperuricemie), mase mediastinale (compresiunea venei cave superioare)
- **Leucostază** – creșterea excesivă a blastilor leucemici în sângele periferic (până la 100.000/mm³) conduce la apariția *embolilor blastici* cu *ocluzia vaselor mici de la nivelul circulației retiniene, pulmonare și cerebrale* și hemoragii retiniene, dispnee progresivă, cefalee, confuzie și în final comă (complicație cu risc vital și cu indicație de plasmafereză)
- **Sindromul de liză tumorală** – poate surveni în toate tumorile cu *creștere rapidă* (care sunt foarte sensibile la chimioterapie) prin eliberarea conținutului intracelular ca urmare a citolizei
 - ✓ se manifestă prin **tulburări metabolice** – *hiperuricemie, hiperpotasemie, hiperfosfatemie și hipocalcemie*
 - ✓ poate conduce la **complicații acute severe** – *leziune/insuficiență renală acută* și risc de *tahiaritmii maligne*

CLASIFICARE:

1. Leucemia LIMFOIDĂ (limfoblastică) ACUTĂ
2. Leucemie MIELOIDĂ (mieloblastică, granulocitară) ACUTĂ

1. Leucemia LIMFOIDĂ ACUTĂ (LLA)

▪ **Caracteristici:**

- predomină la **copii** și la adulții **tineri**
- în peste **80%** din cazuri proliferază precursorii **limfocitelor B**
- răspuns **favorabil** la chimioterapie (remisiunea completă și lipsa recurenței la 5 ani) se obține la **80% din copii**, însă doar la cca. **40% din adulții tineri**
- la 5-15% din cazurile de la adulții tineri, **este prezent cromozomul Philadelphia (translocția t 9;22) caracteristic leucemiei mieloide cronice (LMC)**, asociată cu un **prognostic rezervat**
- **afectarea SNC este frecventă în LLA, examenul LCR fiind obligatoriu** (spre deosebire de LMA)

2. Leucemia MIELOIDĂ ACUTĂ (LMA)

▪ Caracteristici:

- incidență crescută la **adulți și vârstnici**
- în patogeneză intervin **anomalii cromozomiale** (deleții) și **activarea aberantă a tirozin-kinazei** determinată de mutații ale receptorului FLT3 implicat în semnalizarea creșterii și proliferării celulare
- răspuns **favorabil** la chimioterapie (remisiunea completă și lipsa recurenței la 5 ani) se obține la **80% din pacienții sub 60 de ani**
- prognosticul depinde de profilul citogenetic, existând mutații „favorabile” asociate cu prognostic bun și mutații „adverse” asociate cu prognostic rezervat
- citogenetica și tehnicile de genetică moleculară trebuie utilizate pentru identificarea celulelor leucemice reziduale, nedetectate morfologic, respectiv pentru diagnosticarea *bolii minime reziduale* (BMR), fiind predictive pentru recurență
- o formă particulară de LMA este **leucemia acută promielocitară** care are 3 caracteristici principale: *i*) **translocția t(15;17)** responsabilă de particularitățile morfologice; *ii*) se complică frecvent cu **coagulare intravasculară diseminată (CID)** care este cauza majoră de deces și *iii*) **răspunde favorabil la terapia non-citostatică cu acidul transretinoic**

LEUCEMIILE CRONICE

DEFINIȚIE: proliferarea și acumularea la început a unor **celule bine diferențiate, de tip matur.**

CLASIFICARE:

1. Leucemia LIMFOIDĂ CRONICĂ
2. Leucemia MIELOIDĂ CRONICĂ

1. Leucemia LIMFOIDĂ CRONICĂ (LLC)

▪ Caracteristici GENERALE:

- este **cea mai frecventă formă de leucemie** care apare la vârstnici - vârsta medie de diagnostic fiind cca. **70 ani**
- majoritatea pacienților cu LLC sunt asimptomatici, diagnosticul fiind realizat întâmplător prin descoperirea unei hemoleucograme anormale
- în patogeneză intervine **proliferarea malignă extrem de lentă, a unei clone de limfocite B mici, incompetente imunologic**, care se acumulează conducând la:
 - ✓ **infiltrarea medulară** – **limfocitele reprezintă minimum 30%** din celularitateași sunt descărcate în sânge
 - ✓ **limfocitoză cronică** (valori absolute > 5.000/mm³, minimum 3 luni) cu **umbre nucleare ("smudge cells")** și **absența blaștilor** pe froțiul periferic
 - ✓ **infiltrarea progresivă a țesuturilor limfoide** (ganglioni limfatici, splină) cu **adenopatii și splenomegalie** și ulterior, a altor organe/țesuturi – ficat (hepatomegalie), tegumente (leucemie)

- ✓ **scăderea nivelului seric al imunoglobulinelor** cu risc de **infecții bacteriene recurente**
- ✓ **anemie imunohemolitică și trombocitopenie autoimună** secundare sintezei de auto-anticorpi antieritrocitari (test Coombs direct pozitiv) și antitrombocitari de către limfocitele B diferențiate în plasmocite
- rata medie de **supraviețuire este de 10 ani**, prognosticul fiind variabil, în funcție de profilul citogenetic, existând și aici mutații „favorabile” și mutații „adverse”
- o formă particulară de LLC este **leucemia cu tricoleucocite sau cu celule „păroase”** (“hairy-cell leukemia”, En), datorită aspectului particular al limfocitelor (prelungiri neregulate ale citoplasmei), care apare la bărbați de vârstă medie (50 de ani) și are răspuns bun la chimioterapie

2. Leucemia MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)

▪ Caracteristici GENERALE:

- apare exclusiv la **adulți**, între **40-60 ani**
- face parte grupul **afecțiunilor mieloproliferative cronice** ce cuprind:
 - ✓ policitemia vera
 - ✓ trombocitemia esențială (idiopatică)
 - ✓ mielofibroza
- markerul specific al bolii este **cromozomul Philadelphia (Ph1) - cromozomul 22 scurt** prezent la 95% din pacienți cu LMC și care rezultă prin translocarea reciprocă a materialului genetic între brațele lungi ale cromozomilor 9 (oncogena ABL) și 22 (oncogena BCR)
- translocarea t(9;22) este prezentă în *celula stem pluripotentă* și respectiv, la nivelul tuturor precursorilor medulari (granulocitari, eritrocitari și megacariocitari) și conduce la formarea unei **genei de fuziune** numită **oncogena BCR-ABL – aceasta codifică sinteza unei proteine numite p210** (cu GM de 210 kD) **care prezintă constituțional activitate tirozin-kinazică responsabilă de transformarea malignă**
- **celulele cu translocarea BCR-ABL (Ph1+)** scapă de sub controlul fiziologic al creșterii și diferențierii celulare, precum și de procesul natural de apoptoză (moarte celulară programată) și devin celule leucemice. Aceste celule constituie **ținta tratamentului cu inhibitorii de tirozin-kinază** (prima generație: *imatinib*, a doua generație: *nilotinib*, *dasatinib*, *bosutinib*, a treia generație: *ponatinib* – introduși ca urmare a instalării rezistenței medicamentoase) care reduc numărul de celule BCR-ABL pozitive și încetinesc progresiunea bolii cu creșterea netă a supraviețuirii pacienților, fără a avea însă intenție curativă (nu elimină celulele stem afectate)

▪ Patogeneză – cuprinde 3 faze EVOLUTIVE:

a) Faza CRONICĂ (mieloproliferativă) – se caracterizează prin:

① Proliferarea medulară excesivă pe seria mieloidă

- la nivel *medular* – mieloblaștii sunt **sub 10%** din totalul elementelor medulare
- în sângele *periferic*:

- ✓ **leucocitoză** ($< 100.000/\text{mm}^3$) – cu apariția elementelor intermediare, **mielocite și metamielocite**, prezente normal numai în măduvă, și cu bazofilie și eozinofilie
- ✓ **anemie** – responsabilă de astenie progresivă, dispnee de efort
- ✓ **trombocitoză la debut** – afecțiune mieloproliferativă, iar în evoluție apare **trombocitopenie**

② **Modificări biochimice caracteristice:**

- **fosfataza alcalină leucocitară scăzută** sau **absentă** în granulocitele neoplazice (este prezentă doar în granulocitele benigne)
- **nivelul seric al vitaminei B₁₂ și al transcobalaminei crescut**

b) Faza ACCELERATĂ – se caracterizează prin:

① **Supraproducția și creșterea distrucției celulelor mieloide**, ce determină:

- la nivel *medular*: mieloblaștii sunt **între 10-19%** din totalul elementelor medulare
- în sângele *periferic*:
 - ✓ **leucocitoză** agravată
 - ✓ **anemie** agravată \Rightarrow astenie severă
 - ✓ **trombocitopenie** progresivă (prin infiltrarea medulară cu seria granulocitară)
- simptomatologia clinică constă în:
 - ✓ febră, dureri osoase, scădere ponderală
 - ✓ splenomegalie simptomatică
 - ✓ infiltrarea/disfuncția altor organe: intestinul, rinichii, plămâni
 - ✓ risc de gută și litiază renală (cu calculi de urat) pe fond de hiperuricemie (secundar lizei tumorale)

c) Criza BLASTICĂ (faza TERMINALĂ ACUTĂ) – are o durată 2-3 luni și este stadiul final caracterizat prin acutizarea leucemiei cronice cu:

① **Transformarea blastică și pierderea diferențierii celulelor leucemice** – determină:

- la nivel *medular* – creșterea numărului blaștilor $> 20\%$ (în 75% din cazuri proliferază mieloblaștii = *criza mieloblastică*, dar în 25% din cazuri proliferază precursorii limfocitelor T = *criza limfoblastică* (dovadă a defectului *celulei stem pluripotente* în LMC)
- în sângele *periferic* – **leucocitoză** ($> 100.000/\text{mm}^3$), **blaști** $> 20\%$
- limfadenopatii și infiltrarea cu celule maligne a țesuturilor moi

② **Apariția altor modificări cromozomiale** – reprezintă markeri de instabilitate genomică

③ **Apariția complicațiilor LMA**

④ **Este refractară la tratament și duce la deces**

Observație!

Actual, obiectivele tratamentului în leucemii constau în atingerea unei triple remisiuni: *i*) hematologice (reducerea numărului de leucocite), *ii*) citogenetice (reducerea/dispariția anomaliilor cromozomiale) și *iii*) moleculare (negativarea reacției qPCR pentru ARNm al genei de fuziune BCR-ABL).

LIMFOAMELE

DEFINIȚIE: proliferări neoplazice ale limfocitelor din ganglionii limfatici și/sau din aglomerările limfocitare din diverse organe care se prezintă, la debut, ca **tumori solide fără descărcare în sângele periferic a celulelor maligne** (atunci când aceasta are loc, discutăm de fază „leucemică” a limfomului respectiv).

CLASIFICARE:

1. Limfoamele HODGKIN
2. Limfoamele NON-HODGKIN

Observație!

Ambele boli infiltrază organele limfactice *DAR* se diferențiază prin particularități histopatologice, imunofenotipice, moleculare, clinico-evolutive și terapeutice.

1. Limfomul HODGKIN (LH)

▪ Caracteristici:

- debut cu **afectarea unui singur grup ganglionar - adenopatie izolată:**
 - ✓ *latero-cervicală* sau *supraclaviculară* nedureroasă
 - ✓ *mediastinală* asimptomatică (descoperită întâmplător la un examen radiologic de rutină) sau simptomatică (tuse seacă, disfonie, edem „în pelerină”)
- **afectarea extraganglionară este rară**
- **extensie prin contiguitate, pe cale limfatică**, de la o regiune limfatică la cea învecinată cu diseminare predictibilă: afectare ganglionară → splenică → hepatică → medulară și infiltrarea altor țesuturi
- **elementul histologic de diagnostic: celulele Sternberg-Reed** – *celule gigante, cu diametru 20-50 μm, tipic binucleate, cu nucleoli bazofili proeminenți și care secretă numeroase citokine responsabile de patogeneza și simptomatologia bolii*

Observație! Celula Hodgkin este varianta uninucleată a celulei Sternberg-Reed.

- **simptomatologie sistemică frecvent asociată** – caracteristică este **triada: febră ondulantă + transpirații nocturne + scădere ponderală** (semnificativă dacă a pierdut peste 10% din greutatea corporală în ultimele 3 luni)
- în cadrul diagnosticului, absența simptomelor sistemice se notează cu **A**, iar prezența acestora cu **B** (fiind asociată cu un prognostic rezervat)
- **prognostic bun** – limfom *curabil cu radio- și chimioterapie* în peste 70-80% din cazuri

▪ Patogeneza:

- elementul central în patogeneza LH constă în **activarea factorului de transcripție NF-kB** (sub acțiunea agenților etiologici, în particular a infecțiilor virale cu virusul Epstein-Barr) care determină **mutații ale limfocitelor B de la nivelul centrilor germinativi ai foliculilor limfatici**, asociate cu **transformarea lor în celulele Sternberg-Reed și proliferarea lor necontrolată**
- **celulele Sternberg-Reed sunt celulele maligne tipice din LH** care secretă numeroși mediatori chimici:
 - **citokine** – *IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13*

- **factori de creștere** – TGFbeta, bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*)
- **chemokine** – responsabile de:
 - ✓ **efect chemotactic** pentru *monocite/macrofage și eozinofile* ⇒ reacție inflamatorie cronică
 - ✓ **suprimarea** răspunsului imun **celular** ⇒ supresia limfocitelor Th₁ și T citotoxice
 - ✓ **stimularea** răspunsului imun **umoral** ⇒ activarea limfocitelor Th₂, cu formarea de plasmocite și riscul apariției de autoanticorpi ⇒ *anemii imunohemolitice*
 - ✓ **proliferarea fibroblaștilor** ⇒ *fibroză*
 - ✓ formarea și **persistența infiltratului inflamator cronic** caracterizat prin prezența unei **populații reactive de limfocite B și T, granulocite neutrofile, eozinofile și macrofage** (celule majoritare) dispuse în jurul celulelor maligne Sternberg-Reed ⇒ dispoziție responsabilă de aspectul de „granulom”

2. Limfoamele NON-HODGKIN (LNH)

▪ Caracteristici:

- debut cu **afectarea mai multor grupe ganglionare** la distanță unele de altele – **poliadenopatii** cervicală sau axilară și inghinală sau mezenterică – și a cărei durată depinde de subtipul histologic:
 - ✓ în LNH *agresive* – debutul este rapid (săptămâni, luni)
 - ✓ în LNH *indolente* – debutul este lent (ani)
- **afectarea extraganglionară este frecventă** – debut cu tumori localizate la nivelul nazofaringelui, tractului gastro-intestinal, testiculelor, țesuturilor moi
- **extensie impredictibilă (NU prin contiguitate)** – cu tendință la *metastazare medulară și localizare extralimfatică*
- alte semne/simptome:
 - ✓ *hepto-splenomegalie* de la debut sau în evoluția bolii
 - ✓ *manifestări digestive* – grețuri, vărsături, diaree/constipație
 - ✓ *respiratorii* – tuse, dispnee, edem de compresiune toracic în adenopatiile mediastinale masive
 - ✓ *neurologice* – cefalee, tulburări de vedere, pareze
 - ✓ *simptomatologie sistemică* de tip B – în LNH agresive și în cele indolente agravate (semn de „accelerare” a bolii)
 - ✓ *erupții/tumori cutanate* – în LNH cu celule T
 - ✓ *sindrom hemoragipar*
 - ✓ *colecții seroase* – pleurezie, ascită
- **absența celulelor Sternberg-Reed**
- **prognostic variabil** – *evoluție heterogenă*, dependentă de stadiul diagnosticului
- **Patogeneza** – *anomaliile cromozomiale* (translocații) și genice (mutații punctiforme) sunt responsabile de *prevenirea procesului de apoptoză* precum și a *mecanismelor de reparare a ADN-ului* la nivelul limfocitelor B din centrul germinativ.

NEOPLASMELE LIMFO-PLASMOCITARE

DEFINIȚIE: proliferarea malignă a unei clone de plasmocite cu infiltrarea măduvei osoase hematogene, secreția de Ig anormale și leziuni osoase multiple.

Mielomul multiplu

▪ Patogeneza:

- la originea maladiei stau translocății cromozomiale responsabile de *transformarea malignă a unor limfocite B care se diferențiază în plasmocite*, părăsesc centrul germinativ și migrează la nivelul măduvei hematogene
- *expansiunea și proliferarea medulară a celulelor mielomatoase este favorizată de secreția de către acestea de citokine, mai ales de IL-6 al cărei nivel seric crescut denotă un prognostic prost*
- alte citokine determină *activarea osteoclastelor și inhibiția osteoblastelor* ⇒ activarea multifocală a resorbției osoase cu apariția de *zone de osteoliză*
- plasmocitele maligne eliberează în exces *proteine anormale* în sânge și urină ⇒ *paraproteinemie/paraproteinurie*, alcătuite din:
 - ✓ *moleculele întregi de Ig* – cel mai frecvent **IgG**, ocazional **IgA** (rar IgM și IgD) sau
 - ✓ doar *componente ale Ig* – **lanțurile ușoare (kappa sau lambda) numite proteine Bence-Jones** care fiind mici se filtrează glomerular și se elimină prin urină; ele sunt toxice pentru celulele epiteliale tubulare renale și determină un risc de amiloidoză și evoluție spre **insuficiență renală**
- *proteinele anormale sunt evidențiate pe ELFO sub forma așa-numitei componente M (monoclonale) plasată în regiunea gama-globulinelor* – de unde și denumirea de *gamapati monoclonale*

Consecințe:

1. **Infiltrarea și distrucția oaselor** (plasmocitele > 30% din celularitatea măduvei hematogene) determină *multiple zone de osteoliză* evidente pe radiografie la nivelul *calotei craniene, vertebrelor, coastelor* cu:
 - *dureri osoase cronice, fracturi ale oaselor lungi, tasare vertebrală*
 - *hipercalcemie* cu *afectare renală secundară* ⇒ agravarea evoluției spre **insuficiență renală**
2. **Hipersecreția proteinei M** – ce poate determina *hiperproteinemie* și creșterea vâscozității plasmei
3. **Amiloidoză generalizată** – ce predispune la apariția sindromului de tunel carpian, neuropatiilor diverse
4. **Deficitul imunității umorale** (scăderea producției de Ig normale) – cu infecții *bacteriene* recurente (pneumonii, pielonefrite), reprezentând *principala cauză de deces*

3. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEMOSTAZEI

HEMOSTAZA – SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

Definiție: hemostaza reprezintă totalitatea mecanismelor care intervin în oprirea unei hemoragii cu participarea a 3 grupe de factori: vasculari, trombocitari (hemostaza PRIMARĂ) și plasmatici (hemostaza SECUNDARĂ).

I. Hemostaza PRIMARĂ

▪ Caracteristici:

- conduce la formarea **TROMBULUI ALB TROMBOCITAR**
- se realizează cu participarea factorilor **VASCULARI** și **TROMBOCITARI**
- determină **oprirea hemoragiilor la nivelul vaselor MICI**

▪ Etape:

1. **Etapa vasculară** – este inițiată de către *leziunea endotelială* și constă în **vasoconstricție reflexă** și mediată de **serotonină și TxA₂** eliberate de la nivelul trombocitelor. Are drept scop *scăderea fluxului sanguin prin vasul lezat* cu favorizarea aderării/agregării trombocitare și a acumulării locale a factorilor plasmatici ai coagulării (Tab. 1).

Tabelul 1. Rolul VASELOR și al TROMBOCITELOR în HEMOSTAZĂ.

1. Etapa VASCULARĂ	ROL
a. Celulele ENDOTELIALE <ul style="list-style-type: none"> ▪ sintetizează factorul von Willebrand (fvW) cu dublu rol în hemostaza primară & secundară ▪ eliberează factorul tisular (FT) 	<ul style="list-style-type: none"> – aderarea trombocitelor și – transportor pentru factorul VIII al coagulării – declanșarea coagulării pe cale EXTRINSECĂ
b. Structurile SUBENDOTELIALE <ul style="list-style-type: none"> ▪ inițiază aderarea, agregarea și reacția de eliberare plachetară ▪ activează factorul XII (Hageman) 	<ul style="list-style-type: none"> – formarea trombului alb trombocitar – declanșarea coagulării pe cale INTRINSECĂ
2. Etapa TROMBOCITARĂ	ROL
c. Trombocitele intervin în: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hemostaza primară ▪ hemostaza secundară 	<ul style="list-style-type: none"> – eliberarea de TxA₂ și serotonină cu vasoconstricția locală – formarea trombului alb trombocitar – prin fosfolipidele (FL) membranare la suprafața cărora are loc activarea factorilor coagulării în prezența ionilor de Ca²⁺

2. **Etapa trombocitară conduce la formarea trombului alb trombocitar** – leziunea endotelială expune structurile subendoteliale (colagen) și are ca efect inițierea **aderării** trombocitelor la peretele vascular lezat, proces realizat cu ajutorul *factorului von Willebrand*. Aderarea trombocitelor este urmată de **activarea** lor și **eliberarea** conținutului granulelor secretorii, în vederea activării procesului de agregare. **Agregarea** plachetară este stimulată, în principal de ADP și TxA₂ și conduce la **formarea trombului alb trombocitar** cu definitivarea **hemostazei primare** (Tab. 1).

II. Hemostaza SECUNDARĂ – COAGULAREA propriu-zisă

▪ Caracteristici:

- conduce la formarea **trombului roșu de fibrină**
- se realizează cu participarea factorilor **PLASMATICI** ai coagulării în **2 etape** majore:

1. Formarea TROMBINEI din protrombină (f. II):

- formarea trombinei din protrombină are loc sub acțiunea complexului enzimatic numit **protrombinază** alcătuit din **F.Xa și F.Va**, în prezența ionilor de Ca²⁺ fixați la nivelul FL plachetare

! Observație: Calea finală comună începe clasic cu activarea f.X pe cele 2 căi:

- **extrinsecă** cu participarea: **factorului tisular** (FT, F.III) și a **F.VIIa**
- **intrinsecă** cu participarea: factorilor **XIIa, XIa, IXa** și a **f.VIIIa**

2. Formarea FIBRINEI din fibrinogen (F. I):

- are loc sub acțiunea **trombinei** care acționează asupra fibrinogenului cu formarea:
 - fibrinei **monomer** - solubilă, ineficientă în hemostază - în prima etapă
 - fibrinei **polimer** - insolubilă, eficientă în hemostază - sub acțiunea F. XIIIa (FSF = factorul de stabilizare al fibrinei) și a ionilor de Ca^{2+} - în cea de-a doua etapă

Etapele coagulării in vivo – coagularea *in vivo* este descrisă actual de către *modelul celular* care cuprinde 3 faze – *inițiere, amplificare și propagare* – ce conduc la formarea trombului de fibrină:

- ✓ leziunea tisulară eliberează factorul tisular (FT, denumire veche F.III sau tromboplastină tisulară) care activează F.VII
- ✓ complexul F.VIIa-factor tisular (complex denumit tenază extrinsecă) activează direct: i) factorul X la Xa și ii) factorul IX la IXa – **etapa de inițiere a coagulării**
- ✓ în prezența F.Xa, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI, Tissue Factor Pathway Inhibitor) inhibă generarea ulterioară a FXa și IXa
- ✓ după inhibiția de către TFPI, activarea F.X are loc sub acțiunea trombinei: i) directă, de activare a FXa-Va și ii) indirectă, de activare a F.VIIIa- F.IXa (complex denumit tenază intrinsecă) – **etapa de amplificare a coagulării**
- ✓ trombocitele activate asigură substratul (suprafața anionică a PL membranare) pentru continuarea formării rețelei de fibrină – **etapa de propagare a coagulării**

c) Controlul HEMOSTAZEI: SISTEMELE ANTICOAGULANTE

1. Inhibitorii SOLUBILI (circulanți) ai factorilor coagulării

- **Acțiune** – inhibă **factorii activați ai coagulării** cu **prevenirea formării cheagului de fibrină**
- **Factori:**
 - ① **Proteina C activată + proteina S** (cofactorul proteinei C)
 - inactivează factorii **Va** și **VIIIa**
 - ② **Antitrombina III (AT III)**
 - inactivează **trombina** (factorul **IIa**) și factorul **Xa**, precum și factorii **XIIa, XIa, IXa**
 - reacția de inactivare este accelerată de până la 2000 ori de *heparina* endogenă (derivată din bazofile/mastocite) și exogenă (medicamentoasă), precum și de către *glicozaminoglicanii heparin-like* de la nivel endotelial
 - ③ **Inhibitorul căii factorului tisular** ("Tissue Factor Pathway Inhibitor", TFPI)
 - inhibă generarea de factori **Xa** și **IXa**

2. Sistemul FIBRINOLITIC (fibrinoliza)

- **Acțiune** – **liza cheagului de fibrina deja format**
- **Factori** – **plasma:**
 - rezultă prin **activarea plasminogenului** sub acțiunea:
 - ✓ **activatorului tisular al plasminogenului** (t-PA) eliberat de celulele endoteliale
 - ✓ **urokinazei** (eliberată de celulele epiteliale tubulare) și **factorului XIIa** (în mai mică măsură)
 - ✓ **medicației** de tip t-PA recombinant, streptokinazei
 - acționează asupra:
 - ✓ fibrinogenului și a fibrinei **solubile** (*monomer*), cu eliberarea **produșilor de degradare ai fibrinei**
 - **PDF** (peptidele X, Y, D, E) care inhibă polimerizarea fibrinei și agregarea plachetară
 - ✓ fibrinei **insolubile** (*polimer*), cu eliberarea **D-dimerilor**

De reținut! D dimerii sunt **markerii specifici ai fibrinolizei**, fiind utilizați ca test screening diagnostic cu **valoare predictivă negativă**: un rezultat normal (*D-dimeri* < 10 mg/L) exclude în > 95% cazuri prezența unei tromboze active.

SINDROAMELE HEMORAGICE (HEMOSTAZA DEFICITARĂ)

I. SINDROAMELE HEMORAGICE VASCULARE / PURPURELE VASCULARE

CARACTERISTICI generale:

- sunt afectate **vasele mici** – capilare, arteriole
- manifestările – **hemoragii mici sau medii** sub forma de **peteșii, purpură, echimoze**
- sângerarea apare **IMEDIAT după traumatism**
- timpul de sângerare (TS) – alungit (sau normal în formele ușoare de vasculopatii)
- testele de coagulare: timpul de tromboplastină parțială activat (aPTT) și timpul de protrombină (PT) și numărul de trombocite – normale

CLASIFICARE:

- A. Purpure vasculare EREDITARE
- B. Purpure vasculare DOBÂNDITE

A. Purpurele vasculare EREDITARE

Telangiectazia HEMORAGICĂ EREDITARĂ sau sindromul Rendu-Osler-Weber

▪ Caracteristici:

- transmitere autosomal dominantă cu incidență egală la ambele sexe
- este o anomalie genetică rară a **angiogenezei capilare** determinată de **mutații ale genelor ce codifică proteine endoteliale din calea de semnalizare a TGF-β** a căror sinteză va fi scăzută
- defectul vascular este localizat la nivelul **capilarelor și arteriolelor** și se caracterizează prin:
 - ✓ apariția de **dilatații sacciforme** delimitate de un strat endotelial subțire la nivelul acestor vase care sunt fragile, se rup și sângerează
 - ✓ sunt afectate vasele mici de la nivelul **mucoasei nazale, a tractului gastro-intestinal** (în principal), a plămânilor, ficatului, creierului
- manifestări:
 - ✓ **epistaxis recurent - cel mai frecvent simptom** cu debut din copilărie
 - ✓ **hemoragii gastro-intestinale cronice ce conduc la anemie feriprivă**
 - ✓ rar, hemoptizie, hemoragie meningeă
 - ✓ evidențierea leziunilor – a malformațiilor vasculare de la nivelul tractului digestiv se face prin examen endoscopic, a celor de la nivel hepatic prin ultrasonografie Doppler, iar a celor de la nivel pulmonar și cerebral prin angio-tomografie computerizată

B. Purpurele vasculare DOBÂNDITE

1. Purpura din SCORBUT – carența de vitamină C

- **Cauză** – *defect de sinteză a colagenului* deoarece vitamina C este cofactorul unor enzime responsabile de sinteza hidroxiprolinei și respectiv, a hidroxilizinei cu rol de stabilizare a colagenului

- **Manifestări** – tumefierea gingiilor cu gingivoragii, peteșii/purpură cutanate, astenie, mialgii, neuropatie

2. Purpura SENILĂ

- **Cauză** – apare la vârstnici, prin *pierderea turgorului și a elasticității țesuturilor perivasculare secundar degenerescentei colagenului*

3. Purpura din sindromul CUSHING sau din TERAPIA CRONICĂ cu STEROIZI

- **Cauză** – creșterea catabolismului proteic cu distrugerea țesuturilor perivasculare și scăderea sintezei colagenului

4. Purpurele INFECȚIOASE

- **Cauză** – apar în *infecții severe* asociate cu *septicemie* (endocardita bacteriană, meningita meningococică) care determină leziuni vasculare prin dublu mecanism:
 - *direct* – toxinele bacteriene lezează endoteliul vascular și determină vasculită
 - *indirect* – prin declanșarea coagulării intravasculare diseminate (CID)

5. Purpurele VASCULARE ALERGICE și DIN BOLILE AUTOIMUNE

- **Caracteristică** – leziunile vaselor mici sunt determinate de depunerea la nivelul lor a complexelor imune circulante (reacție de hipersensibilitate de tip III)
- **Cauze** – *purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch*, bolile de colagen (lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă)

Purpura anafilactoidă Schönlein-Henoch

- **Definiție:** vasculită imună de natura alergică caracterizată printr-o reacție inflamatorie acută la nivelul capilarelor
- **Etiologie:** infecția cu streptococ β -hemolitic de grup A (boala fiind declanșată la 2-3 săptămâni postinfecție) dar și alte infecții bacteriene și virale (respiratorii), postvaccinare, cel mai frecvent la copii (3-10 ani), dar și la tineri
- **Patogeneza:** formarea de **complexe imune circulante ce conțin IgA** care se depun la nivelul pereților *vasculari* (vasculită) și a *mezangiului renal* (glomerulonefrită) cu activarea complementului

Consecințe: creșterea marcată a permeabilității vasculare și extravazarea hematiilor, responsabile de purpură extinsă echimotică, necrotică

- **Manifestări clinice:**

- **Extrarenale** – **triada** caracteristică:

1. *Purpură cutanată simetrică* – frecvent pe membrele inferioare și fese
2. *Artrită* – artralгии și tumefacții tranzitorii ale articulațiilor mari (genunchi, glezne)
3. *Hemoragii digestive* – hematemeză/melenă + colici abdominale

- **Renale** – glomerulonefrită acută (proteinurie și hematurie) ce poate progresa lent spre boală cronică de rinichi, mai ales la adulții tineri

II. Sindroamele hemoragice TROMBOCITARE/PURPURELE TROMBOCITARE

CLASIFICARE:

- A. Trombocitopenii
- B. Trombocitopatii

TROMBOCITOPENIILE

DEFINIȚIE: scăderea nr. de trombocite $< 100.000/\text{mm}^3$ responsabilă de alungirea TS

PATOGENEZĂ – 3 mecanisme de producere a trombocitopeniilor:

1. Scăderea PRODUCȚIEI MEDULARE

a) Deficitul celulei stem pluripotente / infiltrarea măduvei hematogene:

- Anemia aplastică
- Sindroamele mielodisplazice
- Mielomul multiplu
- Metastaze osoase

b) Scăderea funcției medulare hematopoietice prin efect toxic la nivel medular:

- Chimio-/radioterapia anticanceroasă
- Medicamente toxice
- Toxicomanii (ex., alcool, cocaină)
- Infecții (ex. HIV)

c) Prin deficite nutriționale – trombocitopoeză inefficientă:

- Carența de B₁₂ și acid folic în asociere cu eritropoeză inefficientă

2. Creșterea DISTRUCȚIEI sau UTILIZĂRII PERIFERICE

a) Distrucție prin mecanism IMUN (Ac antitrombocitari)

- *Purpura trombocitopenică idiopatică (boala Werlhof)*
- Lupus eritematos sistemic (LES)
- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Indusă medicamentos: *trombocitopenia indusă de heparină*

b) Distrucție prin mecanism NON-IMUN și CONSUM EXAGERAT

- *Purpura trombocitopenică trombotică*
- Coagularea intravasculară diseminată (CID) = coagulopatie de consum

3. Tulburări de DISTRIBUȚIE cu sechestrarea trombocitelor

- Splenomegalia din hipertensiunea portală (ciroza hepatică avansată)

MANIFESTĂRI:

– Clinice:

- i) la valori ale nr. de trombocite $< 50.000/\text{mm}^3$ apar: hemoragii posttraumatice prelungite sub formă de **purpură și peteșii** la nivelul pielii, hemoragii ale mucoaselor tractului gastrointestinal și urogenital
- ii) la valori ale numărului $< 20.000/\text{mm}^3$ apar: hemoragii spontane severe, cum ar fi *hemoragiile intracraniene* care prezintă risc vital

- **Paraclinice:** nr. trombocite *scăzut*, TS *alungit*, testele de coagulare (aPTT, PT) *normale*

De reținut!

Puncția-biopsie medulară permite diagnosticul etiologic al trombocitopeniei:

- megakariocitele **absente/anormale** în cazul scăderii **producției medulare**
- megakariocitele **normale/crescute** în cazul creșterii **distrucției periferice/tulburărilor de distribuție**

Trei tipuri de TROMBOCITOPENII sunt detaliate în continuare.

Purpura TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (boala Werlhof)

- **Definiție:** boală autoimună caracterizată prin prezența în plasmă de **auto-Ac antitrombocitari din clasa IgG** care fixează complementul și sunt orientați împotriva glicoproteinelor membranare GpIIb/IIIa, cu rol în agregarea plachetară în cursul hemostazei primare (reacție de hipersensibilitate de tip II)
- **Patogeneză:** trombocitele sensibilizate prin fixarea IgG și C3 (cu rol de opsonină) sunt fagocitate de către macrofagele din splină și ficat
- **Forme CLINICE:**
 - ① **Forma ACUTĂ**
 - apare la **copii** (vârsta 2-6 ani)
 - debut brusc la 1-2 săptămâni după o infecție virală (rujeolă, varicelă)
 - clinic – peteșii/purpură cutanată, hemoragii mucoase
 - prognostic favorabil – răspuns bun la corticoterapie și remisiune în 1-2 luni
 - ② **Forma CRONICĂ**
 - apare la **adulți, femei** (vârste = 20-40 ani, raport F/B = 3/1)
 - debut progresiv
 - clinic – purpura cutanată, epistaxis, hematurie, menoragie
 - asociere cu alte boli autoimune – , ex., LES, tiroidită autoimună
 - prognostic nefavorabil:
 - ✓ evoluție cronică cu remisiuni și recăderi
 - ✓ risc de deces prin hemoragie cerebrală
 - tratament: *i*) scăderea distrucției splenice – corticoterapie (inhibiția funcției fagocitare), imunoterapie (Ig - blochează receptorii Fc ai macrofagelor, rituximab - anti-CD20) SAU splenectomie și *ii*) creșterea producției medulare – agoniști de receptori de trombopoietină (romiplostim, eltrombopag)

Purpura TROMBOCITOPENICĂ TROMBOTICĂ

- **Definiție** – afecțiune rară dar severă, cu evoluție fulminantă, caracterizată prin **ocluzia generalizată a arteriolelor/capilarelor prin trombi trombocitari**
- **Patogeneză:** **acumularea multimerilor factorilor vW** la suprafața endoteliului vascular **lezat activează aderarea trombocitară** cu apariția trombilor plachetari, care va fi urmată de depozitarea de fibrină la nivelul microcirculației
 - ① **Forma FAMILIALĂ** – deficitul unei metaloproteaze plasmatice numite ADAMTS-13, responsabilă de scindarea în monomeri a formei multimerice a factorului von Willebrand (f.vW) produs la nivel endotelial (**ADAMTS = A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs**)
 - ② **Forma NON-FAMILIALĂ** – prezența Ac IgG împotriva enzimei ADAMTS-13

- **Manifestări CLINICE – PENTADĂ** clasică:
 1. Trombocitopenie severă
 2. Anemie hemolitică microangiopatică prin fragmentarea eritrocitelor la trecerea prin rețeaua de fibrină din vasele mici
 3. Febră
 4. Tulburări neurologice tranzitorii
 5. Leziune renală acută
- **Tratament:** plasmafereză (aduce ADAMTS-13 și îndepărtează Ac) și recent, caplacizumab (Ac monoclonal anti-factor vW care previne legarea sa de glicoproteina Ib și formarea trombilor plachetari) în cazul formelor recurente

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ

- **Caracteristici:**
 - apare la sub 5% din pacienții tratați cu heparină și se manifestă sub forma a 2 entități: **trombocitopenia indusă de heparină** (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) și **trombocitopenia indusă de heparină cu tromboză** (Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis, HITT)
 - debutează la 5-14 zile de la începerea terapiei și are un prognostic grav
 - este declanșată prin **mecanism imun** care constă în formarea de **autoAc din clasa IgG** împotriva complexului **heparină / factor 4 plachetar**, cu **2 consecințe**:
 - ✓ în HIT – formarea de trombi trombocitari (*sindromului de cheag alb*)
 - ✓ în HITT – risc major de tromboze *venoase* (tromboembolism pulmonar) și *arteriale* (periferice, ale membrelor inferioare) prin lezarea endoteliului ca urmare a interacțiunii dintre factorul 4 plachetar și structurile endoteliale de tip heparin-like cu activarea coagulării
 - tratamentul constă în oprirea definitivă a heparinoterapiei și înlocuirea cu un alt anticoagulant (ex., argatroban i.v. – inhibitor direct de trombină, fondaparinux s.c. – anti-factor Xa)

TROMBOCITOPATIILE

DEFINIȚIE: alterarea funcției trombocitare responsabilă de alungirea timpului de sângerare (TS), dar cu număr **normal** de trombocite

PATOGENEZĂ – 3 mecanisme de producere a trombocitopatiilor:

1. Defectul de ADERARE trombocitară
2. Defectul de AGREGARE trombocitară
3. Defectul de ELIBERARE a factorilor trombocitari

1. Defectul de ADERARE trombocitară

a) Sindromul Bernard – Soulier

- **Etiopatogeneză:** defect *primar* de ADERARE, cu transmitere autosomal recesivă, exprimat prin *deficitul glicoproteinei Ib cu rol de receptor pentru factorul von Willebrand* în vederea aderenței trombocitelor la colagenul subendotelial

b) Boala von Willebrand – cea mai frecventă (detaliată în continuare)

2. Defectul de AGREGARE trombocitară

a) Trombastenia GLANZMANN

- **Etiopatogeneză:** defect *primar* de AGREGARE, cu transmitere autosomal recesivă, exprimat prin *deficitul glicoproteinei IIb-IIIa cu rol de receptor pentru fibrinogen* ⇒ deficit de fixare a fibrinogenului responsabil pentru episoade recurente de hemoragii mucoase

b) Administrarea ANTIAGREGANTELOR PLACHETARE

- **Etiopatogeneză:** defect *secundar* de AGREGARE *indus medicamentos* de:
 - inhibitorii receptorilor trombocitari pentru ADP (receptori purinergici P2Y₁₂) – ex. *ticlopidina* (Ticlid), *clopidogrel* (Plavix)
 - inhibitorii receptorilor trombocitari pentru fibrinogen (glicoproteinele IIb/IIIa) – ex., *abciximab*, *eptifibatide*

3. Defectele de ELIBERARE a factorilor trombocitari (Tx A2)

a) Induse medicamentos de:

- **Aspirină** – inhibiția *irreversibilă* a ciclooxigenazei (pe toată durata de viață a trombocitelor) cu risc de hemoragii ce persistă 3-7 zile după oprirea terapiei
- **Alte AINS** – inhibiția *reversibilă* a ciclooxigenazei pe durata tratamentului
- **Penicilina** – în doze mari

b) Complicație a uremiei ± defecte asociate de aderență și agregare

III. SINDROAMELE HEMORAGICE PLASMATICE / COAGULOPATII

CLASIFICARE:

- A. Coagulopatii CONGENITALE
- B. Coagulopatii DOBÂNDITE

COAGULOPATIILE CONGENITALE

1. Boala von Willebrand (vW)

- **Definiție:** defect *primar de aderență* cu transmitere autosomal dominantă, exprimat prin *deficitul factorului von Willebrand*
- **Patogeneză:**
Factorul von Willebrand (f. vW) este o proteină *multimerică* produsă de endoteliul vascular și de megacariocite, fiind eliberată în circulație cu **2 roluri**:
 - **aderarea trombocitară** în hemostaza **primară** ⇒ deficitul determină alungirea TS
 - **transportul F VIII** în hemostaza **secundară** ⇒ deficitul determină alungirea aPTT cu scăderea F VIII

Deficitul poate fi:

- cantitativ – deficit de f. vW + scăderea acțiunii factorului VIIIa
- calitativ – sinteza unui f. vW cu structură *monomerică*
- **Clinic:** sindrom hemoragipar **mixt** cu:
 - hemoragii *immediate, superficiale* – purpură, peteșii, epistaxis
 - hemoragii *tardive, profunde* – hemoragii gastro-intestinale, intraarticulare = hemartroze, menoragii
- **Paraclinic:** TS și aPTT alungite, PT și nr. de trombocite normale
- **Tratament:** acetat de desmopresină (vasopresină sintetică) cu eliberarea f. vW (în forma ușoară de boală) și cu concentrat de f. vW sau f. vW recombinant (în formele severe)

2. Hemofilia A

- **Definiție:** deficitul factorului VIII (globulina antihemofilică A) cu transmitere recesivă X-lincată:
 - femeile sunt purtătoare/transmițătoare ale genei patologice
 - bărbații fac boala clinică
- **Patogeneza:** în funcție de severitatea deficitului cantitativ (valorile normale ale factorului VIII = 50-150 UI/dL), hemofilia poate fi: i) **ușoară**, ii) **moderată** sau iii) **severă**.
- **Manifestări CLINICE:**
 - hemostaza *primară* este normală ⇒ **purpura și peteșiile sunt absente**
 - hemoragiile profunde/interne apar **după o perioadă de latență** de la un traumatism minor și sunt sub formă de:
 - ✓ hematoame subcutanate/intramusculare
 - ✓ hematurie spontană, hemoragii gastro-intestinale și cerebrale
 - ✓ **hemartroze recurente tipice** cu sinovită, cu evoluție către fibroză articulară și risc de anchiloză
- **Paraclinic** – nivel seric scăzut al factorului VIII, aPTT crescut și PT normal
- **Tratament** – concentrat de factor VIII sau factor VIII recombinant în formele moderată și severă de boală, administrat în scop curativ (post-traumatic) / profilactic (anterior extracțiilor dentare/intervențiilor chirurgicale) sau acetat de desmopresină în forma ușoară de boală (cu creșterea factorului VIII și a f. vW de 3-5 ori)

3. Hemofilia B

- **Definiție:** deficitul factorului IX (globulina antihemofilică B) cu transmitere și manifestări clinice identice cu hemofilia A
- **Tratament:** concentrat de factor IX sau factor IX recombinant

COAGULOPATIILE DOBÂNDITE

1. Sindroamele hemoragice din CARENȚA DE VITAMINA K

- **Sursă:** vitamina K se găsește în alimentele vegetale și este sintetizată de către flora bacteriană intestinală sub formă inactivă, necesitând activarea de către epoxid-reductază la nivel hepatic

- **Etiologie:**

- deficit de SINTEZĂ:
 - ✓ distrugerea florei bacteriene cu antibiotice greu resorbabile
- deficit de ABSORBȚIE:
 - ✓ icter mecanic
 - ✓ sindrom de malabsorbție de lipide (vitamina K liposolubilă))
- deficit de UTILIZARE:
 - ✓ afecțiuni hepatice cu scăderea depozitelor de vitamina K
 - ✓ medicația de tip antivitamine K – warfarina și acenocumarol (inhibitori de epoxid-reductază)

- **Patogeneză:**

Normal: vitamina K intervine în γ -carboxilarea resturilor de acid glutamic din structura **factorilor coagulării vitamino K-dependenți: II, VII, IX și X și ai proteinelor C și S**, necesară *pentru ca să devină funcționali* (resturile de acid γ -carboxiglutamic sunt cele care fixează ionii de Ca^{2+})

Patologic: în carența de vitamina K, acidul γ -carboxiglutamic este înlocuit cu acid glutamic (incapabil de a fixa ionii de Ca^{2+}), cu **perturbarea activării acestor factori**

2. Sindroamele hemoragice din AFECȚIUNILE HEPATICE

- **Patogeneză:**

- scăderea sintezei *factorilor coagulării II, V, VII, X*, proporțional cu gradul lezării parenchimotoase
- scăderea sintezei *inhibitorilor factorilor coagulării – proteina C, S, ATIII*
- leziunile hepatocelulare și colestaza determină malabsorbția vitaminei K, cu *deficit de activare a factorilor vitamino-K dependenți (II, VII, IX, X)*
- hipertensiunea portală determină:
 - ✓ varice esofagiene \Rightarrow risc de hemoragie
 - ✓ splenomegalie și hipersplenism \Rightarrow trombocitopenie
- alterarea clearance-ului factorilor activați ai coagulării, cu risc de CID în insuficiența hepatică severă

3. Coagularea INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)

- **Definiție și caracteristici:** 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** cu 3 consecințe:
 - consumul trombocitelor \Rightarrow *trombocitopenie severă*
 - consumul factorilor coagulării cu generare de fibrină \Rightarrow *alungirea aPTT și a PT și scăderea marcată a fibrinogenului*
 - prezența eritrocitelor fragmentate pe frotiu (la trecerea prin rețeaua de fibrină)
- ② **Activarea SECUNDARĂ a fibrinolizei** prin **activarea plasminogenului în plasmină**

- plasmă acționează asupra fibrinei și determină creșterea produșilor de degradare ai fibrinei (PDF), inclusiv a D-dimerilor, care:
 - ✓ inhibă funcția plachetară ⇒ alungirea timpului de sângerare (TS)
 - ✓ inhibă polimerizarea fibrinei ⇒ alungirea timpului de trombină (TT)
- **Etiologie:**
 - ① **Leziunile endoteliale** – determină activarea coagulării pe **cale intrinsecă** în:
 - **infecții severe** – ex, septicemii cu bacterii Gram negativ (ex., meningococi) de către toxinele bacteriene în asociere cu: staza capilară + hipoxemia + acidoza severă
 - **prezența în circulație a complexelor imune Ag-Ac**
 - ② **Distrucțiile tisulare cu eliberarea în circulație a factorului tisular** – determină activarea coagulării pe **cale extrinsecă** în:
 - **sindroamele obstetricale** – embolie cu lichid amniotic, placenta praevia, retenția de făt mort
 - **țesuturi ischemiate** – infarct miocardic acut, șoc, pancreatită acută
 - **neoplasme metastatice**
 - **leucemia acută promielocitară** – eliberarea de factor tisular din granulațiile primare
 - **hemoliza intravasculară** – eliberarea de substanțe lipidice membranare

STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE (HEMOSTAZA EXAGERATĂ)

DEFINIȚIE: formarea de trombi în patul vascular

CLASIFICARE:

- A. Hipercoagulabilitatea PRIMARĂ
- B. Hipercoagulabilitatea SECUNDARĂ/DOBÂNDITĂ

HIPERCOAGULABILITATEA PRIMARĂ

- **Definiție:** stă la baza afecțiunilor cunoscute sub numele de **TROMBOFILII EREDITARE** responsabile de tromboza VENOASĂ
- **Patogeneza:** Trombofiliile ereditare sunt consecința unor mutații care determină:
 1. Creșterea activității factorilor procoagulanți SAU
 2. Pierderea funcției factorilor anticoagulanți
- 1. **Creșterea activității factorilor procoagulanți** – stă la baza afecțiunii:
 - a) **Factorul V Leiden – rezistența la proteina C activată**
 - mutația genei factorului V conduce la sinteza unui **factor Va Leiden**, rezistent la acțiunea proteinei C activate, responsabil de generarea crescută de trombină
 - este **cea mai frecventă stare de hipercoagulabilitate primară**, fiind prezent la 20% din cazurile de tromboză VENOASĂ

- **defectul heterozigot** crește riscul de tromboze VENOASE (de 5 ori de-a lungul vieții) și interacționează *sinergic* cu factorii de risc dobândiți, cum ar fi *consumul de contraceptivele hormonale și sarcina*
- **defectul homozigot** este rar, dar crește riscul de tromboze VENOASE *recurente* (de 10 ori comparativ cu defectul heterozigot)

2. Pierderea funcției factorilor anticoagulanți circulanți – stă la baza afecțiunilor:

a) Deficitul de antitrombină III (ATIII)

- ATIII funcționează ca anticoagulant prin *inhibiția trombinei și a factorului Xa*
- mutațiile responsabile de scăderea activității ATIII vor fi urmate de *creșterea generării de trombină și vor crește riscul de tromboze VENOASE recurente* cu debut la vârsta tânără (de aproximativ 10 ori)
- deoarece ATIII este necesară pentru acțiunea heparinei, persoanele cu deficit de ATIII pot fi relativ rezistenți la heparină

b) Deficitul de proteină C sau proteină S, cofactorul acesteia

- deficitul heterozigot cantitativ/calitativ al acestor proteine anticoagulante dependente de vitamina K este responsabil de reducerea concentrației/activității lor cu:
 - scăderea inactivării *factorilor Va și VIIIa*
 - scăderea inhibiției *factorului Xa* urmată de *creșterea generării de trombină*
- defectul heterozigot crește riscul de tromboză VENOASĂ (de minimum 5 ori)
- defectul homozigot (rar) se manifestă clinic prin purpură fulminantă neonatală

HIPERCOAGULABILITATEA SECUNDARĂ/DOBÂNDITĂ

- **Definiție:** formarea de trombi in patul vascular
- **Clasificare:**
 - A. Tromboza ARTERIALĂ
 - B. Tromboza VENOASĂ

De reținut!

Tromboza apare ca urmare a interacțiunii dintre cei **3 factori** care constituie **triada Virchow**:

1. Modificări ale **fluxului sanguin - staza sau turbulența**
2. **Disfuncția/lezarea peretelui vascular**
3. Modificări ale componentelor sanguine responsabile de **hipercoagulabilitate**

Importanța componentelor triadei Virchow diferă în tromboza arterială și cea venoasă:

- ✓ **Turbulența și disfuncția/lezarea peretelui vascular**, produse de plăcile ateromatoase, sunt factori favorizanți ai **trombozei ARTERIALE**
- ✓ **Staza și hipercoagulabilitatea** sunt factori favorizanți ai **trombozei VENOASE**

Tromboza ARTERIALĂ

- **Tipul trombilor** – **trombi albi plachetari** + relativ puțină fibrină
- **Patogeneza:** disfuncția/lezarea endoteliului arterial care favorizează:

- creșterea aderenței/agregării plachetare
- curgerea sanguină turbulentă
- **Etiologie:**
 - ateroscleroza
 - hiperlipidemiile
 - diabetul zaharat
 - fumatul
 - vârsta înaintată
- **Complicații:**
 - tromboză pe placa de aterom cu:
 - ✓ obstrucție parțială ⇒ angina instabilă
 - ✓ obstrucție totală ⇒ infarct miocardic
 - embolizare la distanță, mai ales **cerebrală** cu:
 - ✓ ischemie *temporară* ⇒ accident ischemic tranzitor (AIT)
 - ✓ ischemie *definitivă* ⇒ accident vascular cerebral (AVC)

Tromboza VENOASĂ

- **Tipul trombilor** – trombi roșii de fibrină/eritrocite + puține trombocite
- **Patogeneza:**
 - **staza sanguină** la nivel venos permite acumularea factorilor activați ai coagulării și este favorizată de:
 - ✓ **imobilizarea prelungită:**
 - postintervenție chirurgicală majoră (pe membrele inferioare sau pelvis)
 - repausul absolut la pat > 3 zile (ex, aparat gipsat)
 - călătorii recente (pe scaun) pe distanțe lungi (durata > 4 ore)
 - ✓ **sarcina și perioada postnatală**
 - ✓ **obezitatea** (IMC peste 30 kg/m²)
 - ✓ **bolile cardiace** – insuficiență cardiacă congestivă, fibrilația atrială, protezele valvulare
 - **hipercoagulabilitatea** este favorizată de:
 - ✓ **creșterea eliberării de factor tisular și producției de factori procoagulanți** în:
 - **boala neoplazică**, ex. neoplasme mieloproliferative
 - **sindromul antifosfolipidic**
 - ✓ **creșterea rezistenței la factorii anticoagulanți circulanți** – în:
 - administrare de estrogeni (combinații hormonale contraceptive, hormonoterapie orală)
 - ✓ **inflamația cronică de grad redus sau acută** cu eliberarea citokinelor pro-inflamatorii (IL-1, IL-6, TNF-alfa) ce activează coagularea și fibrinoliza – în:
 - bolile inflamatorii, ex. boala intestinală inflamatorie, LES
 - vârsta înaintată ("inflammaging", En)
 - COVID-19 (unde se pot asocia tromboza venoasă și cea arterială)
- **Complicații:** embolizare la distanță mai ales în **plămâni** ⇒ embolie pulmonară

4. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SISTEMULUI DIGESTIV

MANIFESTĂRILE AFECȚIUNILOR ESO-GASTRICE

DISPEPSIA

DEFINIȚIE: senzația de disconfort asociată cu actul alimentației ce constă în apariția unui sau mai multora dintre următoarele *simptome*:

- plenitudine/distensia abdominală postprandială
- sațietate precoce
- durere/pirozis retrosternal

CLASIFICARE:

A. Dispepsia FUNCȚIONALĂ – reprezintă 70 -80% din cazuri

- **Definiție:** dispepsie cu durată de peste 3 luni (nu neapărat consecutiv) în ultimul an, în absența unei afecțiuni *organice* (la examenul endoscopic) *sau metabolice* care să stea la baza simptomatologiei.

- **Forme clinice** – există 2 tipuri:

i) Dispepsia funcțională de tip *dismotilitate/diskinezie*

Manifestare: *disconfortul postprandial* – pacienții prezintă preponderent: *plenitudine postprandială („greutate” epigastrică), sațietate precoce, eructații*

ii) Dispepsia funcțională de tip *ulceros*

Manifestare: *durerea epigastrică* – pacienții prezintă preponderent: *durere, foame dureroasă, pirozis*

- **Etiopatogeneza** – incomplet elucidată

i) În dispepsia funcțională de tip *dismotilitate* – intervin:

- evacuare gastrică întârziată
- factori psihici

ii) În dispepsia funcțională de tip *ulceros* – intervin:

- infecția cu *Helicobacter pylori*
- prezența unui status hipersecretor

B. Dispepsia ORGANICĂ – reprezintă 20 - 30% din cazuri

- **Definiție:** dispepsie determinată de prezența unei afecțiuni *organice* evidentă la examenul endoscopic care asociază disconfortului la nivelul abdomenului *superior*, manifestări ”de alarmă” cum sunt: disfagie, vărsături, hemoragia digestivă superioară (HDS, hematemeză sau melenă), anorexie, scădere ponderală.

- **Etiopatogeneza:**

i) Cauze principale:

✓ **Afecțiuni eso-gastrice:**

- Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) cu sau fără esofagită
- Ulcerul peptic
- Cancerul gastric/esofagian

✓ **Alte afecțiuni digestive:**

- Litiaza biliară
- Pancreatită cronică/cancerul pancreatic

ii) **Cauze secundare:**

- **Gastropareza:** în diabetul zaharat
- **Paraziți intestinali:** lambliaza, oxiuroza
- **Medicamente:** antiinflamatoare non-steroidiene și steroidiene, preparate cu fier, antiosteoporotice

Observație!

Într-o accepțiune mai largă, termenul de dispepsie (indigestie) include și:

- intoleranța/alergia alimentară asociată cu grețuri, vărsături
- dispepsia gazoasă: eructații, meteorism abdominal, balonare, flatulență

DISFAGIA

- **Definiție:** senzația de dificultate la înghițirea alimentelor

- **Clasificare** – în funcție de etiologie:

A. Disfagie ESOFAGIANĂ

i) **funcțională** – prin alterarea motilității esofagiene

ii) **organică** – prin stenozarea lumenului esofagian prin: stricturi, tumori, inelul esofagian Schatzki

B. Disfagie EXTRA-ESOFAGIANĂ

1. Disfagie oro-faringiană:

- ✓ leziuni inflamatorii/tumorale ale cavității bucale: amigdalită, faringită, glosită, carcinom lingual
- ✓ diverticul Zenker (faringian inferior)

2. Disfagia asociată patologiei mediastinale (compresiune extrinsecă):

- ✓ tumori și adenopatii mediastinale
- ✓ gușa tiroidiană plonjantă
- ✓ valvulopatii mitrale cu dilatarea atriului stâng

3. Disfagia asociată altor afecțiuni:

- ✓ colagenoze: sclerodermia, poliartrita reumatoidă
- ✓ diabet zaharat (DZ) cu neuropatie
- ✓ afecțiuni neurologice: boala Parkinson, miastenia gravis
- ✓ anemia feriprivă (rar, sindromul Plummer-Vinson)

- **Patogeneză**

După **mecanismul** disfagiei deosebim:

a) Disfagie MECANICĂ (obstructivă) – se manifestă pentru solide

Cauza: *reducerea lumenului faringo-esofagian* de natură organică prin:

- corpi străini
- îngustare intrinsecă: inflamații, stricturi, diverticuli
- compresiune extrinsecă: masă mediastinală tumorală, atriul stâng dilatat

b) Disfagie MOTORIE (neuromusculară) – se manifestă preponderent pentru lichide**Cauze:**

- *reducerea sau lipsa de coordonare a contracțiilor peristaltice*
- *alterarea relaxării sfincterului esofagian din:*
 - deficitul de inițiere a reflexului de deglutiție din:
 - ✓ afectarea centrului deglutiției din trunchiul cerebral: AVC, intoxicații, come
 - ✓ hiposalivație
 - afecțiuni neuromusculare faringo-esofagiene din:
 - ✓ afectarea musculaturii *striate*: miopatii, miastenia gravis, poliomielite
 - ✓ afectarea musculaturii *netede*: acalazie, sclerodermie, DZ

AFECȚIUNILE ESOFAGIENE**ACALAZIA**

- **Definiție:** afecțiune **MOTORIE** a musculaturii *netede* esofagiene caracterizată prin **DILATAREA progresivă a corpului esofagian** (imagine radiologică de „cioc de pasăre”)
- **Etiologie:** cauze virale, autoimune și neurodegenerative
- **Patogeneza:** incomplet elucidată, fiind incriminați:
 - **creșterea patologică a tonusului (hipertonia) sfincterului esofagian inferior (SEI)** în repaus și/sau **relaxarea incompletă a SEI** în cursul deglutiției
 - **absența peristaltismului normal al corpului esofagian** prin *inervația defectuoasă a musculaturii esofagiene netede* (în cele 2/3 inferioare) determinată de:
 - ✓ inflamația plexului mienteric (Auerbach) și scăderea nr. de ganglioni
 - ✓ pierderea selectivă a neuronilor nitregici care conțin sintetaza oxidului nitric (NOS, NO synthase, En) cu rol inhibitor asupra peristalticii intestinale

Observație!

Simptomatologia este similară cu cea din boala Chagas - infecția cu *Trypanosoma cruzi*, agent patogen neurotrop ce determină distrucția plexului mienteric.

- **Manifestări clinice:**
 - disfagie pentru lichide și solide (de la debutul bolii)
 - regurgitații postprandiale de decubit
 - odinofagie
- **Complicații:**
 - episoade de aspirație nocturnă a conținutului gastric regurgitat ⇒ risc de pneumonie de aspirație
 - durere retrosternală spontană (spasm esofagian ocazional) ⇒ dg. diferențial cu durerea anginoasă
 - eroziuni și ulcerații ale mucoasei esofagiene ⇒ risc de sângerare
 - dilatarea progresivă a esofagului cu agravarea simptomelor ⇒ malnutriție și scădere ponderală

Boala de REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN (BRGE)

- **Definiție:** afecțiune determinată de refluarea recurentă a conținutului gastric la nivelul esofagului inferior, frecventă în țările vestice (cu o prevalență de 10-20%)
- **Patogeneza:**
 1. **Alterarea PRIMARĂ a funcției SEI** prin:
 - scăderea permanentă a tonusului (hipotonia) bazal al SEI – este *opusul* *acalaziei*
 - episoade repetate de **relaxare tranzitorie**
 2. **Alterarea SECUNDARĂ a funcției SEI – hipotonia**, determinată de:
 - creșterea presiunii intraabdominale: obezitate, sarcină, ascită masivă
 - hernia hiatală simptomatică
 - sclerodermie
 - medicamente: anticolinergice, blocantele calcice, nitrați
 - factori alimentari care:
 - scad tonusul SEI: ciocolată, cafea, mentol, alcool, grăsimi
 - determină hiperaciditate: băuturi carbogazoase, suc de roșii, citrice
 - fumatul
 - stresul
- **Manifestări clinice:**
 - A. **Manifestări DIGESTIVE:**
 1. **Pirozismul și regurgitațiile acide:** principalele simptome, care trebuie să fie prezente de cel puțin de 2 ori pe săptămână timp de 3-4 săptămâni pentru diagnosticul pozitiv al BRGE.
Caracteristicile pirozismului:
 - debut la 30-60 minute postprandial
 - agravare în clinostatism/nocturnă și la ingestia de alimente condimentate, fierbinți, alcool
 - atenuare tranzitorie cu antiacide/ingestia de lichide
 - necorelat cu severitatea leziunilor mucoasei
 2. **Disfagie** (degluțiție dificilă)
 3. **Odinofagie** (degluțiție dureroasă)
 - B. **Manifestări EXTRADIGESTIVE:**
 1. **Tuse cronică**
 2. **Disfonie (răgușeală)**
 3. Senzația de corp străin faringian („nod în gât”)
 4. Faringodinie
 5. Traheobronșită
 6. Astm
 7. Durerea retrosternală (dg. diferențial cu durerea anginoasă)
- **Complicații:**
 1. **Esofagita de reflux:** inflamația/hiperemia moderată a mucoasei, ulcerații hemoragice și stricturi fibroase benigne
 2. **Laringita de reflux:** răgușeală cronică + tuse iritativă

3. Esofagul Barrett: complicație a refluxului gastro-esofagian **cronic**

- înlocuirea epitelului scuamos normal al esofagului inferior cu transformarea sa în epiteliu columnar secundar inflamației cronice
- necesită endoscopii repetate pentru identificarea leziunilor displazice, de grad *redus* sau *înalt* sau a neoplaziei incipiente
- este o stare precanceroasă ⇒ risc de adenocarcinom

HERNIA HIATALĂ

- **Definiție:** hernierea porțiunii superioare a stomacului prin diafragm în torace
- **Clasificare:**
 1. **Hernia hiatală tip I, prin ALUNECARE:** *alunecarea joncțiunii gastro-esofagiene în torace prin hiatusul esofagian* – **este cea mai frecventă formă**, determinată de:
 - esofagul scurt congenital
 - traumatismele abdominale
 - slăbirea diafragmului la joncțiunea eso-gastrică (ex, presiune intraabdominală crescută în obezitate, trim. III de sarcină)
 - complicație: esofagita de reflux datorită *asocierii frecvente cu BRGE*
 2. **Hernia hiatală tip II, PARAESOFAGIANĂ** = hernierea/prolapsul *stomacului* în torace printr-un ligament freno-esofagian slăbit, *dar cu conservarea intra-abdominală a joncțiunii gastroesofagiene*
 - complicație: risc de încarcerare acută a herniei cu ischemie și necroză (rar)

Observație!

În tipul III de hernie hiatală, atât joncțiunea gastro-esofagiană cât și stomacul migrează în torace. Tipul IV este tipul III în care și alte viscere abdominale (colon, splină) migrează în torace.

AFECȚIUNILE GASTRO-DUODENALE**GASTRITELE****1. Gastritele ACUTE**

- **Definiție:** inflamații acute ale mucoasei gastrice manifestate prin:
 - ✓ **hiperemie**, edem și infiltrat *moderat* cu *neutrofile* în lamina propria – în formele *ușoare*
 - ✓ **eroziuni superficiale**, infiltrat *abundent* cu *neutrofile* și hemoragii punctiforme ale mucoasei – în formele *severe*, responsabile de gastrita acută *erozivă*
- **Etiologie:**
 - expunerea masivă la iritanți chimici: cofeină, alcool, AINS sau biologici: **Helicobacter pylori**, virusul herpetic
 - ischemia acută a mucoasei gastrice: infecții severe, politraumatisme, șoc, intervenții chirurgicale, stress sever, arsuri (vasoconstricție + hipoxia mucoasei gastrice)
 - după chimio- sau radioterapie
 - în hipertensiunea portală din ciroza hepatică – *gastropatia portală*

- **Complicații:**
 - hemoragie severă
 - ulcerație profundă cu risc de perforație

2. Gastritele CRONICE

- **Definiție:** inflamații cronice ale mucoasei gastrice manifestate prin infiltrat inflamator cu *monocito-macrofage* și *limfo-plasmocite* iar în timp, atrofia mucoasei gastrice
- **Clasificare** (Tab. 1.):
 - gastrita cronică **activă, infecțioasă** – de tip B (frecventă)
 - gastrita cronică **autoimună, atrofică** – de tip A (rară)

Tabelul 1. Prezentarea celor 2 tipuri de gastrite cronice.

	Gastrita cronică ACTIVĂ de tip B	Gastrita cronică ATROFICĂ de tip A
Frecvență	95% cazuri	5% din cazuri
Localizare	Antrul gastric	Corp/fundus gastric
Patogeneză	Infecțioasă	Autoimună
Producția de acid	Crescută (dar poate scădea în evoluție)	Scăzută
Serologic	Anticorpi anti-H.pylori	Anticorpi anticelule parietale gastrice (frecvenți) și anti-FI (rari)
Complicații	Ulcer peptic Adenocarcinom, limfom cu celule B	Atrofie gastrică, anemie pernicioasă Adenocarcinom, tumori carcinoide
Asocieri	Fumat, alcoolism, consumul cronic de AINS, responsabile de gastropatie*	Boli autoimune: DZ tip I, tiroidita Hashimoto, boala Graves-Basedow

*Gastropatia este definită drept modificări ale celulelor epiteliale cu regenerarea lor, în absența inflamației.

1. Gastrita cronică ACTIVĂ (INFECȚIOASĂ) – tip B

- **Caracteristici:**
 - forma cea mai frecventă
 - infecția are prevalență mare în țările în curs de dezvoltare (80-90% față de doar 20-50% în țările dezvoltate) fiind asociată cu statusul socio-economic redus, fiind dobândită în copilărie în condiții de igienă precară (și foarte rar în viața adultă)
 - localizată la nivelul **antrului gastric**
 - patogeneză **infecțioasă** deosebită de colonizarea cu *Helicobacter pylori*
 - în timp, la unii pacienți, gastrita **antrală** poate evolua spre **gastrită atrofică multifocală sau pangastrită** caracterizată prin:
 - ✓ afectarea concomitentă a corpului și fundusului gastric
 - ✓ reducerea secreției de acid
 - ✓ metaplazie intestinală cu creșterea riscului de apariție a cancerului gastric
- **Helicobacter pylori** este o bacterie Gram negativă, spiralată, flagelată care:
 - se localizează **tipic** la nivelul **antrului gastric** unde determină o **inflamație cronică** mediată de eliberarea *locală* de **IL-8, IL-1** cu **gastrită cronică**

- doar 15 % dintre persoanele infectate dezvoltă ulcer peptic în prezența unor factori de risc: fumat, virulența bacteriană crescută (85% rămân asimptomatice toată viața)
- **virulența** sa este determinată de particularitățile sale **structurale** și **secretorii**:
 - prezența **flagelilor** ⇒ asigură mobilitatea și penetrabilitatea la nivelul stratului de mucus antral
 - secreția de **adezine** ⇒ molecule ce cresc aderența bacteriei la nivelul celulelor epiteliale gastrice
 - **urează** cu generarea (din ureea endogenă) de amoniac și clor ⇒ cu 2 efecte: i) alcalinizarea mucoasei antrale ce permite supraviețuirea bacteriei în condițiile pH-ului gastric acid și ii) efect citotoxic direct
 - **secreția de enzime**: *proteaze, mucinază* ce alterează stratul de mucus și *fosfolipaze* ce lezează celulele epiteliale gastrice ⇒ prin ambele efecte crește riscul de dezvoltare a *ulcerului peptic*
 - **secreția de exotoxine**: *citotoxina asociată genei A (CagA)* și *citotoxina vacuolizantă-A (VacA)* care au fost asociate cu: i) răspuns inflamator crescut (mediat de IL-8) și ii) răspuns imun exagerat ⇒ risc de dezvoltare a *adenocarcinomului gastric* și a *limfomului gastric cu celule B de tip MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)*

2. Gastrita cronică ATROFICĂ (AUTOIMUNĂ) – tip A

▪ Caracteristici:

- forma rară
- localizată la nivelul **corpului și fundusului gastric**
- patogeneza **autoimună** dovedită de:
 - a) prezența **infiltratului limfocitar difuz**: *limfocitele T au efect toxic asupra celulelor parietale* (secretante de acid clorhidric și factor intrinsec) și a *celor principale* (secretante de pepsinogen); distrucția celor 2 tipuri celulare va conduce la:
 - **deficit de FI** ⇒ scăderea *absorbției vitaminei B₁₂* ⇒ anemie pernicioasă
 - **hipo-/aclorhidrie** care va stimula:
 - ✓ hiperplazia celulelor G ⇒ *hipergastrinemie*
 - ✓ hiperplazia celulelor endocrine „*enterocromafin-like*” ⇒ risc de tumori neuroendocrine sau carcinoide (rar)
 - b) prezența în serul pacienților a **anticorpilor Ig G anti-celule parietale gastrice** (nespecifici, dar frecvenți) și **anti-factor intrinsec** (specifici, dar mai rari)
 - c) **asocierea cu alte boli autoimune**: tiroidită Hashimoto, DZ tip I, poliartrita reumatoidă, boala Addison

ULCERUL PEPTIC

DEFINIȚIE: afecțiune cronică, recurentă ce apare ca o **ulcerație bine delimitată** (pierdere de substanță) la nivelul mucoasei gastrice și duodenale ce **depășește în profunzime musculara mucoasei** (spre deosebire de *eroziuni* care sunt limitate la mucoasă)

PATOGENEZĂ: apariția ulcerăției este consecința dezechilibrului caracterizat prin:

- **creșterea factorilor de agresiune luminală** - principalul mecanism în **ulcerul duodenal**
- **scăderea factorilor protectori** ai mucoasei gastro-duodenale - principalul mecanism în **ulcerul gastric**

A. ULCERUL DUODENAL

- **Definiție:** afecțiune cronică, recurentă ce apare ca ulcerăție bine delimitată, cel mai frecvent la nivelul **bulbului duodenal**

Boala afectează cca.10% din populația adultă și este de 2-3 ori mai frecventă decât ulcerul gastric.

- **Etiopatogeneza:**

1. **Infecția cronică cu Helicobacter pylori** – este principala cauză a ulcerului în țările în curs de dezvoltare (unde prevalența infecției este mare)
2. Hipersecreția clorhidro-peptică
3. Supraîncărcarea cu acid a bulbului duodenal
4. Factori asociați/comorbidități ce favorizează ulcerul

1. Infecția cronică cu HELICOBACTER PYLORI

- este prezentă actual la 50-75% din pacienți (în trecut era la 100%), explicația fiind legată de scăderea prevalenței ulcerului asociat infecției cu H. pylori și creșterea prevalenței ulcerului asociat utilizării AINS
- este responsabilă de *recurența episoadelor dureroase*
- eradicarea infecției este *obligatorie* pentru vindecarea ulcerului

2. Hipersecreția CLORHIDRO-PEPTICĂ – este determinată de:

a) Creșterea masei celulelor parietale:

- primară, pe fondul predispoziției genetice
- secundară, prin hipergastrinemie (gastrina are efect trofic pe celulele parietale)

b) Hipergastrinemia – rezultă prin alterarea mecanismului feed-back negativ de inhibiție a secreției de gastrină de către aciditatea gastrică, colonizarea cu H. pylori determinând alcalinizarea zonei antrale

c) Hipertonie vagală – crește secreția acidă prin 2 mecanisme:

- direct, prin stimularea receptorilor muscarinici M₃
- indirect, prin stimularea celulelor G cu eliberare de gastrină

3. Supraîncărcarea cu ACID a DUODENULUI :

- este determinată de creșterea vitezei de evacuare a chimului gastric, cu depășirea capacității de tamponare a acidității chimului gastric de către sucurile intestinale alcaline (sucul duodenal și cel pancreatic)
- este responsabilă de *metaplazia gastrică* la nivelul mucoasei duodenale care va favoriza greșă bacteriană (H. pylori are tropism selectiv pentru mucoasa gastrică)

4. Factori ASOCIAȚI cu incidența crescută a ulcerului duodenal sunt:

a) Factori genetici – ulcerul apare mai frecvent la:

- rudele de gradul I ale bolnavilor ulceroși (forme familiale de ulcer)
- subiecții cu grup sanguin 0
- b) Fumatul** – este responsabil de **scăderea răspunsului la tratament** prin:
 - favorizarea cronicizării infecției cu H. pylori
 - inhibiția secreției pancreatice de bicarbonat
- c) Comorbidități asociate cu ulcer peptic:**
 - *BPOC*: hipercapnia determină hipersecreție clorhidro-peptică
 - *Ciroza hepatică*: staza în circulația portă determină hipoxie + alterarea troficității mucoasei + hipercapnie locală
 - *Sindromul Zollinger-Ellison*: hipergastrinemia determină hipersecreție clorhidro-peptică
 - *Pancreatita cronică*: scăderea secreției exocrine bogate în bicarbonat este responsabilă de reducerea capacității de tamponare a chimului gastric acid
 - *Boala cronică de rinichi și hiperparatiroidismul*: hipercalcemia asociată stimulează secreția de gastrină
- d) Factori psihici:** stresul și anxietatea cronică

B. ULCERUL GASTRIC

- **Definiție:** afecțiune cronică, recurentă ce apare ca ulceratie bine delimitată, localizată cel mai frecvent pe ***mica curbură gastrică***
- **Patogeneza:** rolul major îl deține **scăderea rezistenței mucoasei gastrice** față de agresiunea clorhidro-peptică **pe fondul utilizării crescute a anti-inflamatoarelor non-steroidiene (AINS) – principala cauză a ulcerului la populația vârstnică din țările dezvoltate.**

Factorii de PROTECȚIE AI MUCOASEI GASTRICE – Scurt rapel fiziologic:

- a) **Joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale gastrice** care realizează o „barieră” a mucoasei gastrice la care se adaugă regenerarea celulară crescută
- b) **Secreția de mucus și bicarbonat**
Mucusul gastric realizează o peliculă de gel aderent care:
 - reține ionii de HCO_3^- asigurând un pH de 6-7 la suprafața epiteliului gastric (protecție împotriva acțiunii corozive a acidului clorhidric)
 - oferă protecție și împotriva acțiunii proteolitice a pepsinei
 - se amestecă cu conținutul gastric având un rol lubrifiant
- c) **Secreția de prostaglandine (PG)** care au un rol citoprotector prin:
 - efectul vasodilatator – rol trofic la nivelul celulelor epiteliale gastrice
 - creșterea secreției de mucus și HCO_3^-
- d) **Fluxul sanguin optim la nivelul mucoasei gastrice**

SCĂDEREA REZISTENȚEI MUCOASEI GASTRICE în ulcer:

- **Cauze:**
 - a) **Alterarea stratului protector de mucus** prin:
 - reducerea secreției de mucus în gastritele cronice
 - depolimerizarea subunităților de glicoproteine datorită infecției cu H. pylori
 - b) **Lezarea „barierei” mucoasei gastrice** – determinată de:

i) Consumul crescut de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) – determină efecte *toxice directe* asupra mucoasei gastrice & *inhibiția ciclooxygenazei (COX)* cu scăderea sintezei de PG cu efect vasodilatator și citoprotector al mucoasei ⇒ risc de hemoragii

ii) Infecția cu *Helicobacter pylori* – determină:

- lezarea *celulelor foveolare* ⇒ scăderea secreția de mucus
- leziuni *directe ale celulelor epiteliale* prin enzimele și citotoxinele eliberate

Observație!

Există 2 izoforme ale COX: i) COX-1 este izoforma constitutivă, prezentă *ubiquitar* în mod fiziologic și ii) COX-2 este izoforma *inductibilă* la nivelul zonelor de inflamație pe fondul eliberării de citokine.

AINS (*aspirina, naproxen, ibuprofen, diclofenac*) *inhibă ambele izoforme COX*. Inhibitorii COX-2 selectivi (ex., *celecoxib, nimesulid*) au un risc mai redus de lezare a mucoasei gastrice comparativ cu AINS.

Asocierea infecției cu *H. pylori* cu consumul de AINS are efect *sinergic* în dezvoltarea ulcerelor peptice, mai ales la vârstnici.

iii) Refluxul duodeno-gastric de bilă

Cauză: disfuncția sfincterului piloric care poate fi:

- primară, prin defect genetic
- secundară, prin hipergastrinemie

Efecte: bila conține substanțe ce pot leza mucoasa gastrică:

- sărurile biliare, cu efect tensioactiv
- lizolecitina, cu efect citotoxic

- **Consecințe:** lezarea integrității „barierei” mucoasei gastrice permite **retrodifuziunea ionilor de H⁺ din lumen în peretele gastric** cu **2 efecte:**

a) Apariția ULCERULUI GASTRIC – prin 2 mecanisme:

i) Creșterea secreției clorhidro-peptice indusă de:

- stimularea celulelor principale cu eliberarea de *pepsină*, responsabilă de eroziuni ale mucoasei, leziuni vasculare cu hemoragii
- eliberarea de *histamină* de la nivelul celulelor enterocromafine din mucoasa gastrică lezată

ii) Creșterea permeabilității capilarelor mucoasei gastrice prin:

- efectul *direct* al retrodifuziunii H⁺
- efectul *indirect* al eliberării histaminei care produce vasodilatație, hiperpermeabilizare și edemul mucoasei

b) Dezvoltarea unei GASTRITE CRONICE – care:

- favorizează **persistența ulcerului gastric** prin scăderea suplimentară a rezistenței mucoasei gastrice
- determină **reducerea masei de celule parietale** și **scăderea în timp a secreției clorhidro-peptice**, ceea ce explică **aciditatea gastrică normală/scăzută** la pacienții cu **ulcer gastric**
- evoluează în timp spre **gastrită atrofică multifocală / pangastrită**, cu metaplazie intestinală și cu creșterea riscului de apariție a adenocarcinomului gastric

COMPLICAȚIILE ulcerului peptic:

- a) **Hemoragia** – frecventă în ulcerul duodenal *posterior*, prin erodarea arterei pancreatico-duodenale sau a unei ramuri
- *Acută*:
 - ✓ Hemoragie digestivă superioară ⇒ hematemeză sau melenă
 - ✓ Șoc hipovolemic
 - *Cronică*: hemoragii oculte în scaun ⇒ anemie feriprivă
- b) **Perforația** – frecventă în ulcerul gastric & ulcerul duodenal *anterior* cu risc de **peritonită** sau **penetrația** organelor de vecinătate, mai ales la nivelul pancreasului, cu risc de **pancreatită acută** este important de recunoscut dat fiind gravitatea evolutivă
- c) **Stenoza pilorică** – actual, rară datorată ulcerului/cancerului gastric, ci mai frecvent secundară bolii Crohn sau compresiunii prin cancer de cap de pancreas
- *Cauze*:
 - ✓ edem și spasm piloric – în puseul acut
 - ✓ cicatrice retractilă – în cazul vindecării cu fibroză
 - *Consecințe*:
 - ✓ Contractții gastrice puternice → durere epigastrică
 - ✓ Distensie și stază gastrică → senzație de plenitudine
 - ✓ Vărsături severe (volum mare, fără durere frecvent) → deshidratare + alcaloză metabolică
 - ✓ Anorexie cu scădere ponderală
- d) **Malignizarea** – 1% din ulcerele gastrice, NU și ulcerele duodenale

3. ULCERUL DE STRES

- **Definiție:** formă de *ulcer ischemic* caracterizată prin prezența de *ulcerații gastro-duodenale multiple*
 - **Etiologie:**
 - politraumatisme, arsuri
 - postintervenții chirurgicale majore
 - stări septice
 - stări de șoc cu hipotensiune severă
- Observație!**
Ulcerul de stres a fost inițial descris sub denumirea de *ulcer Curling* în arsurile severe pe fondul hipovolemiei/hipoxiei cu necroza celulelor mucoasei gastrice și risc major de hemoragie și perforație.
- **Patogeneza:**
 - *stimularea intensă simpato-adrenergică* cu vasoconstricție și ischemia mucoasei gastrice și duodenale

O formă particulară de ulcer de stress este ULCERUL CUSHING:

- **Etiologie:** traumatisme craniene, intervenții neurochirurgicale
- **Patogeneza:**

- ✓ stimularea *centrală* a nucleilor vagali (secundară hipertensiunii intracraniene) cu inducerea hipersecreției clorhidro-peptice
- ✓ eliberarea crescută de cortizol de la nivelul CSR cu lezarea barierei mucoasei gastrice

4. SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

- **Definiție:** *tumoră secretantă de gastrină* (gastrinom) cu localizare pancreatică sau gastro-duodenală responsabilă de *ulcerații gastro-duodenale multiple*
- **Patogeneză:** *hipergastrinemia* este responsabilă de hipersecreția clorhidro-peptică
- **Diagnostic pozitiv:**
 - *Clinic:* durerea de tip ulceros, diaree cu steatoree (inactivarea enzimelor intestinale în condițiile scăderii pH-ului intestinal și malabsorbție de lipide consecutivă)
 - *Paraclinic:* creșterea nivelului seric de gastrină + hiperaciditate

AFECȚIUNILE HEPATICE

Metabolismul pigmentilor biliari – SCURT RAPEL FIZIOLOGIC

a) Bilirubina NECONJUGATĂ (indirectă) – BN (BI)

- este **produsul de catabolism al hemului** la nivelul sistemului *reticulo-endotelial* după cum urmează:
 - 85% din producția zilnică de BN provine din Hb eliberată prin *hemoliza fiziologică* a eritrocitelor senescente
 - 15% din producția zilnică de BN provine din:
 - ✓ *catabolismul altor compuși heminici* (mioglobină, citocromi)
 - ✓ *eritropoieza inefficientă* (Hb eliberată la nivel medular prin hemoliza precursorilor anormali ai seriei eritrocitare)
- are 4 izomeri:
 - *izomerul natural* este *insolubil în apă* (legăturile intramoleculare de hidrogen îi conferă caracterul hidrofob, dar este lipofilă)
 - ceilalți 3 izomeri sunt *fotoizomeri* (se formează în cazul expunerii la lumină), sunt *solubili în apă* și se pot elimina pe cale urinară (și biliară) fără a mai fi conjugați
- BN (BI) circulă în plasmă **legată de albumine** și **NU poate fi excretată urinar**; de aceea, **icterele cu hiperbilirubinemie neconjugată** se numesc **ictere acolorice** (absența bilirubinuriei). Excepție: situația în care este favorizată transformarea izomerului natural hidrofob în fotoizomeri prin expunere la lumină albastră (cu $\lambda=460-490$ nm)
- bilirubina este un **compus toxic** și pentru a putea fi eliminată din organism este **metabolizată la nivelul hepatocitului**, fiind convertită într-un compus *hidrosolubil* în cadrul unui proces ce parcurge **3 etape**:
 1. **Captarea:** are loc la polul *sinusoidal* al hepatocitului cu ajutorul proteinelor *membranare* transportoare ale anionilor organici (OAT, Organic Anion Transporter) urmată de legarea de proteine *citoplasmice* numite *ligandine* (Y și Z) care asigură transportul BN la nivelul reticulului endoplasmatic
 2. **Conjugarea:** se realizează în *reticulul endoplasmic* al hepatocitului sub acțiunea *uridindifosfat-glucuronil-transferazei* (UGT) - ce transferă acidul glucuronic pe BN cu formarea bilirubin-monoglucuronidului și apoi a diglucuronidului
Bilirubina conjugată (BC) rezultată este un *amestec de diglucuronid (85%) și monoglucuronid (15%)*.
 3. **Excreția biliară:** are loc la polul *biliar* al hepatocitului; BC este secretată activ în canaliculele biliare și ajunge cu bila în intestin. Împiedicarea acestei etape conduce la scăderea excreției BC în bilă și regurgitarea acesteia în sângele capilarelor sinusoide.

b) Bilirubina CONJUGATĂ (directă) – BC (BD)

- este **hidrosolubilă** și *poate fi excretată prin urină* în condițiile regurgitării în plasmă de la nivel hepatocitar; de aceea, **icterele cu hiperbilirubinemie conjugată** se numesc **ictere colurice** (prezența bilirubinuriei)
- este hidrolizată la nivelul *ileonului terminal* sub acțiunea *enzimelor bacteriene* și transformată în **urobilinogen (Ubg)** din care o parte va fi redus la **stercobilinogen**

c) Metabolismul PIGMENȚILOR BILIARI**1. La nivel intestinal**

- normal, **80-85% din Ubg se elimină prin materiile fecale** sub forma oxidată (culoare brun) de **stercobilină** (50-250 mg/zi)
- patologic, există:
 - condiții asociate cu **scăderea eliminării de Ubg și decolorarea materiilor fecale** în cazul:
 - ✓ scăderii excreției de BC în intestin din *icterul mecanic* și cel *hepatocelular*
 - ✓ suprimării florei intestinale comensale, ex. prin administrarea de antibiotice greu resorbabile
 - condiții asociate cu **creșterea eliminării de Ubg și hipercolorarea (pleiocromia) materiilor fecale** în cazul hiperproducției de bilirubină și respectiv, de Ubg, în *icterul hemolitic*
- normal, restul de **10-15% din Ubg este reabsorbit prin circulația portă și ajunge la ficat**, fiind captat de hepatocite și reexcretat în bilă în cadrul **circuitului entero-hepatic al pigmentilor biliari**

2. La nivel renal

- **o mică parte (1%) din Ubg reabsorbit în circulația portă trece în circulația sistemică** și este excretat urinar, realizând o **urobilinogenurie fiziologică** (2 – 4 mg/zi)
- patologic, există:
 - condiții asociate cu **scăderea urobilinogenuriei** în cazul:
 - ✓ scăderii excreției de BC în intestin din *icterul mecanic* și cel *hepatocelular*
 - ✓ suprimării florei intestinale, ex. prin administrarea de antibiotice greu resorbabile
 - condiții asociate cu **creșterea urobilinogenuriei** în cazul:
 - ✓ hiperproducției de bilirubină și respectiv, Ubg în *icterul hemolitic*
 - ✓ disfuncției hepatocitare, în *icterul hepatocelular*

ICTERELE

DEFINIȚIE: pigmentarea galbenă a sclerelor și tegumentelor determinată de acumularea de bilirubină (elastina are afinitate crescută pentru bilirubină) în condițiile creșterii bilirubinemiei > 2,5-3 mg/dL (între 1,5 - 2,5 mg/dL, subicter)

CLASIFICARE:

- I. Ictere prin creșterea predominantă a BILIRUBINEI NECONJUGATE (BN) - ACOLURICE
- II. Ictere prin creșterea predominantă a BILIRUBINEI CONJUGATE (BC) - COLURICE

I. Ictere prin creșterea predominantă a BILIRUBINEI NECONJUGATE (BN)**A. Ictere prin HIPERPRODUCȚIA BN****1. Icterul HEMOLITIC sau PREHEPATIC****Caracteristici:**

- hiperproducție de BN secundar unei hemolize patologice:

- **intravasculare:** anemiile hemolitice din: siclemie, talasemie, prezența de Ac antieritrocitari, accidente transfuzionale
- **extravasculare:** anemiile hemolitice prin defecte membranare și enzimatice, resorbția hematoamelor
- prin **eritropoieză inefficientă:** anemia pernicioasă, talasemii
- hiperproducția de BN depășește capacitatea de metabolizare a ficatului ⇒
 - ✓ **hiperbilirubinemie neconjugată / indirectă**
- deoarece BN este insolubilă în apă și fixată pe albumine, nu poate fi excretată în urină ⇒
 - ✓ **absența bilirubinuriei - icter acoloric**
- la nivel hepatic crește producția de BC care va fi excretată cu bila în intestin ⇒ **hiperproducție intestinală de Ubg** cu 2 consecințe:
 - ✓ **hipercolorarea/pleiocromia materiilor fecale** (prin producție crescută de stercobilină)
 - ✓ **urobilinogenurie crescută** (prin producție crescută de urobilină)

2. Icterul NUCLEAR (KERNICTERUS, Kern = nucleu, Germ)

- o formă particulară de icter hemolitic ce apare la nou-născuți cu **eritroblastoză fetală**, determinată de *incompatibilitatea Rh, mamă Rh (-) – făt Rh (+)*
- **Patogeneză** – 2 mecanisme:
 - i) **hiperproducție de bilirubină** prin hemoliză crescută și
 - ii) **deficit de captare și conjugare hepatocitară** datorită **imaturității funcționale** a ficatului

Copilul se naște cu **hiperbilirubinemie indirectă marcată** care la valori mari (> 20 mg/dL), determină *forțarea barierei hematoencefalice* și **depozitarea preferențială a BN la nivelul ganglionilor bazali** (BN este toxică deopotrivă pentru neuroni și celulele gliale, determinând leziuni acute mitocondriale și inhibiția creșterii axonale și dendritice) cu **leziuni responsabile de encefalopatie acută și respectiv, cronică**
- **Tratament: expunerea n.n. la lumină albastră** în vederea conversiei izomerului natural hidrofob al BN în *fotoizomerii* hidrosolubili cu eliminare urinară/biliară (fără conjugare prealabilă)

B. Ictere prin scăderea CONJUGĂRII BN

1. Deficitul PRIMAR de conjugare hepatică – se întâlnește în:

a) Sindromul Gilbert

- **Patogeneză:** defect *primar* de conjugare a BN cu acidul glucuronic prin **scăderea activității uridindifosfat-glucuronil-transferazei (UGT)** determinată de mutații ale genei UGT
- este **cea mai frecventă formă familială de hiperbilirubinemie neconjugată** (afectează 2 – 7% din populație)
- este **asimptomatică, fiind detectată:** i) **ocazional, ca hiperbilirubinemie izolată ușoară** (< 6 mg/dL) sau ii) **ca episoade de icter benign (intermitent)** declanșat de: infecții virale, consumul de alcool, oboseală/stres, efort fizic/deshidratare
- nr. de reticulocite este normal (excluzând hemoliza), tratamentul nefiind necesar

b) Sindromul Crigler-Najjar

- **Patogeneză: defect primar de conjugare a BN** datorită unui **deficit genetic de UGT**
- este o afecțiune rară, cu 2 tipuri:
 - **tipul I – forma gravă, letală** caracterizată prin **deficit total al UGT** cu *hiperbilirubinemie severă* (20 - 40 mg%) prezentă la n.n. și *lipsa de răspuns la inducția enzimatică cu fenobarbital* ⇒ *deces prin icter nuclear* în al doilea an de viață, în absența transplantului hepatic
 - **tipul II – forma ușoară, non-letală** caracterizată prin **deficit parțial al UGT** cu *hiperbilirubinemie moderată* (7 - 20 mg%), cu debut în adolescență, prognostic bun și *răspuns favorabil la inducția enzimatică cu fenobarbital*

2. Deficitul SECUNDAR de conjugare – se întâlnește în:**a) Icterul NEONATAL**

- **Patogeneză: deficit secundar de conjugare hepatică** determinat de:
 - *imaturitatea sistemelor enzimatice hepatice*
 - *hiperproducția de bilirubină prin hemoliza fiziologică cu creșterea BN ≤ 12 mg%*
- este un *icter fiziologic, tranzitoriu* cu debut la 48 de ore după naștere (atinge un maxim în ziua a 5-a) și care dispare în 7-10 zile la n.n. la termen (în cca. 21 de zile la prematur)
- activarea UGT poate fi indusă medicamentos prin *administrarea de fenobarbital*

b. Deficitul dobândit de UGT

- **Patogeneză:** deficit de conjugare prin *inhibiția medicamentoasă a enzimei* (secundar administrării de *cloramfenicol*) sau uneori, *alăptării* deoarece laptele matern conține un metabolit al progesteronului (3-alfa, 20-beta pregnandiol) care inhibă UGT

II. Ictere prin creșterea predominantă a BILIRUBINEI CONJUGATE (BC)**A. Ictere prin scăderea PRIMARĂ a funcției de excreție****1. Sindromul Dubin-Johnson**

- **Patogeneză: deficit primar de excreție a BC** determinat de mutația unei proteine canal numită Multidrug Resistance Protein 2 (MDR2) de la nivelul canalelor biliare cu rol de transport al BC în bilă, care se asociază cu:
 - **hiperbilirubinemie predominant conjugată, asimptomatică cu icter cronic**
 - **excreția metaboliților hemului → coproporfirinurie importantă**
 - **prezența depozitelor de pigment negru** (melanină?) în hepatocite

2. Sindromul Rotor

- **Patogeneză: deficit primar de excreție a BC**, parțial elucidat, care asociază:
 - **hiperbilirubinemie predominant conjugată asimptomatică cu icter cronic**
 - **excreția metaboliților hemului → coproporfirinurie moderată**
 - **absența depozitelor de pigment negru** în hepatocite

3. Icterul recurent din SARCINĂ

- **Patogeneză:** este o formă de **colestază intrahepatică** ce apare la unele gravide în trimestrul III de sarcină datorită existenței unei *hipersensibilități genetice față de hormonii estrogeni și progesterativi* (mult crescuți în sarcină) și care scad funcția bilio-excretoare a hepatocitului cu:
 - hiperbilirubinemie conjugată ușoară (2-6 mg%) → icter și prurit
 - ± creșterea colesterolului și a fosfatazei alcaline (marker de colestază)

Observație!

Termenul de „recurent” se referă la riscul reapariției icterului la sarcinile ulterioare.

B. Ictere prin SCĂDEREA SECUNDARĂ (dobândită) a funcției de excreție

1. Icterul HEPATOCELULAR – colestaza INTRAHEPATICĂ

- **Cauze: lezarea hepatocitelor în:**
 - hepatite acute virale: v. hepatitic A, B±D,C v. Epstein-Barr, citomegalovirusul
 - hepatite acute toxice: acetaminofen, steroizi, rifampicină, suplimente nutritive
 - hepatita acută/cronică etanolică
 - ficatul gras non-alcoolic (NAFLD, "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", En) și steatohepatita non-alcoolică (NASH, "Non-Alcoholic Steatohepatitis", En)
 - ciroza hepatică (decompensată)
 - afecțiuni colestatice: colangita biliară primitivă, colangita sclerozantă
 - afecțiuni infiltrative: amiloidoză, sarcoidoză, cu fier (hemocromatoză) sau cupru (boala Wilson)
 - șocul septic
- **Consecințe:**
 - **scăderea capacității de excreție a BC în canaliculele biliare** asociată cu **deficit moderat de captare și conjugare** (dar cea mai afectată etapă este excreția biliară a BC) este responsabilă de:
 - ① **Regurgitarea BC în sângele capilarelor sinusoide** cu:
 - ✓ hiperbilirubinemie MIXTĂ, predominant conjugată
 - ✓ bilirubinurie = icter coluric (urina de culoare galben-brun)
 - ② **Scăderea variabilă a cantității de BC care ajunge în intestin** ⇒ producția intestinală de Ubg scade sau NU (dependent de severitatea leziunilor hepatocelulare) cu:
 - ✓ materii fecale normal colorate sau decolorate
 - deși absorbția intestinală a Ubg este redusă datorita scăderii producției sale, în prezența leziunilor hepatocelulare asistăm la deficitul funcționării circuitului entero-hepatic și astfel, o mai mare cantitate de Ubg va rămâne în plasmă și va ajunge în urină cu:
 - ✓ urobilinogenurie crescută
 - creșterea predominantă în plasmă a **enzimelor sindromului de hepatocitoliză: transaminazele și LDH** și într-o mai mică măsură a enzimelor sindromului de colestază: γ -glutamyl-transpeptidaza (GGT) și fosfatază alcalină (FAL)

2. Icterul MECANIC – colestaza EXTRAHEPATICĂ

- **Cauze:** împiedicarea excreției bilei la nivelul căilor biliare în:
 - *litiata biliară sau coledociană*
 - *carcinom de cap de pancreas, ampula lui Vater, căi biliare (colangiocarcinom)*
 - *pancreatită acută sau cronică*
 - *stricturi coledociene*
- **Consecințe:**
 - ① **Regurgitarea bilei din canaliculele biliare în capilarele sinusoide** cu:
 - ✓ **hiperbilirubinemie predominant conjugată**
 - ✓ **bilirubinurie = icter coluric** (urina de culoare brun-închis)
 - creșterea **predominantă** în plasmă a **enzimelor sindromului de colestază (GGT, FAL)** și într-o mai mică măsură a enzimelor sindromului de hepatocitoliză (ASAT, ALAT, LDH)
 - **creșterea colesterolului și a sărurilor biliare** ⇒ sărurile biliare se depun în tegumente fiind responsabile de apariția *pruritului*
 - ② **Reducerea excreției bilei în intestin** cu:
 - scăderea producției de urobilinogen cu:
 - ✓ **materii fecale decolorate**
 - ✓ **ABSENȚA urobilinogenuriei**
 - lipsa *sărurilor biliare* (cu efect tensioactiv) în intestin este responsabilă de:
 - **malabsorbția de lipide** cu **steatoree**
 - **malabsorbție de vitamine liposolubile** cu **carență de vitamina K**, alungirea timpului de protrombină și **risc de sindrom hemoragipar**

CIROZA HEPATICĂ

DEFINIȚIE: stadiul final evolutiv al bolilor hepatice cronice caracterizat prin alterarea ireversibilă a citoarhitecturii hepatice, caracterizată prin **4 elemente:**

1. **NECROZA hepatocitelor** cu distrucția progresivă a parenchimului hepatic
2. **FIBROZĂ HEPATICĂ DIFUZĂ** - element **PRIMORDIAL obligatoriu pentru diagnostic**
3. **REGENERAREA NODULARĂ** compensatorie a parenchimului sănătos restant
4. **DISTORSIONAREA VASCULARIZAȚIEI hepatice** cu apariția **hipertensiunii portale (HTP)**

ETIOLOGIE:

- **hepatita cronică etanolică** pe fond de alcoolism cronic (riscul cirogen apare la consumul cronic al unei cantități zilnice de alcool de peste 30 g/zi la bărbați, la femei cantitatea necesară fiind mai mică). Este **cea mai frecventă cauză de ciroză hepatică în majoritatea statelor dezvoltate** (50-70% din cazuri în Europa)
- **hepatitele cronice virale** (tip C, B, D) mai ales în asociere cu consumul zilnic de alcool care accelerează evoluția spre ciroză (având un efect aditiv cu virusurile hepatice)

- **boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) și steatohepatita non-alcoolică (NASH, Non-Alcoholic Steatohepatitis)** reprezintă actual **principalele cauze de boală hepatică cronică în țările dezvoltate** în prezența următorilor factori de risc: obezitate, hiperlipidemie, HTA, DZ și diabet zaharat de tip 2. NAFLD este considerată drept „componenta hepatică” a sindromului metabolic. **Ambele entități au potențial evolutiv spre fibroză/ciroză** (dar mai ales NASH, 10-30% din cazuri vor dezvolta ciroză sau hepatocarcinom), fiind considerate etape (și nu entități distincte) în evoluția bolii hepatice progresive
- **obstrucția biliară cronică** ce conduce la **ciroza biliară**:
 - ✓ **primară**, în *colangita biliară primitivă* și *colangita sclerozantă* (boli autoimune)
 - ✓ **secundară**, în *litiaza biliară cronică*
- **congestia venoasă** din IC dreaptă, pericardita constrictivă conduc la **ciroza cardiacă**
- **cauze metabolice**: hemocromatoza ereditară și boala Wilson
- **cauze medicamentoase/toxice**: metotrexatul, amiodarona, izoniazida, propil-tiouracil (de obicei, întreruperea expunerii determină oprirea evoluției leziunilor hepatice)

PATOGENEZĂ:

1. **Lezarea HEPATOCITELOR** sub acțiunea factorilor *toxici (alcool!)*, *virali*, *acumulării de lipide (steatozei)*, determină eliberarea conținutului celular (prin necroză) și producția crescută de specii reactive de oxigen cu 2 consecințe:

a) activarea macrofagelor hepatice (celulele Kupffer) care eliberează chemokine (CCL-2, Chemokine Ligand-2) ce atrag monocitele din circulație cu transformarea în macrofage pro-inflamatorii prin interacțiunea cu receptorul pentru chemokine 2 (CCR-2, Chemokine Receptor-2); ambele macrofage activate vor elibera citokine proinflamatorii (TNF- α și IL-1) și factori de creștere (TGF- β , factorul de creștere și transformare β , PDGF, factorul de creștere derivat din plachete)

b) activarea celulelor stelate (lipocite inactive cu rol de depozitare a vitaminei A) cu transformarea lor în miofibroblaști activi ce proliferază sub acțiunea factorilor de creștere, cu **declanșarea procesului de FIBROZĂ hepatică**.

2. FIBROZA hepatică difuză

Miofibroblaștii activați determină:

- ✓ **sinteza excesivă de fibre de colagen și depozitarea crescută a acestora în spațiile Disse** (spațiile situate între pereții discontinui ai capilarelor sinusoide hepatice și cordoanele de hepatocite și care au un rol major în schimburile nutritive ale hepatocitelor) conduce la **remodelarea capilarelor sinusoide** prin pierderea fenestrațiilor și apariția unei membrane bazale (așa-numita „*capilarizare a sinusoidelor*”) cu 3 consecințe: i) alterarea schimburilor dintre hepatocite și sângele capilar, ii) favorizarea necrozei hepatocitare și iii) creșterea rezistenței la fluxul sanguin cu instalarea HTP
- ✓ **creșterea densității matricei extracelulare și remanierea continuă** via metaloproteinazele matriciale (MMPs, matrix metalloproteinases) și inhibitorii tisulari ai acestora (TIMPs, tissue inhibitors of metalloproteinases) – mediatori secretați și de către macrofagele activate

- ✓ **efect chemotactic pentru celulele inflamatorii și INFLAMAȚIE CRONICĂ** cu pusee de activare
- ✓ **contractia capilarelor sinusoide cu agravarea HIPERTENSIUNII PORTALE**

Observație!

Fibroza precoce este considerată reversibilă în hepatitele virale de tip B și C în condițiile dispariției expunerii la agentul etiologic prin administrarea terapiei antivirale, atunci când catabolizarea fibrelor de colagen este posibilă (colagen recent, în cantitate redusă). **Fibroza avansată din ciroza constituită este ireversibilă.**

3. Regenerarea NODULARĂ

- *aparitia de noduli parenchimatosi* alcătuiți din hepatocite sănătoase ce proliferază fiind delimitate de benzile de fibroză, cu dimensiuni care variază de la sub 3 mm (*micronoduli*) la peste 3 mm (*macronoduli*).

De reținut!

Prezența unei transformări nodulare a parenchimului hepatic dar **FĂRĂ fibroză NU permite confirmarea diagnosticului de ciroză hepatică.**

4. Dezorganizarea ARHITECTURII LOBULARE și VASCULARE a ficatului cu:

- ✓ *irigarea deficitară a hepatocitelor sănătoase și instalarea DISFUNȚIEI HEPATOCELULARE*
- ✓ *alterarea vascularizației hepatice și instalarea HIPERTENSIUNII PORTALE (HTP)*

5. IMPLICAREA AXEI INTESTIN-FICAT

- deține un rol cheie în: i) *progresiunea bolilor hepatice cronice* și ii) *aparitia complicațiilor în ciroză*
- **staza în circulația portă** determină compromiterea funcției de barieră a intestinului și creșterea permeabilității intestinale cu **translocarea bacteriilor și a componentelor bacteriene (ex, lipopolizaharide, LPZ) la nivel hepatic** via circulația portă ceea ce determină perpetuarea **INFLAMAȚIEI CRONICE și a procesului de FIBROGENEZĂ HEPATICĂ** (via receptorii hepatici de tip Toll pt LPZ, lipopolysaccharide-Toll-like receptor 4 LPS - TLR4)
- **staza la nivelul microcirculației** este responsabilă de **GASTROPATIA și COLOPATIA portală** (hemoragii punctiforme, eroziuni parietale cu risc de sângerare)

Observație!

Blocarea translocării bacteriilor prin suprimarea florei cu antibiotice greu absorbabile (ex, rifamixin) reduce HTP și riscul de peritonită bacteriană spontană în ciroza avansată.

CONSECINȚELE cirozei hepatice sunt:**A. Insuficiența hepatocelulară** progresivă cu afectarea tuturor metabolismelor intermediare.**Manifestările insuficienței hepatocelulare:**

- generale, nespecifice: astenie, fatigabilitate, scădere în greutate
- digestive: grețuri/vărsături, icter, hepatomegalie
- extradigestive:
 - ✓ eritem palmar, steluțe vasculare

- ✓ atrofie testiculară și ginecomastie la bărbați
- ✓ tulburări menstruale la femei
- ✓ sindrom hemoragipar
- ✓ edeme periferice
- ✓ atrofie musculară

B. Hipertensiunea portală (HTP)

- **Definiție:** creșterea presiunii în vena portă peste 10 mmHg (normal, 5-8 mmHg)
- **Etiologie:** creșterea rezistenței la flux în circulația portă consecutiv unui proces obstructiv localizat la nivel:
 - **Prehepatic:** tromboza venei porte (anomalii congenitale ale venei porte, stări protrombotice - ex, factorul V Leiden, afecțiunile mieloproliferative)
 - **Intrahepatic:** distorsiunea vascularizației prin fibroză în **ciroza hepatică** - **principala cauză!**
 - **Posthepatic:** obstrucția venei cave inferioare, pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă dreaptă
- **Patogeneză** – creșterea rezistenței la flux are la bază 2 componente:
 1. **Componenta MECANICĂ**, reprezentată de **distorsiunea vasculară hepatică** prin:
 - ✓ capilarizarea și stenoizarea sinusoidelor
 - ✓ fibroza și compresiunea venei centrolobulare prin benzi de fibroză și noduli de regenerare
 2. **Componenta DINAMICĂ**, responsabilă de **vasoconstricția intrahepatică** prin:
 - ✓ contracția musculaturii netede din pereții arteriolari
 - ✓ contracția celulelor stelate activate și a miofibroblaștilor
 - ✓ alterarea echilibrului substanțe *vasodilatatoare* (NO, PG) și *vasoconstrictoare* (endotelină, Ang II, vasopresină) cu predominanța vasoconstricției

Această rezistență crescută conduce la HTP cu 2 consecințe:

- i) **dezvoltarea circulației colaterale**/deschiderea anastomozelor portosistemice și
- ii) **instalarea circulației hiperdinamice** (produsă de oxidul nitric, canabinoizi și glucagon) cu vasodilatație periferică și splanhnică

▪ Manifestările HTP:

1. Dezvoltarea ȘUNTURILOR PORTO-CAVE

- are rolul de drenaj al sângelui din circulația portă în sistemul venos cav, ocolind obstacolul hepatic
- anastomozele pot proveni din următoarele ramuri ale sistemului port:
 - venele gastrice scurte se anastomozează cu plexul submucos esofagian care se varsă prin v. azygos în v. cavă superioară (VCS) ⇒ dezvoltarea **varicelor esofagiene**
 - vena mezenterică inferioară dezvoltă anastomoze cu venele plexului rectal ce drenează în v. cavă inferioară (VCI) ⇒ apariția **hemoroizilor**
 - venele periombilicale se pot anastomoza cu vena epigastrică ce se drenează prin VCI sau cu venele mamare ce se drenează prin VCS ⇒ apariția **circulației periombilicale în "cap de meduză"**

2. SPLENOMEGALIA

- este rezultatul congestiei cronice, fibrozei și siderozei splenice
- dacă este masivă se asociază cu **hipersplenism**, definit prin creșterea activității de sechestrare și distrugere a elementelor figurate sanguine cu **trombocitopenie** (mai rar, pancitopenie)

3. ASCITA

- **Definiție:** *acumularea excesivă de lichid bogat în albumine, dar de regulă < 3g/dL (TRANSUDAT), în cavitatea peritoneală* (care devine evidentă clinic în cazul acumulării a ≥ 500 ml lichid)
- **Patogeneza:**

a) Mecanismele LOCALE – dețin rolul central în patogeneza:

- **creșterea fluxului hepatic de limfă** este principalul mecanism de producere al ascitei și este determinat de:
 - ✓ **creșterea presiunii hidrostatice în capilarele sinusoide** cu creșterea extravazării de lichid bogat în proteine de la nivelul acestora în spațiile Disse
 - ✓ creșterea fluxului hepatic de limfă depășește capacitatea de drenaj a canalului toracic (maxim 800 - 1000 mL/zi) și poate ajunge la cirofici la 20 L/zi
- **excesul de limfă** (bogată în proteine) iese prin capsula hepatică în cavitatea peritoneală ⇒ **ascita**

b) Mecanisme SISTEMICE – contribuie la **agravarea formării lichidului de ascită:**

- **hipoalbuminemia**
 - ✓ nu este un factor critic în producerea ascitei (nu există un nivel al albuminemiei de la care începe formarea ascitei) dar poate agrava o ascită pre-existentă
 - ✓ are la bază următoarele mecanisme:
 - pierderea de albumine din spațiul intravascular în lichidul de ascită
 - hemodiluția secundară retenției hidro-saline
 - scăderea sintezei de albumine în leziunile severe ale parenchimului hepatic
- **vasodilatația splahnică** se instalează compensator în HT portală pentru a reduce presiunea în artera hepatică și conduce la **scăderea volumului arterial efectiv** cu activarea mecanismelor responsabile de:
 - ✓ **retenția hidro-salină** - declanșată de **scăderea perfuziei renale** și care duce la:
 - scăderea RFG + creșterea reabsorbției proximale de Na⁺ și apă
 - activarea sistemului RAA ⇒ hiperaldosteronism (la această creștere contribuie și reducerea degradării hepatice a hormonului în cazul leziunilor hepatocitare severe) ⇒ **creșterea reabsorbției distale de Na⁺ și apă**
 - ✓ **creșterea eliberării de ADH** ⇒ ↑ reabsorbția distală de apă cu hiponatremie diluțională
 - ✓ vasoconstricția renală ⇒ instalarea sindromului hepato-renal

Observație!

În cazul ascitei rezistente și în vederea reducerii riscului de sângerare al varicelor esofagiene se poate opta pentru realizarea unui șunt intrahepatic porto-sistemic transjugular (**TIPS, Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt**) în condițiile ABSENȚEI encefalopatiei portale.

4. ENCEFALOPATIA HEPATICĂ (PORTOSISTEMICĂ)

- **Definiție:** sindrom neuropsihic cronic în care **substanțele toxice produse în intestin trec în circulația sistemică și se acumulează la nivelul SNC** unde exercită **efecte toxice** ca urmare a *prezenței șunturilor porto-cave spontane (sau induse prin TIPS)* în **ciroza hepatică**.

Observație!

Encefalopatia acută apare în alterările grave ale funcției hepatocitului din hepatitele fulminante cu insuficiență hepatică acută.

- **Patogeneza:**

a) **TOXINELE** implicate în patogeneza encefalopatiei sunt:

1. Amoniacul:

– *Surse:*

- *descompunerea intestinală a ureei* sub acțiunea unei ureaze bacteriene
- *dezaminarea bacteriană a aminoacizilor* din proteinele alimentare sau sanguine (în caz de hemoragii gastrointestinale)

– *Metabolizare:*

Normal – *detoxifierea amoniacului* se realizează în:

- *ficat:* prin transformarea NH_3 în uree (ciclul ureogenetic), în principal
- *musculatura scheletică, SNC:* prin formarea de glutamină (din acid glutamic sub acțiunea glutamin-sintetazei)
- *rinichi:* NH_3 este generat prin dezaminarea glutaminei (procesul de amoniogeneză renală)

În encefalopatia hepatică:

✓ **NU se mai realizează detoxifierea NH_3 în:**

- **ficat** - ocolirea acestuia prin circulația colaterală + scăderea funcției ureogenetice
- **mușchi** - musculatura scheletică este atrofiată la cirofici (efectul $\text{TNF}\alpha$ și a miostatinei)
- **rinichi** - excreția NH_3 scade în condiții de deshidratare și hipokaliemia activează procesul de amoniogeneză renală (cu creșterea nivelului seric de NH_3)
- **sarcina de detoxifiere revine în exclusivitate SNC** \Rightarrow detoxifierea are loc la nivelul **astrocitelor** iar atunci când este generată în cantități mari în citosol glutamina: i) favorizează instalarea *edemului cerebral* (prin mecanism osmotic) și ii) este transportată spre metabolizare la nivel mitocondrial unde determină *leziuni mitocondriale* ireversibile

2. **Activarea neurotransmisiei dependente de GABA (acidul gama-aminobutiric) cu rol inhibitor**

3. **Benzodiazepinele endogene:** rolul lor este dovedit de ameliorarea simptomatologiei după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru benzodiazepine (ex., flumazenil) la unii pacienți

4. **Falșii mediatori:** *octopamina*

- se formează prin *degradarea bacteriană la nivel intestinal a aminoacizilor aromatici (fenilalanină, tirozină)*
- mecanism de acțiune = *alterează transmiterea impulsului nervos la nivelul sinapselor noradrenergice centrale* (se substituie mediatorilor normali și blochează sinteza acestora în celula nervoasă)

5. Alte toxine: mercaptanii - prezența lor în respirația pacienților cu EH este răspunzătoare de „foetorul hepatic” și *acizii grași liberi*

Observație!

La pacienții cu EH se constată o creștere anormală a permeabilității barierei hematoencefalice ⇒ responsabilă de creșterea susceptibilității SNC la acțiunea toxinelor și a unor medicamente.

b) FACTORII CARE PRECIPITĂ instalarea encefalopatiei:

- creșterea producției endogene de NH₃: dietele hiperproteice & hemoragiile gastro-intestinale
- constipația: favorizează dezvoltarea florei intestinale
- infecțiile: respiratorii, urinare, peritonita bacteriană spontană
- depleția hidroelectrolitică: diaree, vărsături, paracenteză masivă, tratament intempestiv cu diuretice
- medicamente care deprimă SNC
- shunt-urile porto-sistemice chirurgicale (TIPS, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)
- apariția unui hepatocarcinom

Sindromul HEPATO-RENAL

- **Definiție:** formă de **insuficiență renală acută funcțională severă** cu debut brusc și prognostic infaust care apare la pacienții cu **ciroza hepatică avansată, hipertensiune portală, icter și ascită** și este caracterizată prin:
 - i) scăderea diurezei (scăderea filtrării glomerulare)
 - ii) păstrarea capacității de concentrare a urinei (funcție tubulară normală) și
 - iii) aspect histologic normal al rinichiului la biopsie
- **Patogeneza:**
 - se caracterizează prin **VASOCONSTRIȚIE RENALĂ SEVERĂ** pe fond de **rinichi normali**, în care reducerea filtrării glomerulare și creșterea reabsorbției tubulare de Na⁺ și H₂O sunt determinate de:
 - ✓ *vasodilatația periferică extremă* (mediatorii proinflamatori și endotoxinele bacteriene - care în mod normal sunt detoxificate de ficat - ajung în circulația sistemică datorită șunturilor porto-cave unde exercită un efect vasodilatator intens direct sau indirect, ex., endotoxinele bacteriene cresc expresia sintetazei inductibile a oxidului nitric - iNOS) ⇒ *scăderea volumului arterial efectiv*
 - ✓ *scăderea presiunii de perfuzie renală* ⇒ *activarea sistemului RAA (renina plasmatică este crescută), a SN simpatic și eliberarea ADH* ⇒ retenție hidrosalină cu hiponatremie diluțională
 - la alterarea hemodinamicii renale mai contribuie:
 - ✓ *scăderea sintezei renale de PG vasodilatatoare – fapt susținut de precipitarea sindromului de către administrarea de AINS*

AFECȚIUNILE PANCREATICE

PANCREATITA ACUTĂ

DEFINIȚIE: inflamație pancreatică acută caracterizată prin **autodigestia pancreasului datorită activării locale a enzimelor endogene** și a cărei severitate poate varia de la forme ușoare și autolimitate la forme extrem de severe, cu necroză pancreatică și peripancreatică extinsă și răspuns inflamator sistemic

ETIOLOGIE:

1. ALCOOLISMUL – ingestia masivă de alcool determină:

- efect toxic direct \Rightarrow activarea locală a tripsinogenului în tripsină
- scăderea tonusului sfincterului Oddi \Rightarrow reflux duodeno-pancreatic
- stimularea eliberării de secretină \Rightarrow stimularea secreției locale a proenzimelor pancreatice (zimogeni)

2. Litiaza BILIARĂ – calculii biliari pot determina:

- blocarea sfincterului Oddi la nivelul ampulei Vater responsabilă de *reflux bilio-pancreatic* \Rightarrow bila aduce lecitină în canalul pancreatic care va forma lizolecitina cu efect citotoxic
- incompetența sfincterului Oddi responsabilă de *reflux duodeno-pancreatic* \Rightarrow sucii duodenali aduce enzime proteolitice active în canalul pancreatic cu activarea tripsinogenului

De reținut!

Alcoolismul și litiaza biliară sunt responsabile de 80% din cazuri.

3. IATROGENĂ, după: i) colangio-pancreatografie retrogradă endo-scopică (1-5% din cazurile de ERCP) prin creșterea bruscă a presiunii în ductele pancreatice la injectarea substanței de contrast și ii) intervenții chirurgicale de vecinătate

4. IDIOPATICĂ (8-10% din cazuri)

5. ALTE CAUZE (mai rare):

a. INFECȚII VIRALE: v.urlian (parotidită epidemică, oreion), v.Coxsackie B, adenovirusuri, v.Epstein-Barr, HIV

b. Cauze METABOLICE:

✓ **Hipertrigliceridemia (ex., hiperlipoproteinemii tip I și V):** în prezența unui exces de TG circulante, lipaza pancreatică (eliberată în cantități mici de la nivelul acinilor pancreatici) descompune TG în AGL și glicerol; AGL au acțiune iritativă locală determinând inflamația și lezarea membranei celulelor acinilor pancreatici cu eliberarea de noi enzime

✓ **Hipercalcemia**, ex., din hiperparatiroidism, mielom multiplu – determină:

- precipitarea Ca^{2+} la nivelul ductelor pancreatice cu obstrucția lor
- activarea tripsinogen \rightarrow tripsină la nivelul ductelor pancreatice cu autodigestie pancreatică

c. Cauze MECANICE: tumori sau traumatisme pancreatice

d. MEDICAMENTE: imunosupresoare, diuretice tiazidice, sulfonamide

PATOGENEZĂ: activarea TRIPSINEI la nivelul acinilor pancreatici sub acțiunea:

- enzimelor lizozomale (catepsina B)
- creșterii concentrației intracelulare a Ca^{2+}
- scăderii activității inhibitorului intracelular pancreatic al tripsinei

Consecințele activării enzimelor pancreatice:

a) Efectele LOCALE ale activării enzimelor pancreatice:

- **tripsina** determină *activarea altor enzime pancreatice*: chimotripsina, elastaza, fosfolipaza A2
- **chimotripsina** determină efect proteolitic (hidroliza legăturilor peptidice) ⇒ **edem și leziuni vasculare**
- **elastaza** determină: digestia elastinei din pereții vasculari cu *hemoragii* ⇒ **hematom retroperitoneal**
- **fosfolipaza A2** transformă lecitina în lizolecitină care este citotoxică și conduce la *necroza acinilor și a grăsimii peripancreatice* (steatonecroza) ⇒ **abcès pancreatic**
- **lipaza pancreatică** va amplifica procesul de autodigestie pancreatică și peripancreatică cu apariția *zonelor de necroză* ⇒ **pancreatita acută hemoragică**
- tripsina și chimotripsina sunt responsabile totodată și de activarea sistemelor:
 - i) kininelor / sistemului complementului ⇒ *vasodilatație, hiperpermeabilizare, edem*
 - ii) coagulării/fibrinolizei ⇒ *afectarea microcirculației cu tromboze/hemoragii locale*

b) Efectele SISTEMICE ale activării enzimelor pancreatice:

- **trecerea în circulație** a enzimelor pancreatice activate ⇒ **vasodilatație, hipotensiune, risc de șoc hipovolemic**
- **eliberarea citokinelor proinflamatorii** (IL-1, IL-6, TNFalfa, PAF) ⇒ **sindromul de răspuns inflamator sistemic și riscul insuficienței multiple de organ** (sdr. de detresă respiratorie acută, leziunea renală acută) sau a CID

PANCREATITA CRONICĂ

DEFINIȚIE: inflamația cronică a parenchimului pancreatic cu distrucția progresivă a acinilor, stenoza și dilatarea ductelor și un proces de **fibroscleroză glandulară** ce evoluează spre **insuficiența pancreasului exocrin**

ETIOLOGIE:

- **alcoolismul cronic în 80% din cazuri**
- boala cronică de rinichi
- hipercalcemia
- fibroza chistică
- obstrucția cronică a canalului pancreatic/ductelor excretoare (carcinom, chiste, stricturi)
- ereditară (episoade de pancreatită cu debut în copilărie)
- autoimună (anticorpi antipancreatici)

Observație!

Activitatea de cercetare a ultimului deceniu a identificat o componentă genetică importantă responsabilă de diversitatea modalităților evolutive ale pancreatitei cronice atât în cazul etiologiei alcoolice cât și mai ales, în cazul celorlalte etiologii

PATOGENEZĂ:

În patogeneza intervin:

- activarea prelungită tripsinogen \Rightarrow tripsină (și respectiv, a celorlalte enzime) și/sau
- deficitul de inactivare al enzimelor pancreatice (pe fondul creșterii concentrației intracelulare de calciu indusă de alcool)

Pe fondul activării cronice locale a enzimelor este favorizată *precipitarea proteinelor cu ionii de Ca^{2+}* cu:

i) obstrucția *ductelor pancreatice mici* prin **dopuri proteice** și

ii) obstrucția *ductelor pancreatice MARI* prin **calculi**

\Rightarrow hipertensiune ductală și lezarea progresivă a parenchimului pancreatic

Rezultă un proces de **fibroscleroză** sau **degenerescență fibro-chistică** caracterizat prin:

- ✓ necroza unor acini și înlocuirea cu țesut fibros
- ✓ dilatarea altor acini cu formarea de chiste

Consecințele FIBROSCLEROZEI parenchimului pancreatic:

1. Insuficiența pancreasului EXOCRIN – scăderea secreției de enzime și bicarbonat survine când masa parenchimului funcțional scade la cca. 10% din normal și conduce la:

a) Deficit de lipază \Rightarrow malabsorbție de lipide \Rightarrow STEATOREE

b) Deficitul enzimelor proteolitice (tripsina, chimotripsina) \Rightarrow malabsorbție de proteine cu:

- **AZOTOREE** (creșterea azotului fecal) și **CREATOREE** (creșterea excreției de fibre musculare nedigerate)
- **scăderea sintezei proteice** cu:
 - ✓ **scăderea maselor musculare și emacierea** organismului
 - ✓ **hipoproteinemie** cu hipoalbuminemie \Rightarrow **edem** (prin scăderea presiunii oncotice plasmatică, Pop)
- **dispepsie de putrefacție**: proteinele sunt supuse unui proces de putrefacție sub acțiunea florei intestinale \rightarrow pH fecal alcalin, balonări, flatulență

c) Scăderea conținutului de bicarbonat în sucul intestinal \Rightarrow scăderea activității enzimelor intestinale și pancreatice (al căror pH optim de acțiune este alcalin)

d) Scăderea absorbției vitaminei B₁₂ - datorită alterării degradării proteolitice a factorului R din complexul vitamina B₁₂-factor R cu împiedicarea formării complexului vit.B₁₂-factor intrinsec \Rightarrow **anemie megaloblastică**

2. Insuficiența pancreasului ENDOCRIN – survine când distrugerea celulelor beta insulare determină *scăderea eliberării de insulină* \Rightarrow **scăderea toleranței la glucoză, diabet zaharat**

AFECȚIUNILE VEZICII BILIARE

LITIAZA BILIARĂ

DEFINIȚIE: afecțiune frecventă în țările vestice (prevalența de 2-3 ori mai mare la femei față de bărbați) ce constă în *precipitarea constituenților biliari la nivelul colecistului* cu formarea:

- calculilor de **colesterol** - în **85%** din cazuri
- calculilor **pigmentari**, alcătuiți în principal din **bilirubinată de calciu** (și puțin colesterol) - în restul cazurilor

PATOGENEZĂ:

- **anomalii în compoziția bilei** ce conduc la insolubilitatea ei prin modificarea echilibrului între principalele elemente constitutive: *colesterol, fosfolipide și săruri biliare* în sensul *creșterii concentrației de colesterol în bilă* (comparativ cu concentrația de fosfolipide și săruri biliare), respectiv **suprasaturarea bilei în colesterol**
- **staza biliară** (hipomotilitatea) care favorizează **concentrarea bilei și hipersecreția de mucus**
- **inflamația cronică** care favorizează **procesului de cristalizare** prin: i) creșterea absorbției de apă și săruri biliare cu reducerea solubilității colesterolului și ii) hipersecreția de mucus

1. Calculii de COLESTEROL

- **Cauzele precipitării colesterolului** la nivel biliar sunt:
 - aportul alimentar crescut (ceea ce explică efectul benefic în prevenirea formării calculilor al ezetimibului – inhibitorul absorbției intestinale al colesterolului)
 - creșterea secreției de colesterol în bilă:
 - ✓ rezultă prin creșterea sintezei sale în hepatocite – via activarea hidroximetilglutaril-CoA/HMG-CoA reductazei, ex., de către estrogeni (ceea ce explică prevalența crescută a litiazei la femei)
 - ✓ prezentă la pacienții cu sindrom metabolic și insulino-rezistență
 - scăderea secreției hepatice de săruri biliare prin:
 - ✓ scăderea reabsorbției sărurilor biliare la nivelul ileonului terminal – în b. Crohn, rezecții ileale
 - factori genetici, responsabili de cazurile de litiază biliară prezente la membrii aceleiași familii și la gemenii monoziagoți

2. Calculii PIGMENTARI

- **Cauzele creșterii bilirubinei neconjugate** în bilă sunt:
 - **creșterea hemolizei** în:
 - ✓ anemiile hemolitice: sferocitoză, siclemie, talasemii când sinteza de BN depășește capacitatea de conjugare a ficatului
 - ✓ ciroza hepatică, cu splenomegalie și hipersplenism (plus scăderea conjugării)
 - **scăderea capacității de conjugare** în: sindromul Gilbert (excreție crescută de monoglucuronid)
 - **deconjugarea bilirubinei conjugate (BC):**
 - ✓ neenzimatică - pe fond de stază biliară prelungită

- ✓ enzimatică - sub acțiunea enzimelor bacteriene pe fondul colonizării bacteriene a arborelui biliar
- **Consecința:** creșterea bilirubinei neconjugate (BN) la nivel biliar determină precipitarea ei cu ionii de calciu cu apariția **calculilor de bilirubinat de calciu de 2 tipuri:**
 - ✓ **negri**, care conțin în plus, săruri de tipul carbonat și fosfat de calciu
 - ✓ **bruni**, care conțin în plus, săruri ale acizilor grași (stearat, palmitat)

COMPLICAȚIILE litiazei biliare:

- **Colica biliară:** blocarea căilor biliare de către calculii migrați determină contracții peristaltice puternice ce produc durere în hipocondrul drept cu iradiere în regiunea epigastrică și toracică posterioară, însoțită de vărsături
- **Colecistita acută** cu risc de perforație: simptomele mai sus + febra cu leucocitoză
- **Icterul obstructiv** cu risc de pancreatită acută biliară
- **Metaplazia mucoasei** cu risc de carcinomatoză (rar)

AFECȚIUNILE INTESTINALE

DIAREEA

DEFINIȚIE: eliminarea cu frecvență crescută a materiilor fecale - peste 3 scaune moi/zi, care poate fi:

- ✓ *acută* - durată < 2 săptămâni
- ✓ *persistentă* - durată 2-4 săptămâni
- ✓ *cronică* - durată > 4 săptămâni

CLASIFICARE:

- A. Diareea **secretorie**
- B. Diareea **osmotică**
- C. Diareea prin **alterarea peristaltismului**
- D. Diareea **inflamatorie** (exudativă) - vezi Boala intestinală inflamatorie (BII)

A. Diareea SECRETORIE

- **Definiție:** diareea determinată de **malabsorbția de apă și electroliți** prin *stimularea secreției active și inhibiția reabsorbției* acestora care va determina eliminarea de materii fecale *izotone* (uneori hipotone); diareea persistă în ciuda repausului alimentar.

Absorbția apei și electroliților la nivelul intestinului subțire – Scurt rapel fiziologic:

- **Calea paracelulară:** constă în trecerea apei & electroliților la nivelul joncțiunilor dintre celulele mucoasei intestinale
- **Calea transcelulară:** presupune traversarea membranei enterocitelor cu ajutorul unor transportori/canale/pompe ionice:
 - ✓ transportorul *anionic* de schimb $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$, responsabil de secreția netă de HCO_3^- în lumenul intestinal \Rightarrow ceea ce explică faptul că diareea cronică determină frecvent *acidoză metabolică*
 - ✓ transportorul *cationic* de schimb $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ (NHE, Natrium-Hydrogen Exchanger)
 - ✓ transportorul de glucoză dependent de Na^+ (SGLT, Sodium-dependent GLucose Transporter)

- ✓ ATP-aza $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependentă
- ✓ canalul de Cl^- de tip CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

▪ Etiologie:

1. **Infecțioasă:** *vibrionul holerei (enterotoxinele), E.coli (toxina temolabilă și termostabilă), Clostridium difficile (frecvent post-antibiotapie agresivă), rotavirusurile (acestea constituie cea mai frecventă cauză actuală de diaree severă la copii), norovirusurile*
2. **Hormonală:** hipersecreția de *peptid intestinal vasoactiv (VIP) în VIP-oame, serotonină în sindroamele carcinoide, gastrină în gastrinoame*
3. **Indusă medicamentos:** *digoxina, colchicina, metformin, misoprostol*
4. **Indusă de acizii biliari:** *secundară malabsorbției din: boala Crohn, rezecția ileală, post-colecistectomie*

▪ Patogeneză:

1. **Stimularea secreției de ioni, ex. clor, în lumenul intestinal**
2. **Inhibiția reabsorbției de sodiu și apă datorită creșterii AMP_c la nivelul celulelor epitelului intestinal**

Exemplul clasic: diareea din **holeră**, care se produce prin 2 mecanisme:

- stimularea secreției ionilor de Cl^- în lumen via canalul transmembranal al fibrozei chistice (CFTR)
- inhibiția transportorului cationic $\text{Na}^+\text{-H}^+$ \Rightarrow scăderea absorbției ionilor de Na^+ și secundar a apei cu deshidratare rapidă severă

Observație!

Deoarece nu este afectat transportorul cuplat $\text{Na}^+\text{-glucoză}$, în formele ușoare de boală corecția dezechilibrului hidro-electrolitic se poate realiza prin administrarea orală de ser fiziologic glucozat.

B. Diareea OSMOTICĂ

- **Definiție:** diareea determinată de *efectul osmotic al compușilor neabsorbiți* cu eliminarea de materii fecale *hipertone* și care încetează la repausul alimentar sau după sistarea aportului compusului osmoactiv
- **Etiologie:**
 - consumul de laxative și antiacide cu **magneziu**
 - ingestia de compuși alimentari osmoactivi: *lactoză (în deficitul de lactază), fructoză, sorbitol, lactuloză*
 - maldigestia alimentelor ingerate cu eliminarea lor crescută (vezi sdr. de malabsorbție a G, L, P)
- **Patogeneză:** **acumularea substanțelor greu absorbabile, osmoactive în lumen cu atragerea apei**

C. Diareea prin ALTERAREA PERISTALTISMULUI

- **Etiologie:**
 - vagotomie, neuropatia diabetică - frecvent, *inhibiția peristaltismului*
 - sindromul dumping postgastrectomie, sindromul carcinoid (hipersecreție de serotonină) - *accelerarea peristaltismului*
 - sindromul intestinului iritabil (colonul iritabil/colonul spastic) - *alternanța lor*

- **Patogeneză** – are la bază 2 mecanisme:
 1. **Inhibiția peristaltismului** cu stază intestinală și proliferare bacteriană
 2. **Accelerarea peristaltismului** cu:
 - scăderea timpului de contact alimente-mucoasă și supraîncărcarea cu lichide a colonului
 - golirea prematură a colonului

SINDROAMELE DE MALABSORBȚIE

DEFINIȚIE: eliminarea crescută a *principiilor alimentare* prin materiile fecale datorită alterării *digestiei, absorbției* sau a ambelor

A. Malabsorbția de GLUCIDE

- **Patogeneză** – malabsorbția de glucide este responsabilă de:
 1. **Prezența glucidelor neabsorbite în duoden/jejun** determină:
 - Creșterea osmolarității conținutului intestinal ⇒ atragerea apei în lumen ⇒ **diaree osmotică**
 - Scăderea reabsorbției sodiului și apei ⇒ **diaree secretorie**
 - Pierderea crescută de bicarbonat ⇒ **acidoză metabolică**
 2. **Fermentarea glucidelor neabsorbite în ileonul terminal/colonul drept** sub acțiunea florei bacteriene determină **dispepsia de fermentație** cu:
 - *hiperproducția de acizi organici* cu lanț scurt (acetic, propionic, butiric, lactic) ⇒ *acidifierea* materiilor fecale ⇒ **eritem fesier** (mai ales la copii)
 - *hiperproducția de gaze* (CO₂, H₂) cu *distensie abdominală* ⇒ **meteorism și flatulență**
 3. **Scăderea rezervelor de glicogen hepatic și muscular** în formele cronice

Malabsorbția din DEFICITUL DE LACTAZĂ

- **Definiție:** formă frecventă de malabsorbție de glucide caracterizată prin **intoleranță la lapte/derivate din lapte** care este determinată de **deficitul de lactază** (dizaharidaza responsabilă de hidroliza lactozei la nivelul microvililor epitelului intestinal)
- **Clasificare:**
 - deficit **primar:** congenital
 - deficit **secundar:** enterite bacteriene/virale, celiachie, boala intestinală inflamatorie, lambliază
- **Patogeneză** - deficitul de lactază determină:
 - a) **Diaree osmotică și secretorie** = atragerea apei și scăderea reabsorbției sodiului, determinate de *prezența lactozei la nivelul intestinului subțire*
 - b) **Dispepsie de fermentație**, determinată de *fermentația bacteriană a lactozei neabsorbite la nivelul intestinului gros* cu:
 - hiperproducția de acizi ⇒ pH fecal acid
 - hiperproducția de gaze ⇒ distensia abdominală cu *crampe și flatulență*

B. Malabsorbția de LIPIDE

- **Patogeneză** – malabsorbția de lipide este responsabilă de:
 1. **Scădere ponderală** datorită aportului caloric deficitar
 2. **Steatoree** datorită eliminării crescute de lipide ($> 7g/zi$) + prezența AG în materiile fecale
 3. **Formarea de AG hidroxilați** cu efect iritativ și blocarea reabsorbției de apă + electroliți la nivelul colonului, responsabilă de **diaree secretorie**
 4. **Malabsorbție de calciu** (AG formează cu calciul săruri insolubile) și **creșterea absorbției de oxalat** care precipită la nivel renal \Rightarrow **litiază renală**
 5. **Malabsorbția vitaminelor liposolubile:**
 - *Vitamina A* \Rightarrow **hipercheratoză, hemeralopie**
 - *Vitamina D* \Rightarrow agravarea hipocalcemiei prin hiperparatiroidism secundar cu risc de **rahitism** (copii) și **osteomalacie** (adulți)
 - *Vitamina K* \Rightarrow deficitul activării factorilor coagulării vitamino-K dependenți \Rightarrow **sindrom hemoragipar**

C. Malabsorbția de PROTEINE

- **Patogeneză** – malabsorbția de proteine este responsabilă de:
 1. **Scăderea masei musculare** cu **emacierea organismului** – determinată de:
 - scăderea sintezei proteice hepatice secundară deficitului de absorbție a aminoacizilor
 - creșterea pierderii de proteine în lumenul intestinal - *enteropatie exudativă* secundară: inflamațiilor intestinale (boala Crohn), celiachiei și obstrucțiilor limfatice (limfangiectazie)
 - creșterea catabolismului proteic (în condițiile asocierii malabsorbției de glucide)
 2. **Hipoproteinemie** – cu scăderea presiunii oncotice plasmatice și *edeme*
 3. **Diareea de putrefacție** – prin descompunerea bacteriană a proteinelor neabsorbite în **colonul transvers/stâng** \Rightarrow hiperproducție de NH_3 \Rightarrow *alcalinizarea* materiilor fecale

D. Malabsorbția POSTGASTRECTOMIE

- **Etiopatogeneză** – malabsorbția asociată gastrectomiei subtotale realizată prin 2 proceduri chirurgicale:
 1. **Anastomoză gastro-duodenală (Billroth I)** cu pierderea funcției de rezervor a stomacului, evacuare gastrică accelerată și **sindrom “dumping” postgastrectomie**, cu 2 forme:
 - a) **sindrom dumping PRECOCE** – caracterizat prin:
 - debut la 15 – 30 minute postprandial
 - etiologie: golirea rapidă a conținutului hiperosmolar în intestin ce determină:
 - i) gradient osmotic cu atragerea apei în lumen și distensia anselor intestinale imediat postprandial cu **simptome abdominale**
 - ii) eliberarea substanțelor vasoactive cu **simptome vasomotorii**
 - simptome/semne:
 - i) abdominale: crampe abdominale, grețuri și vărsături, diaree

ii) vasomotorii: hipotensiune arterială și tahicardie (prin hipovolemie) cu vertij, palpitații, transpirații

b) sindrom dumping TARDIV – caracterizat prin:

- debut la 1 – 3 ore postprandial
- etiologie: absorbția rapidă a principiilor alimentare determină hiperglicemie care va conduce la o secreție importantă de insulină ⇒ **hipoglicemie** cu senzația de foame imperioasă
- simptome/semne:
 - i) de stimulare simpatică crescută: palpitații, transpirații (diaforeză), paloare
 - ii) de suferință neuronală: dificultăți de concentrare, fatigabilitate

2. Anastomoză gastro-jejunală (Billroth II) – cu închiderea și șuntarea duodenului care determină:

- stază în ansa aferentă cu proliferare bacteriană = **sindrom de ansă oarbă (aferentă)**
- amestecarea neadecvată a chimului gastric ce pătrunde în *jejun* cu bila/sucul pancreatic ce se varsă în *duoden*
- deficitul secreției pancreatice și a golirii colecistului datorită eliberării unor cantități scăzute de secretină și respectiv, colecistokina-pancreozimina (CCK-PZ) la nivel duodenal

E. Malabsorbția din PROLIFERAREA BACTERIANĂ la nivelul intestinului subțire

- **Definiție:** colonizarea bacteriană patologică a **intestinului subțire** (de la 10^3 normal, până la 10^{11} germeni/ml)
- **Etiologie:**
 - a) **Hipo-/aclorhidria** din: anemia pernicioasă, tratamentul pe termen lung cu inhibitori de pompă de protoni
 - b) **Alterarea motilității intestinale** din: sclerodermie, neuropatia diabetică
 - c) **Anomaliile structurale** din: postgastrectomie (operația Billroth II), stricturi, diverticuloză jejunală sau fistule entero-colice (boala Crohn),
- **Patogeneza:** prezența bacteriilor conduce la:
 - **alterarea metabolismului sărurilor biliare** deoarece bacteriile determină **deconjugarea sărurilor biliare**
 - forma deconjugată se va reabsorbi la nivelul intestinului proximal conducând la **scăderea concentrației sărurilor biliare în jejun** (unde sunt necesare pentru procesul de micelizare) cu:
 - ✓ malabsorbție de *lipide* cu **steatoree**
 - ✓ malabsorbție de *vitamine liposolubile* A, D, K (vezi consecințele mai sus)
 - ✓ AG neabsorbiți formează cu calciul săruri insolubile cu **hipocalcemie și oxalurie**
 - **metabolizarea vitaminei B₁₂ și/sau scăderea absorbției ei** (prin prevenirea legării de FI) ⇒ **anemie megaloblastică** (dar care rar duce la tulburări neurologice)
 - **lezarea mucoasei intestinale de către toxinele bacteriene** și invazia directă a peretelui intestinal conduce la **atrofia vilozităților intestinale** (în formele severe)

F. Malabsorbția din INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ

- **Definiție:** scăderea funcției pancreasului **exocrin** ce apare în condițiile distrugerilor importante de parenchim din: *pancreatita cronică, cancerul pancreatic, fibroza chistică*
- **Patogeneză:** la baza malabsorbției stau următoarele mecanisme:
 - deficitul sever al enzimelor pancreatice:
 - ✓ lipază (în principal) ⇒ steatoree
 - ✓ amilază
 - ✓ tripsină, chimotripsină
 - deficitul de HCO_3^- în duoden/jejun ⇒ scăderea activității enzimelor pancreatice și intestinale datorită pH-ului acid

G. Malabsorbția din ENTEROPATIA GLUTENICĂ (celiachia, sprue non-tropical)

- **Definiție:** enteropatie cronică prezentă la cca 1% din populație ce afectează **intestinul subțire proximal (jejun!)** și se caracterizează prin:
 - intoleranță la gluten (gliadină) ⇒ sdr. de malabsorbție
 - inflamație intestinală cronică ⇒ atrofia mucoasei intestinale
 modificările fiind reversibile prin eliminarea glutenului din alimentație și reapar la reintroducerea acestuia.

- **Patogeneză:** enteropatia glutenică este o **boală autoimună** declanșată de prezența în intestin a **gliadinei** (fragment de gluten nedigerabil - rezistent la acțiunea proteazelor gastrice, pancreatice și intestinale) la persoanele care prezintă predispoziție genetică

a) Mecanismul IMUN cu rol declanșator al bolii:

Secvența patogenetică a mecanismului imun presupune următoarele etape:

1. Lezarea celulelor epiteliului intestinal de către gliadină și pătrunderea **gliadinei** (plus a altor antigeni alimentari și a microorganismelor) la nivelul laminei proprii, eliberarea de **IL-15** de către celulele epiteliului intestinal, cu declanșarea răspunsului imun/inflamator
2. Deamidarea **gliadinei** sub acțiunea **transglutaminazei tisulare (TGt)** eliberate de enterocitele lezate
3. Prezentarea gliadinei deamidate (în asociere cu antigenele HLA DQ2 și DQ8 de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen - CPA) către:
 - ✓ **limfocitele T citotoxice CD8+ cu activarea și proliferarea lor, lezarea epiteliului intestinal** și persistența accesului moleculelor toxice de gliadină la nivel intraepitelial
 - ✓ **limfocitelor T helper CD4+** care vor :
 - induce **sinteza de Ac** din clasa **IgA** de către limfocitele B transformate în plasmocite de tip: **anti-gliadină, anti-TGt și anti-endomisium** cu rol diagnostic
 - produce **citokine** (ex., $\text{IFN}\gamma$) cu agravarea **leziunilor mucoasei intestinale** prezente la puncția-biopsie intestinală

b) Factori GENETICI predispozanți/asociați:

1. Incidența crescută a bolii la rudele de gr. I ale pacienților cu celiachie și concordanța bolii la gemenii monoziгоți
2. Prezența antigenelor HLA-DQ8 și DQ2 (cu rol în recunoașterea imunologică a gliadinei)

3. Asocierea cu alte boli autoimune: **dermatita herpetiformă** - cel mai frecvent, prin anticorpi cross-reactanți anti-transglutaminază epidermală, DZ tip I, tiroidita autoimună, sindromul Sjögren etc.

c) Mecanismele malabsorbției:

1. Anomalii biochimice/funcționale celulare:

- scăderea esterificării AG în TG ⇒ malabsorbție de lipide ⇒ **steatoree**
- scăderea activității dizaharidazelor intestinale (lactaza) ⇒ **intoleranță la lactoză**

2. Anomalii de reglare a funcției intestinale:

- scăderea eliberării de *secretină* și de *CCK-PZ* ⇒ scăderea secreției biliare și pancreatice ⇒ malabsorbție de lipide ⇒ agravarea steatoreei

3. Diaree prin dublu mecanism:

- **secretorie**: prin *scăderea absorbției apei & electroliților* la nivelul mucoasei lezate a intestinului subțire
- **osmotică**: prin *atragera apei în lumen* datorită scăderii absorbției *compusului osmoactiv* (lactoza)

4. Dispepsie de fermentație la nivelul **intestinului gros** a glucidelor (lactoza) și lipidelor neabsorbite cu:

- hiperproducția de acid lactic și acizi grași ⇒ pH fecal acid
- hiperproducția de gaze ⇒ distensia abdominală cu *crampe* și *flatulență*

▪ Diagnosticul pozitiv de certitudine - **biopsia de mucoasă intestinală** care evidențiază:

- infiltrat limfocitar în lamina propria a mucoasei intestinale
- atrofia vilozităților intestinale (atrofie viloză parțială, subtotală, totală)
- hiperplazia criptelor

BOALA INTESTINALĂ INFLAMATORIE (BII)

DEFINIȚIE: termenul *boală intestinală inflamatorie* (BII sau IBD, Inflammatory Bowel Disease, En) definește două *afecțiuni cronice recurente*, cu *evoluție impredictibilă* ce afectează variabil *intestinul subțire și gros*:

- **boala Crohn** sau **enterita regională/ileita terminală** - se poate extinde *la orice nivel al tubului digestiv* iar inflamația este *transmurală*
- **colita ulcerativă** sau **rectocolita ulcero-hemoragică (RUH)** - afectează *colonul și rectul* iar inflamația este localizată la nivelul *mucoasei*

ETIOLOGIE: plurifactorială, cu implicarea următorilor factori:

1. Factori GENETICI – explică doar cca 1/5 din cazurile de BII

Implicarea lor este sugerată de:

- *diferențele etnice* (riscul este mai mare la rasa albă și la evreii Ashkenazi)
- *agregarea familială* (în 20% din cazuri, 1 din 5-6 pacienți)
- *incidența bolii la gemenii monoziagoți* (concordanță de 20-50% în b. Crohn și 10% în RUH)
- asocierea cu sindroame genetice (sdr. Turner)

Factorii genetici au fost studiați sub aspectul mutațiilor genelor responsabile de:

a) Declanșarea procesului de inflamație cronică:

În IBD au fost identificate *mutații/polimorfisme genice* responsabile de declanșarea inflamației intestinale. Cea mai intens studiată este **mutația genei NOD2** (Nucleotide Oligomerization Domain 2) ce codifică sinteza unei proteine cu rol de *senzor intracelular* al peptidelor bacteriene (peptidoglicanul din peretele celular). NOD2 este prezentă la nivelul celulelor epitelului intestinal și a macrofagelor. Mutațiile genei NOD2 se asociază frecvent cu boala Crohn cu localizarea ileală, cu debut la vârsta tânără și predispoziție pentru formarea de stricturi.

b) Alterarea procesului de autofagie:

Autofagia are importanță în homeostazia celulară prin degradarea și reciclarea organelor lezate și prin asigurarea rezistenței antimicrobiene. În BII au fost identificate *mutații ale unor gene specifice* proteinelor responsabile de procesul de autofagie – fiind asociate cu creșterea riscului bolii Crohn.

Alterarea procesului de autofagie este responsabilă de:

- ✓ scăderea degradării microorganismelor patogene
- ✓ alterarea activității celulelor dendritice (prezentatoare de antigen)
- ✓ scăderea producției de peptide antibacteriene numite defensine de către celulele Paneth

Consecința: *alterarea funcției de barieră a intestinului și translocarea bacteriilor din lumen la nivel peretelui intestinal*

2. Factori DE MEDIU:

a) Fumatul: crește riscul și severitatea (rata recurențelor) în boala Crohn dar are un efect contrar în colita ulcerativă care, paradoxal, debutează tardiv și este mai puțin severă la fumători (iar renunțarea la fumat conduce la recăderi)

b) Consumul de AINS: crește riscul de boală Crohn și a recurențelor la cei la care boala a fost diagnosticată

c) Ipoteza „igienei”: populația săracă din teritoriile supraaglomerate este la risc redus de a dezvolta boală Crohn. Pe fondul unei igiene crescute în țările industrializate asistăm la o reducere a expunerii (din copilărie) la agenții infecțioși (microbi, helminți) ceea ce previne maturarea normală a sistemului imun cu *dezvoltarea deficitară a limfocitelor T reglatoare* și declanșarea unui *răspuns imun anormal la trecerea bacteriilor prin bariera epitelială lezată*. Această ipoteză (parțial acceptată actual) este susținută de faptul că debutul bolii urmează, frecvent, unui episod de gastro-enterită acută.

d) Factorii alimentari: consumul crescut de grăsimi nesaturate și dulciuri rafinate și deficitul fibrelor vegetale în alimentație, favorizează apariția BII

e) Factorii psihici: stresul psihic cronic și depresia favorizează recurențele BII

Observație!

Apendicectomia (efectuată înaintea vârstei de 20 de ani), paradoxal, protejează față de dezvoltarea colitei ulcerate și are efect favorabil asupra evoluției sale, dar aparent crește riscul dezvoltării bolii Crohn.

3. DISBIOZA intestinală: la pacienții cu BII a fost raportată:

i) reducerea diversității florei microbiene comensale (normal, există 300-400 specii distincte)

- ii) creșterea concentrației de *E.coli* și *Bacteroides* și scăderea celei de *bifidobacterii*
- iii) creșterea nr. de bacterii (*E.coli*) aderente la epiteliul intestinal (ileon!) cu invadarea mucoasei în boala Crohn

▪ Patogeneză:

Elementul patogen central în BII constă în declanșarea unui răspuns imun anormal la nivelul mucoasei intestinale față de antigenele bacteriene (și cele alimentare?) pe fondul **disbiozei intestinale** și a **alterării barierei epiteliului intestinal**.

Răspunsul imun din BII are următoarele caracteristici:

- ✓ este declanșat de prezentarea antigenelor bacteriene limfocitelor CD4 de către celulele dendritice
- ✓ este mediat de limfocitele **Th1** și subsetul Th17 în boala Crohn
- ✓ este mediat de limfocitele **Th2** în colita ulcerativă
- ✓ este asociat cu o **reacție inflamatorie cronică** mediată de **TNF α , IL-1 și IL-6**

Secvența patogenetică a **răspunsului imun-inflamator cronic** cuprinde următoarele etape:

1. **Interacțiunea bacteriilor cu receptorii de tip Toll de pe suprafața enterocitelor și proteinele intracelulare NOD și prelucrarea antigenelor bacteriene la nivelul celulelor dendritice**

2. **Migrarea celulelor dendritice la nivelul plăcilor Peyer și a ganglionilor limfatici mezenterici, prezentarea antigenelor limfocitelor T naive și diferențierea lor în limfocite T efectoare și reglatoare:**

a) **Răspunsul imun patologic în BOALA CROHN constă în:**

- **proliferarea limfocitelor Th1** care vor secreta:
 - ✓ **IFN- γ** responsabil de **activarea macrofagelor**
 - ✓ **TNF- α** responsabil de: i) **apoptoza celulelor mucoasei intestinale**, ii) creșterea expresiei **moleculelor de adeziune** la nivelul endoteliului vascular și **reacția inflamatorie intestinală cronică** și iii) **simptomatologia sistemică** (inapetență, astenie, febră, tulburări osoase)
- **proliferarea subclasei de limfocite T helper Th17 care secretă IL-23, cu efect chemotactic și activarea neutrofilelor** cu eliberarea de enzime lizozomale și efect citotoxic, responsabile de **ulcerațiile mucoasei intestinale**.

b) **Răspunsul imun patologic în COLITA ULCERATIVĂ constă în:**

- **proliferarea limfocitelor Th2** care vor secreta:
 - ✓ **IL-13** cu efect lezional la nivelul epiteliului intestinal
 - ✓ **IL-4** responsabilă de diferențierea limfocitelor B în plasmocite secretante de Ac și
 - ✓ **IL-5** responsabilă de activarea eozinofilelor.

3. **Citokinele eliberate de către LT citotoxic-efectoare activate stimulează macrofagele să secrete TNF-alfa, IL-1 și IL-6 \Rightarrow cerc vicios de întreținere a inflamației cronice**

Observație!

Rolul central al răspunsului inflamator/imun cronic în patogeneza acestor maladii este dovedit de faptul că la baza tratamentului stau terapiile menite să diminueze aceste răspunsuri, respectiv: medicația **antiinflamatoare - corticoterapia** (prednison, prednisolon), terapia **imunosupresoare** (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) și în ultimii ani, terapia **biologică** (anticorpi monoclonali: i) anti-TNF-alfa – *infliximab*, certolizumab, adalimumab, ii) anti-moleculă de adeziune – natalizumab, vedolizumab și iii) anti-IL12/IL-23 – ustekinumab).

▪ **Manifestări și complicații** (Tab. 2):

Tabelul 2. Manifestări și complicații ale bolilor intestinale inflamatorii.

	Boala Crohn	Colita ulcerativă
Localizare primară	Ileonul terminal ± colon (drept!)	Rect + colon (stâng!)
Inflamația	Granulomatoasă	Ulcerativă și exudativă
Leziunile	Transmurale	Limitate la mucoasă
Afectare	Profundă și segmentară (cu porțiuni de intestin sănătos între leziuni – aspect de „pietre de pavaj”)	Superficială și continuă (aspect de „pseudopolip”)
Debut	Insidios, progresiv	Acut, sever
Diaree	Apoasă (cu steatoree în localizarea ileală) - scaune abundente & dureri abdominale difuze/localizate	Cu mucus & sânge (+ rectoragie independentă) - scaune numeroase în cantitate mică & tenesme
Complicații locale	<i>Frecvente:</i> ulcerații profunde, fisuri, fibroză cu stricturi, fistule în organele de vecinătate (rect, vezică, vagin), abcese abdominale, leziuni perianale	<i>Rare:</i> ulcerații superficiale, mega-colonul toxic, perforația intestinală
Sdr. de malabsorbție	Da	Nu
Recurență postchirurgicală	Da	Nu
Displazie/Malignizare	Da, în cazul afectării colonului	Da

SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL (COLONUL IRITABIL)

DEFINIȚIE: colonul iritabil (Irritable Bowel Syndrome, IBS, En) este cea mai frecventă maladie digestivă **funcțională** caracterizată prin **durere** sau **disconfort abdominal minimum 1 zi/săptămână**, în ultimele 3 luni + **≥ 2** dintre următoarele:

- ✓ **AMELIORAREA simptomelor după defecație**
- ✓ **debutul simptomelor cu modificarea ASPECTULUI scaunului**
- ✓ **debutul simptomelor cu modificarea FRECVENȚEI scaunului**

Sindromul se asociază cu **diaree, constipație sau alternanța lor (mixt)** & alte simptome:

- **sdr. dispeptic** (balonare, flatulență, senzația de defecație iminentă, evacuare incompletă, eliminare crescută de mucus)
 - **cefalee, depresie, anxietate, astenie/letargie** pe fondul unui stress psihosocial/emoțional
- în ABSENȚA leziunilor organice la colonoscopie**

Maladia afectează 10-20% din populația țărilor dezvoltate, este mai frecventă la femei (raportul F:B = 2:1) vârsta de diagnostic între 20-40 de ani.

PATOGENEZĂ *plurifactorială, incomplet elucidată* - 3 mecanisme majore:

1. Disfuncția AXEI INTESTIN-CREIER cu favorizarea:

a) Alterării MOTILITĂȚII intestinale cu:

- ✓ motilitate crescută /tranzit accelerat ⇒ forma clinică cu predominanța diareei
- ✓ spasticitate localizată ⇒ forma clinică cu predominanța constipației
- ✓ alternanța lor ⇒ forma clinică mixtă

b) HIPERSENSIBILITĂȚII viscerale pe fondul alterării comunicării dintre SN enteric (intrinsec) și SNC

c) Răspunsului exagerat al SNC la STRES

- ✓ declanșarea simptomelor post-evenimente negative ⇒ pe fond de anxietate, depresie

2. DISBIOZA intestinală = modificarea cantitativă și/sau calitativă a compoziției florei bacteriene intestinale și/sau instabilitatea compoziției acesteia cu influențarea răspunsului la stress a condus la extinderea conceptului de disfuncție a **AXEI MICROBIOM-INTESTIN-CREIER**

3. Răspuns INFLAMATOR-IMUN PATOLOGIC în colonul iritabil cu **debut postinfecțios**, caracterizat prin:

a) INFLAMAȚIE CRONICĂ moderată cu:

- proliferarea celulelor enterocromafine și creșterea eliberării de serotonină (5-HT) responsabilă de hipersensibilitatea viscerală și creșterea motilității intestinale ⇒ forma clinică cu predominanța diareei
- pusee de activare obiectivate prin creșterea nivelului plasmatic de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF α)

b) RĂSPUNS IMUN PATOLOGIC local demonstrat de:

- infiltratul cu limfocite T și mastocite activate la nivelul mucoasei colonului (proporțional cu severitatea puseului dureros)

DIVERTICULOZA

DEFINIȚIE:

- hernierea de forma saculară a mucoasei colonului prin stratul muscular la locul de pătrundere al unui vas sanguin
- cel mai frecvent localizată la nivelul **colonului sigmoid**

PATOGENEZĂ:

1. Factori structurali = anomalii ale țesutului conjunctiv:

- **primare/genetice** (sdr. Ehlers-Danlos, Marfan, persoane cu vârsta \leq 40 ani)
- **secundare** îmbătrânirii (depunere de colagen, îngroșarea musculaturii circulare) + alimentației deficitare în fibre + sedentarismului

2. Factori funcționali = creșterea presiunii intraluminale:

- cauză: *creșterea contracțiilor musculaturii colonului* (mai ales stâng/descendent și cel sigmoid) pe fondul unei alimentații deficitare în fibre, responsabilă de un volum redus de fecale
- efect: *durerea abdominală* ameliorată de defecație

Manifestări CLINICE:

- asimptomatică
- sindrom de colon iritabil:
 - ✓ alternanța diaree/constipație
 - ✓ disconfort la nivelul abdomenului inferior (meteorism, flatulență)

COMPLICAȚII:

1. Diverticulita – inflamația peretelui diverticular datorită *retenției unui fecalom ± suprainfecției bacteriene* este responsabilă de:

- abces intramural/pericolic manifestat prin: durere în fosa iliacă stângă, grețuri și vărsături, subfebrilitate, leucocitoză cu neutrofilie
- perforația ⇒ peritonită
- penetrația cu fistulizare în organele vecine: vezica urinară, intestin subțire

2. Hemoragia diverticulară – principala cauză de hemoragie digestivă inferioară (HDI) la vârste ≥ 60 ani, nedureroasă, cel mai frecvent prin erodarea unui vas de sânge de către un fecalom

5. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR SISTEMULUI RENO-URINAR

STRUCTURA & FUNCȚIA MEMBRANEI GLOMERULARE – Scurt rapel fiziologic

Membrana filtrantă glomerulară este alcătuită din **3 straturi**:

1. Stratul ENDOTELIAL (*lamina fenestrata*):

- formează o rețea cu *ochiuri laxe* (70-100 nm)
- este o **barieră eficientă** pentru **elementele figurate ale sângelui**
- este acoperit de *glicocalix* care conține proteoglicani și glicozaminoglicani încărcăți **electric negativ** cu rol de **respingere a albuminelor plasmaticice** (care disociază ca anioni)

2. Membrana BAZALĂ glomerulară (MBG):

- este alcătuită din **3 straturi**: *lamina rara interna*, *lamina densa* și *lamina rara externa* (în microscopie electronica)
- conține 4 componente majore (*laminină*, *colagen de tip IV*, *nidogen* și un *proteoglican de tip heparan sulfat* = agrin - ultimul conferind sarcina electrică *negativă* a MBG)
- realizează o barieră eficientă pentru **proteinele cu GM mare** (> 70 kDa, > 8 nm diametru) și pentru **albumine** (GM = 67 kDa, diametru cca. 3,6 nm) care sunt **încărcate negativ**

3. Stratul EPITELIAL:

- este alcătuit din **podocite** cu prelungiri citoplasmaticice (*pedicele*) cu ajutorul cărora se fixează pe MBG via molecule de adeziune
 - între pedicele se delimitează *spații tuneliforme* denumite **fante de filtrare** (20-30 nm)
 - fantele de filtrare sunt acoperite cu o **diafragmă subțire** cu structură complexă - alcătuită din numeroase proteine - în principal **nefrină** (dar și podocină, P-caderină, proteina CD2AP etc.) și care este considerată principala barieră în fața pierderii **proteinelor cu GM mică**
 - pe suprafața pedicelelor sunt prezente glicoproteine acide (sialoglicoproteine) care le conferă o intensă **sarcină negativă** având astfel, rol de barieră pentru **albumine**

Observație!

Funcția de **barieră mecanică și electrostatică** a membranei filtrante glomerulare previne pierderea **elementelor figurate și a proteinelor pe cale urinară**. De aceea, în condițiile alterării acesteia, cum ar fi în nefropatiile glomerulare *ușoare/incipiente*, apar modificări urinare **izolate** caracterizate prin **hematurie și/sau proteinurie asimptomatică**.

NEFROPATIILOR GLOMERULARE (GLOMERULOPATIILE)

DEFINIȚIE: maladii **renale, acute sau cronice**, caracterizate prin:

- i) afectare renală **SIMETRICĂ**
- ii) **lezarea exclusivă sau predominantă a GLOMERULILOR** renali
- iii) afectarea concomitentă a **INTERȘTIULUI** renal
- iv) **consecințe HEMODINAMICE** responsabile de agravarea disfuncției glomerulare

MANIFESTĂRI – în funcție de celulele afectate predominant, glomerulopatiile se prezintă ca:

- **Sindrom NEFROTIC** – afectarea predominantă a **podocitelor**
- **Sindrom NEFRITIC** – afectarea predominantă a **celulelor endoteliale și mezangiale**
- **Sindrom MIXT, NEFROTIC & NEFRITIC** – afectarea tuturor celor trei componente celulare
- Proteinurie, hematurie izolate (sau ambele)

CLASIFICARE:

- Nefropatii glomerulare **PRIMARE** → rinichiul este singurul organ afectat
- Nefropatii glomerulare **SECUNDARE** → afectarea renală este:
 - i) componentă a unei maladii **sistemice** → ex., **HTA și diabetul zaharat = cele mai frecvente cauze de boală cronică de rinichi (BCR)**, LES, vasculite
 - ii) consecința unei **infecții** sau este
 - iii) indusă **toxic/medicamentos**

PATOGENEZĂ

Patogeneza leziunilor glomerulare presupune, de regulă, intervenția a 2 tipuri de mecanisme:

- mecanisme **primare** → responsabile de **INIȚIEREA** leziunilor glomerulare
- mecanisme **secundare** → responsabile de **PROGRESIUNEA** leziunilor glomerulare

I. Mecanismele INIȚIERII leziunilor glomerulare

Leziunile glomerulare sunt declanșate de **mecanisme IMUNE** atât în cazul glomerulopatiilor primare cât și a majorității celor secundare, cu participarea **imunității umorale și celulare** (Tab. 3).

Răspunsul imun umoral este controlat de limfocitele Th2 și conduce la formarea depozitelor de Ig și activarea complementului la nivel glomerular, în timp ce **răspunsul imun celular** este controlat de limfocitele Th1 și conduce la infiltrarea glomerulilor cu mononucleare (limfocite și macrofage).

Tabelul 3. Mecanismele imune responsabile de inițierea leziunilor glomerulare.

Mecanisme dependente de imunitatea umorală
Formarea de Ac împotriva unor Ag glomerulare (HS tip II) cu generarea de complexe imune <i>in situ</i>
Ag intrinseci
Din MB glomerulară (colagenul IV) → GN prin Ac anti-MBG = sdr. Goodpasture caracterizat prin glomerulonefrită ± vasculită pulmonară De la nivelul podocitelor → GN membranoase
Ag extrinseci „plantate” glomerular
Endogeni: ADN și proteine nucleare, Ig, complexe imune, agregate proteice Exogeni: Ag bacteriene, virale, parazitare, spirochete, medicamente (bifosfonați, antiVEGF)
Formarea de Ac citotoxici cu producerea de leziuni directe (HS tip II)
Ac anti-Ag mezangiale → distrucția celulelor mezangiale
Ac anti-Ag endoteliale → leziuni endoteliale și tromboze capilare
Ac anti-Ag epiteliale → leziuni epiteliale, fuziunea pedicelelor, detașarea podocitelor de MB
Depozitarea de complexe imune circulante (HS tip III) ce conțin Ag:
Endogene: ADN nuclear (GN din LES), cel. tumorale (GN din cancerul pulmonar, de colon) Exogene: bacteriene (GN poststreptococică), virale (GN din hepatitele B, C),

parazitare (malaria), spirochete (sifilis)

Mecanisme dependente de imunitatea celulară (HS de tip IV)

Activarea limfocitelor T și a celulelor NK → duce la progresiunea nefropatiilor glomerulare prin întreținerea inflamației cronice.

(Ac – anticorpi, Ag – antigene, GN – glomerulonefrite, HS – hipersensibilitate, MBG - MB glomerulară)

Observație!

În funcție de dimensiuni și sarcina electrică, Ag și complexele imune (CI) se pot depozita la 3 nivele:

- **subendotelial** (între celulele endoteliale și MBG)
- **subepitelial** (între MBG și podocite)
- **mezangial**

Ag cationice traversează MB (polianionică) și tind să se depoziteze subepitelial, cele anionice la nivel subendotelial, iar moleculele neutre la nivel mezangial.

CI formate *in situ* sunt localizate frecvent la nivel **subepitelial** (între MBG și podocite), în timp ce **CI circulante** difuzează pasiv la nivel **subendotelial** (între celulele endoteliale și MBG) și **mezangial** dar se pot depune și la nivel **subepitelial**.

Formarea locală / depozitarea complexelor imune la nivel glomerular vor induce leziuni glomerulare **asociate sau nu cu o reacție INFLAMATORIE** (eliberarea mediatorilor inflamației de origine celulară și plasmatică – Tab. 4) cu consecințe variabile, după cum urmează:

- **formarea/depozitarea** complexelor imune la nivel **subepitelial** și **absența unui reacții inflamatorii** acute (care să favorizeze vindecarea), va determina **proteinurie persistentă** luni sau chiar ani de zile → GLOMERULOPATIE manifestată clinic prin **sindrom nefrotic**.
- **formarea/depozitarea** complexelor imune la nivel **subendotelial, al MBG sau mezangial** se asociază cu o **reacție inflamatorie acută importantă** → GLOMERULONEFRITĂ (GN) manifestată clinic prin **sindrom nefritic**

Observație!

În sdr. nefritic, inflamația poate acționa ca o „sabie cu două tăișuri”: dacă este controlată, permite accelerarea vindecării (GN acută), dacă este exacerbată sau persistentă, va agrava leziunile glomerulare (GN cronică).

Tabelul 4. Consecințele activării mecanismelor imune la nivel glomerular.

1. Activarea sistemului COMPLEMENTULUI cu generarea:

Anafilatoxinelor - C3a și C5a → **vasodilatație și hiperpermeabilizare capilară și efect chemotactic** (C5a) → atragerea leucocitelor la nivel glomerular cu hiper celularitate

Complexului de atac membranar (C5b-9) → lezarea MBG cu **proteinurie și hematurie**

2. Activarea FAGOCITELOR cu eliberarea:

Mediatorilor acidului arahidonic → responsabili de tulburări hemodinamice

Enzimelor lizozomale (colagenaza) → lezarea MBG

Citokinelor proinflamatorii (IL-1 și TNF) → creșterea aderenței leucocitelor

Radicalilor liberi de oxigen (RLO) → agravarea leziunilor celulare

3. Activarea celulelor MEZANGIALE cu eliberarea:
Citokinelor proinflamatorii → amplificarea reacției inflamatorii – **GN exudativă**
Factorilor de creștere responsabili de:

- ✓ *îngroșarea MBG* – **GN membranoasă**
- ✓ *proliferarea componentei celulare* – **GN proliferativă**
- ✓ *sinteza de matrice extracelulară* – **GN sclerozantă**
- ✓ *depunerea de colagen* – **GN fibrozantă**

4. Activarea agregării plachetare/coagulării cu depozitarea de fibrină responsabile de:
Tromboza capilară
Depozitarea de fibrină la nivelul capsulei Bowman cu stimularea proliferării
 epiteliale și formarea de semilune („crescent”) → **GN rapid-progresivă**

MBG – membrana bazală glomerulară

II. Mecanismele PROGRESIUNII leziunilor glomerulare

Mecanismele imune și mediatorii pro-inflamatori sunt responsabili de *declanșarea leziunilor glomerulare* care, dacă persistă, conduc la instalarea nefropatiilor glomerulare **cronice**. Identificarea factorilor responsabili de *progresiunea glomerulopatiilor* are o importanță terapeutică majoră (Tab. 5).

Tabelul 5. Mecanismele responsabile de **progresiunea** leziunilor glomerulare.

1. Dezvoltarea unui proces de glomeruloscleroză focală sau difuză	
<p>Cauza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hipertrofia compensatorie a glomerulilor restanți pentru a suplini pierderea de nefroni ▪ lezarea membranei glomerulare cu proteinurie 	<p>Consecințe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ modificări hemodinamice cu hipertensiune intraglomerulară ± HTA sistemică ▪ hiperfiltrarea proteinelor cu acumularea acestora în spațiul mezangial ▪ hiperplazia celulelor mezangiale și depozitarea de matrice extracelulară cu glomeruloscleroză focală sau difuză
2. Fibroza tubulo-interstițială	
<p>Cauze:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ischemia sistemului tubular situat distal de glomerulii sclerozați ▪ proteinuria care determină direct activarea celulelor tubulare care vor secreta: <ul style="list-style-type: none"> – citokine proinflamatorii ⇒ inflamația interstițiului adiacent – factori de creștere ⇒ proliferare celulară 	<p>Consecințe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fibroză tubulo-interstițială

SINDROAMELE GLOMERULARE

I. SINDROMUL NEFROTIC

DEFINIȚIE: complex de semne/simptome cu debut *progresiv* și remisiune *lentă*, determinat de alterarea funcției de barieră a membranei glomerulare, cu lezarea predominantă a podocitelor, în **ABSENȚA** inflamației – este o **glomerulopatie și o podocitopatie**.

CLASIFICARE:

A. Sindromul nefrotic PRIMAR (idiopatic) - reprezintă **95%** din cazuri la **copii** și **60%** din cazuri la **adulți**.

Forme clinice:

Cele mai frecvente nefropatii glomerulare care se însoțesc de sindrom nefrotic (SN) sunt:

1. **Glomerulopatia cu modificări minime (nefroza lipoidică)**
2. **Glomeruloscleroza focală și segmentară**
3. **Glomerulopatia membranoasă**

Tabelul 6. Forme clinice de sindrom nefrotic primar.

Forma clinică	Particularități
1. Glomerulopatia cu modificări minime	<ul style="list-style-type: none"> – cea mai frecventă cauză de SN la copii (băieți, sub 10 ani) – patogeneză: alterarea podocitelor – răspuns bun la corticoterapie și prognostic favorabil (sub 5% dezvoltă BCR în 25 ani).
2. Glomeruloscleroza focală și segmentară	<ul style="list-style-type: none"> – patogeneză: prezența unui factor circulant (citokina 1 cardiotrofin-like?) responsabil de proteinuria non-selectivă masivă – răspuns redus la corticoterapie, necesită terapie imunosupresoare și prognostic rezervat (peste 50% dezvoltă BCR în 10 ani).
3. Glomerulopatia membranoasă	<ul style="list-style-type: none"> – cea mai frecventă cauză de SN la adulți (bărbați între 40 - 50 de ani) – patogeneză: autoAc (IgG) anti-Ag podocitare – răspuns redus la corticoterapie, necesită terapie imunosupresoare și prognostic rezervat (40% - evoluție lentă spre BCR)

B. Sindromul nefrotic SECUNDAR pur - este o afectare glomerulară *secundară* în cadrul unei boli sistemice:

- a. **Boli metabolice: diabet zaharat*** (nefropatia diabetică), amiloidoză
- C. Sindromul mixt nefrotic și nefritic SECUNDAR** este întâlnit în:
- b. **Boli imune: LES**, poliartrita reumatoidă, purpura Schonlein-Henoch, crioglobulinemii
- c. **Infecții: i) bacteriene** - ex., GN asociată endocarditei bacteriene și **ii) virale** - v. hepatitei B și C, v. Epstein-Barr, v. herpetic
- d. **Indus medicamentos:** AINS, litiu, bifosfonați, antibiotice, interferon, penicilamină sau de **droguri:** heroină
- e. **Neoplazii:** GN asociate tumorilor solide (cc. de stomac, colon, sân, bronșic), din leucemii, limfoame, mielom multiplu

*Nefropatia diabetică

- **Particularitate: boală renală diabetică este cea mai frecventă cauză de SN nefrotic secundar la adult, fiind totodată și principala cauză de boală cronică de rinichi în practică.**
- **Patogeneză:** leziunile glomerulare din nefropatia diabetică pot determina, în funcție de severitate: **albuminurie persistentă, sindrom nefrotic și boală cronică de rinichi, în stadiile avansate.**

Nefropatia glomerulară este o formă de **microangiopatie diabetică** (alături de retinopatia diabetică) care se instalează tipic după 10-20 de ani de evoluție a DZ și are la bază 2 mecanisme majore:

- **modificările hemodinamice**, caracteristice stadiilor inițiale, în care hipertensiunea intraglomerulară (vasodilatația arteriolei aferente și vasoconstricția celei eferente) determină **creșterea ratei filtrării glomerulare**; hiperfiltrarea conduce la *lezarea podocitelor* (apoptoza și detașare alor cu podociturie precoce), *proteinurie* și la *creșterea depozitării de proteine la nivel mezangial* cu creșterea matricii extracelulare și a dimensiunii glomerulilor - **hipertrofie glomerulară**;
- **modificărilor metabolice**, în care hiperglicemia este responsabilă de producerea produșilor finali de glicare avansată (AGE) intra-, extracelulari și plasmatici, ce determină **glicarea non-enzimatică** a: **i) proteinelor MBG** - cu alterarea proprietăților sale de barieră electrostatică (reducerea sarcinilor electrice negative) și mecanică, **ii) a proteinelor mezangiale** - cu *proliferare mezangială difuză* și a **iii) proteinelor vasculare** cu ischemie prin îngustarea lumenului vascular (scleroză vasculară), modificări care va conduce în timp la instalarea procesului de **glomeruloscleroză**.

Leziunile caracteristice nefropatiei diabetice constau în **triada**:

- **îngroșarea MBG**
- **expansiunea mezangiului**
- **glomeruloscleroză nodulară intercapilară (Kimmelstiel-Wilson)**

DIAGNOSTICUL POZITIV al sindromului nefrotic cuprinde:

1. **Proteinurie > 3,5 g/zi**
2. **Hipoalbuminemie < 3 g/dL**

3. Edem (localizat, dar și posibil generalizat – anasarcă)
4. Hiperlipemie + lipidurie
5. Hipercoagulabilitate

1. Proteinuria

Se caracterizează prin **eliminarea de proteine cu masă moleculară mare**, în cantitate de **> 3,5 g/zi** (până la 15 g/zi) și poate fi:

- **selectivă** în SN pur, funcțional, caracterizat prin **leziuni glomerulare minime cu pierderea exclusivă de albumine (albuminurie)**
- **neselectivă** în SN impur, organic caracterizat prin **leziuni glomerulare avansate** cu pierderea de albumine și globuline asociate cu HTA și hematurie microscopică

Consecințele proteinuriei:

- hipoalbuminemie (< 3 g/dL) și edeme
- disproteinemie cu: scăderea albuminelor și γ -globulinelor (IgG) și creșterea α -2 și β globulinelor
- pierderea urinară a unor proteine funcționale responsabilă de consecințele prezentate în Tab. 7.

Tabelul 7. Consecințele proteinuriei în sindromul nefrotic.

Proteinele eliminate urinar	Consecința funcțională
IgG și componente ale complementului (f. B și D) cu rol de opsonizare	Creșterea susceptibilității la infecții cu bacterii încapsulate (stafilococi, pneumococi) & risc de peritonită cu Gram-negativi
Transferina Eritropoietina	Anemia microcitară hipocromă rezistentă la tratamentul cu fier
Antitrombina III (± creșterea sintezei hepatice a factorilor coagulării, care sunt globuline)	Hipercoagulabilitate și risc de accidente trombotice: tromboza venelor renale, tromboza venoasă profundă (cu risc de embolie pulmonară)
Proteinele transportoare ale medicamentelor	Creșterea fracției plasmatice libere a medicamentelor cu manifestări toxice medicamentoase chiar și la concentrații terapeutice
Proteinele transportoare ale oligoelementelor (zinc, cupru)	Creșterea susceptibilității la infecții prin scăderea fagocitozei și a imunității celulare
Proteina transportoare a 25 hidroxi-colecalciferolului	Scăderea nivelului seric al 1,25 dihidroxi-colecalciferolului (vit. D activă) și hipocalcemie. <i>Observație!</i> Cu toate acestea la pacienții cu SN nu este întâlnită stimularea secreției de hormon paratiroidian cu hiperparatiroidism secundar și osteomalacie, aceste modificări fiind caracteristice BCR avansate.

Transcortina, proteina ce leagă corticosteroidii	Alterarea distribuției corticoidilor administrați exogen , favorizând apariția mai rapidă și la doze mai mici a sindromului Cushing iatrogen .
Globulina transportoare a tiroxinei	Scăderea nivelului seric al T4 → hipotiroidism la unii pacienți

2. Hipoalbuminemia

Are la bază 3 mecanisme (combinat în grade variate):

- Pierderea masivă de proteine pe cale renală:** proteinuria > 3,5 g/zi
- Creșterea catabolismului renal al proteinelor:** creșterea filtrării glomerulare determină creșterea marcată a reabsorbției albuminelor (dar și a unor globuline) la nivelul TCP care este însoțită de un catabolism crescut.
- Sinteza hepatică inadecvată de albumine** - deși **creșcută față de normal**, nu poate compensa pierderea/catabolismul tubular crescut.

3. Edemul

Este **simptomul caracteristic** în cazul pacienților cu sindrom nefrotic, *localizat* la nivel facial și gambe (nedureros, moale, pufos, depresiv – care lasă godeu) sau *generalizat* (anasarcă) în formele severe.

- o **Mecanism PATOGENIC:** factorul determinant al edemului este **hipoalbuminemia** cu **scăderea presiunii oncotice plasmatică** → **2 consecințe:**
 - *trecerea apei din vas în interstițiu* (edem)
 - *scăderea volumului arterial efectiv* (hipovolemia) care declanșează creșterea reabsorbției renale de sodiu și apă prin:
 - ✓ activarea *sistemului RAA* stimulează primar reabsorbția tubulară distală a sodiului
 - ✓ creșterea *stimulării simpato-adrenergice* cu vasoconstricție renală, potențată de angiotensina II, ceea ce duce la scăderea marcată a RFG și creșterea reabsorbției tubulare proximale de sodiu și apă
 - ✓ creșterea *eliberării de ADH* cu creșterea reabsorbției apei la nivelul tubului distal și colector

4. Hiperlipemia și lipiduria

Sunt frecvent întâlnite la pacienții cu sdr. nefrotic. Hiperlipemia este consecința atât a **creșterii producției** cât și a **scăderii catabolismului** lipoproteinelor serice.

Se manifestă prin:

- Alterarea metabolismului LDL și al colesterolului:**
 - ✓ **Creșterea sintezei LDL** - inclusiv LDL mici și dense cu cel mai înalt risc aterogen - prin **creșterea sintezei hepatice de colesterol** datorită **creșterii activității HMG-CoA-reductazei**
 - ✓ **Deficit de catabolism al LDL** datorită deficitului funcțional al receptorilor pentru LDL - prin **creșterea expresiei enzimei PCSK9** (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) ce scade metabolizarea LDL via internalizarea și degradarea LDL-receptorilor
- Alterarea metabolismului VLDL și a trigliceridelor:**

- ✓ **Deficit de catabolism al VLDL (și a chilomicronilor)** determinată de inhibiția lipoproteinlipazei (de către proteina de tip angiopoietin-like 4 eliberată de către țesutul adipos, mușchi, scheletic, cord în prezența nivelului crescut de AGL)

c) Creșterea sintezei Lp(a)

Consecințele hiperlipemiei:

- risc aterogen crescut
- incidență crescută a bolii coronariene

5. Hipercoagulabilitatea

Are o etiologie plurifactorială, fiind determinată de **4 procese**:

a) **Creșterea sintezei hepatice a factorilor coagulării** secundar creșterii sintezei hepatice de globuline (stimulată de hipoalbuminemie):

- ✓ **hiperfibrinogenemie**
- ✓ creșterea moderată a concentrației **factorilor II, V, VII, VIII, X**

b) **Creșterea agregării trombocitare** datorită sensibilității crescute a trombocitelor la TxA2

c) **Scăderea inhibitorilor solubili ai factorilor coagulării:**

- ✓ pierderea urinară de antitrombină III
- ✓ scăderea concentrației/activității proteinelor C și S

d) **Deficitul fibrinolizei:**

- ✓ creșterea α 1-antiplasminei

Consecințele hipercoagulabilității:

- predispoziția pentru tromboze venoase spontane
- risc de embolie pulmonară

II. SINDROMUL NEFRITIC

DEFINIȚIE: complex de semne/simptome cu **debut rapid**, caracterizat prin afectare glomerulară **mediată imun** (umoral și celular), predominant a *celulelor mezangiale și endoteliale* (posibil și a celor epiteliale), asociată cu o **inflamație acută** importantă – este o **glomerulonefrită**.

FORME CLINICE:

Cele mai frecvente nefropatii glomerulare care se însoțesc de sindrom nefritic sunt (Tab. 8.):

1. **GN acută poststreptococică**
2. **GN rapid progresivă**
3. **Nefropatia cu IgA (boala Berger)**

Tabelul 8. Formele clinice de sindrom nefritic.

Forma clinică	Particularități
1. Glomerulonefrita poststreptococică	– cea mai frecventă formă de sindrom nefritic la copii și tineri
Glomerulonefrita infecțioasă non-streptococică este mai frecventă actual, fiind determinată de: i) bacterii (stafilococ, pneumococ), ii) virusuri	– prototipul de GN acută difuză declanșată la 1-3 săptămâni (perioada de latență este necesară sintezei Ac și formării CI) de la o infecție respiratorie (ex.

<p>(hepatitei B și C, varicelei, Epstein-Barr, parotiditei epidemice) și iii) paraziți (toxoplasmoză, trichinoză, malarie)</p>	<p>faringită) sau cutanată (impetigo) cu <i>streptococul hemolitic de grup A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - depozitarea glomerulară de CIC ce conțin Ag bacteriene, cu activarea locală a complementului și <i>scăderea C3 seric</i> - prognosticul este excelent la tineri (remisiune spontană în 6-8 săptămâni în 95% din cazuri)
<p>2. Glomerulonefrita rapid progresivă cu „semilune” (crescent, EN) - depozitarea în spațiul delimitat de capsula Bowman de celule inflamatorii și fibrină</p>	<ul style="list-style-type: none"> - cea mai severă formă de afectare glomerulară - patogeneză: 3 tipuri după mecanismul imun,: ✓ tipul I determinat de Ac anti-MB glomerulară (HS tip II, sdr. Goodpasture) ✓ tipul II determinat de depozitarea de complexe imune circulante la nivel glomerular (HS tip III) cu formarea de semilune care obstruează spațiul Bowman ✓ tipul III (pauci-imun) în care sunt prezenți Ac împotriva citoplasmei neutrofilelor (ANCA), fiind asociată cu vasculitele sistemice - în absența tratamentului (plasmafereză, corticosteroizi), evoluție accelerată (luni) spre BCR cu insuficiență renală și deces
<p>3. Nefropatia cu IgA (boala Berger)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - cea mai frecventă formă de GN cronică și cauză de hematurie recurentă la adulți tineri - debut <i>sincron</i> cu o infecție a mucoaselor (respiratorie!) ce induce hipersecreție de IgA - patogeneză: formarea de CIC cu IgA și depozitarea lor la nivel mezangial cu: i) activarea complementului - depozite de C3, ii) hiperproliferație mezangială, iii) glomeruloscleroză segmentară și în formele avansate, iv) atrofiere tubulară și fibroză interstițială - prognostic bun (25% evoluează spre BCR)

- **Diagnosticul pozitiv** al sindromului nefritic cuprinde:
 1. **Hematurie** micro- sau macroscopică
 2. **Proteinurie sub 3 g/zi**
 3. **Oligurie** tranzitorie
 4. **Azotemie** - creșterea ureei și creatininei serice
 5. **HTA**
 6. **Edeme** - inițial *periorbitale* (matinale, albe, moi, pufoase - lasă godeu, nedureroase), ulterior declive, periferice sau generalizate (anasarcă)

1. Hematuria

Se caracterizează prin:

- prezența a **peste 3 hematii/câmp microscopic**
- **dismorfism eritrocitar**: peste 30% eritrocite sunt dismorfice (celule palide și mici, acantocite) datorită stress-ului mecanic sau osmotic exercitat la trecerea eritrocitelor prin nefron
- **asociere cu cilindri hematici** prin incorporarea eritrocitelor în matricea proteinei Tamm-Horsfall (glicoproteină urinară secretată normal de celulele ramurii ascendente Henle și de tubii distali)
- **colorație specifică a urinei** (“*tea or cola colored*”) determinată de degradarea eritrocitelor prin stagnarea în urină
- **asociere cu prezența PMN neutrofile în urină**

2. Proteinuria

- este de tip **glomerular, moderată (1-3 g/zi) și selectivă - se pierde albumine (100%)**, fără globuline
- **cauză: hiperpermeabilizarea capilarelor glomerulare de către procesul inflamator**
- **consecințe**: concentrația serică a albuminelor și presiunea oncotică plasmatică rămân aproximativ normale

3. Oliguria

- **cauza**: scăderea suprafeței de filtrare și a ratei filtrării glomerulare (RFG)
- **consecințe**:
 - ✓ *retenția azotată*
 - ✓ declanșarea mecanismelor de *retenție hidrosalină* cu hipertensiune și edeme

Observație!

Majoritatea afectărilor glomerulare pot produce în evoluție un sindrom mixt, nefritic și nefrotic, fiind necesară **biopsia renală** pentru diagnosticul de certitudine.

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ

DEFINIȚIE: stadiul **EVOLUTIV** al afecțiunilor glomerulare manifestate prin sindrom nefritic și/sau nefrotic cu progresiune **LENTĂ** spre boală cronică de rinichi

Frecvent:

- **debut este insidios**, fără antecedente evidente de boală glomerulară acută
- descoperită cu ocazia evaluării unui pacient cu **HTA, proteinurie sau azotemie**

DIAGNOSTIC POZITIV de certitudine - puncția-biopsie renală care arată :

- Rinichi mici cu corticală subțire
- Obliterare hialină glomerulară
- Arterioscleroză
- Fibroză tubulo-interstițială

Observație!

Severitatea la debut și persistența proteinuriei sunt utilizate drept predictor al dezvoltării/progresiunii bolii cronice de rinichi. Creșterea cantității de proteine în filtratul glomerular stimulează endocitoza acestora la nivelul celulelor tubulare și declanșează un proces inflamator-fibrotic ce conduce la pierderea de nefroni. De aceea, reducerea proteinuriei cu ajutorul medicației de tipul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei exercită un efect renoprotector.

NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

DEFINIȚIE: afecțiuni renale, acute sau cronice, determinate de **lezarea predominantă a tubilor și/sau a interstițiului renal**, după cum urmează:

1. **Afectarea predominant TUBULARĂ**, de etiologie *ischemică* sau *toxică*, conduce la **necroză tubulară acută**
2. **Afectarea predominant INTERSTIȚIALĂ**, de etiologie variată - *indusă medicamentos, infecțioasă, mediată imun, din hemopatiile maligne* sau *de cauză metabolică*, determină **nefritele tubulo-interstițiale**

NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ (NTA)

DEFINIȚIE: entitate patologică caracterizată prin **scăderea acută, potențial reversibilă a funcției renale de excreție**, fiind principala cauză de **leziune renală acută** (denumire anterioară, *insuficiență renală acută*)

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

1. NTA ISCHEMICĂ este determinată de condițiile patologice ce duc la scăderea/întreruperea fluxului sanguin renal = **ischemie renală prelungită din toate stările de șoc:**

- **șocul septic** - principala cauză la pacienții critici din secțiunile de ATI!
- **șocul hipovolemic** din:
 - hemoragii
 - hipovolemii severe (diaree, vărsături, diuretice intempestiv)
 - arsuri grave
 - pancreatită acută (sechestrare de lichid retroperitoneal)
 - politraumatisme
 - post-chirurgie cardio-vasculară
- **sindromul hepato-renal**
- **pre-eclampsia și eclampsia**
- **nefropatiile vasculare cu afectare renală difuză:** HTA malignă, trombotic
microangiopatii

2. NTA NEFROTOXICĂ este cauzată de expunerea la:

a. Toxine endogene:

- i) **pigmenți** - formează *cilindri pigmentari* cu un conținut crescut de fier, toxic pentru epiteliul tubular:
 - ✓ *hemoglobina* eliberată în cursul hemolizelor patologice, accidentelor transfuzionale, malariei
 - ✓ *mioglobina* eliberată prin rhabdmioliza (sdr. de strivire) din traumatisme sau electrocutare, efort fizic excesiv (maratoniști), convulsii (status epilepticus), toxine musculare (statine, venin de șarpe)
- ii) **lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor** în: mielomul multiplu
- iii) **acidul uric** în: gută, sindromul de liză tumorală

b. Toxine exogene, reprezentate de:

- i) **substanțe de contrast** - principala cauză la pacienții vârstnici spitalizați supuși investigațiilor invazive; nefropatia de contrast este dependentă de doză (fiind asociată cu administrarea de doze mari în intervenții prelungite - angiografii cu sau fără angioplastie) și apare frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă, boală cronică de rinichi, nefropatie diabetică, consum de nefrotoxine (IECA, AINS)
- ii) **medicamente nefrotoxice**: antibiotice (aminoglicozide, tetraciline), chimioterapice (cisplatin), antifungice (amfotericina B), AINS
- iii) **alte toxine: solvenți** (CCl₄), **sărurile metalelor grele** (HgCl₂).

Observație!

TCP este segmentul tubular cel mai sensibil la ischemie și respectiv, nefrotoxine datorită următorilor factori favorizanți:

- suprafața mare de reabsorbție tubulară
- capacitatea de concentrare tubulară a toxinelor
- prezența sistemelor de secreție activă a substanțelor organice (inclusiv medicamente nefrotoxice)
- rata mare a metabolismului și consumului de O₂

Riscul apariției NTA la nivelul TCP este mai mare:

- la vârstnici
- la pacienții cu afecțiuni renale preexistente, diabet zaharat sau expunere recentă la alți agenți nefrotoxici
- în prezența depleției de volum

PATOGENEZĂ:

La baza NTA, ischemică și toxică, stau 2 mecanisme distincte, **vascular** și **tubular**, care se potențează reciproc în determinarea severității bolii:

1. Modificările VASCULARE (HEMODINAMICE) constau în VASOCONSTRICȚIA intensă a MICROCIRCULAȚIEI INTRARENALĂ cu HIPOXIE TUBULARĂ progresivă determinată de:

- creșterea producției de ET-1, TxA₂ vasoconstrictoare și scăderea producției de NO și PGI₂ vasodilatatoare secundar *disfuncției endoteliale* = lezării endoteliului vascular induse de ischemie;
- stimularea simpato-adrenergică (S-A) mediată de activarea reflexelor baroreceptoare din zonele de presiune înaltă, sinusul carotidian și crosa aortei (de către hipovolemie/hipotensiunea arterială) cu vasoconstricția arteriolei aferente

responsabilă de: i) scăderea RFG, ii) creșterea reabsorbției tubulare de apă și sodiu în TCP și iii) eliberarea de renină;

- **activarea sistemului RAA - All** cu efect vasoconstrictor la nivelul arteriolei *eferente* și vasodilatator la nivelul arteriolei *afereente*, responsabilă de creșterea tranzitorie a RFG și a sarcinii de sodiu la nivelul maculei densa cu *declanșarea mecanismului de feed-back tubulo-glomerular* = eliberarea de adenzină cu vasoconstricția arteriolei *afereente*;
- **creșterea aderenței leucocitare la endoteliul lezat** cu activarea acestora = *eliberarea de citokine proinflamatorii*.

Consecințe:

- **scăderea fluxului sanguin renal (FSR) cu 30-50%**
- **redistribuirea FSR dinspre zona corticală spre cea medulară** (normal, 90% din FSR este distribuit corticalei unde se află 80% din nefroni și doar 10% medularei)
- **scăderea marcată a RFG cu oligurie**
- **alterarea funcției tubulare (TCP)**

2. Lezarea CELULELOR EPITELIULUI TUBULAR care prezintă o sensibilitate crescută față de ischemie și toxine (comparativ cu cele glomerulare) cu **depleția rezervelor celulare de ATP și inducerea morții celulare, necrotice sau apoptotice**, secundar:

- **creșterii concentrației citosolice de calciu;**
- **creșterii producției de proteaze intracelulare** (de tipul calpainii) cu *proteoliza citoscheletului* și colapsul peretelui celular
- **obstrucției tubulare** de către celulele epiteliale lezate descuamate sau necrotice cu *formarea cilindrilor celulari (epiteliali)* în lumenul tubular

Consecințe: OLIGURIA determinată de:

- **creșterea presiunii în lumenul tubular** (prin obstrucție) se transmite retrograd în capsula Bowman cu **scăderea secundară a filtrării glomerulare**
- **leziunile tubulare focale** determină **retrodifuziunea totală și neselectivă a urinei primare**
- **creșterea presiunii peritubulare** cu **edem interstițial** și amplificarea leziunii tubulare

EVOLUȚIE:

1. **Leziunea tubulară reversibilă** → permite **regenerarea celulelor tubulare** (reepitelizare) sub acțiunea **factorilor de creștere** produși de celulele tubulare și inflamatorii (celulele *epiteliului tubular* au o mare capacitate de regenerare spre deosebire de *ischemia glomerulară* care nu se vindecă cu regenerare ci cu cicatrizare, conducând la *glomeruloscleroză*). Recuperarea funcției renale are loc tipic în 7-21 de zile; excepție face șocul septic - unde aceasta este întârziată
2. **Leziunea tubulară ireversibilă** → determină **necroză corticală acută** în toate condițiile asociate cu ischemie corticală *prelungită* care duce la ruptura membranei bazale numită *tubulorexis*

NEFRITELE TUBULO-INTERSTIȚIALE (NTI)

DEFINIȚIE: afecțiuni renale cu etiopatogeneză variată, caracterizate prin **INFLAMAȚIA TUBILOR** și mai ales, a **INTERSTIȚIULUI RENAL**

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

1. NTI ACUTE

Caracteristici:

- infiltrat inflamator cu eozinofile sau neutrofile
- edem interstițial
- posibilitatea evoluției spre NTA

Etiologie: Tab. 9.

În cca. **70% din cazuri** NTI acute sunt consecința **reacțiilor de hipersensibilitate induse medicamentos**, fiind asociate cu hipereozinofilie și eozinofilurie iar punția-biopsie renală relevă infiltrat interstițial celular cu eozinofile. Pe locul al 2-lea (**15% din cazuri**) sunt **infecțiile cel mai frecvent bacteriene**, când infiltratul interstițial celular este bogat în neutrofile. În ambele situații pot apare grade variabile de necroză tubulară.

Tabelul 9. Cauzele nefritei tubulo-interstițiale **acute**.

Indusă medicamentos/toxic (70% din cazuri)
Antibiotice: peniciline, cefalosporine, quinolone (ciprofloxacină), eritromicină, rifampicină, sulfonamide
Analgezice: AINS
Diuretice: tiazidice, furosemid, triamteren
Altele: inhibitorii de pompă de protoni, alpurinol, carbamazepină, cimetidină
Infecțioasă (15% din cazuri)
Bacterii: E.coli, Proteus, Klebsiella, Stafilococ saprofit/epidermidis, Enterococ, Pseudomonas → pielonefrita acută și cronică (ultima fiind favorizată de nefropatia de reflux)
Virusuri: Epstein-Barr, herpetic, hepatitei C, SIDA, citomegalovirus, adenovirus, rujeolei
Alți agenți infecțioși: Leptospira, Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia, Chlamydia
Idiopatică (8% din cazuri)
Nefrita tubulo-interstițială cu uveită – sdr. cu etiologie neelucidată, mai ales la copii, manifestat prin <i>NTI acută, uveită, anemie, VSH crescut și scădere ponderală</i> (5% din cazuri)
Din afecțiuni sistemice/colagenoze - LES (2% din cazuri)

2. NTI CRONICE

Caracteristici:

- infiltrat inflamator cu mononucleare: macrofage, limfocite
- fibroză interstițială
- atrofie tubulară
- posibilitatea evoluției spre BCR

Etiologie: Tab. 10.

Tabelul 10. Cauzele nefritei tubulo-interstițiale cronice.

Indusă medicamentos/toxic - toate cauzele NTI acute
Antibiotice: peniciline, cefalosporine, quinolone (ciprofloxacină), eritromicină, rifampicină, sulfonamide
Analgezice: fenacetina (clasic), actual AINS
Acid aristolohic: nefropatia indusă de suplimentele nutritive chinezești pentru controlul greutateii
Metale: cadmiu, plumb, titan
Iradierea
Infecțioasă
Virusuri: virusul SIDA, virusul Epstein-Barr
Din afecțiunile sistemice
Diabetul zaharat
Hipertensiunea arterială
LES, vasculite
Sarcoidoza
Din hemopatiile maligne
Nefropatia din mielomul multiplu (eliminarea lanțurilor ușoare ale Ig)
Nefropatia din siclemie
De cauză metabolică
Nefropatia urică
Nefropatia hipercalcemică (nefrocalcinoza)
Nefropatia oxalică

DIAGNOSTICUL POZITIV al nefritelor tubulo-interstițiale **cronice** cuprinde:

- 1. Proteinuria tubulară** caracterizată prin:
 - proteinurie *ușoară*: sub 1 g/zi
 - eliminare crescută de *proteine cu GM mică* (< 25 KD): ex., beta 2-microglobulina
 - rezultă din *împiedicarea reabsorbției/catabolismului normal în tubul proximal al proteinelor filtrate glomerular*
 - nedectabilă cu bandelete (care detectează doar albuminuria)
- 2. Absența hipoproteinemiei și edemelor**
- 3. Absența HTA severe**
- 4. Prezența leucocituriei și a cilindrilor leucocitari** în etiologia infecțioasă (± bacteriurie, în formele acute)
- 5. Poliurie, nicturie** - prin alterarea funcției de concentrare a urinei
- 6. Pierdere de sodiu, potasiu, calciu, bicarbonați, fosfați, aminoacizi** - prin defecte selective ale funcției de reabsorbție/secreție tubulară
- 7. Posibil, acidoză metabolică** prin alterarea funcției de acidifiere a urinei

PIELONEFRITELE

DEFINIȚIE: inflamații ale **parenchimului** (tubi renali și interstițiu) și ale **pelvisului renal**

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

1. **Pielonefrita acută (PNA)** – este determinată de **infecția bacteriană** la nivelul **tractului urinar superior**
2. **Pielonefrita cronică (PNC)** – are o etiologie **complexă**, în cadrul căreia **infecției bacteriene** i se asociază **factori predispozanți** ce favorizează **recurența** episoadelor de acutizare

1. Pielonefrita ACUTĂ (PNA)

▪ Etiologie:

- peste 80% din cazuri - **bacterii Gram negativ**: **E. coli !**, **Proteus**, **Klebsiella**, **Enterobacter**, **Pseudomonas**
- **bacterii Gram pozitive**: **Stafilococul auriu**, **Streptococcus faecalis**
- **micobacterii**, **fungi** și **virusuri** la subiecții imunocompromiși

▪ Factori PREDISPOZANȚI :

- **vârsta > 40 de ani**
- **sexul F**
- **manevre instrumentale**: sondă vezicală, endoscopie
- **sarcina** – prin:
 - ✓ relaxarea musculaturii netede vezicale și ureterale datorită nivelului crescut de progesteron
 - ✓ obstrucție parțială datorită dimensiunilor mărite ale uterului
- **diabetul zaharat** – prin:
 - ✓ creșterea susceptibilității la infecții
 - ✓ vezica neurogenă

– **lezarea măduvei spinării** (vezică atonă)

– **imunosupresia, imunodeficiența**

▪ Patogeneză:

- există **2 căi** prin care bacteriile pătrund în rinichi:
 - ✓ din tractul urinar → **infecție ascendentă** - **cea mai frecventă!**
 - ✓ din sânge → **infecție hematogenă** (ex., septicemie, endocardită infecțioasă)
- infiltrarea cu leucocite a pelvisului, calicelor și medulei renale → **focare inflamatorii la nivelul pelvisului, calicelor și medulei, edem renal și urină purulentă**
- în infecțiile severe apar: **abcese medulare și corticale, necroză papilară** → **necroză tubulară acută (NTA)**
- dacă PNA este recurentă, vindecarea are loc cu formare de **fibroză, atrofie tubulară și leziuni cicatriciale** → **pielonefrită cronică (PNC)**

▪ Manifestări CLINICE:

- **stare generală alterată**: febră, frison, cefalee, dureri lombare
- **simptome de iritație vezicală**: disurie, polakiurie, piurie
- **examenul urinei**: leucociturie cu cilindri leucocitari, bacteriurie

- **Prognostic:** favorabil sub tratament antibiotic

2. Pielonefrita CRONICĂ (PNC)

- **Definiție:** inflamație cronică persistentă sau recurentă, care determină leziuni cicatriciale
- **Forme etiopatogenice:**
 - **Nefropatia de reflux** (reflux vezico-ureteral congenital) → forma clinică de PNC la copii cu evoluție către BCR
 - **PNC obstructivă** (obstrucție cronică la nivelul tractului urinar) → forma clinică de PNC la adulți cu evoluție către BCR
- **Factori PREDISPOZANȚI:**
 - **obstrucția și staza renală:** litiaza renală, adenomul de prostată etc.
 - **refluxul vezico-ureteral:** incompetența valvei vezico-ureterale care permite refluxul urinei din ureter în pelvisul renal și care poate fi:
 - ✓ congenital (la copii)
 - ✓ dobândit (la adulți): vezica neurogenă, vezică atonă
 - **refluxul intrarenal:** refluxul urinei din pelvisul renal în parenchimul renal
- **Patogeneza:** procesul inflamator cronic determină *scleroza interstițiului renal, atrofie tubulară, leziuni cicatriciale și deformări ale calicelor și pelvisului* responsabile de:
 - alterarea capacității de concentrare și diluție a urinei
 - evoluție spre BCR în prezența *uropatiei obstructive* sau a *diabetului zaharat*
- **Manifestări CLINICE:**
 - sunt consecințele lezării **segmentelor medulare** ale tubilor renali (ansa Henle și tubul colector):
 - ✓ pierderea capacității de concentrare și de diluție a urinei → *poliurie + izostenurie*
 - ✓ alterarea mecanismului de acidifiere a urinei → *urini alcaline*
 - sunt consecințele lezării **segmentelor corticale** ale tubilor renali (tubul proximal !):
 - ✓ scăderea reabsorbției tubulare de Na^+ și glucoză → *diureză osmotică + glicozurie*
 - asocierea tardivă a **afectării glomerulare** cu:
 - ✓ proteinurie
 - ✓ *HTA severă* ce contribuie la progresiunea PNC
⇒ evoluție spre BCR (10-20% din cauzele de BCR)

NEFROPATIILE VASCULARE

DEFINIȚIE: afectarea vasculară este întâlnită în mod **SECUNDAR** atât în **afecțiunile RENALE** glomerulare și tubulare, cât și în cele **SISTEMICE** de tipul vasculitelor și a HTA (care este atât cauză cât și consecință a leziunilor renale)

1. Stenoza de ARTERĂ RENALĂ

- **Definiție:** obstrucția **uni- sau bilaterală** a arterei renale cu diminuarea FSR și HTA renovasculară cronică

▪ Etiologie:

- *ateromatoza unei artere renale cu tromboză consecutivă (70% din cazuri) → la vârstnici cu diabet zaharat*
- *displazia fibro-musculară a tunicii medii (30% din cazuri) → la femei tinere*

▪ Patogeneză: activarea sistemului RAA de partea rinichiului afectat, cu *retenție de sodiu***▪ Consecințe:**

- retenție hidro-salină **minoră** în condițiile în care doar un rinichi este afectat, rinichiul funcțional preluând sarcina acestuia
- risc de **edem pulmonar acut** la pacienții cu rinichi unic funcțional

2. Nefroangioscleroza BENIGNĂ**▪ Definiție:** scleroza arteriolelor și arterelor renale mici cu ischemia focală a parenchimului vascularizat de vasele îngustate**▪ Factori FAVORIZANȚI:** defecte genetice, vârsta înaintată, prezența diabetului zaharat și combinarea acestora, chiar în absența hipertensiunii arteriale**▪ Patogeneză:** *îngustarea lumenului arterelor mici și arteriolelor prin depozite hialine secundar extravazării proteinelor la nivelul endoteliului lezat***▪ Consecințe:**

- *arterioloscleroză cu glomeruloscleroză*
- *focare de atrofie tubulară și fibroză interstițială*

3. Nefroscleroza din HIPERTENSIUNEA MALIGNĂ**▪ Definiție:** *nefroscleroză accelerată asociată cu HTA malignă***▪ Etiologie:** HTA benignă preexistentă (doar la 5% din cazuri), boală cronică de rinichi (ex., glomerulonefrită, nefropatie de reflux)**▪ Patogeneză:**

- *creșterea permeabilității arterelor mici și arteriolelor pentru fibrinogen și alte proteine*
- *necroza celulelor endoteliale*
- *tromboză intravasculară secundară aderării plachetare la endoteliul lezat*
- leziunea caracteristică: **necroza fibrinoidă a pereților vasculari**

▪ Consecințe: ischemia arteriolelor aferente conduce la **activarea sistemului RAA** cu agravarea vasoconstricției intrarenale și a hipertensiunii prin retenție hidrosalină.**LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ (LRA)**

DEFINIȚIE: scăderea **BRUSCĂ** (ore-zile), **COMPLETĂ** dar **POTENȚIAL REVERSIBILĂ** (zile-săptămâni) a **funcțiilor renale de:**

▪ EXCRETIE cu **scăderea RFG** responsabilă de:

- creșterea rapidă a produșilor de catabolism azotat (creatinină, uree, acid uric):
retenție azotată, azotemie
- **oligo-anurie**

▪ REGLARE A HOMEOSTAZIEI MEDIULUI INTERN cu:

- alterarea bilanțului hidro-electrolitic
 - alterarea bilanțului fosfo-calcic
 - alterarea echilibrului acido-bazic
- și care survine, de regulă, pe **rinichi indemni**.

Observație!

Termenul de „**leziune renală acută**” (“**Acute Kidney Injury**”, **AKI**) a înlocuit actual termenul de “**insuficiență renală acută**”, pentru că definește mai bine *varietatea afectărilor renale* ce pot fi incluse în această categorie, de la modificări minime ale funcției renale până la insuficiență renală severă.

CLASIFICARE:**1. LRA PRERENALĂ sau AZOTEMIA prerenală (funcțională)**

- **Definiție:** scăderea RFG determinată de **scăderea presiunii de perfuzie renală** în condițiile **ISCHEMIEI renale**
- **Cauze:**
 - a. **Hipovolemii** – determinate de pierderi de lichide:
 - pe cale **cutanată**: transpirații profuze
 - pe cale **renală**: diabet insipid, diabet zaharat necontrolat, abuz de diuretice
 - pe cale **digestivă**: vărsături, diaree, fistule
 - prin **hemoragii**: traumatisme, hemoragii digestive, postpartum
 - b. **Sechestrare de lichide** în:
 - pancreatita acută: în spațiul retroperitoneal
 - ocluzia intestinală: în ansele obstruate
 - arsuri severe: plasmă în flictene
 - c. **Stările de șoc circulator cu hipotensiune arterială severă**

De reținut!

LRA poate apărea și la pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR), în condițiile unui stres adițional pe fondul unui rinichi cu funcție la limită.

2. LRA RENALĂ sau AZOTEMIA renală (intrinsecă)

- **Definiție:** scăderea RFG determinată de **alterarea structurii renale**
- **Cauze:**
 - a. **Necroza tubulară ISCHEMICĂ** → ischemia renală - toate cauzele **azotemiei prerendale**
 - b. **Necroza tubulară TOXICĂ** → efectele nefrotoxice ale **pigmenților** (hemoglobină, mioglobină), **medicamentelor** nefrotoxice (aminoglicozide, AINS, IECA), **substanțe de contrast, solvenți organici**, ciuperci, etc.
 - c. **Nefropatii VASCULARE acute**: infarct renal, necroză corticală bilaterală
 - d. **Nefropatii PARENCHIMATOASE acute**: glomerulonefrită acută, pielonefrită acută supurativă
 - e. **Sindromul de COAGULARE INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)**

3. LRA POSTRENALĂ sau AZOTEMIA postrenală (obstructivă)

- **Definiție:** scăderea RFG determinată de **obstrucția tractului urinar** (cauză mecanică) în: uropatia obstructivă bilaterală sau pe rinichi unic anatomic/funcțional
- **Cauze:**
 - a. **Obstrucții bilaterale ale ureterelor:** calculi, tumori, stricturi
 - b. **Obstrucții la nivelul vezicii urinare:** tumoră, vezică neurogenă
 - c. **Obstrucții la nivelul uretrei:** hipertrofia prostatei, stricturi

PATOGENEZĂ:

1. Scăderea RFG indusă de ISCHEMIA RENALĂ – este determinată de:

- **Creșterea permeabilității membranelor celulare pentru Ca^{2+}** → pătrunderea Ca^{2+} la nivel celular declanșează:
 - **contractia arteriolelor** → scăderea RFG prin scăderea fluxului sanguin renal (FSR)
 - **contractia celulelor mezangiale** → scăderea suplimentară a FSR și RFG
- **Activarea sistemului RAA** → **vasoconstricția arteriolelor renale** cu creșterea rezistenței vasculare renale și **redistribuirea FSR dinspre zona corticală spre cea medulară** sub acțiunea Ang II.

2. Mecanismele OLIGOANURIEI – sunt 3, fiind prezente, în proporție diferită, în toate cele 3 forme etiopatogenice de LRA (prerenală, renală și postrenală):

- **Scăderea RFG**
- **Obstrucția tubulară** – prin formare de **cilindri celulari** și/sau prin **edem interstițial** cu scăderea RFG prin creșterea retrogradă a *presiunii hidrostatice* din spațiul de filtrare delimitat de capsula Bowman
- **Retrodifuziunea totală și neselectivă a urinei primare la nivelul tubilor renali prin necroză tubulară.**

FAZELE EVOLUTIVE:

A. Faza DE DEBUT (stadiul inițial)

- **Caracteristici:**
 - este perioada de la *expunerea* la agentul cauzal până la *instalarea* leziunilor tubulare →
 - durată 1-2 zile
 - predomină simptomele *afecțiunii de bază* (cauza care a dus la LRA)
 - funcția renală de **EXCREȚIE** este **alterată** cu:
 - ✓ **azotemie (retenție azotată) asimptomatică**
 - ✓ **oligurie (< 400 ml/zi) la 50-60% din cazuri = forma oligurică de debut a LRA - 2 tipuri:**
 - oligurie FUNCȚIONALĂ → în azotemia prerenală
 - oligurie ORGANICĂ → în azotemia renală
 - ✓ **diureză normală (> 800 ml/zi) la 40-50% din cazuri = forma non-oligurică de debut a LRA**, dar cu scăderea capacității de concentrare a urinei
 - funcția de **REGLARE a homeostaziei mediului intern NU este afectată**

- **RECUPERAREA COMPLETĂ a funcției renale** prin intervenția terapeutică de refacere a perfuziei renale și/sau eliminarea toxinelor în această fază

- **Tipurile de OLIGURIE:**

a) **Oliguria FUNCȚIONALĂ** - în azotemia **PRERENALĂ**:

- oliguria se datorează **scăderii RFG** cu **creșterea disproporționată a ureei sanguine** ("Blood Urea Nitrogen", BUN) comparativ cu creatinina (ureea se reabsoarbe tubular în TCP, dar nu și creatinina) → **raport BUN:creatinină > 20**
- funcția **TUBULARĂ** este **normală**:
 - ✓ capacitatea de **conservare a Na⁺** este **normală**
 - ✓ capacitatea de **concentrare a urinei** este **normală**

b) **Oliguria ORGANICĂ** - în azotemia **RENALĂ**:

- oliguria se datorează **alterării funcției tubulare** cu **retrodifuziunea totală și neselectivă** a urinei primare și **creșterea disproporționată a creatininei sanguine** (excesul de uree reabsorbit renal poate fi excretat pe căi extrarenale: digestiv, cutanat - dar nu și creatinina) → **raport BUN:creatinină < 10**
- funcția **TUBULARĂ** este **afectată**:
 - ✓ capacitatea de **conservare a Na⁺** este **scăzută**
 - ✓ capacitatea de **concentrare a urinei** este **scăzută**

B. Faza DE STARE (stadiul oligo-anuric)

- **Caracteristică:** funcțiile renale de **EXCREȚIE** și de **REGLARE** a homeostaziei mediului intern sunt **sever alterate**

a) **Alterarea FUNCȚIEI DE EXCREȚIE (azotemia)**

- **Definiție:** azotemia constă în acumularea de compuși azotați reprezentați de **creatinină + uree + acid uric**
- **Patogeneza:**
 - **Scăderea excreției prin scăderea RFG**
 - **Hiperproducție** determinată de:
 - **creșterea catabolismului celular produsă de factorul etiologic** (majoritatea afecțiunilor care conduc la leziunea renală acută se manifestă și cu catabolism celular crescut)
 - **distrucțiile celulare** (viteza cu care cresc ureea și creatinina este direct proporțională cu gravitatea distrucțiilor celulare)
- **Consecințe:** creșterile importante ale cataboliților azotați devin **simptomatice** și determină **sindromul uremic**

b) **Alterarea FUNCȚIEI DE REGLARE**

1. **Alterarea BILANȚULUI APEI** → **hiperhidratare GLOBALĂ**

- **Cauze:**
 - **retenția de apă prin scăderea RFG**
 - **creșterea producției de apă metabolică** determinată de **creșterea catabolismului** → producția de apă crește (de la 300 ml/zi → 1000 ml/zi)

▪ Patogeneză:

- retenția de apă asociată cu producția crescută de apă (prin catabolism) determină → *hiperhidratare extracelulară hipotonă*
- apa va migra din mediul **extracelular hipoton** către mediul **intracelular** → **hiperhidratare globală** cunoscută sub denumirea de **intoxicație cu apă**

▪ Consecințe:

- acumularea de **apă în celule** determină:
 - *tulburări neurologice*: edem cerebral, HT intracraniană, convulsii
 - *tulburări digestive*: anorexie, grețuri, vărsături
- acumularea de **apă în spațiul extracelular** determină:
 - *tulburări cardiovasculare*: HTA, risc de edem pulmonar acut

2. Alterarea BILANȚULUI SODIULUI → hiponatremie**▪ Cauze:**

- **mecanismul diluțional** → acumularea de apă datorită **imposibilității de eliminare** și a producției crescute de **apă metabolică**
- **transmineralizare** → intrarea Na^+ în celule și ieșirea K^+ în spațiul extracelular determinată de inhibarea ATP-azei Na^+/K^+ dependente de către **toxinele uremice**
- **pierderile crescute de Na^+ pe cale digestivă** (ex., vărsături)

3. Alterarea BILANȚULUI POTASIULUI → HIPERpotasemie**▪ Cauze:**

- **scăderea eliminării** datorită **scăderii RFG**
- **transmineralizare**
- **creșterea eliberării din celule prin distrucții tisulare** → în hemolize patologice și rbdomioliză creșterea K^+ este foarte rapidă și pune în pericol viața bolnavului datorită modificărilor ECG ce se pot instala atunci când potasemia depășește **8 mEq/l** (risc de tulburări de conducere intraventriculară și stop cardiac)

4. Alterarea BILANȚULUI FOSFO-CALCIC → HIPERfosfatemie + HIPERmagnezemie + hipocalcemie**▪ Cauze: scăderea RFG** determină

- scăderea eliminării anionilor nevolatili (HPO_4^- , SO_4^{2-}) → **HIPERfosfatemie**
- scăderea eliminării de Mg^{2+} → **HIPERmagneziemie**

▪ Consecințe:

- modificarea raportului P/Ca determină tendința de precipitare a Ca^{2+} în țesuturi (în special os) → **hipocalcemie**
- hipocalcemia stimulează secreția de PTH → **hiperPTH secundar**

5. Alterarea ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC → ACIDOZA METABOLICĂ

- **Cauză: scăderea eliminării acizilor nevolatili** (HPO_4^{2-} , SO_4^{2-}) prin scăderea RFG - aceștia vor fi tamponați de către HCO_3^- plasmatic → **pH < 7,35 care va declanșa compensator hiperventilație reflexă.**

C. Faza de RELUARE A DIUREZEI (stadiul poliuric) și DE RECUPERARE A FUNCȚIEI RENALE

▪ Caracteristici:

1. Restabilirea RFG → reluarea diurezei cu **poliurie** (> 3000 ml/zi) și **pierderi de apă**
2. Persistența disfuncției tubulare → **pierderi importante de electroliți (sodiu, potasiu)**
3. Ureea și creatinina **revin treptat la valorile normale** → creatinina poate necesita 3-12 luni pentru a reveni la valorile normale
4. **Pierderile de apă, Na⁺ și K⁺** pot fi importante cu:
 - *deshidratare intracelulară*: senzație de sete
 - *deshidratare extracelulară*: tegumente și mucoase uscate, hipotensiune arterială, colaps
 - *scăderea K⁺*: risc de moarte subită prin fibrilație ventriculară
5. Regenerare **progresivă** a celulelor epiteliului tubular cu recuperarea funcțiilor renale de concentrare și diluție → la unii pacienți funcția renală **NU se recuperează complet**.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

DEFINIȚIE: Boala cronică de rinichi (BCR) este un termen descriptiv folosit pentru alterarea a funcției renale (de orice cauză) lentă și cu potențial progresiv și care este **confirmată** de **scăderea ratei filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min/1,73 m², cu durata de cel puțin 3 luni**.

Observație!

Termenul de BCR a înlocuit termenul de „insuficiență renală cronică”(IRC).

ETIOLOGIE:

1. Nefropatiile glomerulare:

- **primare**: glomerulonefrita focală, rapid progresivă
- **secundare**: glomeruloscleroza diabetică, LES, scleroza sistemică, HTA accelerată, purpura trombocitopenică trombocitopenică, siclemia

2. Nefropatiile vasculare renale:

- nefroscleroza hipertensivă (frecventă la rasa neagră cu descendență africană)
- boala renovasculară
- vasculitele vaselor mici și medii

3. Nefropatiile tubulo-interstițiale:

- pielonefritele cronice: induse medicamentos (! analgezice nefrotoxice), de suplimentele chinezești
- nefropatia de reflux
- necroza papilară renală: diabet zaharat, siclemia, nefropatia analgezică
- mielomul multiplu

4. Obstrucțiile tractului urinar:

- boala litiazică

- bolile prostatei
- fibroza retroperitoneală
- schistosomiaza

5. Boli congenitale și ereditare:

- boala polichistică renală
- uropatia congenitală obstructivă
- oxaloza
- cistinoza

De reținut!

Diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, ambii factori de risc ai ATS (inclusiv ai ATS renale) sunt răspunzători de cca. **70% din cazurile de BCR**. În condițiile creșterii speranței de viață și a îmbătrânirii populației la nivel global, a creșterii accelerate a prevalenței diabetului și a bolilor cardiovasculare, prevalența globală a BCR este în continuă creștere (11-15%).

PATOGENEZĂ

BCR se caracterizează, în evoluție, prin **3 mari procese patogenice**:

A. Scăderea NUMĂRULUI NEFRONILOR FUNCȚIONALI

BCR debutează prin **scăderea numărului de nefroni funcționali** indusă de **leziunile renale cronice**, cu următoarele observații:

- severitatea progresiunii naturale spre BCR depinde de **patologia inițială** (nefropatia ischemică are cea mai mare rată a progresiunii, în timp ce boala polichistică renală are rata cea mai mică)
- deși numărul de nefroni este în scădere, **RFG se modifică foarte puțin** datorită intrării în acțiune a *mecanismelor compensatorii de la nivelul nefronilor intacti*

B. Modificări COMPENSATORII la nivelul NEFRONILOR INTACTI

Scăderea **INIȚIALĂ** a numărului de nefroni funcționali declanșează **2 modificări compensatorii**:

1. HIPERTROFIA ȘI HIPERFUNCȚIA adaptativă a NEFRONILOR INTACTI

Este declanșată, de regulă, când proporția de nefroni intacti **scade sub 75%** și cuprinde **2 mecanisme patogenice**:

- Hipertrofia morfologică a nefronilor intacti** – mediată de *factori de creștere* a căror secreție este indusă de angiotensina II
- Hiperperfuzia și hiperfuncția adaptativă a nefronilor intacti** – care constă în *hiperfiltrare glomerulară, creșterea reabsorbției și a secreției tubulare*

▪ **Consecințe:**

- menținerea în **limite relativ normale** și pentru **o lungă perioadă de timp** a RFG, în ciuda declinului progresiv al numărului de nefroni funcționali
- **progresiunea leziunilor distructive inițiale prin 2 mecanisme patogenice majore:**
 - ① **FILTRAREA glomerulară CRESCUTĂ a PROTEINELOR** – determină:
 - lezarea celulelor mezangiale (proteinele se acumulează în aria mezangială) cu declanșarea **inflamației și a glomerulosclerozei**

- lezarea celulelor tubulare (proteinele sunt reabsorbite la nivel tubular) cu declanșarea **inflamației și a fibrozei tubulo-interstițiale**
- ② **Creșterea PRODUCȚIEI LOCALE de angiotensină II** – determină:
 - vasoconstricția arteriolei eferente cu *creșterea presiunii capilare intraglomerulare și a fracției de filtrare* → agravarea *proteinuriei*
 - agravarea *inflamației* prin *stimularea activității celulelor inflamatorii locale* (în special macrofage)
 - agravarea *fibrozei tubulo-interstițiale* prin creșterea producției de matrice extracelulară prin:
 - i) stimularea producției de $TGF-\beta$, citokină fibrogenă care crește sinteza de collagen
 - ii) diferențierea celulelor epiteliale renale în *miofibroblaști* cu fenotip secretor

De reținut!

1. Prognosticul BCR se corelează cu:

- hipertensiunea arterială (mai ales dacă este slab controlată)
- proteinuria
- gradul de lezare histologică a interstițiului renal, NU și cu modificările obiectivate la nivelul glomerulilor.

2. Inhibarea angiotensinei II cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei este indicată pentru efectul benefic de încetinire a progresiei BCR.

2. POLIURIA COMPENSATORIE la nivelul NEFRONILOR INTACȚI

Este declanșată, de regulă, când proporția de nefroni intacți **scade sub 50%** (în paralel cu hipertrofia și hiperfuncția adaptativă a nefronilor intacți) și cuprinde **2 mecanisme patogenice**:

- diureza osmotică
- creșterea fracției excretate de sodiu și apă

a) Diureza OSMOTICĂ

- **Cauza:** supraîncărcarea osmotică per nefron restant **reține apa în lumenul tubular**
- **Consecința:** diureza osmotică **crește fluxul de urină primară** la nivelul nefronilor intacți și **scade timpul de contact** al lichidului tubular cu suprafața de reabsorbție → **scăderea reabsorbției tubulare a Na^+ și apei**

Observație!

- **La subiectul normal:** sarcina osmotică de 600 mOsm/zi este excretată de **100% din nefroni**
- **La bolnavul cu BCR:** sarcina osmotică de 600 mOsm/zi poate fi excretată, **de exemplu**, de **20% din nefroni**, astfel că **sarcina osmotică per nefron restant crește de 5 x și determină diureză osmotică**.

b) **Creșterea FRAȚIEI EXCRETATE de SODIU și APĂ** – contribuie la poliuria compensatorie.

Observație!

- **La subiectul normal:** eliminarea unei sarcini osmolare de **600 mOsm/zi**, în condițiile unei **RFG = 125 ml/min/1,73 m²**, ce determină formarea a **180 litri de urină primară/zi**, poate fi realizată de un **volum de 2 litri de urină finală** cu osmolaritatea de **300 mOsm/L** și corespunde cu o **fracție de excreție a sodiului și apei de 1% din urina primară**

- **La bolnavul cu BCR:** pentru eliminarea aceleași sarcini osmolare de **600 mOsm/zi**, în condițiile unei **RFG = 25 ml/min/1,73 m²**, se formează doar **40 litri de urină primară/zi**. Pentru obținerea celor **2 litri de urină finală** cu osmolaritatea de **300 mOsm/L** este necesară creșterea *fracției excretate de sodiu și apă* până la **5% din urina primară** → din volumul filtrat trebuie *eliminată o fracție de 5 x mai mare* decât în mod normal, ceea ce se poate realiza numai prin *scăderea reabsorbției tubulare de sodiu și apă*

Poliuria compensatorie din BCR are **3 caracteristici:**

- **Se asociază cu izostenuria** - densitatea urinei finale este identică cu cea a urinei primare (1008 - 1012) datorită afectării *capacității de concentrare și de diluție a urinei* prin lezarea ansei Henle
- **Este fixă** – *independentă de aportul hidric* și reflectă lipsa de răspuns la ADH prin lezarea TCD și a TC
- **Este tranzitorie și reflectă procentul de nefroni funcționali**, fiind înlocuită în stadiul de boală renală terminală (nr. de nefroni intacti < 10%) cu *oligo-anurie* (stadiu în care dializa este obligatorie).

C. Lezarea IREVERSIBILĂ și PROGRESIVĂ a NEFRONILOR FUNCȚIONALI

- Indiferent de afectarea inițială, **progresiunea BCR spre boala renală terminală (BRT)** este consecința aspectelor **nefavorabile** ale **hiperperfuziei și hiperfiltrării glomerulare** de la nivelul nefronilor intacti care includ:
 1. **Hipertensiunea intraglomerulară**
 2. **Inflamația mezangiului și glomeruloscleroza**
 3. **Inflamația interstițiului renal și fibroza tubulo-interstițială**
- Odată cu progresiunea BCR, scăderea RFG va determina **scăderea funcției de EXCREȚIE** a toxinelor uremice cu instalarea **azotemiei** și apoi a **sindromului uremic** care se asociază cu **alterarea funcției de REGLARE** și respectiv, a funcției **ENDOCRINE** a rinichiului.

CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

BCR este stadializată conform unui consens internațional (Ghidul Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO, 2013) pe baza scăderii **ratei filtrării glomerulare** estimate (RFG_e, cu utilizarea prefixului G) în **5 stadii (G1-G5)** și a **albuminuriei** (cu utilizarea prefixului A) în **3 stadii (A1-A3)** deoarece ambii parametri se corelează cu **progresiunea afectării renale** și cu **riscul cardiovascular**

Observație!

1. Stadiul 3 al BCR a fost divizat în G3a și G3b având în vedere creșterea numărului complicațiilor cardiovasculare în stadiile avansate (ex., un pacient poate fi diagnosticat ca având stadiul bolii G3bA3).
2. Termenul de alte manifestări ale afectării renale (sau alți markeri de leziune renală) se referă la:
 - Modificări ale **sedimentului urinar**: hematurie, proteinurie
 - Modificări ale **electrolitilor** sau alte anomalii datorate **disfuncției tubulare**
 - Modificări structurale detectate la **puncția biopsie renală/examenul histopatologic**
 - Modificări detectate **imagistic**
 - Istoric de **transplant renal**

ALTERAREA FUNCȚIILOR RENALE ÎN BCR

A. Alterarea FUNCȚIEI DE EXCREȚIE

- **Definiție:** acumularea toxinelor uremice datorită **scăderii RFG** cu 2 consecințe:
 - a) **RETENȚIA AZOTATĂ sau AZOTEMIA:** creșterea în plasmă a **cataboliților azotați – uree (BUN)** și **creatinină** ca urmare a alterării funcției de excreție definită prin scăderea RFG $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
 - b) **SINDROMUL UREMIC sau UREMIA cronică:** sindromul **clinico-biologic** determinat de alterarea **severă** a funcției de **excreție** definită prin scăderea severă a RFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \rightarrow$ **creșterea în plasmă și acumularea în țesuturi a toxinelor uremice**

Toxinele UREMICE – sunt substanțe de origine exogenă sau endogenă care se elimină din organism prin filtrare glomerulară.

- **Sursa exogenă:** dieta
- **Sursa endogenă:**
 - ✓ catabolismul proteinelor: uree, creatinină și acid uric
 - ✓ produși de degradare ai florei bacteriene care se absorb intestinal
 - ✓ β 2-microglobulina
 - ✓ produșii de glicare avansată (Advanced Glycation End-Products, AGE, En)

Caracteristicile alterării funcției de excreție:

① **Când % de nefroni intacti $< 75\%$:**

- hiperfiltrarea adaptativă **asigură** eliminarea aceleiași cantități de toxine uremice ca și un **rinichi normal**
- DAR rinichiul are o **capacitate scăzută de a se adapta condițiilor** asociate cu **creșterea toxinelor uremice** prin:
 - creșterea catabolismului celular în stările hipercatabolice
 - creșterea aportului exogen azotat – alimentația hiperproteică
 - creșterea absorbției toxinelor produse de către bacteriile intestinale

② **Când % de nefroni intacti $< 10\%$:**

- rinichiul **NU mai poate elimina** aceleiași cantități de toxine uremice ca și un rinichi normal \rightarrow este necesară dializa sau transplantul renal
- **scăderea eliminării toxinelor uremice** determină:
 - ✓ alterări **CELULARE**
 - ✓ alterări **METABOLICE**
 - ✓ manifestări **SISTEMICE**

a) Alterările CELULARE în sindromul UREMIC:

- **Cauză:** inhibiția parțială a ATP-azei Na^+/K^+ -dependente de către toxinele uremice
- **Consecințe:**
 - **transmineralizarea** – modificarea distribuției Na^+ și K^+ în spațiul intracelular și extracelular
 - **hipotermia ENDOGENĂ** – alterarea funcției centrilor termoreglării cu scăderea temperaturii interne (mai scăzută în medie cu 1°C față de indivizii normali)

b) Alterările METABOLICE în sindromul UREMIC – Tab. 11.

Tabelul 11. Alterările metabolice în sindromul uremic și mecanismele corespunzătoare.

Metabolism	Alterare	Mecanism fiziopatologic
Metab. GLUCIDIC ☞ Scăderea toleranței la G ☞ Hiperglicemie	↓ Glicogenogenezei	Deficitul i.c de K ⁺ (transmineralizare)
	↑ Glicogenolizei	Hiperglucagonemie (scăderea catabolismului renal)
	↓ Glicolizei	Insulinorezistență (toxemie uremică)
Metab. LIPIDIC ☞ Hiperlipidemie MIXTĂ & ATS accelerată	↑ colesterolului / LDL-C oxidat ↑ trigliceridelor /VLDL	Creșterea sintezei hepatice de colesterol și trigliceride și oxidarea LDL-C Scăderea activității lipolitice la nivel hepatic (a lipazei) și în țesutul adipos (a lipoproteinlipazei)
Metab. PROTEIC ☞ Bilanț azotat negativ	Hipoproteinemie	Pierderi de proteine pe cale renală Scăderea aportului proteic Malabsorbție de proteine
	Pierdere de masă musculară	Creșterea catabolismului celular

c) Manifestările SISTEMICE ale sindromul UREMIC – Tab. 12.

Tabelul 12. Manifestările sistemice ale sindromului uremic și mecanismele corespunzătoare.

Sistem/ Organ	Manifestări	Mecanism fiziopatologic
Sânge	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemie normocromă, normocitară 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficitul de eritropoietină (EPO) – <i>mecanismul principal!</i> ▪ Pierderi sanguine: pierderi oculte gastrointestinale sau pe parcursul ședințelor de hemodializă (deficit absolut de fier) ▪ Afectarea măduvei osoase prin: i) efect direct al toxinelor uremice sau ii) fibroza indusă de hiperPTH ▪ Distrugerea crescută a eritrocitelor – hemoliză precoce (60-90 zile) agravată de hemodializă ▪ Deficit de vitamine necesare eritropoiezei: vitamina B₁₂, folat ▪ Eliberarea de citokine proinflamatorii – IL-6 care: <ul style="list-style-type: none"> - Reduc sinteza renală de EPO - Cresc sinteza hepatică de hepcidină cu: scăderea sideremiei (deficit funcțional de fier) și creșterea feritinei
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecții 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea chemotactismului și capacității de fagocitoză a PMN (scăderea răspunsului inflamator)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sindrom hemoragipar cutaneo-mucos → purpură, epistaxis, sângerare prelungită a plăgilor, hemoragii gastro-intestinale, AVC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deprimarea răspunsului imun celular și umoral ▪ Disfuncție plachetară cu: <ul style="list-style-type: none"> – scăderea aderenței/agregării trombocitare → alterarea hemostazei primare – scăderea secreției de factor 3 plachetar → afectarea hemostazei secundare
Digestiv	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simptome nespecifice: anorexie, grețuri, vărsături <ul style="list-style-type: none"> ☞ gust metalic ☞ malnutriție ▪ Întârzierea evacuării gastrice cu risc de esofagită de reflux ▪ Stomatita uremică ▪ Halena uremică („faetorul uremic”) ▪ Gastroenterita uremică <ul style="list-style-type: none"> – producția de amoniac are efecte ulcerative și explică <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoragiile digestive ○ diareea + malnutriția bolnavilor cu BRT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectul direct al toxinelor uremice ▪ Ureea este o substanță foarte difuzibilă și datorită acestui fapt ea se secretă la nivelul mucoasei gastrice și bucale unde va fi degradată în amoniac de către ureazele bacteriene. <p>Observație! Deși pancreatita acută este mai frecventă în rândul pacienților cu BCR decât în populația generală, amilazemia poate fi de până la 3 ori mai crescută fără să semnaleze boală pancreatică, pe fondul reducerii eliminării urinare a amilazei.</p>
Cord	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiomiopatia uremică ▪ Sindrom 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efect inotrop negativ al toxinelor uremice ▪ Agravarea bolii coronariene ▪ Revărsat lichidian hemoragic și risc de tamponadă

	ischemic ▪ Pericardita uremică	– manifestare severă, preterminală în uremie
SN central	▪ Encefalopatia uremică – Confuzie, somnolență, delir – Convulsii → comă	▪ Efect direct al toxinelor uremice ▪ Ratarea neuronilor ca urmare a creșterii osmolarității plasmei (gradient osmotic între lichidul extracelular și lichidul intracelular)
SN periferic	▪ Sdr. de tunel carpian ▪ Polineuropatia uremică ▪ Crampe musculare ▪ Sughit (uree > 250 mg/dL)	▪ Compresiunea nervului median (prin amiloidoză secundară) ▪ Atrofia și demielinizarea fibrelor nervoase ▪ Interferarea transmiterii nervoase sub acțiunea toxinelor uremice
Tegumente	▪ Vindecare întârziată a plăgilor ▪ Tegumente galben-murdare ▪ Dermatită / Prurit ▪ Fibroza sistemică nefrogenă	▪ Scăderea producției de colagen ▪ Anemie și depunere de urocrom ▪ Depozitarea de cristale de uree și calciu la nivel cutanat („uremic frost”) ▪ Boală fibrozantă a pielii ce apare ca urmare a administrării agenților de contrast pe bază de gadolinium pacienților cu RFG < 30ml/min (interziși și la pacienții cu dializă!).

B. Alterarea FUNCȚIEI DE REGLARE a HOMEOSTAZIEI MEDIULUI INTERN

1. BILANȚUL APEI

a) Inițial: bilanțul apei este **echilibrat**, dar **labil**:

- un aport exogen exagerat → **hiperhidratare**
- o pierdere crescută (ex., vărsături, diaree, abuz de diuretice) → **deshidratare intensă** și tulburări ale circulației renale ce pot duce la **leziunea renală acută pe fondul BCR**

La bolnavul cu BCR: rinichiul NU se poate adapta la variații foarte mari ale aportului de apă și Na⁺ deoarece capacitatea de concentrare și diluție este **SCĂZUTĂ**:

- osmolaritatea urinii finale *este relativ constantă* = ~ 300 mOsm/l similară urinii primare (sau a plasmei deproteinizate) = **izoosmolaritate**
- densitatea urinii finale *este relativ constantă* = ~ 1.010 similară urinii primare (sau a plasmei deproteinizate) = **izostenurie**
- diureza devine **fixă** = independentă de aportul hidric sau insensibilă la ADH

b) Tardiv: retenție de apă cu HTA, edeme, insuficiență cardiacă

Observație!

La subiectul normal: rinichiul se poate adapta la variații foarte mari ale aportului de apă și Na^+ deoarece capacitatea de concentrare și diluție este **NORMALĂ:**

- osmolaritatea urinei finale *poate varia* între 50 și 1200 mOsm/l
- densitatea urinei finale *poate varia* între 1.005 și 1.040
- diureza *poate varia* între 15 litri (diluția maximă în diabetul insipid) și 0,5 litri (concentrarea maximă în deshidratări severe)

2. BILANȚUL SODIULUI

a) Inițial: bilanțul Na^+ este echilibrat prin creșterea fracției de Na^+ excretată renal → **pierdere obligatorie de 20-40 mEq/zi care trebuie acoperită prin creșterea aportului exogen de Na^+ pentru a preveni hiponatremia și scăderea volemiei !**

Mecanismele pierderii renale de Na^+ sunt:

- a) **Diureza OSMOTICĂ** – creșterea fluxului de urină primară la nivelul nefronilor intacti determină scăderea reabsorbției tubulare de Na^+ și apă prin scăderea timpului de contact al lichidului tubular cu suprafața de reabsorbție
- b) **Alterarea forțelor Starling în CAPILARELE PERITUBULARE ale TCP** – determină scăderea reabsorbției tubulare de Na^+ și apă în tubul proximal prin următoarele mecanisme:
 - hipoalbuminemia determină scăderea presiunii oncotice în capilarele peritubulare
 - prezența proteinelor în urina primară determină creșterea presiunii oncotice tubulare
- c) **Efectul inhibitor parțial al TOXINELOR UREMICE asupra ATP-azei Na^+/K^+ -dependente** – determină scăderea transportului de Na^+ din celula tubulară către interstițiul renal și capilarele peritubulare

b) Tardiv: retenție de Na^+ cu HTA, edeme, insuficiență cardiacă

3. BILANȚUL POTASIULUI

a) Inițial: bilanțul K^+ este echilibrat deoarece scăderea filtrării glomerulare de K^+ este compensată prin:

- scăderea reabsorbției de K^+ la nivelul TCP – secundar creșterii fluxului tubular prin diureză osmotică
- creșterea secreției de K^+ la nivelul TD – stimulată de aldosteron
- creșterea secreției de K^+ la nivelul colonului – stimulată de aldosteron

b) Tardiv: retenție de K^+ cu **hiperpotasemie severă** ce necesită dializă

Observație!

În mod normal, K^+ filtrat glomerular este reabsorbit aproape în totalitate în tubul proximal, astfel încât K^+ prezent în urina finală provine exclusiv din secreția tubulară distală. În BCR, cantitatea filtrată este scăzută, în timp ce cantitatea reabsorbită scade, iar cea secretată distal crește și chiar o poate depăși pe cea filtrată glomerular.

4. ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC

- **Caracteristică:** acidoză metabolică cu anioni nedeterminați crescuți

- **scăderea RFG** → scăderea eliminării anionilor fosfat (HPO_4^{2-}) și sulfat (SO_4^{2-}) și consumul de HCO_3^- plasmatic
- **disfuncția tubulară** → alterarea mecanismelor renale de secreție tubulară a H^+ și de refacere a HCO_3^- plasmatic

a) **Inițial**: acidoză metabolică **compensată** prin:

- **consumul sistemului tampon osos** → agravarea demineralizării osoase
- **compensarea respiratorie cu hiperventilație** (scade PaCO_2) → dispnee Kussmaul

b) **Tardiv**: acidoză metabolică **decompensată**

5. BILANȚUL FOSFO-CALCIC

▪ Caracteristici:

- scăderea RFG → **hiperfosfatemie** care stimulează eliberarea agentului fosfaturic **FGF-23** (Fibroblast Growth Factor-23) de către **osteocite** cu **următoarele consecințe**:
 - scăderea reabsorbției renale de fosfat cu fosfaturie (în vederea aducerii fosfatemiei la normal)
 - inhibiția α 1-hidroxi-lazei renale cu scăderea vitaminei D active cu scăderea absorbției intestinale de fosfat

Observație!

Nivelul crescut de FGF23 este cel mai puternic predictor independent al mortalității în BCR.

- odată cu progresiunea BCR scade **producția 1α -hidroxilazei renale** cu **scăderea generării formei active a vitaminei D, 1,25 dihidroxicolecalciferol**, ce determină scăderea absorbției digestive și a reabsorbției renale de calciu → **hipocalcemie** responsabilă de **HIPERparatiroidism secundar** cu 2 consecințe:
 - **creșterea reabsorbției renale de calciu** și a excreției de fosfat
 - **creșterea reabsorbției osoase de calciu** prin activarea osteoclastelor și apariția leziunilor combinate fibroză + chiste osoase sau **osteita fibro-chistică**
- hipocalcemia prelungită (deficit de vitamină D) și hiperfosfatemia prelungită (scăderea RFG) determină în timp **hiperplazia glandelor paratiroide** responsabilă de **HIPERparatiroidism terțiar** (autonom = eliberare de PTH independent de nivelul calcemiei) cu 2 consecințe:
 - **hipercalcemie** prin creșterea mobilizării calciului osos cu **agravarea leziunilor osoase**
 - **creșterea produsului calciu x fosfor** ($> 70 \text{ mg/dL}$) → favorizează **calcificările țesuturilor moi** (precipitarea fosfatului de calciu):
 - la nivelul **peretilor arteriali** (aortă, a. coronare și a. periferice) → creșterea rigidității vasculare și a postsarcinii, **agravarea hipertrofiei ventriculare stângi** și a **ATS accelerată** ceea ce explică de ce BCR crește (de peste 15 ori) **riscului evenimentelor cardiovasculare: insuficiență cardiacă, infarct miocardic, AVC, b. vasculară periferică**, la pacienții cu BCR
 - la nivelul **valvelor cardiace** → disfuncția acestora

C. Alterarea FUNCȚIEI ENDOCRINE

1. Scăderea secreției de ERITROPOIETINĂ (EPO)

- **Cauză:** în BCR rinichiul NU este capabil să crească secreția de EPO la valori care să realizeze stimularea eficientă a măduvei hematogene
- **Consecință:** deficitul de EPO determină **anemie normocitară normocromă**

2. Scăderea generării de VITAMINĂ D ACTIVĂ (1,25-dihidroxicolecalciferol)

- **Cauză:** inhibiția 1 α -hidroxilazei împiedică hidroxilarea 25-hidroxicolecalciferolului (calcidiolul) și formarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului (calcitriolul), forma activă a vitaminei D
- **Consecințe:**
 - scăderea absorbției intestinale a Ca^{2+} → **hipocalcemie**
 - demineralizare osoasă → **osteomalacie**

3. Alterarea secreției de RENINĂ

- **Caracteristică:** alterarea sintezei de renină se poate produce în ambele direcții → creșterea sau scăderea sintezei

a) Inițial:

- **renina poate fi crescută:** ischemia renală → HTA renovasculară
- **în BCR** – rinichiul *pierde capacitatea de adaptare a secreției de renină la necesitățile hemodinamice*

- #### b) Tardiv: scăderea sintezei de renină
- determinată de distrugerea celulelor secretoare de renină

COMPLICAȚIILE BCR

1. Complicații CARDIOVASCULARE → cauză majoră de mortalitate în BCR

a) Hipertensiune arterială – prin:

- activarea SRAA
- retenția de apă și sare

b) ATS accelerată – prin:

- HTA
- dis/hiperlipidemie
- insulinoză rezistentă (toxicitate uremică, status proinflamator sistemic, acidoză metabolică)
- calcificări vasculare care se poate complica cu *calcifilaxie* - asocierea calcificărilor vasculare cu tromboza vaselor mici și care se manifestă prin ulcerații tegumentare (plăgi, escare) care nu se vindecă și necroze la nivelul dermului

c) Insuficiență cardiacă – prin:

– scăderea primară a contractilității:

- cardiopatie ischemică
- cardiomiopatie uremică

– scăderea secundară a contractilității:

- *suprasolicitare de presiune:* HTA
- *suprasolicitare de volum:* retenție hidrosalină, stare hiperdinamică indusă de anemia severă

– **scăderea umplerii cardiace:** pericardita uremică

2. Complicații PULMONARE

- **Dispnee Kussmaul** – hiperventilație reflexă compensatorie în acidoza metabolică
- **Deprimarea tusei și creșterea secrețiilor vâscoase** – determină:
 - sindrom obstructiv bronșic
 - pneumopatie uremică
- **Edem pulmonar** – prin suprasolicitarea de volum în IC congestivă („plămânul uremic”)

3. Complicații HEMATOLOGICE și IMUNOLOGICE

a) **Anemie normocitară, normocromă** (posibil microcitară în stadiul terminal) – prin:

- **Deficit de EPO - mecanismul principal:**
 - absolut: scăderea producției EPO
 - relativ: scăderea răspunsului măduvei hematogene la EPO – pe fondul inflamației sistemice ce determină rezistența la EPO
- **Toxicitate UREMICĂ** responsabilă de:
 - hemoliză patologică
 - inhibiție medulară directă
- **Pierderi de sânge** (hemoragii oculte gastro-intestinale, dializă)
- **Deficit de vitamine/minerale (vitamina B₁₂, folat, fier)** necesare procesului de eritropoieză
- **Nivel crescut de HEPCIDINĂ** prin sinteză hepatică crescută sub acțiunea IL-6

b) **Supresia sistemului imun cu creșterea susceptibilității la infecții** – prin toxicitate uremică

c) **Sindrom hemoragipar cu creșterea riscului de sângerare** – prin toxicitate uremică

4. Complicații OSOASE: fracturi spontane, deformări/dureri osoase

- **Caracteristici:** complicațiile osoase sunt cunoscute colectiv sub denumirea de **tulburările mineral - osoase (TMO) din BCR** (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD, En) care cuprinde:

a) **Modificări ale:** calcemiei, fosfatemiei, nivelului seric al PTH, FGF23 și al metaboliților vitaminei D

b) **Anomalii ale turnover-ului osos** (remodelării osoase) – pot coexista în proporții variabile la același pacient:

- **Osteomalacie** prin deficitul de vitamină D
- **Demineralizare osoasă** prin acidoză metabolică
- **Osteită fibro-chistică** prin hiperPTH secundar
- **Osteoscleroză** - densitate osoasă crescută observată tipic la nivelul coloanei vertebrale (unde alternanța benzilor sclerotice/zonelor poroase determină pe radiografie aspectul de „tricou de rugby” – ”rugger jersey”)

Consecințe vasculare: calcificări vasculare acompaniate de rigiditate arterială

6. FIZIOPATOLOGIA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE

ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC – Scurt apel fiziologic

Definiție: menținerea în limite normale a pH-ului mediului intern prin mecanisme care generează, tamponează și elimină acizi și baze.

1. Acizi VOLATILI → 15.000 mmoli CO₂/zi - eliminați pe cale *respiratorie*

- în plasmă CO₂ se hidratează cu formarea acidului carbonic (dependent de nivelul PaCO₂)
 - ✓ [H₂CO₃] plasmă = α x PaCO₂
 - ✓ [H₂CO₃] plasmă = 0,03 x 40 mmHg = 1,2 mmol/L
- în celulele care prezintă *anhidrază carbonică* (AC), hidratarea CO₂ conduce la formarea de HCO₃⁻ și H⁺ (viteza de hidratare a CO₂ fiind de 5000 x mai mare decât în plasmă)

2. Acizi NEVOLATILI → 1 mEq/kg corp/zi - eliminați pe cale *renală*

- *acizi anorganici:*
 - ✓ H₂SO₄ (anionul sulfat, SO₄²⁻): rezultă din oxidarea AA de tipul metionină, cisteină
 - ✓ H₃PO₄ (anionul fosfat, HPO₄²⁻): rezultă din oxidarea compușilor fosforilați (ac.nucleici)
 - ✓ HCl (anionul clorură, Cl⁻): rezultă din oxidarea AA de tipul arginină, lizină
- *acizi organici:*
 - ✓ **acidul lactic:** rezultatul metabolizării anaerobe a *glucozei*
 - ✓ **cetoacizii** (acidul acetil-acetic și beta-hidroxi-butaric): rezultatul beta-oxidării *acizilor grași*

3. BAZE

- ⇒ din metabolismul AA (ex., aspartat, glutamat)
- ⇒ din metabolismul anionilor organici (ex., citrat, lactat, acetat)

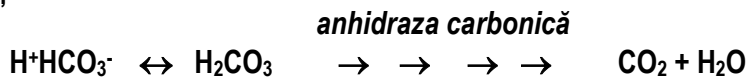
b) Mecanismele de reglare ale pH-ului

I. Sistemele **TAMPON** – reprezintă **prima „linie de apărare”** a pH-ului

- **Caracteristici:** intervin **rapid**, dar au eficiență **limitată** în refacerea pH-ului
- **Tipuri:**
 - **sistemul tampon bicarbonat/acid carbonic (HCO₃⁻/H₂CO₃) - cel mai important, fiind măsurabil**
 - sistemul tampon al proteinelor (Pr⁻/PrH)
 - sistemul tampon al fosfaților (Na₂HPO₄/NaH₂PO₄)

1. Sistemul tampon BICARBONAT / ACID CARBONIC (HCO₃⁻/H₂CO₃)

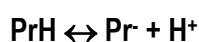
- este **principalul sistem tampon EXTRACELULAR**, componentele sale fiind în echilibru, conform reacției:



- concentrația medie a bicarbonatului este **creșcută:** ~ 24 mmol/L
- componentele sale sunt **reglabile:**
 - ✓ componenta **RESPIRATORIE** (PaCO₂ /H₂CO₃) de către **plămân**
 - ✓ componenta **METABOLICĂ** (HCO₃⁻) de către **rinichi**
- acționează **foarte rapid** (sec → min)
- parametrii sistemului tampon HCO₃⁻/H₂CO₃ **reprezintă parametrii echilibrului acido-bazic** (Tab.7.1.)

2. Sistemul tampon al **PROTEINELOR**

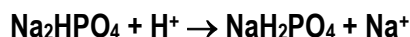
- **Caracteristici:**
 - este **principalul sistem tampon INTRACELULAR**
 - proteinele sunt *amfotere* → pot funcționa ca acizi (PrH) care eliberează H⁺ sau ca baze (Pr⁻) care acceptă H⁺



3. Sistemul tampon al FOSFAȚILOR

▪ Caracteristici:

- este principalul **sistem tampon URINAR**
- Na_2HPO_4 (fosfatul disodic) este filtrat la nivelul glomerular și fixează H^+ generând NaH_2PO_4 (fosfatul monosodic) care este eliminat în urina finală ca *aciditate titrabilă*



4. Sistemul de SCHIMB TRANSCELULAR H^+/K^+

▪ Caracteristici: asigură transferul liber al H^+ și K^+ între lichidul extracelular (LEC) și lichidul intracelular (LIC)

- **în acidoză:** excesul de H^+ din LEC va intra în celule (LIC) la schimb cu K^+ cu 2 efecte:
 - ✓ H^+ este **tamponat** de către proteinele intracelulare ($\text{Pr}^- \rightarrow \text{PrH}$)
 - ✓ ieșirea K^+ din celule determină **HIPERpotasemie**
- **în alcaloză:** în prezența unui deficit de H^+ în LEC, protonii ies din celule (LIC) la schimb cu K^+ iar:
 - ✓ H^+ este **cedat** de proteinele intracelulare ($\text{PrH} \rightarrow \text{Pr}^-$)
 - ✓ intrarea K^+ în celule determină **hipopotasemie**

Tabelul 13. Parametrii echilibrului acido-bazic (EAB).

Parametru	Valoare NORMALĂ	Semnificație
pH	7,35 - 7,45 (tipic, 7,38 - 7,42)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arată starea EAB – pH < 7,35 = acidoză <ul style="list-style-type: none"> ✓ simptome severe la pH < 7,25 ✓ deces la pH < 7 – pH > 7,45 = alcaloză <ul style="list-style-type: none"> ✓ simptome severe la pH > 7,55 ✓ deces la pH > 7,65
$[\text{HCO}_3^-]$	22 - 26 mmol/L (mEq/L) (medie ~ 24)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Este componenta METABOLICĂ a sistemului tampon (reglată prin intervenția rinichiului) – ↓ primară a $[\text{HCO}_3^-]$ = acidoză metabolică – ↑ primară a $[\text{HCO}_3^-]$ = alcaloză metabolică
PaCO_2	35 - 45 mmHg (medie ~ 40)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Este componenta RESPIRATORIE a sistemului tampon (reglată prin intervenția plămânilor) – ↑ primară a PaCO_2 = acidoză respiratorie – ↓ primară a PaCO_2 = alcaloză respiratorie
Raportul $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ sau Raportul $[\text{HCO}_3^-]/[0,03 \times \text{PaCO}_2]$	18 - 22 (medie ~ 20)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Este factorul determinant al pH-ului conform ecuației Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03 \times \text{PaCO}_2]}$ <ul style="list-style-type: none"> – raport < 18 = pH < 7,35 – raport > 22 = pH > 7,45

De reținut!

Interpretarea dezechilibrelor acido-bazice este efectuată întotdeauna în contextul clinic și a calculului limitelor compensării cu ajutorul unor formule specifice.

II. Compensarea RESPIRATORIE – reprezintă a doua „linie de apărare” a pH-ului

- Rol - intervine în compensarea dezechilibrelor acido-bazice (DAB) **METABOLICE** în care:
 - ☞ modificările PRIMARE ale $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatic sunt compensate prin modificările SECUNDARE în

același sens ale $PaCO_2$ → raportul $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ este readus în limite normale de ~ 20

- **Caracteristici** - compensarea este:
 - *rapidă* → se instalează în minute-ore, maximă în 12-24 de ore
 - *incompletă* (pH-ul nu este corectat, ci doar ajustat) → compensarea DAB metabolic este PARȚIALĂ
- **Mecanism:** deoarece ionii de H^+ nu pot traversa bariera hematoencefalică, modificările de pH acționează asupra *chemoreceptorilor periferici* din sinusul carotidian și crosa aortei și determină:
 - în **acidoza metabolică** (↓ pH-ului): creșterea $[H^+]$ crește frecvența de descărcare a chemoreceptorilor periferici urmată de **hiperventilație pulmonară** cu scăderea $PaCO_2$
 - în **alcaloza metabolică** (↑ pH-ului): scăderea $[H^+]$ scade frecvența de descărcare a chemoreceptorilor periferici urmată de **hipoventilație pulmonară** cu creșterea $PaCO_2$

III. **Compensarea RENALĂ** – reprezintă a treia „linie de apărare” a pH-ului

- **Rol** - intervine în compensarea *dezechilibrelor acido-bazice* **RESPIRATORII** în care:
 - ☞ *modificările PRIMARE* ale $PaCO_2$ sunt compensate prin *modificările SECUNDARE* în același sens ale $[HCO_3^-]$ plasmatic → raportul $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ este readus în limite normale de ~ 20
- **Caracteristici** - compensarea este:
 - *mai lentă* → se instalează în 12-24 ore, maximă în 3-5 zile
 - *incompletă* (pH-ul nu este corectat, ci doar ajustat) → compensarea DAB respirator este PARȚIALĂ
- **Mecanisme** – rinichiul *compensează* DAB respiratorii și *corectează* DAB metabolice prin:
 1. **Modificarea secreției de protoni (H^+) cuplate cu:** a) **reabsorbția** de HCO_3^- și b) **generarea** de HCO_3^-
 2. **Modificarea secreției de HCO_3^- cuplată cu reabsorbția de H^+**
 - în **acidoze** → rinichiul elimină **urini ACIDE** prin:
 - creșterea secreției de H^+ cuplată cu **reabsorbția** și **generarea** de HCO_3^- nou format
 - scăderea secreției de HCO_3^- cuplată cu reabsorbția de H^+
 - în **alcaloze** → rinichiul elimină **urini ALCALINE** prin:
 - scăderea secreției de H^+ cuplată cu **reabsorbția** și **generarea** de HCO_3^- nou format
 - creșterea secreției de HCO_3^- cuplată cu reabsorbția de H^+

1. **Modificarea secreției de H^+ :**

a) **Secreția de H^+ cuplată cu REABSORBȚIA de HCO_3^-**

- **Sediu** – la nivelul **tubului contort proximal** (datorită unei concentrații mai mari de anhidrază carbonică în TCP față de TCD)
- **Mecanism:**
 - în *lichidul tubular* (urină) – $Na^+HCO_3^-$ (bicarbonatul de sodiu) filtrat glomerular disociază în Na^+ și HCO_3^- . $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$ care disociază în $H_2O + CO_2$ sub acțiunea anhidrazei carbonice (AC) de la nivelul marginii în perie
 - în *celula tubulară*: sub acțiunea AC intracelulare CO_2 și H_2O ce difuzează din lichidul tubular generează H_2CO_3 care disociază în HCO_3^- și H^+ : H^+ este secretat în urină și reia ciclul iar HCO_3^- trece în sânge

b) **Secreția de H^+ cuplată cu GENERAREA de HCO_3^-**

- **Sediu** – la nivelul **tubului contort distal și a tubului colector**, respectiv, a celulelor intercalate de tip A (α), fiind *principalul proces ce asigură eliminarea H^+ din organism*
- **Mecanisme:** i) excreția acidității titrabilă și ii) amoniogeneza renală

i) **Excreția acidității titrabile**

- **Rol** – asigură eliminarea a 1/3 din H^+ (sarcina zilnică de acizi nevolatili)
- **Mecanism:**
 - în *lichidul tubular* – Na_2HPO_4 (fosfatul disodic) filtrat glomerular disociază în Na^+ și $NaHPO_4^-$. Acesta din urmă fixează H^+ generând NaH_2PO_4 (fosfatul monosodic) care este eliminat în urina finală ca *aciditate titrabilă*

- în celula tubulară – sub acțiunea AC se formează H_2CO_3 care disociază în HCO_3^- și H^+ :
 - ✓ H^+ este excretat în urină
 - ✓ HCO_3^- nou generat ajunge în sânge

ii) Amoniogeneza renală

- **Rol** – asigură eliminarea a 2/3 din H^+ și este **principal mecanism de excreție a H^+** în stările de **acidoză cronică**
- **Mecanism:**
 - în celula tubulară – sub acțiunea glutaminazei, glutamina generează $2 NH_3 + 2HCO_3^-$:
 - ✓ NH_3 este secretat pasiv în lumenul tubular
 - ✓ HCO_3^- nou generat ajunge în sânge
 - în lichidul tubular – NH_3 fixează H^+ și generează ionul amoniu care se elimină sub formă de NH_4Cl (clorură de amoniu)

2. Modificarea secreției de HCO_3^- cuplată cu reabsorbția de H^+

- **Sediu** – la nivelul celulelor intercalate de tip B (β) din TCD + TC
- în celula tubulară: sub acțiunea AC intracelulare H_2CO_3 generează HCO_3^- și H^+ :
 - HCO_3^- este secretat în lichidul tubular prin *schimbătorul Cl^-/HCO_3^-*
 - H^+ este transportat în sânge prin *pompa de H^+*

Observație !

- **Secreția de H^+** prin *pompa H^+/K^+* cuplată cu generarea de HCO_3^- de la nivelul celulelor intercalate de tip A este reglată de **aldosteron, pH și potasemie**
 - au efect stimulator: creșterea aldosteronului, scăderea pH-ului și scăderea potasemiei \Rightarrow creșterea $[HCO_3^-]$ plasmatic
 - au efect inhibitor: scăderea aldosteronului, creșterea pH-ului și creșterea potasemiei \Rightarrow scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic
- **Secreția de HCO_3^-** prin *schimbătorul Cl^-/HCO_3^-* cuplată cu reabsorbția de H^+ de la nivelul celulelor intercalate de tip B este reglată de **pH și cloremie** și are rol în reglarea **raportului Cl^-/HCO_3^-** plasmatic (concentrația de Cl^- și de HCO_3^- plasmatic variază *invers proporțional* în vederea menținerii electroneutralității plasmei):
 - au efect stimulator: creșterea pH-ului, creșterea cloremiei \Rightarrow scăderea $[HCO_3^-]$ plasmatic
 - au efect inhibitor: scăderea pH-ului, scăderea cloremiei \Rightarrow creșterea $[HCO_3^-]$ plasmatic

ACIDOZA METABOLICĂ

DEFINIȚIE:

- scăderea primară a $[HCO_3^-] < 22$ mmol/L
- pH arterial $< 7,35$

MECANISMELE DE REFACERE a pH-ului:

1. **Compensarea respiratorie prin HIPERVENTILAȚIE** în vederea scăderii secundare a $PaCO_2$ este **PARȚIALĂ**
2. **Corecția renală** \rightarrow **CREȘTEREA secreției de H^+ cuplate cu REABSORBȚIA și GENERAREA de HCO_3^-** cu eliminarea de **urini acide**
3. **Activarea schimbului transcelular H^+/K^+** \rightarrow acumularea intracelulară de H^+ + ieșirea K^+ din celule cu **HIPERpotasemie**
4. **Mobilizarea sistemelor tampon osoase:**
 - deține **rolul principal** în *acidozele metabolice cronice*: ex, boala renală cronică

- ☞ *mecanism*: H⁺ pătrunde în os și dizolvă matricea osoasă cu eliberarea ionilor de Ca²⁺ care vor tampona excesul de H⁺ de la nivelul LEC
- ☞ *consecințe*: demineralizare osoasă și litiază renală prin creșterea eliminării de Ca²⁺ în urină

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ în funcție de gaura anionică (GA) - Tab.14:

- A. Acidoze metabolice cu **gaură anionică (GA) CRESCUTĂ**
- B. Acidoze metabolice cu **gaură anionică (GA) NORMALĂ**

Gaura anionică (Anionic gap, AG, En) sau anionii nedeterminați (AN) reprezintă concentrația anionilor plasmatici care participă la electroneutralitatea plasmei (sumele sarcinilor pozitive și ale celor negative trebuie să fie egale) și care **NU sunt determinați în cursul analizelor curente**.

AN includ:

- *anioni organici*: albumină, cetoacizi, lactat, metaboliți acizi
- *anioni anorganici*: fosfat, sulfat

$$GA = [Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-] \quad V.N = 12 - 16 \text{ mmol/L}$$

Tabelul 14. Clasificarea etiopatogenică a acidozelor metabolice.

A. Acidoze metabolice cu GA CRESCUTĂ	B. Acidoze metabolice cu GA NORMALĂ
1. Acidoza lactică	1. Acidoza prin pierderi <i>digestive</i> crescute de HCO ₃ ⁻
2. Cetacidoza	2. Acidoza prin pierderi <i>renale</i> crescute de HCO ₃ ⁻
3. Acidozele metabolice toxice	3. Acidoza prin <i>scăderea excreției renale</i> de H ⁺
4. Boala renală cronică	4. Acidoza prin încărcarea cu Cl ⁻

GA – gaura anionică

Observație!

Cele 2 forme de acidoză pot coexista: de exemplu, în holeră, pierderea masivă de HCO₃⁻ prin diaree ar determina tipic acidoză metabolică cu GA normală dar în unele condiții acidoza este cu GA crescută pe fondul scăderii volemiei cu hipoperfuzie tisulară și acidoză lactică consecutivă (la care se adaugă riscul de leziune renală acută).

A. Acidoze metabolice cu GA CRESCUTĂ

- **Definiție:** scăderea [HCO₃⁻] este consecința **consumului de bicarbonat** pentru a tampona **cantitățile crescute de acizi nevolatili în plasmă**
- **Forme etiopatogenice:**
 1. **Acidoza LACTICĂ**
 - **Caracteristică:** cea mai frecventă cauză de acidoză metabolică acută - tipul A la pacienții spitalizați
 - **Patogeneză:**
 - ✓ activarea glicolizei anaerobe cu creșterea producției de acid lactic
 - ✓ scăderea metabolizării acidului lactic
 - **Tipuri de acidoză lactică (Tab. 15):**

Tabelul 15. Tipuri de acidoză lactică.

	Acidoza lactică de tip A (hipoxică)	Acidoza lactică de tip B (non-hipoxică)
Mecanism patogenic	▪ creșterea PRODUCȚIEI acidului lactic în condiții de HIPOXIE celulară /HIOPERFUZIE tisulară	▪ scăderea METABOLIZĂRII și/sau ELIMINĂRII acidului lactic sau prin DISFUNCȚIE MITOCONDRIALĂ
Cauze	<ul style="list-style-type: none"> ▪ insuficiența circulatorie acută - toate formele de șoc ▪ insuficiența respiratorie – asfixie, formele severe de BPOC, astm ▪ anemia severă ▪ compuși patologici ai Hb (carboxiHb, cianHb) în intoxicațiile cu CO și cianuri 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cetoacidoza: diabetică, alcoolism, inanitie ▪ insuficiența renală sau hepatică ▪ acidozele metabolice toxice (supradozaj acut sau ingestie cronică): etanol, metanol, etilenglicol și induse medicamentos: salicilați (aspirină), biguanide (metformin), paracetamol (metabolitul acid piroglutamic se acumulează secundar depleției de glutatation)

Observație!

Lactatul prezintă 2 izomeri optici: L-lactat și D-lactat. Ambele forme de acidoză lactică de tip A și B au la bază **creșterea L-lactatului** (produsul final al glicolizei anaerobe la om). D-lactatul este produs doar de către flora bacteriană (fermentația glucozei), creșterea sa la om fiind consecința proliferării bacteriene crescute la nivelul intestinului subțire.

2. CETOACIDOZA

▪ **Patogeneza:** creșterea producției de **corpi cetonici** (*acid beta-hidroxiubutiric și acetil-acetic*) cu acumularea acestora în plasmă (**cetonemie**) și eliminare urinară (**cetonurie**) determinată de:

- *scăderea utilizării glucidelor* ca substrat energetic prin: deficit de insulină sau scăderea depozitelor de glicogen
- *creșterea utilizării AGL* ca substrat energetic → stimularea β-oxidării AGL și a cetogenezei hepatice

Excesul de acetil-CoA rezultat din beta-oxidarea AGL depășește capacitatea de metabolizare a ciclului Krebs. Prin condensarea a 2 molecule de acetil-CoA rezultă **acid acetil-acetic** (primul corp cetonc, 20%) iar prin dehidrogenare rezultă **acid beta-hidroxiubutiric** (principalul corp cetonc cantitativ, 78%); o mică parte (2%) din aceto-acetat este convertită prin decarboxilare spontană în **acetonă** (al treilea corp cetonc).

a) Cetoacidoza DIABETICĂ → apare în condițiile glicemiei **crescute**

▪ **Patogeneza:**

- este **complicația majoră a DZ tip 1** determinată de *afecțiuni intercurrente* (infecții respiratorii, gastroenterită, pancreatită, infarct miocardic) sau de *întreruperea insulinei*
- deficitul **absolut** de insulină presupune *scăderea utilizării glucozei la nivelul țesuturilor periferice* cu 2 consecințe: i) *creșterea lipolizei* la nivelul țesutului adipos cu eliberare

crescută de AG (care vor fi transportați la ficat) și ii) creșterea cetogenezei hepatice și a nivelului corpurilor cetonice în sânge (cu depășirea capacității de tamponare și scăderea severă a HCO_3^- plasmatic) → *acidoză metabolică*

- uneori se poate asocia cu *acidoza lactică* (după inițierea insulinoterapiei ce induce suprimarea neoglucogenezei care va determina scăderea extragerii lactatului din circulație)

b) Cetoacidoza ALCOOLICĂ → apare în condițiile glicemiei **normale/scăzute**

▪ **Patogeneza:**

- etanolul este metabolizat la nivel hepatic sub acțiunea *alcool-dehidrogenazei* și generează cantități mari de $\text{NADH} + \text{H}^+$ ceea ce favorizează metabolizarea acidului piruvic la acid lactic cu 2 consecințe:
 - acumularea acidului lactic → *acidoză lactică*
 - scăderea acidului piruvic reduce neoglucogeneza → *hipoglicemie*
- nutriția deficitară în alcoolismul cronic determină depleția depozitelor de glicogen → *hipoglicemie*
- hipoglicemia stimulează eliberarea hormonilor de contrareglare: catecolamine, cortizol, glucagon, STH → *creșterea beta-oxidării AGL și a cetogenezei* → *cetoacidoză*

c) Cetoacidoza din INANIȚIE → apare în condițiile glicemiei **scăzute**

▪ **Patogeneza:**

- sistarea aportului exogen de glucide determină depleția depozitelor de glicogen → *hipoglicemie*
- acidoza este exacerbată de *efortul fizic* (creșterea glicolizei anaerobe)

3. ACIDOZELE METABOLICE TOXICE

a) Intoxicația cu METANOL și ETILENGLICOL

- **Patogeneza:** metabolizarea metanolului și a etilenglicolului generează metaboliți acizi nevolatili care se acumulează în plasmă (Tab. 16).

Tabelul 16. Caracteristicile intoxicației cu metanol și etilenglicol.

Caracteristici	Intoxicația cu METANOL	Intoxicația cu ETILENGLICOL
Producție de acizi	▪ Metabolizarea formaldehidei în acid formic → sursă de $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ pentru producția ↑ de acid lactic	▪ Metabolizarea etilenglicolului în acid oxalic → sursă de $\text{NADH} + \text{H}^+$ pentru producția ↑ de acid lactic
Simptome	▪ Apar după 24 de ore și constau în: – leziuni ale nervului optic – leziuni ale SNC	▪ Neurologice: stare de „beție” → comă ▪ Cardiorespiratorii: tahicardie, edem pulmonar ▪ Insuficiență renală: cristale de oxalați
Doza letală	30 ml	100 ml

- **Tratament:**

- administrarea de **FOMEPIZOL** - inhibitor al alcool-dehidrogenazei
- *administrarea de etanol* → împiedică conversia metanolului și a etilenglicolului în metaboliții lor toxici deoarece afinitatea *alcool-dehidrogenazei* este de 10 – 20 x mai mare pentru etanol
- *corectarea acidozei* → cu NaHCO_3 în formele severe
- *hemodializă* → îndepărtarea metanolului și etilenglicolului din organism

b) Intoxicația cu SALICILAȚI

- **Patogeneza:**

- acidul acetilsalicilic (aspirina) este metabolizată în plasmă în **acid salicilic** (difuzibil), acid slab care disociază în: salicilat (mai puțin difuzibil) și H^+
- acidul salicilic traversează bariera hemato-encefalică, stimulează centrul respirator și determină **ALCALOZĂ RESPIRATORIE în fazele inițiale ale intoxicației** → rinichiul compensează alcaloza respiratorie prin $\downarrow [\text{HCO}_3^-]$ plasmatic
- acidul salicilic decuplează fosforilarea oxidativă cu **3 consecințe**:
 - ✓ pierderea energiei sub formă de căldură → *hipertermie* (41°C)
 - ✓ acumularea acidului piruvic + NADH → *acid lactic* și **ACIDOZĂ METABOLICĂ în fazele avansate ale intoxicației**
 - ✓ acumularea de acetyl-CoA → generare de corpi cetonici cu *cetoacidoză*

- **Doza letală:** 10 – 30 g la adulți și 3 g la copii

- **Tratament:** creșterea pH-ului pentru a favoriza disocierea acidului salicilic (cu toxicitate crescută) în salicilat (cu toxicitate scăzută)

- alcalinizarea plasmei → favorizează ieșirea acidului salicilic din celule
- alcalinizarea urinei → favorizează excreția urinară sub formă de salicilat

4. Acidoza din BOALA CRONICĂ DE RIINCHI (BCR)

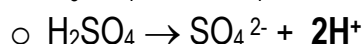
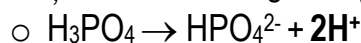
- **Caracteristici:**

- cea mai frecventă cauză de **acidoză metabolică CRONICĂ**
- acidoza este **moderată** prin intervenția *sistemelor tampon osoase* DAR conduce la *demineralizare osoasă* și hipercalciurie, fiind **factor de risc major pentru osteodistrofia renală**

- **Cauză:** BCR mai ales în stadiul terminal de INSUFICIENȚĂ RENALĂ cu UREMIE

- ☞ **Disfuncția glomerulară** → Scăderea ratei filtrării glomerulare (RFG) cu:

- *Retenție de acizi anorganici (fosfat, sulfat) și organici:*



- *Consum de HCO_3^- pentru tamponare:* $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow$ scăderea $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatic

- ☞ **Disfuncția tubulară** → Scăderea capacității de: i) secreție tubulară a H^+ și de refacere a HCO_3^- și ii) reabsorbție a HCO_3^- cu pierdere de bicarbonat

B. Acidoze metabolice cu GA NORMALĂ

- **Definiție:** scăderea $[\text{HCO}_3^-]$ este consecința **pierderii digestive/renale de HCO_3^-** , a scăderii excreției renale de H^+ sau a **încărcării cu Cl^- în acidozele HIPERCLOREMICE**
- **Forme etiopatogenice:**
 1. **Acidoza prin pierderi crescute DIGESTIVE de bicarbonat**
 - **Cauze:** pierderi de lichide digestive (suc intestinal, pancreatic, bilă) bogate în HCO_3^-
 - **Diareea severă/cronică** – principala cauză la **copii**
 - **Ileostomia** – deschiderea operatorie a unui anus artificial la nivelul ileonului în: boala intestinală inflamatorie severă (cel mai frecvent), cancerul colorectal
 - **Ureterosigmoidostomia** – drenarea ureterelor în colonul sigmoid în rezecția pentru cancerul vezicii urinare) → mucoasa colonului absoarbe Cl^- și secretă HCO_3^-
 2. **Acidoza prin pierderi crescute RENALE de bicarbonat**
 - **Cauze:** scăderea reabsorbției tubulare de HCO_3^- cu bicarbonaturie
 - **Tratamentul cu acetazolamidă** → inhibiția anhidrazei carbonice la nivelul TCP
 - **Hiperparatiroidism** → scăderea capacității de acidifiere a urinei
 - **Leziuni tubulare induse de medicamente, metale grele, paraproteine**
 - **Acidoza tubulară renală (ATR):** acidoză sistemică cauzată de alterarea capacității tubilor renali de a menține echilibrul acido-bazic:
 - ✓ **ATR proximală (de tip 2):** scăderea *reabsorbției* de HCO_3^- *la nivelul TCP*, cel mai frecvent în cadrul *sindromului Fanconi* - defect tubular complex care asociază glicozurie, aminoacidurie, fosfaturie
 3. **Scăderea excreției renale de H^+**
 - **Cauze:**
 - **Hipoaldosteronismul:** scăderea secreției distale de H^+ cu scăderea generării de HCO_3^- la nivelul TCD
 - **Acidoza tubulară renală (ATR):**
 - ✓ **ATR de tip 1 (distală):** scăderea *secreției de H^+ la nivelul TCD* cu imposibilitatea de a scădea pH-ul urinar sub 5,3 în ciuda acidozei sistemice
 - ✓ **ATR de tip 4:** răspuns deficitar sau absent la *aldosteron* cu *hiperpotasemie*
 4. **Acidoza prin ÎNCĂRCARE CU CLORURĂ (acidoza hipercloremică)**
 - **Cauze:**
 - **Administrarea crescută de clorură de amoniu (NH_4Cl)** utilizată în tratamentul alcalozelor
 - **Hiperalimentația parenterală** cu soluții de AA ce conțin Cl^- – catabolism crescut al argininei, lizinei
→ Cl^- în exces stimulează secreția de HCO_3^- la nivelul celulelor intercalate de tip B → scăderea $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatic

MANIFESTĂRILE acidozei metabolice:

1. Manifestări determinate de CAUZELE acidozei metabolice

- *cetoacidoza diabetică*: hiperglicemie, glicozurie, halena acetonemică
- *boala cronică de rinichi /insuficiența renală terminală*: retenția azotată, halena uremică

2. Manifestări determinate de SCĂDEREA pH-ului și a $[\text{HCO}_3^-]$

Mecanisme:

- *vasodilatație sistemică* (efect indirect) → acidoza scade răspunsul vaselor la stimularea simpatică
- *SCĂDEREA excitabilității neuromusculare* → acidoza mobilizează Ca^{2+} fixat pe proteinele plasmatiche și determină creșterea $[\text{Ca}^{2+}]$ în LEC

Manifestări:

- *neurologice*: creșterea presiunii intracerebrale, edem cerebral, cefalee, letargie, comă
- *cardiovasculare*: scăderea frecvenței cardiace și a contractilității, scăderea DC, aritmii cardiace, hipotensiune arterială
- *gastrointestinale*: anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale
- *musculare*: hipotonie musculară, slăbiciune musculară
- *modificări ale tegumentelor*: calde, hiperemice (vasodilatație cutanată)

3. Manifestări determinate de COMPENSAREA / CORECȚIA acido-bazică

- *respiratorii*: respirație Kussmaul (creșterea frecvenței și amplitudinii respirațiilor)
- *renale*: eliminarea de urini acide
- *schimb transcelular H^+/K^+* : hiperpotasemie
- *osoase*: demineralizare osoasă (în acidoza cronică)

ALCALOZA METABOLICĂ

DEFINIȚIE:

- creșterea primară a $[\text{HCO}_3^-] > 26 \text{ mmol/L}$
- pH arterial $> 7,45$

MECANISMELE DE REFACERE a pH-ului:

1. **Compensarea respiratorie prin HIPOVENTILAȚIE** este **PARȚIALĂ**
2. **Corecția renală** → eliminarea de urini alcaline
3. **Activarea schimbului transcelular H^+/K^+** → ieșirea H^+ în LEC + intrarea K^+ în celule cu hipopotasemie

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

- A. Alcaloză metabolică **SENSIBILĂ** la clorură
- B. Alcaloză metabolică **REZISTENTĂ** la clorură

A. Alcaloza metabolică SENSIBILĂ la CLORURĂ:

1. Pierderea de H^+ pe cale DIGESTIVĂ

▪ Cauze:

- vărsături prelungite, bulimie

– fistule gastrointestinale

- **Patogeneză:** pierderi de suc gastric asociate cu transferul crescut al HCO_3^- în sânge (la nivelul celulelor parietale gastrice pentru fiecare 1 mEq/L de HCl secretat în lumenul gastric trece 1 mEq/L de HCO_3^- în sânge)
- **Consecințe:** creșterea $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatic, depleție de volum (apă + Na^+), scăderea cloremiei și a potasemiei

2. Pierderea de H^+ pe cale RENALĂ

- **Cauze:** administrarea excesivă a *diureticelor de ansă sau a diureticelor tiazidice* determină creșterea secreției tubulare de H^+ cu reabsorbție de HCO_3^-
- **Consecințe:** creșterea $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatic, depleția de volum (Na^+ + apă), scăderea cloremiei și a potasemiei

De reținut!

În depleția de volum (Na^+ , apă) din *vărsăturile prelungite și administrarea excesivă a diureticelor*, scăderea RFG activează sistemul RAA ce va **întreține alcaloza metabolică** prin:

- ✓ Angiotensina II: crește secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^- în TCP
- ✓ Aldosteronul: crește secreția de H^+ și generarea de HCO_3^- în TCD + TC

Rinichiul **NU poate corecta alcaloza** până când nu se corectează dezechilibrul hidro-electrolitic. Corecția depleției de volum prin administrarea de NaCl 0,9% ($\pm\text{KCl}$) permite rinichiului să corecteze alcaloza metabolică (prin eliminarea de urini alcaline). În plus, administrarea Cl⁻ permite reluarea activității transportorului de schimb Cl⁻/ HCO_3^- de la nivelul celulelor intercalate cu excreția rapidă a bicarbonatului → de aceea, **alcaloza metabolică este sensibilă la clorură**.

B. Alcaloza metabolică REZISTENTĂ la CLORURĂ:

1. Alcaloza din HIPERALDOSTERONISM

- **Particularitate:** cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică CRONICĂ
- **Patogeneză:** creșterea secreției de H^+ și a generării de HCO_3^- în TCD + TC

2. Alcaloza prin APORT CRESCUT de BAZE

- **Particularitate:** cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică ACUTĂ
- **Cauze:**
 - Aport excesiv de NaHCO_3 (soluție perfuzabilă)
 - Sindromul lapte-alkaline (în trecut)

3. Alcaloza POSTHIPERCAPNIE

- **Cauză:** corectarea bruscă a unei acidozei respiratorii cronice prin ventilație mecanică
- **Patogeneză:**
 - acidoza respiratorie cronică (PaCO_2 crescut) este compensată de rinichi prin creșterea $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatic
 - ventilația mecanică determină scăderea rapidă a PaCO_2
 - concentrația de $[\text{HCO}_3^-]$ rămâne crescută deoarece corecția renală a alcalozei este mai lentă

MANIFESTĂRILE ALCALOZEI METABOLICE

1. Manifestări determinate de CAUZELE alcalozei metabolice

2. Manifestări determinate de creșterea pH-ului și a $[\text{HCO}_3^-]$

Mecanisme:

- **CREȘTEREA excitabilității neuromusculare** → alcaloza fixează Ca^{2+} pe proteinele plasmatiche cu scăderea $[\text{Ca}^{2+}]$ în LEC

Manifestări:

- *neurologice*: reflexe osteotendinoase accentuate, tetanie, convulsii
- *cardiovasculare*: hipotensiune arterială, aritmii cardiace
- *gastrointestinale*: greață, vărsături, diaree

3. Manifestări determinate de COMPENSAREA / CORECTIA acido-bazică

- *respiratorii*: hipoventilație
- *renale*: eliminarea de urini alcaline
- *schimbul transcelular H^+/K^+* : hipopotasemie

ACIDOZA RESPIRATORIE

DEFINIȚIE:

- creșterea primară a $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg
- pH arterial $< 7,35$

MECANISME DE REFACERE a pH-ului:

1. **Compensarea RENALĂ** prin eliminare de urini acide este **PARTIALĂ**

2. **Activarea schimbului transcelular de H^+/K^+** → acumularea intracelulară de H^+ + ieșirea K^+ din celulă cu **HIPERpotasemie** (mai importantă în acidoza metabolică)

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

A. Acidoza respiratorie ACUTĂ

B. Acidoza respiratorie ACUTĂ

A. Acidoza RESPIRATORIE ACUTĂ

▪ Cauze – hipoventilația pulmonară ACUTĂ din:

- deprimarea centrilor respiratori bulbari → intoxicația cu barbiturice, supradozajul în anestezia generală
- obstrucția căilor respiratorii → aspirația de corpi străini, spasm laringian, criza severă de astm
- boli pulmonare acute → pneumonia severă, atelectazie, pneumotorax
- traumatisme toracice acute
- paralizia mușchilor respiratori → miastenia gravis
- ventilație mecanică defectuoasă → concentrație crescută de CO_2 în aerul respirat

▪ **Particularitate:** creșterea rapidă a PaCO_2 (hipercapnie), însoțită de scăderea PaO_2 (hipoxemie), determină **scăderea accentuată a pH-ului** datorită creșterii minimale a $[\text{HCO}_3^-]$ → rinchiul nu reușește să compenseze creșterea rapidă a PaCO_2

B. Acidoza RESPIRATORIE CRONICĂ

- **Cauze – hipoventilația pulmonară CRONICĂ** din:
 - boli pulmonare obstructive cronice (BPOC)
 - obezitate extremă (sindrom Pickwick)
- **Particularități:** creșterea persistentă a PaCO₂ determină:
 - creșterea compensatorie a [HCO₃]⁻ → **scăderea pH-ului este mai puțin importantă**
 - adaptarea centrilor respiratori la hipercapnie
 - activitatea centrilor respiratori este menținută deoarece hipoxemia stimulează chemoreceptorii periferici
 - administrarea de O₂ pur elimină stimulul hipoxic și poate declanșa un episod de apnee

MANIFESTĂRILE ACIDOZEI RESPIRATORII

1. Manifestări determinate de HIPERCAPNIE

Mecanisme:

- **vasodilatație cerebrală** prin efect direct (CO₂ traversează bariera hematoencefalică)
- SCĂDEREA excitabilității neuromusculare → acidoza mobilizează Ca²⁺ fixat pe proteinele plasmatice și determină creșterea [Ca²⁺] în LEC

Manifestări:

- *neurologice:* cefalee, somnolență, confuzie, astenie musculară, paralizie, comă
- *cardiovasculare:* hipotensiune arterială

2. Manifestări determinate de hipoxemie (vezi Insuficiența respiratorie)

3. Manifestări determinate de COMPENSAREA / CORECȚIA acido-bazică

- *urini acide*
- *hiperpotasemie*

ALCALOZA RESPIRATORIE

DEFINIȚIE:

- scăderea primară a [PaCO₂] < 35 mmHg
- pH arterial > 7,45

MECANISME DE REFACERE pH-ului

1. **Compensarea RENALĂ prin eliminare de urini alcaline este PARȚIALĂ**
2. **Activarea schimbului transcelular de H⁺/K⁺ → ieșirea H⁺ în LEC + intrarea K⁺ în celulă cu hipopotasemie**

CLASIFICARE ETIOPATOGENICĂ:

- A. Alcaloza respiratorie ACUTĂ
- B. Alcaloza respiratorie ACUTĂ

A. Alcaloza respiratorie ACUTĂ

- **Cauze – hiperventilația pulmonară ACUTĂ** din:
 - stimularea DIRECTĂ a centrilor respiratori → intoxicația cu salicilați în primele faze, hiperpirexie
 - stimularea REFLEXĂ a centrilor respiratori determinată de:

- ✓ *factori psihologici* → anxietate („atacul de panică”), durerea severă
- ✓ *hipoxie* → altitudine, boli pulmonare, ex. edem pulmonar acut la debut (în faza de edem interstițial), embolia pulmonară la debut, criza *moderată* de astm
- ventilația mecanică excesivă

B. Alcaloza respiratorie CRONICĂ

- **Cauze – hiperventilația pulmonară CRONICĂ** din:
 - stimularea cronică a centrilor respiratori întâlnită în cursul *sarcinii* (ultimul trimestru) prin efectul direct al progesteronului (și al estrogenilor)

MANIFESTĂRILE ALCALOZEI RESPIRATORII

1. Manifestări determinate de hipocapnia ACUTĂ

Mecanisme:

- **vasoconstricție cerebrală prin efect direct**
- **CREȘTEREA excitabilității neuromusculare** → alcaloza fixează Ca^{2+} pe proteinele plasmatiche și determină scăderea $[Ca^{2+}]$ în LEC

Manifestări:

- *neurologice*: parestezii, tetanie, convulsii
- *cardiovasculare*: tahiaritmii

2. Manifestări determinate de hipocapnia CRONICĂ

- *reducerea pragului convulsivant*
- *hipofosfatemie* (hipocalcemia induce un hiperPTH secundar)

3. Manifestări determinate de COMPENSAREA / CORECȚIA acido-bazică

- *urini alcaline*
- *hipopotasemie*

7. FIZIOPATOLOGIA DEZECHILIBRELOR HIDRO-ELECTROLITICE

BILANȚUL APEI ȘI AL SODIULUI - Scurt rapel fiziologic

SPAȚIILE HIDRICE ALE ORGANISMULUI

Apa totală din organism variază în funcție de vârstă, sex și tipul constituțional după cum urmează:

- ✓ la nou-născut – 75 % din greutatea corporală (în kg)
- ✓ la adult – 60 % la B și 50 % la F
- ✓ la obezi – 55 %
- ✓ la bătrâni (> 65 ani) – 50 % la B și 45 % la F

Apa totală (AT) este repartizată în compartimente specifice:

- ⇒ **compartimentul intracelular (CI)** care reprezintă 2/3 din AT
- ⇒ **compartimentul extracelular (CE)** ce reprezintă 1/3 din AT și cuprinde:
 - lichidul intravascular (**plasma**)
 - lichidul interstițial
 - limfa
 - lichidul transcelular (devine cel de-al „treilea spațiu” în condiții patologice: ascită, colecții pleurale, pericardice, arsuri)

Observație!

Deși compoziția compartimentelor extra- și intracelular este diferită, ele se găsesc în echilibru osmotic deoarece apa difuzează liber prin membranele celulare din compartimentul **hipoton** (cu osmolaritate scăzută) în compartimentul **hiperton** (cu osmolaritate crescută).

a. Echilibrul hidric

Conținutul de apă al organismului este o valoare de bilanț între:

- **Aportul de apă:**
 - ✓ Exogen: **lichidele ingerate** (cca. 1500 ml) și **din alimentele solide** (cca. 750 ml)
 - ✓ Endogen: **apa metabolică** (rezultat al oxidării substratelor energetice, cca. 250 ml/zi)
⇒ total = 2500 ml/zi
 - **Eliminarea de apă:**
 - ✓ Pe cale **renală:**
 - **principala cale** - normal, *diureza* (în medie 1500 ml/zi) este *reglată prin intermediul ADH*:
 - dacă secreția de ADH e maximă ⇒ 500 ml/zi cu osm. urinară = 800 -1400 mosm/kg
 - dacă ADH e absent (diabet insipid) ⇒ 15 -20 l/zi cu osm. urinară = 40 - 80 mosm/kg
 - ✓ Pe cale **extrarenală:**
 - **Cutanată și respiratorie (pierderi insensibile):**
 - piele (350 ml) și plămâni (350 ml) = 700 ml/zi (cresc în febră cu 50 ml/zi pt 1°C > 37 C)
 - sudorația = 200 ml/zi (crește până la 1,5 l/oră în efortul intens de termoreglare)
 - **Gastrointestinală:**
 - normal, redusă - prin materiile fecale = 100 ml/zi
 - devine importantă în condiții patologice: vărsături, diaree, fistule digestive
- ⇒ total = 2500 ml/zi

Reglarea echilibrului hidric depinde de: i) osmolaritatea CE și ii) volumul circulant (Tabel 17).

Tabel 17. Reglarea echilibrului hidric: mecanisme efectoare și consecințe.

	Osmolaritate	Volumul circulant
Stimuli	Creșterea cu 2%	Scăderea cu 10%
Receptori	Osmoreceptorii hipotalamici și periferici	① Baroreceptorii din zonele cu presiune înaltă (sino-carotidieni și aortici) ② Voloreceptorii din zonele cu presiune joasă (atriul stâng și venele mari)
Efectori	Eliberare de hormon antidiuretic (ADH, vasopresină) din retrohipofiză	① Stimulare simpatică (cresc catecolaminele circulante) ② Activarea sistemului renină-angiotensină-ALDO ③ Inhibiția eliberării peptidului atrial natriuretic (ANP)
Răspuns	Antidiureză	① Creșterea DC și a RVP ② Vasoconstricție renală/sistemică & reabsorbție de Na ⁺ Stimularea senzației de sete
Rezultat	Retenție hidrică	Retenție hidro-salină Creșterea aportului de apă

b. Bilanțul sodiului

Conținutul total de sodiu din organism depinde de bilanțul dintre:

- **Aportul de Na⁺** - *alimentar* (normal, 5-10 g NaCl/zi).
- **Excreția de Na⁺** - *renală* (cea extrarenală fiind neglijabilă în condiții obisnuite).

Excreția renală de Na⁺ este reglată pt. a compensa rapid variațiile aportului prin următoarele **mecanisme**:

1. Modificarea filtrării glomerulare (FG) și a reabsorbției tubulare *proximale* a Na⁺

⇒ dependent de **factori hemodinamici**:

- ✓ încărcarea cu Na (retenția de Na) → crește volemia și determină:
 - ① creșterea FG
 - ② scăderea reabsorbției tubulare proximale → crește excreția renală de Na⁺
- ✓ pierderea de Na⁺ (depleția de Na⁺) → scade volemia și determină:
 - ① scăderea FG
 - ② creșterea reabsorbției tubulare proximale → scade excreția renală de Na⁺

2. Modificarea reabsorbției tubulare *distale* a Na⁺

⇒ dependent de **secreția de mineralocorticoizi - aldosteron (ALDO)**:

- ✓ hiponatremia și/sau hipovolemia → scade sarcina de Na⁺ la nivelul maculei densa din tubul distal și determină *activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA)* →
 - All crește reabsorbția de Na⁺ și apă la nivelul TCP
 - ALDO crește reabsorbția de Na⁺ la nivelul TCD și a tubului colector

⇒ dependent de **secreția de factori natriuretici**:

- ✓ hipovolemia & creșterea întoarcerii venoase → distensie atrială → crește eliberarea de peptid atrial natriuretic (ANP) de către miocitele atriale care la nivel renal determină:
 - creșterea FG prin vasodilatația arteriolei aferente și constricția celei eferente
 - scăderea reabsorbției de Na⁺ în tubul contort proximal, distal și colector
 - stimularea diurezei

⇒ dependent de **prostaglandinele (PG) eliberate de medulara renală** care determină:

- vasodilatație și creșterea FG
- stimularea diurezei și natriurezei

Observație!

Determinanții majori ai osmolarității CE sunt: sodiul, glucoza și ureea. Cu excepția hiperglicemiilor și azotemiilor, **peste 90% din osmolaritatea CE este dată de sărurile de Na⁺.**

MODIFICĂRILE VOLUMULUI PLASMATIC

HIPOVOLEMIA

DEFINIȚIE: scăderea volumului compartimentului extracelular determinată de **pierderea combinată de sodiu și apă** în diferite proporții (sinonime: depleție de volum, contracție de volum)

CLASIFICARE: Tab. 18 - 20

1. Hipovolemia izoosmolară
2. Hipovolemia HIPERosmolară
3. Hipovolemia hipoosmolară

Tabel 18. Hipovolemia izoosmolară / depleția de volum izotonă

Definiție	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea volumului compartimentului extracelular (CE) determinată de pierdere de SODIU egală cu cea de APĂ
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierderea de lichide izotone (cu osmolaritate egală cu cea a plasmei): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemoragii ✓ Plasmoragii - în arsurile de grd. III ✓ Pierdere de lichide digestive: diaree, fistule intestinale, evacuarea repetată a lichidului de ascită ✓ Faza de reluare a diurezei în leziunea renală acută
Patogeneză	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea CE, FĂRĂ modificarea osmolarității și a compartimentului intracelular (CI) ▪ NU au loc deplasări ale apei din/înspre compartimentul intracelular - scade CE, CI N ▪ Activarea mecanismelor compensatorii de <i>refacere a volemiei</i> (sistemul RAA, ADH) ▪ Stimulare simpatică
Clinic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Predomină semnele de deshidratare EXTRACELULARĂ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tahicardie, colabarea jugularelor, TA normală sau scăzută (în ortostatism) ✓ Colaps vascular în formele severe
Laborator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Natremia și osmolaritatea plasmatică sunt normale ▪ Semne de hemoconcentrație: creșterea Ht, ureei & creatininei (azotemiei), proteinelor ▪ Oligurie și eliminarea de urini concentrate

Tabelul 19. Hipovolemia HIPERosmolară / depleția de volum HIPERtonă

Definiție	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea volumului extracelular determinată de pierdere de APĂ mai mare decât de sodiu (deficit total de apă)
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierderea de lichide hipotone (cu osmolaritate mai mică decât cea a plasmei): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pierdere de lichide digestive: diaree (cauza cea mai frecventă la copii)

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pierdere de lichid sudoral: transpirații profuze/sudorație excesivă în sdr.febril ✓ Diureză osmotică (glicozurie, manitol) ✓ Ventilație mecanică prelungită ✓ Diabetul insipid hipofizar sau nefrogen (rar) ▪ Aport redus de apă: lipsa accesului la apă la pacienți vârstnici imobilizați, pacienți comatoși ▪ Alimentație parenterală cu exces de sare
Patogeneză	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea volumului compartimentului extracelular CU creșterea osmolarității ▪ Apa va difuza din compartimentul intracelular (relativ hipoton) în cel extracelular hiperton = depleția de volum se va realiza 2/3 pe seama CI și 1/3 pe seama CE - scad CI,CE ▪ Creșterea osmolarității stimulează senzație de sete și respectiv, aportul de apă ▪ Activarea mecanismelor compensatorii de <i>refacere a volemiei</i> (sistemul RAA, ADH)
Clinic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Predomină semnele de deshidratare INTRACELULARĂ (la pierderi până la 2000 ml): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sete ! ✓ Tegumente și mucoase uscate ✓ Scăderea turgorului cutanat ✓ Globi oculari hipotoni ▪ Ulterior și semne de deshidratare EXTRACELULARĂ: scăderea TA, puls filiform, extremități cianotice și reci (la pierderi de cca. 3000 ml) ▪ Alterarea statusului mental (halucinații, confuzie) și comă în formele cu instalare <i>acută</i> (când Na^+ seric atinge rapid 160 mEq/L)
Laborator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HIPERnatremie ($\text{Na}^+ > 145$ mEq/L) și HIPERosmolaritate plasmatică ▪ Semne de hemoconcentrație: creșterea Ht, ureei & creatininei (azotemiei), proteinelor ▪ Oligurie și eliminarea de urini concentrate

Tabel 20. Hipovolemia hipoosmolară / depleția de volum hipotonă

Definiție	▪ Scăderea volumului extracelular determinată de pierdere de SODIU mai mare decât de apă - totdeauna asociată cu hiponatremia
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierderi lichidiene: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Renale: <ul style="list-style-type: none"> - boala Addison (insuficiență CSR - deficitul de ALDO scade reabsorbția de Na^+ cu scăderea osmolarității care va inhiba eliberarea de ADH și va conduce la depleția de volum; hipovolemia va stimula ulterior eliberarea de ADH cu hemodiluție și hiponatremie) - administrarea de diuretice de ansă intempestiv - boala cronică de rinichi în stadiile avansate ✓ Digestive: diaree (posibil) ▪ Aport crescut de lichide cu conținut redus de sodiu- ex, PEV cu glucoză: scăderea osmolarității care va inhiba eliberarea de ADH și va

	<p>conduce la depleția de volum (deoarece se pierde doar apă, natremia va reveni la normal, dar pe seama depleției de volum; de aceea postoperator reechilibrarea hidroelectrolitică constă în administrarea de ser fiziologic)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regimuri hiposodate
Patogeneză	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scăderea volumului compartimentului extracelular CU scăderea osmolarității ▪ Apa va difuza din compartimentul extracelular (hipoton) în cel intracelular (relativ hipertonic) - scade CE și crește CI ▪ Scăderea osmolarității inhibă senzația de sete ⇒ setea este ABSENTĂ ▪ Activarea mecanismelor compensatorii de refacere a volemiei (activarea sistemului RAA) ▪ Stimulare simpatică
Clinic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semne de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ deshidratare EXTRACELULARĂ: hipotensiune arterială, tahicardie, extremități cianotice și reci ✓ hiperhidratare CELULARĂ: <ul style="list-style-type: none"> - crampe și astenie musculară - la nivelul SNC: cefalee, dezorientare, convulsii și comă - edem cerebral datorită intoxicației cu apă
Laborator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiponatremie ($\text{Na}^+ \leq 135 \text{ mEq/L}$) și hipoosmolaritate plasmatică ▪ Semne de hemoconcentrație: creșterea Ht, ureei & creatininei (azotemiei)

HIPERVOLEMIA

DEFINIȚIE: creșterea volumului compartimentului extracelular determinată aproape exclusiv de creșterea conținutului de **SODIU** al organismului

CLASIFICARE: Tab. 21 - 23

1. HIPERVOLEMIA izoosmolară
2. HIPERVOLEMIA hipoosmolară
3. HIPERVOLEMIA HIPERosmolară

Tabelul 21. HIPERvolemia izoosmolară / exces de volum izoton

Definiție	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea volumului extracelular determinată de un exces de SODIU egal cu cel de APĂ
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aport crescut de soluții izotone (cu osmolaritate egală cu cea a plasmelor) la pacienți cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Insuficiență cardiacă ✓ Ciroză hepatică ✓ Boli renale: sindrom nefrotic, uremie cronică
Patogeneză	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea presiunii hidrostatice cu trecerea apei în spațiul interstițial ▪ NU au loc deplasări ale apei din/înspre compartimentul intracelular - CI N ▪ Activarea mecanismelor compensatorii de refacere a volemiei (sistemul RAA, ADH)

Clinic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Predomină semnele de hiperhidratare EXTRACELULARĂ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Creștere în greutate ✓ Hipertensiune arterială cu puls bine bătut ✓ Turgescența jugularelor ✓ Edeme periferice ✓ Edem pulmonar → dispnee
Laborator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Natremia și osmolaritatea plasmatică sunt normale ▪ Semne de hemodiluție: scăderea Ht, ureei & creatininei (azotemiei), proteinelor <p>Este necesară forțarea diurezei.</p>

Tabel 22. HIPERvolemia HIPERosmolară / exces de volum HIPERton

Definiție	▪ Creșterea volumului extracelular asociată cu exces real de SODIU
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Excesul de mineralocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ HiperALDO primar (sdr. Conn) ✓ Sdr. Cushing (hiperfuncție CSR): <ul style="list-style-type: none"> - excesul de ALDO crește reabsorbția de Na⁺ cu creșterea osmolarității care va stimula eliberarea de ADH și va conduce la creșterea volemiei; se pot asocia hipokaliemie și alcaloză metabolică ▪ Aport crescut de lichide cu conținut crescut de sodiu: perfuzii excesive cu soluții de NaCl hipertone, NaHCO₃, antibiotice ce conțin Na ▪ Administrarea de doze mari de corticosteroizi (ambele, cauze iatrogene)
Patogeneză	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea volumului compartimentului extracelular CU creșterea osmolarității ▪ Apa va difuza din compartimentul intracelular (relativ hipoton) în cel extracelular (hiperton) ⇒ scade CI ▪ Creșterea osmolarității stimulează senzația de sete
Clinic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Combinație de semne de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hiperhidratare EXTRACELULARĂ/expansiune VOLEMICĂ: edeme periferice, edem pulmonar, presiune venoasă crescută, risc de insuficiență cardiacă ✓ deshidratare CELULARĂ/suferință NEUROLOGICĂ: <ul style="list-style-type: none"> - la nivelul SNC: cefalee, agitație, delir, convulsii și comă pe fond de deshidratare neuronală
Laborator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HIPERnatremie (Na⁺ > 145 mEq/L) și HIPERosmolaritate plasmatică ▪ Semne de hemodiluție: scăderea Ht ▪ Oligurie și eliminarea de urini concentrate

Tabel 23. HIPERvolemia hipoosmolară / exces de volum hipoton

Definiție	▪ Creșterea volumului extracelular determinată de un exces de APĂ cu scăderea osmolarității serice
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faza oligo-anurică a leziunii renale acute ▪ Glomerulonefrite ▪ Excesul de ADH din: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH, sdr. Schwartz-Bartter)

	<ul style="list-style-type: none"> - hipersecreție de ADH în: <ul style="list-style-type: none"> - tumori pulmonare: cancerul pulmonar cu celule mici - cel mai frecvent - traumatisme cranio-cerebrale, tumori cerebrale ✓ Afecțiuni hepatice severe cu/fără ascită (deficit de inactivare a ADH) ✓ Insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretice ▪ Aport crescut de lichide care diluează sodiul: perfuzii excesive cu sol. de glucoză 5%
Patogeneză	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea volumului compartimentului extracelular CU scăderea osmolarității ▪ Apa va difuza din compartimentul extracelular (hipoton) în cel intracelular (relativ hipertonic) ⇒ creșterea CI ▪ Scăderea osmolarității inhibă senzația de sete ⇒ setea este ABSENTĂ
Clinic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semne de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hiperhidratare EXTRACELULARĂ/expansiune VOLEMICĂ: edeme periferice, edem pulmonar, presiune venoasă crescută, revărsate lichidiene ✓ hiperhidratare CELULARĂ: <ul style="list-style-type: none"> - crampe și astenie musculară - la nivelul SNC: cefalee, dezorientare, convulsii și comă (edem cerebral datorită intoxicației cu apă)
Laborator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hiponatremie ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$) și hipoosmolaritate plasmatică ▪ Semne de hemodiluție: scade Ht ▪ Na^+ urinar este redus

MODIFICĂRILE ELECTROLIȚILOR PLASMATICI

ALTERAREA BILANȚULUI SODIULUI

I. HIPONATREMIA

- **Definiție:** scăderea concentrației Na^+ plasmatic $< 135 \text{ mEq/L}$ însoțită sau nu de hipoosmolaritate
- **Clasificare:**
- 1. **Hiponatremia hipovolemică** - pierderea de SODIU este mai mare decât de apă prin:
 - **Pierderi renale:**
 - ✓ Diuretice - mai ales tiazidice
 - ✓ Diureză osmotică - hiperglicemia (DZ decompensat/complicat), uremia severă
 - ✓ Boala Addison (insuficiența CSR) sau deficitul de ALDO
 - ✓ Acidoza tubulară renală (asociat cu scăderea bicarbonatului și acidoză metabolică hipercloremică)
 - **Pierderi extrarenale:**
 - ✓ Diaree severă
 - ✓ Vărsături prelungite
 - ✓ Sechestrarea apei în cel de-al 3-lea spațiu (arsuri, ocluzii intestinale, pancreatită)
 - ✓ Hemoragii

Observație!

Determinarea **Na⁺ urinar** este utilă în diagnosticul diferențial al hiponatremiei de cauză **renală** sau **extra-renală**:

- **Na⁺ urinar > 20 mEq/L** în pierderile renale
- **Na⁺ urinar < 20 mEq/L** în pierderile extrarenale (crește reabsorbția tubulară a sodiului)

2. Hiponatremia hipervolemică - „hiponatremie diluțională”

- ✓ Insuficiența cardiacă congestivă
- ✓ Sindromul nefrotic, hipoalbuminemia
- ✓ Insuficiența renală cronică
- ✓ Ciroza hepatică

3. Hiponatremia izovolemică - CE normal, absența edemelor

- ✓ **Secreția inadecvată de ADH** la nivel pituitar sau non-pituitar (asociază **Na⁺ urinar > 20 mEq/L**):
 - **Afecțiunile SNC:** AVC, traumatisme, tumori, psihoze - eliberare crescută de ADH pituitar
 - **Bolile pulmonare:** pneumonie, atelectazie, insuficiență resp. acută (asociate cu scăderea PaO₂)
 - **Medicamente:** carbamazepină, clorpropamidă, opiacee - potențarea efectului ADH pituitar
 - **Tumori:** **cancerul pulmonar cu celule mici**, ocazional tumori ale capului și gâtului -eliberarea ectopică (non-pituitară) de peptide ADH-like
- ✓ **Deficiențele hormonale:** **hipotiroidism, deficitul de glucocorticoizi**
- ✓ **Polidipsia psihogenă:** istoric de **schizofrenie** cu ingestie masivă de apă (funcția de diluție renală fiind normală permite eliminarea crescută de apă)

Pseudohiponatremia:

Este o condiție asociată cu scăderea **Na < 135 mEq/L** cu *osmolaritate plasmatică normală*, în condițiile:

- hiperlipidemie - hipercolesterolemia familială, hipertrigliceridemie
- hiperproteinemie - ex., mielom multiplu, afecțiunile limfoproliferative cronice
- erorilor de laborator - necesită repetare
- **Manifestări clinice:**
Tulburarea majoră în hiponatremii este INTOXICAȚIA CU APĂ care apare atunci când osmolaritatea plasmei scade < 240 mOsm/L:
 - apa va difuza din compartimentul extracelular hipoton în cel intracelular (relativ hipertonic)
 - apare hiperhidratare celulară → umflarea celulară
 - la nivelul **SNC** se produce **encefalopatia hiponatremică caracterizată prin edem cerebral** cu alterarea statusului mental (letargie, confuzie) și apoi comă.

II. HIPERNATREMIA

- **Definiție:** creșterea concentrației **Na⁺ plasmatic > 145 mEq/L** însoțită întotdeauna de **HIPERosmolaritate extracelulară și respectiv, deshidratare intracelulară.**

Semnifică în majoritatea cazurilor un deficit de apă și se asociază cu o mortalitate crescută.

▪ **Clasificare:**

După modificările volemiei (importante în practica clinică):

1. **Hipernatremia hipovolemică** - pierdere de APĂ mai mare decât de sodiu, cu eliminarea de lichide hipotone:

- ✓ **sudorație și perspirație (cu hiperventilație) la bolnavi febrili** = cea mai frecventă cauză de hipernatremie
- ✓ pierderi gastrointestinale: diaree, vărsături, fistule) severe și incorect compensate
- ✓ diureza osmotică (prezența compușilor osmoactivi: glucoză, uree) în:
 - DZ cu glicozurie
 - leziunea renală acută (LRA) în faza de reluare a diurezei (poliurică)

2. **Hipernatremia izovolemică** - pierdere de APĂ fără pierdere de sodiu

- ✓ diabet insipid (hipofizar sau nefrogen):
 - apare o hipernatremie severă numai în cazul instalării rapide a diabetului - ex., după traumatisme cerebrale sau intervenții neurochirurgicale (când ingestia de apă este inadecvată)

3. **Hipernatremia hipervolemică** este, de regulă, **iatrogenă** și apare după:

- ✓ perfuzii excesive cu soluții hipertone (ex., bicarbonat de sodiu pentru corectarea acidozei metabolice, antibiotice)
- ✓ nutriție parenterală totală

▪ **Manifestări clinice:**

- sunt determinate de creșterea osmolarității plasmei
- apa va difuza din compartimentul intracelular (relativ hipoton) spre cel extracelular hipertonic cu instalarea unei **deshidratări globale, extra- și intracelulare**

Tulburarea majoră în hipernatremie este reprezentată de **DESHIDRATAREA neuronală**.

- **la nivelul SNC** se instalează alterarea statusului mental (letargie, confuzie) și apoi comă. Pe fond de hipoexcitabilitate neuromusculară poate apare paralizie respiratorie.
 - în formele **acute**, tulburările apar când osmolaritatea plasmei >320 mOsm/L
 - în formele **cronice**, tulburările nervoase sunt minime (adaptare la hiperosmolaritatea cronică prin acumularea i.c. de subst. osmoactive)
- hipernatremia severă se asociază cu convulsii.

ALTERAREA BILANȚULUI POTASIULUI

METABOLISMUL POTASIULUI – Scurt rapel fiziologic

a. Distribuția K⁺ în organism

- potasiul (kaliu, K⁺) este distribuit asimetric între mediul extra- și intracelular datorită activității *ATP-azei membranare Na⁺/K⁺* dependente care face ca acesta să fie **principalul cation intracelular** (~ 155 mEq/L), în timp ce la nivel extracelular **potasemia are valori între 3,5 - 5 mEq/L**.
- K⁺ exercită un important rol reglator asupra:
 - ✓ excitabilității neuro-musculare și contracției musculare

✓ secreției de insulină: hipopotasemia inhibă și hiperpotasemia stimulează secreția de insulină

Potasemia depinde de următorii factori:

- conținutul total de K^+ din organism
 - factori umorali:
 - acidoza **scoate** K^+ din celulă → risc de HIPERkaliemie
 - alcaloza **introduce** K^+ în celulă → risc de hipokaliemie
 - factori hormonalni
 - *insulina*
 - *catecolaminele*
- } → determină intrarea K^+ în celule

b. Bilanțul potasiului

Conținutul de K^+ din organism depinde de bilanțul dintre:

- **Aportul de K^+ - alimentar**
- **Excreția de K^+ :**
 - renală (cea mai importantă)
 - gastrointestinală (prin materii fecale)

Excreția renală de K^+ este reglată de:

1. Aldosteron (a cărui eliberare este stimulată de hiperpotasemie):

- ✓ HIPERALDO → crește secreția tubulară de K^+ la nivelul nefronului distal → crește excreția urinară de K^+
- ✓ hipoALDO are efect invers

2. Fluxul de urină la nivelul segmentului distal (de diluție) al nefronului:

- ✓ crește fluxul de urină → crește excreția de K^+

3. Gradientul electrochimic al K^+ între celula tubulară și lumenul tubular:

- ✓ negativarea lumenului tubular (prin creșterea concentrației anionilor) → crește excreția de K^+
- ✓ modificarea concentrației de K^+ în celula tubulară:
 - creșterea concentrației (în alcaloză) → crește excreția de K^+
 - scăderea concentrației (în acidoză) → scade excreția de K^+

I. HIPOPOTASEMIA

- **Definiție:** scăderea potasemiei < 3,5 mEq/L
- **Etiopatogeneză:** Tab. 24.

Tabel 24. Cauzele de hipopotasemie.

Mecanismul	Cauza
1. Creșterea eliminării RENALE (K^+ urinar > 20 mEq/zi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuretice intempestiv: de ansă (furosemid), tiazidice (indapamid) - CEA MAI FRECVENTĂ CAUZĂ ▪ Diureza osmotică: glicozuria (DZ decompensat), manitol ▪ Excesul de mineralocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> – HIPERaldosteronismul primar (sdr. Conn) – HIPERaldosteronismul secundar din: insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența hepatică din ciroza avansată, stenoza de arteră renală, sdr. nefrotic – sdr. Cushing ▪ Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> – aminoglicozide și amfotericină (toxicitate tubulară)

	<ul style="list-style-type: none"> – corticoterapia prelungită ▪ LRA în faza poliurică ▪ Acidoza tubulară renală (distală și proximală)
<p>2. Pierderi crescute DIGESTIVE (K⁺ urinar < 20 mEq/zi)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diaree (cca. 30 mEq/L) și abuzul de laxative ▪ Vărsături (cca. 5 mEq/L) ▪ Abuz de purgative ▪ Fistule intestinale, ileostoma ▪ Sdr. Zollinger-Ellison ▪ Adenomul vilos al colonului (mucus bogat în K⁺)
<p>3. REDISTRIBUIREA în spațiul intracelular</p>	<p>Intrarea potasiului în celule este favorizată de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medicamente care cresc activitatea ATP-azei Na-K dependente: <ul style="list-style-type: none"> – agoniștii beta2-adrenergici: bronhodilatatoare, decongestionante nazale) – teofilina, cafeina ▪ Insulinoterapia și administrarea de sol. glucozate ▪ Alcaloza (metabolică și respiratorie) ▪ Terapia cu ciancobalamină a anemiei pernicioase
<p>4. Scăderea APORTULUI (rar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imposibilitatea ingestiei (tumori, stenoze faringiene/ esofagiene, inflamații ale cavității bucale) ▪ Inaniție ▪ Alcoolism

- **Manifestări clinice și modificări ECG:** Tab. 25.

Tabelul 25. Manifestările clinice și modificările ECG în hipopotasemie.

Manifestări clinice	Modificări ECG
<p>1. Musculare:</p> <ul style="list-style-type: none"> – astenie musculară – hipotonia musculaturii extremităților sau pareză flască – rabdomioliză de efort (hipokaliemia inhibă eliberarea de insulină cu scăderea consecutivă a rezervelor musculare de glicogen) – insuficiență ventilatorie <p>2. Digestive:</p> <ul style="list-style-type: none"> – anorexie, grețuri, vărsături – constipație – ileus paraltic <p>3. Renale:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nefropatie kaliopenică (afectarea tubilor colectorii - lipsa de răspuns la ADH cu scăderea capacității de concentrare și poliurie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creșterea amplitudinii undei U ▪ Aplatizarea și negativarea undei T ▪ Subdenivelarea segmentului ST ▪ Alungirea intervalului QT – risc de tahiaritmii ventriculare (pe fondul unui cord patologic) ▪ Creșterea sensibilității la catecolamine <p>Observație! Hipopotasemia potențiază proprietățile aritmogene ale digitalei.</p>

II. HIPERPOTASEMIA

- Definiție: creșterea potasemiei > 5,3 mEq/L.
- Etiopatogeneză: Tab. 26.

Tabelul 26. Cauzele de HIPERPOTASEMIE.

Mecanismul	Cauza
1. Scăderea eliminării RENALE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boala cronică de rinichi (BCR) și insuficiența renală de orice etiologie (dacă RFG < 5 ml/min) - CEA MAI FRECVENTĂ CAUZĂ ▪ Diuretice economisatoare de K⁺: spironolactonă, eplerenonă, amilorid ▪ Medicamente: AINS, ciclosporină ▪ Deficitul de mineralocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> – boala Addison – hipoaldosteronismul hiporeninemic (în distrucția aparatului juxtaglomerular, acidoza tubulară distală tip 4) – heparina și heparinele cu GM mică (inhibă eliberarea de aldosteron) – asocierea IECA cu blocantele receptorilor AII
2. Eliberare prin DISTRUCȚII TISULARE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemoliza patologică ▪ Sdr. de liză tumorală ▪ Rabdomioliză - ex., sdr. de strivire ("crush syndrome") ▪ CID ▪ Arsuri ▪ Reperfuzia unui țesut ischemiat ▪ Leziuni medulare, sdr. de denervare ▪ Efort fizic intens
3. REDISTRIBUIREA în spațiul extracelular	<p>ieșirea potasiului din celule este favorizată de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medicamente care scad activitatea ATP-azei Na-K dependente: <ul style="list-style-type: none"> – antagoniștii beta-adrenergici(beta-blocantele): propranolol – toxicitatea digitalică ! ▪ Perfuzii cu soluții ce cresc osmolaritatea plasmiei (glucoză hipertonică, manitol) - induc ieșirea K prin mecanism osmotic ▪ Acidoza (lactică) ▪ Deficitul de insulină (în cetoacidoza diabetică)
4. Creșterea APORTULUI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrarea de penicilină ▪ Transfuzii cu sânge conservat ▪ Consumul de alimente bogate în K (ex., banane) la pacienți cu BCR - risc la bătrâni cu diureză < 500 ml/zi
5. Pseudo- HIPERkaliemie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puncție venoasă traumatică/garou prelungit ▪ Expunerea la frig

- **Manifestări clinice și modificări ECG:** Tab. 26.

Tabelul 26. Manifestările clinice și modificările ECG în HIPERpotasemie.

Manifestări clinice	Modificări ECG
1. Musculare: - astenie musculară - hipotonie musculară - crampe musculare - parestezii - pareze de tip flasc 2. Digestive: - grețuri, vărsături - crampe intestinale - diaree 3. Cardiace: - risc de stop cardiac	$K^+ = 5,5 \text{ mEq/l}$ → unda T înaltă, simetrică ("tent-shaped" - în cort) $K^+ = 6 - 7 \text{ mEq/l}$ → alungirea intervalului PR scăderea amplitudinii P $K^+ = 8 - 10 \text{ mEq/l}$ → absența undei P QRS lărgit (S adânc și larg, R redus) scurtarea intervalului QT $K^+ > 10 \text{ mEq/l}$ → asistolie sau fibrilație ventriculară (rar)

8. FIZIOPATOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT ȘI A HIPOGLICEMIILOR

REGLAREA ENDOCRINĂ A METABOLISMULUI INTERMEDIAR – Scurt rapel fiziologic & biochimic

Stocarea și utilizarea substratelor energetice precum și nivelul glicemiei sunt controlate de către **insulină** și **hormonii de contrareglare**.

a) Reglarea STOCĂRII și UTILIZĂRII substratelor energetice (Tab. 27)

1. Faza ANABOLICĂ

- *Condiții de activare* – aportul energetic exogen este *mai mare* decât necesitățile energetice ale organismului
- *Reglarea hormonală* – este realizată de INSULINĂ (principalul hormon ANABOLIZANT), eliberată ca răspuns la creșterea glicemiei, concentrației aminoacizilor sau a acizilor grași liberi în plasmă
- *Substratul metabolic principal* – GLUCOZA
- *Căile metabolice activate* – asigură stocarea de rezerve energetice

2. Faza CATABOLICĂ

- *Condiții de activare* – aportul energetic exogen este *mai mic* decât necesitățile organismului
- *Reglarea hormonală* – este realizată de hormonii de contrareglare (antagoniștii insulinei) – GLUCAGON (în principal), CORTIZOL, EPINEFRINĂ, STH, HORMONII TIROIDIENI
- *Substratul metabolic principal* – ACIZII GRAȘI
- *Căile metabolice activate* – determină depleția rezervelor energetice

Tabelul 27. Căile metabolice activate în faza ANABOLICĂ și CATABOLICĂ a metabolismului intermediar.

Faza	Hormoni	Metabolism GLUCIDIC	Metabolism LIPIDIC	Metabolism PROTEIC
ANABOLICĂ	insulina	↑ captarea glucozei ↑ glicoliza ↑ glicogenogeneza	↑ captarea AG ↑ sinteza AG ↑ lipogeneza	↑ captarea AA ↑ sinteza de proteine
CATABOLICĂ	hormonii de contrareglare	↑ glicogenoliza ↑ gluconeogeneza	↑ lipoliza ↑ β-oxidarea AG ↑ cetogeneza	↑ catabolismul proteic

AG = acizi grași, AA = aminoacizi

b) Reglarea glicemiei – postprandial și în condiții „a jeun” sau inaniție

1. Postprandial

- *Reglarea hormonală*: **creșterea glicemiei** determină **creșterea insulinei** (activarea secreției celulelor β pancreatice) și **scăderea glucagonului** (inhibiția secreției celulelor α pancreatice)
- *Efectele creșterii secreției de insulină*:
 - creșterea captării glucozei în țesuturile insulino-dependente: țesut adipos, mușchi scheletic
 - creșterea glicolizei, a glicogenogenezei și a lipogenezei la nivelul ficatului
- *Consecință*: scăderea glicemiei (mecanism feed-back negativ umoral)

2. Starea „a jeun” sau de inaniție

- *Reglarea hormonală*: **scăderea glicemiei** determină **scăderea insulinei** (inhibiția secreției celulelor β pancreatice) și **creșterea glucagonului** (activarea secreției celulelor α pancreatice)
- *Efectele scăderii secreției de insulină*:
 - creșterea lipolizei la nivelul țesutului adipos → sursă de AG

- creșterea catabolismului proteinelor din mușchiul scheletic → sursă de AA
- *Efectele creșterii secreției de glucagon:*
 - creșterea glicogenolizei, gluconeogenezei hepatice (utilizarea AA) → sursă de glucoză
 - creșterea cetogenezei hepatice (utilizarea AG) → sursă de *corpi cetonici* utilizați în scop energetic de către țesuturile periferice (miocard, mușchi, creier)
- *Consecință:* creșterea glicemiei (mecanism feed-back negativ umoral)

Receptorii de insulină

- Insulina își exercită acțiunile prin legarea de un receptor, localizat la nivelul membranei celulare a numeroase celule. Acesta cuprinde un dimer cu două subunități alfa (care includ situsurile de legare pentru insulină), și două subunități beta (care traversează membrana celulară). Când insulina se leagă de subunitățile alfa, induce o schimbare a conformației subunităților beta, rezultând în activarea tirozinkinazei și inițierea unui răspuns în cascadă care implică o serie de alte substraturi intracelulare. Complexul insulină-receptor este apoi internalizat de celulă, insulina este degradată și receptorul este reciclat la suprafața celulei.

Transportul glucozei

- Membranele celulare nu sunt permeabile la glucoză. O familie de proteine specializate în transportul glucozei (GLUT, glucose-transporter) transportă glucoza prin membrană în celule. Funcția GLUT-1-3 este independentă de insulină, dar insulina stimulează absorbția de glucoză în țesutul muscular și adipos prin GLUT-4. GLUT-4 este prezent în mod normal în citoplasmă, dar după ce insulina se leagă de receptorul său, GLUT-4 se deplasează pe suprafața celulei unde creează un por pentru pătrunderea glucozei.

DIABETUL ZAHARAT (DZ)

DEFINIȚIE: cea mai complexă afecțiune metabolică, *heterogenă* din punct de vedere *etiopatogenic, clinic și terapeutic*, cu evoluție **pandemică** și care prezintă **3 caracteristici principale:**

- **Hiperglicemie cronică** (persistentă)
- **Deficit de secreție și/sau acțiune** a insulinei
- **Evoluție** progresivă spre *complicații acute și cronice*

CRITERII DE DIAGNOSTIC (American Diabetes Association/ADA, 2022):

- a) Se definește ca **DIABET ZAHARAT** prezența **unuia** dintre următoarele criterii:
 - Glicemia à jeun ≥ 126 mg/dL la **două determinări** repetate
 - Glicemia la 2 ore ≥ 200 mg/dL în cadrul **testului TTGO**
 - Glicemie ≥ 200 mg/dL în orice moment al zilei (fără legătură cu ultima masă) în **prezența unor simptome clasice de DZ**
 - HbA1c $\geq 6,5\%$
- b) Se definește ca **PREDIABET** prezența **unuia** dintre următoarele criterii:
 - Glicemie à jeun = **110 - 125 mg/dL** - condiție denumită **alterarea glicemiei à jeun (AGJ)**
 - Glicemie la 2 ore = **140 - 199 mg/dL** în cadrul **testului TTGO** - **scăderea toleranței la glucoză (STG)**
 - HbA1c = **5,7-6,4%**

CLASIFICARE:

1. **DZ tip 1** (5-10% din cazuri): cu **deficit absolut de insulină**, mediat **imunologic**
2. **DZ tip 2** (90% din cazuri): cu **deficit relativ de insulină** prin **insulinorezistență** și **disfuncție secretorie** a celulelor β pancreatice
3. **Alte tipuri specifice de DZ:**
 - defecte genetice ale celulelor β pancreatice cu disfuncție secretorie insulinică: diabetul monogenic de tip adult al tânărului (Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY)
 - afecțiuni ale pancreasului exocrin: pancreatită cronică, neoplasm, fibroză chistică
 - endocrinopatii: sindrom Cushing, feocromocitom, acromegalie, hipertiroidism
 - infecții virale: citomegalovirus, rubeola congenitală, coxsackie B
 - indus medicamentos: corticoterapie, diuretice tiazidice, beta-adrenergice, hormoni tiroidieni, interferon-alfa etc.
 - sindroame genetice asociate cu DZ: Down, Klinefelter, Turner, Prader-Willi
4. **DZ gestațional:** apare în a doua jumătate a sarcinii, se caracterizează prin **insulinorezistență** indusă de gonadotropina corionică, progesteron și cortizol și se asociază cu riscul dezvoltării ulterioare a DZ tip 2.

SIMPTOMELE CLASICE

Simptomele clasice ale DZ în asociere cu mecanismele patogenice sunt prezentate în Tab. 28.

Tabelul 28. Mecanismele PATOGENICE ale simptomelor CLASICE ale DZ.

Simptom	Mecanisme PATOGENICE
Poliurie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hiperglicemia > 160-180 mg/dL, ce depășește pragul renal de reabs. a glucozei → <i>glicozurie</i> ▪ glicozuria determină <i>diureză osmotică</i> → <i>eliminarea unor mari cantități de apă, Na⁺ și K⁺</i> ▪ poliuria determină depleție de apă și Na⁺ → <i>hipovolemie</i>
Polidipsie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hiperglicemia determină creșterea osmolarității plasmei → <i>hipertonia plasmei</i> ▪ hipertonia plasmei determină migrarea apei din LIC în LEC → <i>deshidratare intracelulară</i>
Polifagie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prezentă în principal în DZ tip 1 necontrolat → deficitul absolut de insulină determină: <ul style="list-style-type: none"> – o stare catabolică → <i>depleția depozitelor energetice celulare</i> – scăderea activității centrului sațietății din hipotalamus → <i>senzația de foame</i>
Pierdere rapidă în greutate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prezentă în principal în DZ tip 1 necontrolat: <ul style="list-style-type: none"> – deficitul absolut de insulină → pierderea de <i>masă musculară</i> (catabolismul proteinelor) și de <i>țesut adipos</i> (catabolismul lipidelor) – hiperglicemia → <i>deshidratarea intracelulară și hipovolemie prin diureză osmotică</i>

CARACTERISTICILE MAJORE ale **DZ tip 1 și 2** sunt prezentate în Tab. 28.

Tabelul 28. Principalele **caracteristici** ale DZ tip 1 și 2.

CARACTERISTICI	DZ tip 1	DZ tip 2
Prevalență	5-10% din cazuri (cea mai frecventă afecțiune cronică întâlnită în pediatrie!)	90% din cazuri
Vârsta de debut	< 30 ani (vârf dg. la pubertate - 11-13 ani)	> 40 de ani (vârf dg. > 65 ani, dar incidența în creștere la copii pe fondul obezității infantile)
Greutate corporală	Normală sau Pierdere recentă în greutate	Obezitate în 85% din cazuri
Tipul de debut	Acut Simptomatologie clasică (poliurie, polidipsie), frecvent cu cetoacidoză	Progresiv Semne nespecifice (astenie, prurit, parestezii)
Complicația majoră ac.	Coma cetoacidozică	Coma hiperosmolară
Secreția de insulină (insulinemie)	Deficit absolut <i>Inițial:</i> deficit ușor („honeymoon period”) care răspunde la doze mici de insulină <i>Ulterior:</i> deficit sever	Deficit relativ <i>Inițial:</i> insulinemie normală sau hiperinsulinism prin insulinorezistență <i>Ulterior:</i> insulinemie scăzută prin disfuncția secretorie a celulelor β
Mecanism patogenic	Distrugerea celulelor β prin mecanism autoimun Masa de celule β distruse este înlocuită cu <i>țesut fibros</i>	Insulinorezistență și disfuncția secretorie a celulelor β Masa de celule β distruse este înlocuită cu depozite <i>de amiloid</i>
Auto-anticorpi	Prezenți	Absenți
Predispoziția genetică	Redusă (AHC pozitive la 5-10% din cazuri)	Importantă (AHC pozitive la 40-50% din cazuri)
Factorii de mediu implicați	Infecții virale Factori alimentari	Obezitatea centrală (de tip android) Sedentarism, stres cronic
Tratament	Regim alimentar Insulină obligatoriu toată viața (insulino-dependent)	Regim alimentar Medicație non-insulinică \pm insulină (insulino-independent, insulino-necesar)

AHC = antecedente heredo-colaterale

ETIOPATOGENEZA:

A. Etiopatogeneza DZ tip 1

Pacienții cu DZ tip 1 prezintă la naștere un **număr normal de celule β** , dar acestea vor fi distruse prin declanșarea unui **proces autoimun celular și umoral**. Expunerea la **factori de mediu** (infecțioși, alimentari, carențiali) constituie **evenimentul „trigger”** care determină inițial distrugerea unui număr redus de celule β și expunerea de către acestea a unor **auto-antigene** (auto-Ag).

Răspunsul autoimun consecutiv determină **reducerea progresivă a masei de celule β** pe parcursul a mai multor ani (5-7 ani) corespunzător celor 3 stadii evolutive ale DZ:

I. **Stadiul I** cu **normoglicemie** și **prezența în ser a autoanticorpilor antipancreatici** (importanți pt. dg. precoce)

II. **Stadiul II** cu **disglicemie** manifestată prin alterarea glicemiei a jeun (AGJ), scăderea toleranței la glucoză (STG) și HbA1c = 5,7-6,4%

III. **Stadiul III** cu **HIPERGLICEMIE** și **instalarea simptomatologiei** caracteristice.

Observație!

Hiperglicemia devine manifestă când **80-90% din celulele β** sunt distruse, cu instalarea **deficitului ABSOLUT de insulină**.

1. Factorii DE MEDIU

Au un **rol important** în patogeneza DZ tip 1 deoarece reprezintă **evenimentul „trigger”** responsabil de declanșarea reacției autoimune. Cuprind:

- **Factorii alimentari:** introducerea precoce a:
 - *laptei de vacă* (înainte de 4 luni) în alimentație
 - alimentelor *cu gluten* în primele luni de viață (asocierea frecventă a DZ tip 1 cu celiachia)
 ⇒ declanșarea proceselor autoimune prin **mimetism molecular**
- **Infecțiile virale:** ex., *enterovirusuri (Coxsackie, Echo)*, *v. rubeolei*, *citomegalovirusul*, *v. Epstein-Barr*, *v. urlian*, care determină:
 - efect **citolic** direct la nivelul celulelor β
 - inițierea procesului inflamator cronic la nivelul insulelor Langerhans numit **INSULITĂ** prin eliberarea de citokine proinflamatorii: TNF-alfa, IL-1
 - declanșarea proceselor autoimune prin **mimetism molecular**
- **Factorii carențiali:** ex., **deficitul de vitamină D** - responsabil de nr. mare de cazuri de DZ tip 1 în țările nordice

Observație!

Mimetismul molecular reprezintă răspunsul imun față de antigene străine (ex. proteine virale, albumina din laptele de vacă, gliadina din gluten) **similare structural** cu auto-Ag ale celulelor β (ex. *decarboxilaza acidului glutamic*) cu apariția auto-Ac antipancreatici.

2. Predispoziția GENETICĂ

Are o importanță mai **redusă** în etiopatogeneza DZ tip 1 (30% concordanță la gemenii monoziгоți) comparativ cu DZ tip 2 (90% concordanța la gemenii monoziгоți) ce are la bază **defecte poligenice** și implicarea complexului major de histocompatibilitate ce codifică sinteza

antigenelor HLA („Human Leucocyte Antigens”). Astfel, s-a observat **asocierea DZ tip 1** cu haplotipurile **HLA DR3, DR4, DQ2, DQ8, B8, B15** (prezente la cca. 90% dintre pacienți).

3. Mecanismul AUTOIMUN celular și umoral

Deține **rolul MAJOR** în patogeneza DZ tip 1, fiind responsabil de distrucția **progresivă** a celulelor β -pancreatice.

- **Rolul imunității CELULARE:** celulele β lezate sub acțiunea factorilor de mediu eliberează auto-Ag care vor fi captate, prelucrate și prezentate de către celulele dendritice pancreatice următoarelor subclase de **limfocite T**:
 - **limfocitele T citotoxice** → exercită **efect citotoxic direct** pe celulele β pancreatice - fiind principalele responsabile de **distrucția** acestora prin intermediul **perforinelor** (proteine formatoare de pori - similar complexului de atac membranar al C) și al **granzimelor** (proteaze ce induc apoptoza celulelor β)
 - **limfocitele Th1** → stimulează (via secreția de IFN-gamma) **sinteza citokinelor pro-inflamatorii, IL-1 și TNF- α** de către **macrofagele activate** cu declanșarea **insulitei** (inflamația cronică locală)
 - **limfocitele Th2** → activează (via secreția de IL-4 și IL-13) **limfocitele B care se diferențiază în plasmocite** secretante de **auto-anticorpi antipancreatici**.
- **Rolul imunității UMORALE:** constă în prezența în circulație a **auto-anticorpilor antipancreatici** care sunt considerați **MARKERII** și **NU neapărat efectorii distrugerii celulelor β** - fiind de două 2 tipuri:
 - a) **Auto-anticorpi anti-celulele insulelor Langerhans:** ex. autoAc anti-antigenul-2 insular (IA2), autoAc anti-decarboxilaza acidului glutamic (GAD, Glutamic Acid Decarboxylase)
 - b) **Auto-anticorpi anti-insulină** cu 2 caracteristici:
 - se formează prin eliberarea insulinei în cursul distrugerii celulelor β = mecanism autoimun primar
 - pot apărea în urma tratamentului cu insulină și vor determina răspunsul suboptimal la tratament = mecanism autoimun secundar

De reținut!

Determinarea autoAc anti-celule insulare și anti-insulină este utilă pentru **diagnosticul diferențial** al DZ tip 1 și 2. Acești auto-Ac pot fi detectați în serul pacienților cu DZ de tip 1 cu 5-7 ani înainte de instalarea **hiperglicemiei**, permițând **diagnosticul precoce** al bolii, precum și la *rudele de gradul I* ale pacienților, cu rol în **predicția apariției** bolii.

B. Etiopatogeneza DZ tip 2

Pacienții cu DZ tip 2 provin din rândul pacienților cu **obezitate centrală** responsabilă de instalarea **insulinorezistenței**. Aceasta induce un **hiperinsulinism compensator** care **precede** (cu 5-10 ani) instalarea **hiperglicemiei**. **Principale mecanisme patogenice implicate în etiopatogenia DZ tip 2 sunt:** insulinorezistența, disfuncția secretorie a celulelor β (favorizată de **predispoziția genetică**), exagerarea producției hepatice de glucoză, scăderea secreției și acțiunii incretinelor, creșterea reabsorbției tubulare renale de glucoză.

1. Factorii de MEDIU

Au un rol **important** în patogeneza DZ tip 2 deoarece reprezintă **factorii de risc MODIFICABILI**.

Principalul factor de mediu implicat este **obezitatea centrală (abdominală, de tip android)**, la care se adaugă **sedentarismul** și **stresul psihic cronic**. Obezitatea abdominală este prezentă la **85%** din pacienții cu DZ tip 2 și intervine în patogeneza DZ de tip 2 **prin trei mecanisme**:

- **Aportul excesiv de glucide și lipide prin supraalimentație** → efect „toxic” la nivelul **celulelor β pancreatice** cu **disfuncția/apoptoza** acestora și a **țesuturilor periferice** responsabil de insulinorezistență prin:
 - **glucotoxicitate**: activarea **căilor secundare** de metabolizare a excesului de glucoză, cu generarea de metaboliți toxici la nivelul **țesuturilor insulino-independente**
 - **lipotoxicitate**: creșterea depozitelor de **trigliceride (TG)** la nivelul **țesuturilor non-adipoase**
- **Creșterea masei de țesut adipos** → modificarea secreției de **adipokine** responsabilă de insulinorezistență prin: **creșterea rezistinei, scăderea adiponectinei și a leptinei**
- **Producția de citokine inflamatorii la nivelul țesutului adipos** → adipocitele hipertrofiate și macrofagele activate prin lipotoxicitate produc **TNF-alfa și IL-6** care reduc captarea glucozei prin scăderea activității GLUT-4 și a lipogenezei la nivelul țesutului adipos.

2. Predispoziția GENETICĂ

Are un rol **important** în patogeneza DZ tip 2 (concordanță de 90% la gemenii monoziagoți, agregare familială a bolii - rudele de gr. I au un risc de 20-30% de a dezvolta DZ) și are la bază un **defecte poligenice** care afectează:

- masa sau funcționalitatea celulelor β pancreatice cu instalarea **disfuncției secretorii a celulelor β**
- răspunsul țesuturilor periferice la insulină cu instalarea **insulinorezistenței**

3. INSULINOREZISTENȚA

Are **rolul MAJOR** în patogeneza DZ tip 2 și este definită ca **răspunsul suboptimal la insulină** al țesuturilor periferice = mușchi scheletic și țesut adipos, CAUZELE fiind:

- i) defecte de tip **receptor** - **scăderea nr. de receptori pentru insulină** și
- ii) defecte de tip **postreceptor** - **semnalizare intracelulară alterată**

CONSECINȚELE insulinorezistenței: **scăderea utilizării glucozei la nivelul țesuturilor periferice** și respectiv, **creșterea producției hepatice de glucoză**, prin:

- scăderea efectului **stimulator** al insulinei asupra:
 - = **captării glucozei și a glicogenogenezei în țesutul muscular**
 - = **lipoproteinlipazei și a lipogenezei în țesutul adipos**
- scăderea efectului **inhibitor** al insulinei asupra **glicogenolizei** și a **neoglucozenei hepatice**

4. DISFUNCȚIA SECRETORIE a celulelor β

Disfuncția secretorie a celulelor β este definită ca **secreția inadecvată de insulină** (deficit relativ) necesară pentru a corecta **hiperglicemia** indusă de către **insulinorezistență** și de **excesul hormonilor de contrareglare**.

Factorii responsabili de deficitul secretor al celulelor β sunt:

- a) **Predispoziția genetică** (defecte poligenice)
- b) **Reducerea progresivă a masei de celule β pancreatice** \rightarrow apoptoza celulelor β expuse la gluco- și lipotoxicitate, cu formarea depozitelor insolubile de amiloid
- c) **Scăderea efectului incretinelor:**
 - Incretinele sunt peptide secretate postprandial de către **mucoasa intestinului subțire**, principalele fiind:
 - **GIP** (Gastric Inhibitory Peptide sau Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
 - **GLP-1** (Glucagon Like Peptide-1)
 - **Efectul incretinelor** constă în **hipoglicemie** determinată prin:
 - potențarea secreției de insulină la nivelul celulelor β
 - inhibiția secreției de glucagon la nivelul celulelor α
 efectele fiind **dependente de glicemie** (efectul lor scade pe măsură ce glicemia se normalizează)
 - întârzierea evacuării stomacului cu prelungirea senzației de sațietate

Ambele incretine sunt rapid inactivate de către enzima numită **dipeptidil-peptidaza 4** (DPP-4).

De reținut!

Descoperirea „efectului incretinic” a condus la introducerea a **două clase noi de medicamente antidiabetice** destinate scăderii glicemiei în DZ de tip 2, respectiv:

- **agoniștii receptorului pentru GLP-1** \rightarrow cu stimularea „efectului incretinic” - ex., *Exenatid, Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid*
- **inhibitorii enzimei DPP-4** \rightarrow cu *întârzierea degradării incretinelor în plasmă* - ex., *Sitagliptina, Saxagliptina, Vildagliptina*

5. Creșterea REABSORBȚIEI RENALE a glucozei

Reabsorbția glucozei filtrate glomerular (cca. 160-180 g/zi) are loc în totalitate la nivelul **tubului contort proximal** cu ajutorul **co-transportorilor sodiu-glucoză (Sodium-GLucose co-Transporters): SGLT-2** (reabsoarbe 90% din glucoza filtrată) și **SGLT-1** (restul de 10%). În DZ a fost descrisă **creșterea expresiei și activității SGLT-2** la nivelul **TCP** și respectiv, a **reabsorbției glucozei, cu agravarea hiperglicemiei**.

De reținut!

Descoperirea efectului SGLT-2 a condus la introducerea celei mai recente clase de antidiabetice orale, **inhibitorii co-transportorului de sodiu-glucoză, SGLT-2** - medicamentele de tip „*gliflozin*”, ex. *Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Sotagliflozin*.

COMPLICAȚIILE ACUTE ale DZ - complicațiile METABOLICE

A. CETOACIDOZA DIABETICĂ (CAD)

- **DEFINIȚIE:** complicația **acută MAJORĂ** a **DZ tip 1** fiind cauzată de **deficitul SEVER de insulină**, dar poate fi întâlnită ocazional și la pacienții cu DZ tip 2

▪ **Factori PRECIPITANȚI:**

- activarea sistemului simpato-adrenergic din:
 - afecțiuni intercurente: infecții, traumatisme, infarct miocardic acut, intervenții chirurgicale
 - stresul psihic
 - sarcina
 - simpaticomimetice
- întreruperea administrării insulinei

▪ **PATOGENEZĂ** – instalarea comei presupune asocierea a **2 condiții:**

1. Deficitul ABSOLUT de insulină – cu următoarele consecințe:

- creșterea lipolizei în țesutul adipos și a nivelului plasmatic de AGL
- creșterea captării AG de către ficat și a disponibilității de substrat pentru cetogeneză

2. Excesul de GLUCAGON – cu următoarele consecințe:

- creșterea transportului AG din citosol în mitocondrii la nivel hepatic prin activarea sistemului carnitinic
- creșterea β -oxidării mitocondriale a AG cu formarea în exces de acetil-CoA care va fi utilizat pentru cetogeneză

Hiperglicemia este consecința ambelor dezechilibre hormonale, fiind determinată atât de scăderea utilizării glucozei cât și de creșterea producției acesteia prin gluconeogeneză hepatică (exces de AGL și de AA prin proteoliză).

▪ **MANIFESTĂRILE CAD** - Tab. 29.

Tabelul 29. Manifestările clinice și paraclinice ale CAD.

Consecința	Caracteristici
Acidoza metabolică cu ANIONI NEDETERMINAȚI CRESCUȚI (cetoacidoză)	<p>▪ Clinic:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mirosul de acetonă (mere verzi) al respirației – tegumente roșii și calde – grețuri, vărsături (stază gastrică) – respirație Kussmaul (hiperventilație compensatorie) în stadiile avansate <p>▪ Paraclinic:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pH < 7,3 – $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/L}$ – Cetonemie $\geq 3 \text{ mmol/l}$ sau Cetonurie semnificativă
Hiperglicemie	<p>Glicemie: >200 mg/dL</p> <p>Glicozurie +++</p>
Hipertonie plasmatică	Osmolaritate < 330 mOsm/L
Hiponatremie (frecvent)	<p>Pierdere de Na^+ prin <i>diureză osmotică și vărsături</i> + mecanism diluțional</p> <ul style="list-style-type: none"> – creșterea glicemiei cu 100 mg/dl peste valoarea normală de 100 mg/dl determină o reducere a natremiei cu aproximativ 1,6 mmol/l, valoarea revenind la normal odată cu scăderea

	glicemiei; este necesară corectarea natremiei după formula: $Na^+ \text{ corectat} = Na^+ \text{ real} + 1,6 \times [glicemia - 100]/100$
Hipopotasemie	Pierdere de K^+ prin <i>diureză osmotică și diaree/vărsături</i> – poate fi <i>mascată</i> de ieșirea K^+ din celule la schimb cu H^+ determinată de acidoza metabolică – devine <i>manifestă</i> după administrarea insulinei care corectează acidoza metabolică și stimulează pompa Na^+/K^+

- **Stadializarea CAD** - Tab. 30.

Tabelul 30. Stadializarea CAD.

Stadiul	pH seric	Bicarbonat seric (mmol/L)	Deficitul de baze (mmol/L)
Cetoză	> 7,31	16-26	2-10
Precomă	7,21-7,30	11 -15	11-15
Comă	≤ 7,2	≤ 10	≥16

Observație!

Tratamentul CAD se bazează pe **reechilibrare hidro-electrolitică ȘI administrarea de insulină:**

- reechilibrarea hidroelectrolitică **crește perfuzia renală și eliminarea glucozei în urină**
- administrarea insulinei **fără** reechilibrare hidroelectrolitică determină **hipopotasemie** (corectarea acidozei determină intrarea K^+ în celule) și **colaps vascular** (corectarea glicemiei determină intrarea apei în țesuturi).

B. Coma HIPEROSMOLARĂ

- **DEFINIȚIE:** este complicația **ACUTĂ** majoră a DZ tip 2
- **Factori PRECIPITANȚI:**
 Apare frecvent la **diabeticii în vârstă**, pe fond de **deshidratare/aport insuficient de lichide** (factori care cresc glicemia și accentuează deshidratarea produsă de diureza osmotică):
 - afecțiuni intercurrente (ex., infecții cu febră)
 - evenimente cardio-vasculare acute (IMA, AVC)
 - administrarea intempestivă de diuretice
- **PATOGENEZĂ:** deficitul **RELATIV** de insulină determină hiperglicemie, dar **insulinemia este suficientă pentru a inhiba cetoza**
- **MANIFESTĂRILE** comei hiperosmolare - Tab. 31.

Tabelul 31. Manifestările clinice și paraclinice ale COMEI HIPEROSMOLARE.

Consecința	Caracteristici
Hiperglicemie	Glicemie: > 600 mg/dL Glicozurie +++++ ⇨ <i>Diureză osmotică</i> cu hipovolemie severă responsabilă de: – azotemie prerenală – șoc hipovolemic/colaps vascular
Hipertonie plasmatică	Osmolaritate > 330 mOsm/L ⇨ la valori > 360 mOsmol/L apare coma (frecventă la acești pacienți)
ABSENȚA CETOACIDOZEI	Deficitul de insulină este RELATIV : – activarea glicogenolizei/gluconeogenezei → <i>hiperglicemie</i> – FĂRĂ activarea semnificativă a cetogenezei ⇨ pH > 7,3, HCO₃⁻ > 15 mmol/L, cetonurie +
Posibil ACIDOZĂ METABOLICĂ de alte cauze	Azotemia prerenală → <i>retenția de acizi nevolatili</i> Șocul/colapsul vascular → <i>acidoza lactică</i> Inaniția → <i>cetoză de foame</i>

C. HIPOGLICEMIA

- **DEFINIȚIE:** scăderea glicemiei < 70 mg/dL care este gravă prin leziunile la nivelul SNC
Este cea mai FRECVENTĂ complicație acută a DZ.
- **Cauză:** supradozajul insulinei sau, mai rar, al antidiabeticelor orale
 - complicație **frecventă** a tratamentului *parenteral* cu **INSULINĂ** → apare la > 90% din pacienții cu **DZ tip 1**
 - complicație **rară** a tratamentului *oral* cu **derivați de SULFONILUREE** (ex, Glibenclamid, Gliclazid, Glipizid, Glimepirid) → apare la pacienții cu **DZ tip 2**
- **Factori PRECIPITANȚI:**
 - aportul alimentar inadecvat dozelor de insulină/antidiabetice orale administrate
 - efortul fizic crescut - crește captarea glucozei la nivelul mușchiului striat
 - abuzul de alcool - inhibă gluconeogeneza
- **Consecințe:** tulburări funcționale și leziuni neuronale proporționale cu *gradul, durata și viteza instalării hipoglicemiei*
- **Forme CLINICE:**
 1. Hipoglicemia **acută** = **simptome adrenergice (de avertizare)** → tremurături, tahicardie, transpirații, amețeli, anxietate, foame imperioasă
 2. Hipoglicemia **cronică** = **simptome neuroglicopenice** → cefalee, iritabilitate, tulburări vizuale, convulsii, comă
 3. Hipoglicemia **nocturnă** → transpirații nocturne, cefalee matinală, dificultăți de trezire

De reținut!

- simptomele adrenergice (de avertizare) **dispar** la pacienții cu *neuropatie vegetativă* sau la cei cărora li se *administrează beta-blocante*
- episoadele repetate de hipoglicemie *reduc în timp reacția simpatică* și determină un **răspuns întârziat** la hipoglicemii importante

COMPLICAȚIILE CRONICE ale DZ**CLASIFICARE:**

- I. **Complicații microvasculare:** retinopatia și nefropatia
- II. **Complicații MACROvasculare:** ATS accelerată și HTA
- III. **Neuropatia diabetică**
- IV. **Ulcerul piciorului**
- V. **Complicațiile infecțioase**

Observație!

Au cea mai mare INCIDENȚĂ și cresc **morbiditatea** și **mortalitatea** pacienților diabetici.

I. Complicațiile MICROVASCULARE ale DZ – **MICROANGIOPATIA** diabetică

- **PATOGENEZĂ:** hiperglicemia cronică activează **4 CĂI METABOLICE SECUNDARE** care sunt responsabile de apariția **complicațiilor microvasculare** prin **GLUCOTOXICITATE**, după cum urmează:
 1. **Glicarea neenzimatică a PROTEINELOR** → leziuni glomerulare și ale retinei cu **nefropatie & retinopatie diabetică**
 2. **Activarea PROTEINKINAZEI C** → leziuni glomerulare și ale retinei cu **nefropatie & retinopatie diabetică**
 3. **Activarea CĂII POLIOL** → leziuni nervoase (demielinizare) și ale cristalinului cu **neuropatie diabetică & cataractă**
 4. **Activarea CĂII HEXOZAMINEI** → agravarea **insulinorezistenței** prin glucotoxicitate

1. Glicarea neenzimatică a PROTEINELOR

- **Caracteristici:**
 - reprezintă **fixarea ireversibilă** a moleculelor de glucoză pe **proteine** în condiții de *hiperglicemie*
- **Prođușii de glicare** sunt:
 - **HbA1c:** este rezultatul glicării Hb și reflectă nivelul mediu al glicemiei la care au fost expuse eritrocitele în 120 de zile de viață → *indicator de diagnostic, monitorizare și „țintă terapeutică” în DZ*
 - **Prođușii finali de glicare avansată** (AGE = Advanced Glycation End-products) → sunt rezultatul **glicării proteinelor tisulare și plasmatică** și se clasifică în:
 - *AGE intracelulari* → se acumulează în celule și modifică funcția proteinelor intracelulare
 - *AGE extracelulari* → modifică proteinele matricei extracelulare

- AGE plasmatici (solubili) → acționează pe receptori specifici numiți **RAGE (Receptor of Advanced Glycation Endproducts)** de la nivelul celulelor endoteliale, macrofagelor și celulelor musculare netede vasculare (CMNV)
- **Consecințele creșterii AGE:**
 - a. Creșterea eliberării de *citokine proinflamatorii* (IL-1, TNF- α) și *factori de creștere* (TGF- β , VEGF) la nivelul peretelui vascular
 - b. Creșterea permeabilității endoteliale
 - pentru proteine → la nivelul membranei bazale glomerulare cu proteinurie
 - pentru particulele LDL-C → la nivelul endoteliului arterial cu ATS accelerată
 - c. Status procoagulant - prin \uparrow eliberării de factor tisular
 - d. Creșterea stresului oxidativ
- **FORME CLINICE:**
- 1. **Retinopatia DIABETICĂ**
 - **Caracteristici:** cauză majoră de **CECITATE**, se corelează cu **durata hiperglicemiei** și **prezența HTA**
 - **Forme CLINICE:**
 - a) **Retinopatie NEPROLIFERATIVĂ (R1)**
 - hemoragii punctiforme (microanevrisme capilare)
 - hemoragii în pată (la nivelul straturilor retiniene mai profunde)
 - exudate dure (precipitarea lipidelor extravazate) și moi (microinfarcte retiniene)
 - b) **Retinopatie PREPROLIFERATIVĂ (R2)**
 - dilatări/anse venoase
 - anomalii microvasculare intraretiniene
 - hemoragii rotunde multiple, profunde
 - c) **Retinopatie PROLIFERATIVĂ (R3)**
 - vase de neoformație
 - hemoragii preretinale sau subhialoide
 - d) **Retinopatie AVANSATĂ**
 - fibroză retiniană
 - dezlipirea parțială/totală de retină prin tracțiune
- 2. **Nefropatia DIABETICĂ**
 - **Caracteristici:** cauză majoră de **INSUFICIENȚĂ RENALĂ**, dializă, transplant renal
 - **Forme CLINICE:**
 - Nefropatie glomerulară: **glomerulopatia diabetică** → cea mai frecventă cauză de **GN cronică!**
 - Nefropatie tubulo-interstițială: pielonefrită (PN) acută/cronică
 - Nefropatie vasculară: ATS și arterioscleroza renală

GLOMERULOPATIA diabetică

PATOGENEZĂ:

- **Vasodilatația arteriolei aferente** indusă de hiperglicemie și AGE și **vasoconstricția arteriolei eferente** indusă de sistemul RAA determină:

- hiperperfuzia și hiperfiltrarea glomerulară → *hipertensiune glomerulară și sistemică (HTA)*
- creșterea filtrării proteinelor → *leziunea celulelor mezangiale* cu inflamație cronică + fibroză glomerulară
- creșterea reabsorbției tubulare a proteinelor → *leziunea celulelor tubulare* cu inflamație cronică + fibroză tubulo-interstițială
- **Glomeruloscleroza ± scleroza nodulară** → reducerea progresivă a suprafeței de schimb glomerular
- **Expansiunea matricei mezangiale** → creșterea permeabilității membranei filtrante cu agravarea *proteinuriei* responsabilă de lezarea progresivă a nefronilor restanți funcționali

II. Complicațiile MACROVASCULARE ale DZ – MACROANGIOPATIA diabetică

1. ATEROSCLEROZA accelerată

- **Caracteristici:**
 - debut **precoce** în ambele forme de DZ
 - afectează **în egală măsură** ambele sexe
 - **responsabilă** de incidența crescută a **complicațiilor acute** cu evoluție **nefavorabilă**
 - *boala coronariană* → riscul de IMA crește de 2-3 ori
 - *boala vasculară cerebrală* → riscul de AVC ischemic crește de 2-3 ori
 - *boală arterială periferică* → 50% din amputațiile non-traumatice se datorează arteriopatiei diabetice
- **Cauze:**
 - asocierea frecventă cu HTA și dislipidemia → sindrom metabolic cu risc ATS crescut
 - potențarea mecanismelor aterogenice declanșate de alți factori de risc prin:
 - creșterea aterogenității particulelor de LDL (LDL mici și dense, LDL oxidat, LDL glicozilat)
 - existența unui status procoagulant
 - existența unui status proinflamator
 - factor de risc independent al ATS prin:
 - *hipertrigliceridemia secundară* din DZ necontrolat (VLDL ↑)
 - efectele directe vasculare ale *hiperglicemiei cronice* (similare complicațiilor microvasculare), *hiperinsulinismului* și *insulinorezistenței*

2. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

- **În DZ tip 1:**
 - HTA apare **după** instalarea nefropatiei (HTA secundară)
 - este determinată de ↓ RFG → retenție hidrosalină (HTA de volum)
- **În DZ tip 2:**
 - HTA apare **înaintea** instalării nefropatiei (HTA primară)
 - este determinată de asocierea *obezitate centrală* + *insulinorezistența* + *hiperinsulinism*

III. NEUROPATIA DIABETICĂ

- **Caracteristică:** cea mai **frecventă complicație CRONICĂ** a hiperglicemiei prelungite

- **Cauze:** activarea căii polioli și afectarea microcirculației (vasa vassorum) care deservește nervul
- **Forme CLINICE:**

1. POLINEUROPATIA SIMETRICĂ DISTALĂ

- **Caracteristici:**
 - cea mai **FRECVENTĂ** formă clinică de **polineuropatie somatică**
 - debutează la nivel **distal** - în “șosetă” (sau “mănușă”)
 - afectarea este **simetrică**
 - predominant **senzitivă** (posibil și motorie)
 - mecanism patogenetic: activarea căii polioli la nivelul celulelor nervoase cu demielinizarea nervilor periferici
- **Manifestări CLINICE:**
 - *subiective:* paretezii (amorteți, furnicături, înțepături) și dureri tip arsură la nivelul extremităților
 - *obiective:* scăderea sensibilității vibratorii, tactile, termice și **dureroasă** → ceea ce favorizează evoluția unei leziuni cutanate spre ulceratie

2. NEUROPATIA VEGETATIVĂ

- **Caracteristică:** cea mai **FRECVENTĂ** formă clinică de **neuropatie vegetativă**
- **Manifestări CLINICE:**
 - *aparat cardiovascular:* ischemie silențioasă (IMA non-dolor), hipotensiune ortostatică, tahicardie
 - *aparat digestiv:* atonie esofagiană, gastropareză diabetică (greață, vărsături), enteropatie diabetică (diaree apoasă postprandială), colopatie diabetică (atonia colonului/constipație), incontinență fecală
 - *aparat uro-genital:* cistopatie diabetică (scăderea senzației de plenitudine vezicală și/sau dificultăți de golire), disfuncție sexuală/impotență
 - *tulburări de termoreglare:* anhidroză distală, intoleranță la cald
 - *aparat osteo-articular:* osteoartropatia diabetică (piciorul neuropatic Charcot)
 - **răspuns simpatic întârziat (reacție de alarmă tardivă) în condițiile unor hipoglicemii importante**

IV. ULCERUL PICIORULUI („mal perforant”)

- **Cauze: triada PICIORULUI DIABETIC**
 1. **Ischemia locală** - datorată micro- și macroangiopatiei
 2. **Infecțiile locale favorizate de ischemie**
 3. **Tulburările de sensibilitate datorate neuropatiei simetrice distale**
- **Sediu:** la nivelul punctelor de presiune mărită → vârful degetelor, zona de sprijin metatarsiană
- **Complicații:**
 - flegmoanele piciorului → afectarea ligamentelor și mușchilor
 - osteita bacteriană → afectarea oaselor piciorului
 - gangrena diabetică → necesită amputația

V. Complicațiile INFECȚIOASE

▪ Factori FAVORIZANȚI:

① **Micro- și macroangiopatia:** reducerea perfuziei tisulare și hipoxia afectează *chemotaxia și capacitatea de fagocitoză* a neutrofilelor responsabile de:

- perturbarea răspunsului inflamator la invazia microbiană
- absența semnelor inflamatorii
- vindecarea defectuoasă a plăgilor

② **Hiperglicemia cronică:**

- scăderea eliberării tisulare de O₂ de la nivelul hemoglobinei (HbA1c) → favorizează infecțiile cu germeni anaerobi
- glicozuria → favorizează infecțiile urinare

③ **Tulburările de sensibilitate dureroasă datorate neuropatiei**

④ **Numărul mare de intervenții medicale**

- **Tipuri frecvente de INFECȚII:** *infecțiile urinare joase (cistite) și înalte (pielonefrite), infecții candidozice persistente ale pielii și mucoaselor, infecții ale țesuturilor moi, infecții respiratorii (inclusiv TBC), osteomielită*
- **Consecință:** creșterea eliberării hormonilor de contrareglare care determină creșterea necesarului de insulină → *factori favorizanți ai complicațiilor acute metabolice ale DZ*

HIPOGLICEMIILE

- **Definiție:** scăderea glicemiei < 70 mg/dL
- **Consecințe:** scăderea ATP-ului în celula nervoasă determină leziuni *inițial reversibile* și apoi *irreversibile* ale SNC
- **Manifestări CLINICE:**
 1. **Tulburări DIRECTE** – scăderea glicemiei determină **suferința nervoasă** prin privarea neuronului de substratul său energetic care se manifestă prin **simptome neuroglicopenice:**
 - ☞ *cefalee, tulburări vizuale, slăbiciune/oboseală, convulsii, comă*
 2. **Tulburări INDIRECTE** – scăderea glicemiei determină o **stimulare simpatico-adrenergică intensă** care se manifestă prin:
 - ☞ *transpirații reci, agitație, anxietate, tremurători ale extremităților, tahicardie și palpitații, senzație imperioasă de foame*

De reținut!

În funcție de modul de instalare a hipoglicemiei predomină un anumit tip de tulburări:

- în **hipoglicemiile CRONICE** predomină **tulburările DIRECTE** determinate de **suferința nervoasă**
- în **hipoglicemiile ACUTE** predomină **tulburările INDIRECTE** produse de **stimularea simpatică**
- în *coma hipoglicemică* din DZ răspunsul simpatic poate lipsi datorită neuropatiei vegetative

▪ Clasificare:

A. Hipoglicemii POSTPRANDIALE

Etiopatogeneză: eliberarea excesivă de insulină *după ingestia de alimente* (Tab.32.)

Tabelul 32. Etiopatogeneza hipoglicemiilor **postprandiale**.

Cauză	Mecanism PATOGENIC
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperinsulinismul ALIMENTAR - cea mai frecventă cauză la <i>adulti</i> - postgastrectomie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ingestia alimentelor este urmată de evacuarea rapidă a conținutului gastric ▪ absorbția masivă de glucoză determină eliberarea excesivă de insulină
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intoleranța EREDITARĂ la fructoză - cea mai frecventă cauză la <i>copii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deficitul de aldolază B împiedică metabolizarea fructozei în glucoză și determină acumularea de fructoză-1-fosfat responsabilă de: <i>hipoglicemie, fructozurie, leziuni hepatice și renale, acidoză lactică</i>

B. Hipoglicemiile DE FOAME sau *à jeun*

Etiopatogeneză: scăderea mobilizării/produției hepatice a glucozei (Tab. 33) sau utilizarea excesivă a glucozei la nivel tisular (Tab. 34).

Tabelul 33. Hipoglicemiile prin scăderea **mobilizării/produției** hepatice de glucoză.

Cauză	Mecanism PATOGENIC
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficitul HORMONILOR DE CONTRAREGLARE - insuficiența hipofizară (STH scăzut) - boala Addison (cortizolul scăzut) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ scăderea glicogenolizei ▪ scăderea gluconeogenezei
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afecțiuni HEPATICE GRAVE - hepatite cronice active - ciroze 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ scăderea gluconeogenezei ▪ deficit de inactivare a insulinei
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcoolismul CRONIC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ blocarea gluconeogenezei prin creșterea raportului NADH/NAD⁺
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Malnutriția SEVERĂ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deficit de substraturi ale gluconeogenezei (ex: alanina) prin scăderea masei musculare

Tabelul 34. Hipoglicemiile prin **utilizarea crescută a glucozei la nivel tisular**.

Cauză	Mecanism PATOGENIC
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperinsulinism - insulinom (tumoră a cel. beta pancreatice) - tumori extrapancreatice 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ secreția crescută de insulină ▪ eliberarea de substanțe insulin-like
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efort fizic intens și prelungit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ scăderea aportului de O₂ la nivel muscular determină: <ul style="list-style-type: none"> - scăderea utilizării AG ca substrat energetic - utilizarea excesivă a glucozei → acidoză lactică

9. FIZIOPATOLOGIA HIPERLIPIDEMIILOR

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA LIPOPROTEINELOR – Scurt rapel fiziologic & biochimic

- **Definiție:** lipoproteinele (LP) sunt complexe structurale alcătuite din *lipide* și *apoproteine* (Apo) care îndeplinesc funcția de transport a moleculelor insolubile de lipide, *colesterol* și *trigliceride*, în plasmă.
- **Structură:** LP au în structura lor **2 componente**:
 - **nucleul central HIDROFOB** care conține: *colesterol esterificat* și *trigliceride*
 - **învelișul extern HIDROFIL** care conține: *apoproteine*, *fosfolipide* și *colesterol neesterificat*

Observație!

Asamblarea componentelor lipoproteice se face prin **legături necovalente** care permit transferul de *apoproteine* și fracțiuni *lipidice* între clasele de lipoproteine.

Clasele de lipoproteine

Prin **ultracentrifugare** se obțin **4 clase de LP** ale căror caracteristici principale sunt prezentate în Tab. 35:

- Chilomicronii (CHY)
- LP cu densitate *foarte mică* sau VLDL (Very Low Density Lipoproteins)
- LP cu densitate mică sau LDL (Low Density Lipoproteins)
- LP cu densitate mare sau HDL (High Density Lipoproteins)

Tabelul 35. Caracteristicile principalelor clase de LIPOPROTEINE plasmatice.

Caracteristici	CHY	VLDL	LDL	HDL
Mobilitate ELFO	Nu migrează	pre-β	β	α
Compoziție %				
– Trigliceride	90	60	10	10
– Colesterol	5	20	50	10-30
Apo(lipo)proteine	Apo-B48 Apo-CII Apo-E	Apo-B100 Apo-CII Apo-E	Apo-B100	Apo-AI Apo-CII Apo-E
Funcția de transport	<i>Trigliceride exogene</i> - de la intestin spre țesutul adipos și mușchi scheletic	<i>Trigliceride endogene</i> - de la ficat spre țesutul adipos și mușchi scheletic	<i>Colesterol</i> de la ficat spre țesuturile periferice	<i>Colesterol</i> de la țesuturile periferice spre ficat (transportul 'invers' - "reverse transport")

Observații !

Resturile care rezultă prin hidroliza TG din structura VLDL generează **IDL** (Intermediate Density Lipoproteins). Acestea sunt LP cu densitate intermediară, conțin ApoB100 și E care migrează electroforetic între banda pre-β (VLDL) și β (LDL) și generează o **bandă β lată** ("broad beta") atunci când se găsesc în concentrație crescută în plasmă. Resturile care rezultă din hidroliza chilomicronilor sunt îmbogățite în colesterol și sunt pro-aterogene.

O formă particulară de LP este lipoproteina (a) - Lp (a), care este un LDL ce conține pe lângă apo B100 și apo (a) și este o LP cu rol pro-aterogen unanim recunoscut, funcția sa fiziologică fiind actual neelucidată.

Apo(lipo)proteinele

Apoproteinele (Apo-) sunt proteine sintetizate în **ficat** (sursă principală) și **enterocite** (sursă secundară). Se descriu **4 clase majore de Apo-**, respectiv **A, B, C și E**, care îndeplinesc **2 roluri principale**:

- **rol structural:** asigură *stabilitatea/solubilitatea complexului lipoproteic în plasmă*

- **rol funcțional:** cofactori (de regulă, activatori) ai enzimelor implicate în metabolismul LP și/sau liganzi pentru receptorii celulari specifici anumitei clase de LP (Tab. 36.).

Tabelul 36. Rolul funcțional al principalelor clase de apo(lipo)proteine.

Clasa de Apo-	Clasa de LP	Rol funcțional
Apo-AI	HDL	– activator al LCAT (enzima responsabilă de esterificarea colesterolului)
Apo-B100	LDL	– ligand al LDLr de la nivel hepatic și în țesuturile extrahepatice
Apo-CII	CHY, VLDL	– activator al LPL (enzima responsabilă de metabolizarea TG) la nivelul capilarelor din țesutul adipos și muscular
Apo-E	IDL, resturile de CHY	– ligand al receptorilor pentru resturi de la nivel hepatic

LCAT – lecitin-colesterol-acil-transferaza, **LDLr** – receptorii pentru LDL, **LPL** – lipoproteinlipaza

CIRCUITUL LIPOPROTEINELOR ÎN ORGANISM

A. Circuitul lipoproteinelor EXOGENE - CHILOMICRONII

Metabolizarea CHY

CHY sunt sintetizați în enterocite și conțin în principal **TG exogene** și **cantități reduse de colesterol** iar la exterior **Apo-B48**. CHY pătrund în circulația generală pe cale limfatică (ductul toracic), primesc **Apo-E** și **Apo-C-II** de la HDL și ajung la nivelul **capilarelor din țesuturile adipos și muscular** unde TG vor fi hidrolizate în **acizi grași (AG)** și glicerol sub acțiunea **lipoprotein-lipazei (LPL)** - prezentă la nivelul endoteliului capilar și activată de către **Apo-CII**. AG vor fi utilizați pentru:

- resinteza și depozitarea TG în *țesutul adipos* și
- ca sursă energetică în *mușchiul scheletic și miocard*.

Resturile de CHY - sărăcite în TG și **bogate în colesterol** sunt captate de către ficat prin fixarea **Apo-E** pe receptorii hepatici pentru resturi ('remnants') și parțial, pe receptorii pentru LDL (LDLr). La nivelul hepatocitelor resturile de CHY sunt degradate în lizozomi, iar colesterolul eliberat va fi utilizat în sinteza de acizi biliari sau va fi eliminat ca atare cu bila în intestin.

Observație!

Insulina crește expresia LPL iar activitatea enzimei este **redușă** la pacienții cu **DZ**, fiind responsabilă de scădere metabolismului LP bogate în TG, cu **hipertrigliceridemie secundară**.

B. Circuitul lipoproteinelor ENDOGENE

a) Metabolizarea VLDL

Ficatul sintetizează **TG endogene** pe care le încorporează în **VLDL** împreună cu o cantitate mică de **colesterol**. Acesta este sintetizat pe calea mevalonatului a cărei enzimă cheie se numește *hidroxi-metilglutaril CoA (HMG-CoA) reductază*, fiind inhibată de către *statine*, principala clasă de medicamente hipolipemiante utilizată actual în practică.

VLDL sintetizate la nivel hepatic prezintă la exterior **Apo-B100**, trec în circulație unde primesc **Apo-CII** și **Apo-E** de la HDL și (similar CHY) ajung la nivelul **capilarelor din țesuturile adipos**

și muscular unde sunt hidrolizate în AG și glicerol sub acțiunea LPL activată de către Apo-CII.

Resturile de VLDL - sărăcite în TG și bogate în colesterol, se numesc IDL și sunt catabolizate pe 2 căi:

- 50% din particulele de IDL sunt captate de către ficat prin fixarea Apo-E pe receptorii hepatici (pentru resturi) și pe LDLr, fiind endocitate și prelucrate de către hepatocite similar metabolizării resturilor de CHY
- 50% din particulele de IDL se încarcă suplimentar cu colesterol transferat de la HDL și generează o nouă clasă de LP, LDL.

De reținut !

- Scăderea activității LPL și/sau deficitul de Apo-CII determină acumularea CHY și VLDL cu creșterea trigliceridelor în plasmă.
- Deficitul de Apo-E determină acumularea resturilor de CHY și a IDL cu creșterea colesterolului în plasmă.

b) Metabolizarea LDL

1. Calea SPECIFICĂ – DEPENDENTĂ de receptorii pentru LDL (LDLr)

Asigură catabolizarea a 70% din LDL plasmatic și presupune captarea lentă a LDL (prin endocitoză mediată de receptor) via fixarea Apo-B100 pe receptorii specifici cu afinitate crescută pentru LDL (LDLr) de la nivelul:

- ficatului (în principal)
- țesuturilor extrahepatice - ex, glandele CSR, gonade, etc.

După desfacerea complexului Apo-B100/LDLr, LDLr este reexprimat pe suprafața celulară, iar particula de LDL este degradată la nivelul lizozomilor în colesterol, fosfolipide și aminoacizi:

- colesterolul va fi utilizat, în principal, pentru sinteza de acizi biliari (ficat), sinteza de hormoni steroizi (glande CSR), reconstrucția membranelor celulare (restul țesuturilor)
- excesul de colesterol va fi depozitat având 2 consecințe:
 - inhibiția HMG CoA-reductazei (enzima cheie a sintezei de colesterol)
 - inhibiția sintezei și a expresiei membranare a LDLr (prin mecanism feed-back negativ).

Observație!

Acțiunea de îndepărtare a LDL din plasmă este prevenită prin fixarea la nivelul LDLr a unei enzime (peptidaze) numită *proprotein convertaza subtilizin-kexina tip 9* (PCSK9 - proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) care favorizează degradarea receptorilor la nivel lizozomal. Inhibitorii PCSK9 - *evolocumab* și *alirocumab* (Ac monoclonali) reprezintă cea mai nouă clasă de medicamente hipocolesterolemizante indicate în situațiile de hiperlipidemii severe rezistente la terapia clasică (utilizarea lor în practica curentă fiind limitată de costurile mari ale tratamentului).

2. Calea NESPECIFICĂ – INDEPENDENTĂ de receptorii pentru LDL

Asigură catabolismul a 30% din LDL plasmatic și presupune captarea rapidă a particulelor de LDL prezente în exces, mai ales a LDL modificate (LDL oxidate, LDL acetilate, LDL glicozilate, LDL mici și dense) de către macrofage via receptori nespecifici și care NU sunt supuși procesului de reglare (prin mecanism feed-back negativ); ca atare, ei permit macrofagelor să se încarce excesiv cu colesterol și să devină „celule spumoase”.

c) Metabolizarea HDL

Hepatocitele și enterocitele sunt sursa primară a **particulelor de HDL** care prezintă la exterior **Apo-AI**. După eliberarea în circulație **particulele de HDL** se încarcă suplimentar cu **colesterol și fosfolipide** care sunt transferate de la nivelul:

i) **țesuturilor periferice: mușchi, țesut adipos, macrofagelor tisulare** (inclusiv din pereții vasculari) care cedează colesterol liber

ii) **altor LP, respectiv VLDL și CHY** care cedează colesterol și fosfolipide în timpul catabolizării lor sub acțiunea **LPL**.

Colesterolul *liber* de la suprafața HDL este esterificat sub acțiunea **LCAT** activată de către Apo-AI, generând astfel particulele de **HDL mature - mari, sferice** ce conțin colesterol *esterificat* în nucleul central.

HDL mature transferă, astfel, **colesterolul esterificat de la nivelul țesuturilor periferice către ficat** în vederea metabolizării, captarea LP la nivelul hepatocitelor fiind mediată de fixarea **Apo-AI** pe receptorii specifici pentru HDL - realizând așa-numitul „*transport invers*” al colesterolului.

De reținut!

- Deficitul de **LPL** este responsabil de scăderea formării particulelor **HDL** prin scăderea catabolismului VLDL și al CHY (scăderea transferului de colesterol și fosfolipide) - de aceea pacienții cu nivele crescute de TG secundar alterării clearance-ului acestora au deseori și nivele serice reduse de HDL.
- Deficitul de **LCAT** este responsabil de scăderea formării particulelor de **HDL mature** și de creșterea **colesterolului liber** în plasmă.

HIPERLIPIDEMIILE / HIPERLIPOPROTEINEMIILE

- **DEFINIȚIE:** hiperlipidemiile sau hiperlipoproteinemii (HLP) definesc un grup heterogen de **boli metabolice** caracterizate prin **creșterea colesterolului (LDL) și/sau trigliceridelor (CHY, VLDL) în plasmă**
- **CLASIFICARE etiopatogenică:**
 - A. HLP primare (familiale)
 - B. HLP secundare:
 - *unor afecțiuni preexistente:* diabet zaharat, boli hepatice cronice, hipotiroidism, boala cronică de rinichi
 - *induse medicamentos:* terapia cu estrogeni, diuretice tiazidice, beta-blocante, corticoterapia

HIPERLIPOPROTEINEMIILE PRIMARE

HLP primare (familiale) se datorează unor defecte (mutații) la nivelul genelor care controlează *sinteza, transportul sau catabolismul* lipoproteinelor.

Se descriu **3 mecanisme patogenice** principale:

- *afectarea sintezei hepatice a LP*

- deficit de captare celulară a LP prin mutații ale genelor ce codifică receptorii celulari specifici și/sau apoproteinele cu rol de ligand din structura LP
- deficite ale enzimelor implicate în metabolismul LP

Clasificare:

- **Clasificarea VECHE - FREDRICKSON** – cuprinde 5 fenotipuri de HLP care sunt prezentate mai jos în corelație cu riscul aterogen, **HLP tip IIa, IIb și III fiind cel mai aterogene** (Tab. 37).

Tabelul 37. Clasificarea Fredrickson a HLP.

Tip	Denumirea HLP	Clasa de LP (ELFO)	Tipul de lipide	Riscul aterogen
I	Hiperchilomicronemia familială	CHY	TG ↑↑↑↑	-
IIa	Hipercolesterolemia familială	LDL	CT ↑↑↑	+++
IIb	Hiperlipidemia familială combinată	LDL + VLDL	CT ↑↑ TG ↑↑	+++
III	Disbetalipoproteinemia familială („Boala resturilor”)	IDL + Resturi CHY	TG ↑↑↑ CT ↑↑	+++
IV	Hipertrigliceridemia familială	VLDL	TG ↑↑	+
V	Hipertrigliceridemia familială mixtă	VLDL + CHY	TG ↑↑↑↑	+

- **Clasificarea NOUĂ** – mai simplă și relevantă sub aspect clinic este redată în continuare iar HLP cele mai frecvente în practică sunt marcate și prezentate succint.
 1. **HiperCOLESTEROLEMII (HiperCT)**
 - a) Hipercolesterolemia familială - HLP tip IIa
 - b) Hipercolesterolemia poligenică
 - c) Deficitul familial de Apo-B100
 2. **HiperTRIGLICERIDEMII (HiperTG)**
 - a) Hipertrigliceridemia familială - HLP tip IV
 - b) Deficitul familial de LPL - HLP tip I
 - c) Deficitul familial de apo-CII - HLP tip I, HLP tip V
 3. **HiperLIPIDEMII MIXTE (combinate)**
 - a) Hiperlipidemia familială combinată - HLP tip IIb
 - b) Disbetalipoproteinemia familială - HLP tip III

1. HiperCOLESTEROLEMIILE PRIMARE

- **Caracteristici GENERALE:**

①Clinice:

- Depuneri de colesterol la nivelul macrofagelor: *xantelasmă, arc cornean, xantoame tendinoase*
- ATS accelerată cu risc de IMA la vârste tinere: < 40 ani la B, < 50 ani la F
- Asociere frecventă cu *obezitatea, DZ și hipotiroidismul*

②Paraclinice:

- Aspectul plasmei la 4°C după 24 ore: *clar*
- Profil lipidic plasmatic:
 - ✓ creșterea CT și LDL-C
 - ✓ TG normale

a) HiperCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ - HLP tip IIa

- **Definiție:** afecțiune monogenică cu transmitere autosomal dominantă determinată de mutații ale **genei** ce codifică **sinteza receptorilor pentru LDL (LDLr) în majoritatea cazurilor (95%)**, mai rar a genelor ce codifică sinteza ApoB100 sau a PCSK9 (de tip „gain of function”) cu **creșterea LDL**.
 - **Etiopatogeneza:**
 - se cunosc peste 1500 de mutații la nivelul **genei LDLr** care constau în:
 - ✓ lipsa sintezei LDLr
 - ✓ scăderea expresiei membranare a LDLr
 - ✓ deficitul de legare a Apo-B100 de LDLr
 - ✓ deficitul de endocitoză a complexului LDL/LDLr
- consecința fiind în toate cazurile **scăderea catabolismului LDL** cu **creșterea LDL în plasmă**
- **Caracteristici:** hiperCT moderată (f. heterozigotă) sau severă (f. homozigotă) - aceasta din urmă este rară și necesită tratament intensiv (doze mari de statine, inhibitori de PCSK9, LDL-afereză)

b) HiperCOLESTEROLEMIA POLIGENICĂ

- **Definiție:** defecte poligenice ale metabolismului hepatic al colesterolului și a expresiei LDLr la nivel hepatic care determină **creșterea LDL**
- **Etiopatogeneza:**
 - creșterea sintezei hepatice de colesterol
 - scăderea expresiei LDLr prin creșterea depozitelor intracelulare de colesterol
- **Caracteristică:** hiperCT declanșată de alimentația hipercalorică/bogată în AG saturați care stimulează sinteza hepatică de colesterol

c) **Deficitul familial de Apo-B100** este un defect rar cu transmitere *autosomal dominantă* la nivelul **genei** ce codifică sinteza **Apo-B100 responsabilă de fixarea pe LDLr** și care determină **creșterea LDL** (prin scăderea catabolismului).

d) **Mutații ale genelor ApoB și PCSK9** - Mutațiile la nivelul genei ApoB afectează legarea de LDLr și provoacă o altă boală monogenică relativ comună, asemănătoare cu hipercolesterolemia familială. Deasemenea, activarea mutațiilor în gena PCSK9 provoacă reducerea receptorilor LDL.

e) **Tulburări ale HDL** - Bolile ereditare ale metabolismului HDL sunt rare și transmise recesiv. Acestea includ boli ce provoacă niveluri scăzute de HDL-colesterol, cum ar fi mutații în Apo A1, LCAT. Se asociază cu depunere de amiloid și ateroscleroză.

2. HiperTRIGLICERIDEMIILE PRIMARE

- **Caracteristici GENERALE:**

①Clinice:

- Xantoame eruptive (membrile superioare, fese, spate)
- Episoade recurente de dureri abdominale
- Risc de pancreatită acută recidivantă
- Asociere frecventă cu *obezitatea, sdr. metabolic, diabetul zaharat, alcoolismul cronic*

②Paraclinice:

- Aspectul plasmei la 4°C după 24 ore
 - ✓ infranatant *opalescent* (↑ VLDL)
 - ✓ supranatant *inel cremos* (↑ CHY)
- Profil lipidic plasmatic:
 - ✓ **creșterea TG** (în f. severe > 1000 mg/dl)
 - ✓ CT și LDL-C N sau ușor crescute

a) Hipertrigliceridemia FAMILIALĂ - HLP tip IV

- **Definiție:** afecțiune în care un defect genetic necunoscut este responsabil de **creșterea sintezei hepatice și scăderea catabolismului VLDL** ceea ce determină **creșterea VLDL** ! Este cea mai frecventă HLP primară.
- **Etiopatogeneza:**
 - creșterea sintezei hepatice de VLDL
 - scăderea catabolismului VLDL prin deficit de LPL și/sau de Apo-CII
- **Caracteristică:** *asociere frecventă cu obezitatea, sdr. metabolic și DZ tip 2 - hiperinsulinismul (pe fond de insulinorezistență) stimulează producția hepatică de VLDL.*

b) Deficitul familial de LIPOPROTEINLIPAZĂ (LPL) este un defect rar cu transmitere *autosomal recesivă* în cadrul căruia **absența/deficitul de LPL** determină **creșterea CHY** (HLP tip I) prin scăderea catabolismului. Caracteristice sunt: HiperTG > 1000 mg/dl la copil care prezintă *sdr. hiperchilomicronemic* cu: xantoame eruptive, hepato-splenomegalie, lipemia retinalis (aspect lactescent al vaselor retiniene prin depunere de CHY) și risc major de pancreatită acută - dar Apo-CII este prezentă.

c) Deficitul familial de Apo-CII este un defect rar cu transmitere *autosomal recesivă* la nivelul genei care codifică **Apo-CII**. Deficitul/absența de **Apo-CII** determină scăderea activității **LPL** care determină **creșterea CHY și VLDL** (HLP tip I sau V) cu HiperTG > 1000 mg/dl la copil.

3. Hiperlipoproteinemii MIXTE (COMBIMATE)**▪ Caracteristici GENERALE:****①Clinice:**

- ATS accelerată - istoric familial de boală cardiovasculară precoce
- Asociere frecventă cu *DZ, obezitatea*

②Paraclinice:

- Profil lipidic plasmatic:
 - ✓ **Creșterea TG**
 - ✓ **Creșterea CT și LDL-C**

a) Hiperlipidemia FAMILIALĂ COMBINATĂ - HLP tip IIb

- **Definiție:** afecțiune care determină prin defecte (poligenice?) necunoscute creșterea VLDL și LDL = LP care conțin Apo-B100
Este cea mai frecventă hiperlipidemie mixtă.
- **Caracteristici:**
 - Asociere frecventă cu: *obezitatea, sdr. metabolic, diabetul zaharat, HTA și hiperuricemia*
 - Istoric familial de boală cardiovasculară precoce: < 55 ani la M, < 60 ani la F
 - Scăderea HDL
 - *Test specific:* nivelul seric al **Apo-B100 este crescut**

b) Disbetalipoproteinemia FAMILIALĂ - HLP tip III

- **Definiție:** defect cu transmitere *autosomal recesivă* la nivelul genei care codifică sinteza Apo-E și care determină creșterea resturilor de CHY și a IDL
- **Etiopatogeneza:**
 - există 3 izoforme la om ale Apo-E - E2, E3, E4 - cu afinitate diferită față de receptorii hepatici pt LDL
 - Apo-E3 este izoforma *normală, cea mai frecvent întâlnită în populație*
 - **Apo-E2 are afinitatea cea mai scăzută pt LDLr** → persoanele **homozigote pentru ApoE2 dezvoltă boala**
 - Apo-E4 are afinitatea *cea mai crescută*, dar persoanele homozigote au **LDL crescut** (prin competiție cu resturile la nivel de LDLr), **ATS accelerată și risc crescut de boală Alzheimer**
- **Caracteristici:**
 - scăderea captării hepatice a resturilor de CHY și IDL determină creșterea resturilor în plasmă - boala „resturilor”
 - sunt patognomonice **xantoamele palmare** - „boala palmelor galbene” și **tuberoase** (coate, genunchi)
 - *Test specific:* identificarea **genotipului homozigot Apo-E2/E2**

HIPERLIPOPROTEINEMIILE SECUNDARE**1. HLP din DIABETUL ZAHARAT (DZ) ⇒ HIPERTG secundară sau HLP mixtă****a) HLP din DZ tip 1**

- **Caracteristică:** nivelul lipidelor plasmatică depinde de **gradul de control al glicemiei**
 - *dacă DZ tip 1 este controlat* → nivelul lipidelor plasmatică este **normal**
 - *dacă DZ tip 1 este necontrolat* → deficitul absolut de insulină determină **creșterea TG** pe seama creșterii VLDL (+/- CHY)
- **Mecanisme PATOGENICE:**
 - **în deficitul ACUT de insulină: crește lipoliza** la nivelul **țesutului adipos** (prin activarea **lipazei**) ce determină mobilizarea AG care vor fi utilizați de ficat pentru producția de TG și **VLDL** (și cetogeneza)

- în deficitul **CRONIC** de insulină: scăderea activității **LPL** determină scăderea catabolismului **VLDL** și **CHY**

De reținut!

- Nivelele crescute de LDL plasmatic **NU** sunt caracteristice în DZ tip 1, dar atunci când sunt prezente contribuie la **ATS accelerată**.
- Administrarea de insulină **corectează** hipertrigliceridemia.

b) HLP în DZ tip 2

- **Caracteristici:**
 - HLP este prezentă în mod **constant**, chiar dacă există un control bun al glicemiei
 - este prezentă **TRIADA**:
 1. **Creșterea TG (VLDL)**
 2. **Scăderea HDL**
 3. **Creșterea LDL cu aterogenitate crescută:** LDL modificate - oxidate, glicozilate, LDL mici și dense
- **Mecanisme PATOGENICE:** insulinorezistența/deficitul relativ de insulină determină:
 - creșterea **lipolizei în țesutul adipos** ⇒ crește eliberarea în plasmă de AG ce vor servi pt. sinteza hepatică de TG ce vor fi incorporate în VLDL
 - scăderea activității **LPL** ⇒ scăderea catabolismului VLDL și CHY care determină secundar scăderea formării particulelor de **HDL** prin scăderea transferului de colesterol și fosfolipide cu reducerea „transportului invers” al colesterolului
 - scăderea activității **LCAT** este responsabilă de **scăderea formării particulelor de HDL mature** și în parte, de creșterea a **colesterolului liber** și a **LDL** în plasmă.

De reținut!

Nivelele crescute de LDL plasmatic **NU** sunt caracteristice DZ tip 2, iar atunci când există reflectă de obicei coexistența unei **hiperCT primare** și contribuie la **ATS accelerată**.

2. HLP din BOLILE HEPATICE CRONICE ⇒ HIPERTG secundară sau HLP MIXTĂ

- **Caracteristică:** HLP depinde de **etiopatogeneza bolii hepatice**:
 - Hepatitele CRONICE** (infecțioase, toxice):
 - = leziunile hepatocelulare + inflamația cronică + stres-ul oxidativ crescut determină:
 - scăderea β -oxidării AGL ⇨ utilizarea **AG** pentru sinteza de **TG** ⇒ **crește producția de VLDL**
 - creșterea producției de **Apo-B** ⇒ **crește producția de VLDL**
 - Hepatopatiile COLESTATICE:**
 - scăderea excreției colesterolului în bilă
 - creșterea depozitelor i.c. determină scăderea expresiei LDLr ⇒ **crește LDL prin scăderea catabolizării**

3. HLP din ALCOOLISMUL CRONIC ⇒ HIPERTG secundară

- **Mecanisme PATOGENICE:** alcoolul **inhibă β -oxidarea hepatică a AG** și **crește** prin metabolizare **oferta de acetat și [NADH + H⁺] hepatic**, cu următoarele consecințe:
 - excesul de AG va fi esterificat în TG endogene ⇒ creșterea sintezei de **VLDL**

- creșterea ofertei de acetat și [NADH+H⁺] hepatic ⇒ creșterea sintezei *de novo* a AG
- creșterea sintezei/stocării de TG ⇒ **steatoză hepatică** („ficatul gras” alcoolic)

De reținut!

Pacienții cu **hiperTG primară (familială)** pot dezvolta **pancreatită acută** & xantoame eruptive în condițiile consumului de alcool.

4. HLP din TERAPIA CU ESTROGENI ⇒ HIPERTG secundară

- **Caracteristică:** apare în cazul utilizării preparatelor cu un **conținut mare de ESTROGENI**
- **Mecanism PATOGENIC:**
 - creșterea sintezei hepatice de **ApoB-100** ⇒ creșterea producției de **VLDL**
 - scăderea activității **LPL** ⇒ scăderea catabolismului **VLDL**

De reținut!

- HiperTG secundară este **semnificativă** la femeile cu **HiperTG primară (familială) preexistentă** (posibil nedagnosticată), existând riscul declanșării unei **pancreatite acute**.
- Utilizarea unor preparate cu un **conținut mic de estrogeni** are un efect minim asupra metabolismului lipoproteinelor.

5. HLP din HIPOTIROIDISM ⇒ HIPERCT secundară

- **Caracteristici:**
 - HLP secundară **frecventă** - a doua ca frecvență după DZ!
- **Mecanisme PATOGENICE:**
 - ① **Principal: creșterea activității HMG-CoA reductazei** cu următoarele consecințe:
 - **creșterea sintezei de colesterol** și a depozitelor intracelulare cu reducerea **expresia LDLr**
 - scăderea catabolismului LDL și **creșterea LDL** în plasmă
 - ② **Secundar: scăderea activității LPL** determină scăderea catabolismului VLDL (+CHY) și **creșterea TG** în plasmă

De reținut!

- **Creșterea LDL** este prezentă în stadiile **subclinice ale bolii**.
- La pacienții cu **LDL crescut** trebuie evaluată în mod **obligatoriu funcția tiroidiană**.
- Corecția hipotiroidismului **corectează** hipercolesterolemia.

6. HLP din BOALA CRONICĂ DE RINICHI ⇒ HLP MIXTĂ

a. În sindromul NEFROTIC

- **Caracteristici:**
 - cea mai frecventă cauză de HLP secundară în cadrul BCR
 - este proporțională cu **severitatea** hipoproteinemiei
- **Mecanisme patogene:**
 - **creșterea activității HMG-CoA reductazei și scăderea expresiei LDLr** ⇒ **creșterea LDL** prin scăderea catabolismului

- **pierderea renală de albumine** determină **sinteza hepatică compensatorie de globuline**, inclusiv de Apo-B100 ⇒ **creșterea VLDL** prin creșterea producției hepatice
- **pierderea urinară de LPL** ⇒ **creșterea VLDL** + **creșterea CHY** prin scăderea catabolismului

b. În stadiul de INSUFICIENȚA RENALĂ (uremie cronică):

- deficitul de LPL ⇒ **creșterea VLDL (+CHY)** prin scăderea catabolismului
- creșterea stress-ului oxidativ ⇒ creșterea producției de **LDL oxidat** cu risc ATS crescut.

10. FIZIOPATOLOGIA ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC

PROTEINEMIA - Scurt rapel fiziologic

- **Definiție:** concentrația totală a proteinelor plasmatică, cuprinsă între 6,7 - 8,4 g/dL.
- **Principalele fracțiuni proteice plasmatică:**
 - albumine = 3,5-5,2 g/dL
 - globulinele = 2-3,5 g/dL
- **Sediul sintezei proteinelor plasmatică:**
 - **ficat:** albumine (100%) & globuline (80%)
 - **plasmocite:** imunoglobulinele
 - rinichi: renina, eritropoietina
 - intestin: apo-B48
 - glandele endocrine: hormonii polipeptidici

DISPROTEINEMIILE

- **Definiție:** condiții patologice caracterizate prin valori anormale ale fracțiunilor proteice plasmatică, cu sau fără modificarea proteinemiei.
- **Clasificare:** Tab. 38.

Tabelul 38. Clasificarea și caracteristicile disproteinemiilor.

Tipul de disproteinemie	Caracteristici	Etiologie	Mecanisme patogenice
1. Disproteinemia din INFLAMAȚIA ACUTĂ	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ albuminelor - ↑ α_1-globulinelor - ↑ α_2-globulinelor ○ proteinemie normală 	<ul style="list-style-type: none"> – infecții bacteriene: pneumonii, pielonefrite etc, – infarct miocardic acut – arsuri, politraumatisme – post-intervenții chirurgicale – puseele de acutizare ale bolilor inflamatorii cronice: artrita reumatoidă, LES, boala Crohn – tumori maligne necrozate/ulcerate 	<ul style="list-style-type: none"> – creșterea sintezei proteinelor de fază acută care migrează ELFO cu α_1-globulinele (α_1-antitripsina, α_1-anti-chimo-tripsina, α_1-orosomucoïdul) și α_2-globulinele (α_2-haptoglobina, α_2-ceruloplasmina) – scăderea sintezei hepatice a albuminelor
2. Disproteinemia din INFLAMAȚIA CRONICĂ	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ albuminelor - ↑ γ-globulinelor Possibil și: - ↑ α_1-globulinelor 	<ul style="list-style-type: none"> – infecții cronice – colagenoze – tumori maligne 	<ul style="list-style-type: none"> – creșterea sintezei de Ig care migrează ELFO cu γ-globulinele – se poate asocia

	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ α_2-globulinelor ○ proteinemie normală 		<p>creșterea sintezei proteinelor de fază acută - mai ales în pusele de acutizare</p> <ul style="list-style-type: none"> – scăderea sintezei hepatice a albuminelor
<p>3. Disproteinemia din BOLILE HEPATICE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ albuminelor - ↑ β-globulinelor - ↑ γ-globulinelor <p>și aspect caracteristic de "dom cirotic" (contopirea vârfurilor β și γ pe ELFO)</p> <p>Posibil și:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ α_2-globulinelor în <i>hepatita cronică etanolică</i> ○ în formele severe/cronice se asociază cu <i>hipoproteinemie</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – hepatice cronice: = hepatite cronice active = hepatita cronică etanolică = ciroza hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> – scăderea sintzei hepatice a albuminelor în cadrul sindromului hepatopriv – creșterea producției de Ig (IgM, IgG, IgA) care migrează ELFO cu γ-globulinele în cadrul sindromului inflamator-imunologic – se poate asocia creșterea producției de Apo-B100 și a VLDL și LDL care migrează ELFO cu α_2- și β-globulinele în hepatopatiile etanolice/colestatice
<p>4. Disproteinemia din SINDROMUL NEFROTIC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ albuminelor - ↓ γ-globulinelor - ↑ α_2-globulinelor și β-globulinelor ○ se asociază <i>hipoproteinemie</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – Cauze: proteinurie > 3,5g/ 24 ore 	<ul style="list-style-type: none"> – pierderi crescute de albumine și γ-globuline pe cale urinară (proteinurie selectivă/neselectivă) – creșterea compensatorie a sintezei hepatice a α_2- și β-globulinelor (ex, apo-B100 din structura VLDL și LDL) – rata scăzută de pierdere urinară a α_2-macroglobulinei determină creșterea α_2-globulinelor

PARAPROTEINEMIILE

- **Definiție:** prezența în sânge a unor **proteine patologice, cu sau fără modificarea proteinemiei.**
- **Clasificare:** Tab. 39.

Tabelul 39. Clasificarea și caracteristicile **paraproteinemiilor.**

Tipul de paraproteinemie	Caracteristici	Etiologie	Mecanisme patogene
1. Paraproteinemia din GAMAPATIILE MONOCLONALE	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ γ-globulinelor - posibil, ↑ β-globulinele (IgM migrează cu fracțiunea β) ○ se asociază: <ul style="list-style-type: none"> - <i>HIPER-proteinemie</i> și paraproteinurie Bence – Jones (prezența lanțurilor ușoare ale Ig în urină în mielom) 	<ul style="list-style-type: none"> - mielomul multiplu - macro-globulinemia Waldenstrom 	Creșterea sintezei de paraproteine = imunoglobuline patologice din clasele: IgG, IgM, IgA sau doar a lanțurilor ușoare (κ sau λ) ale acestora de către o clonă de plasmocite maligne
2. Paraproteinemia din CRIO-GLOBULINEMII	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ albuminelor - ↑ γ-globulinelor - ↑ α_1-globulinelor - ↑ α_2-globulinelor ○ proteinemie normală 	<ul style="list-style-type: none"> - hepatita virală cronică de tip C - boli limfoproliferative: leucemii limfoide, limfoame - colagenoze - neoplazii 	Creșterea sintezei de Ig din clasele IgG sau IgM = γ -globuline care precipită la o temp. < 37°C și redevin solubile la temperatura normală a sângelui Se poate asocia: <ul style="list-style-type: none"> - creșterea sintezei proteinelor de fază acută, mai ales în pusele de acutizare - deficit de sinteză hepatică a albuminelor

ALTERAREA METABOLISMULUI NUCLEOTIDELOR PURINICE

▪ Metabolismul nucleotidelor purinice - Scurt rapel biochimic

1. Nucleotidele purinice (AMP, GMP, IMP) provin din **3 surse**:
 - *aport exogen* (alimentația bogată în purine)
 - *biosinteza de novo* (din riboză-5-fosfat)
 - turnover-ul normal al acizilor nucleici cu *reutilizarea bazelor purinice prin "calea de salvare"*
2. Produsul final de catabolism al purinelor endogene și de origine alimentară este **acidul uric**

a) Biosinteza de novo a nucleotidelor purinice (Fig. 3, sus)

Nucleotidele purinice sunt sintetizate de toate țesuturile, dar sediul principal este **ficatul**. Etapele cheie ale biosintezei de novo sunt:

- sinteza de **5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)** din riboză-5-fosfat și ATP sub acțiunea **fosforibozil-pirofosfat (PRPP) – sintetazei**: $\text{Riboză-5-fosfat} + \text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{PRPP}$
- sinteza de **fosforibozil-1-amină** din PRPP sub acțiunea **amido-fosforibozil-transferazei** \Rightarrow etapa care reglează viteza sintezei purinelor prin *efectul feed-back negativ* al IMP, GMP și AMP asupra enzimei (creșterea lor determină inhibiție enzimatică)

b) „Calea de salvare” a nucleotidelor purinice (Fig. 3, jos)

Asigură reciclarea *bazelor purinice* (adenina, guanina) și a *nucleozidelor* (guanozină, inozină, adenozină) rezultate din degradarea nucleotidelor purinice:

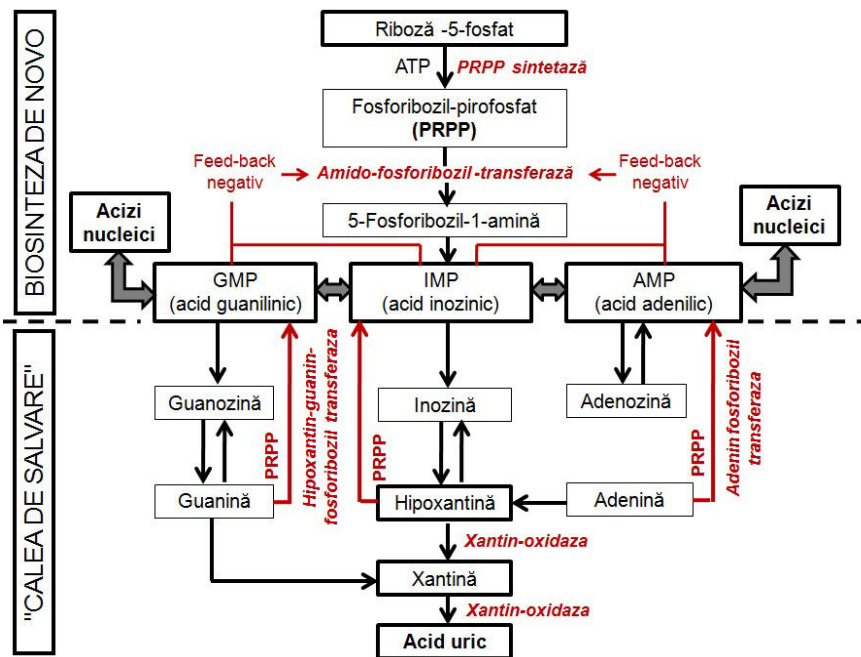


Figura 3. Biosinteza de novo și calea de „salvare” a bazelor purinice.

- **90%** din cantitatea de baze purinice este reutilizată prin intervenția a **2 sisteme enzimatică** și a **PRPP**:
 - **adenin-fosforibozil-transferaza** cu "salvarea" adenozină

$$\text{Adenină} + \text{PRPP} \rightarrow \text{AMP} + \text{Ppi}$$
 - **hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza** cu „salvarea” hipoxantinei și a guaninei

$$\text{Hipoxantină} + \text{PRPP} \rightarrow \text{IMP} + \text{PPi}$$

$$\text{Guanină} + \text{PRPP} \rightarrow \text{GMP} + \text{PPi}$$
- **10%** din cantitatea de baze purinice este convertită în **xantină** și, ulterior, în **acid uric**, de către **xantin-oxidază**.

HIPERURICEMIA

DEFINIȚIE: creșterea nivelului plasmatic al acidului uric > **7 mg/dL**, valoare de la care formarea cristalelor de urat monosodic poate avea loc la nivelul articulațiilor periferice (depunerea fiind favorizată de scăderea temperaturii și a pH-ului la extremități).

Observație!

Hiperuricemia este cel mai frecvent asimptomatică, dar prezența artrozei la nivel articular favorizează apariția atacurilor de gută.

CLASIFICARE etiopatogenică:

1. Hiperuricemia RENALĂ – determinată de **scăderea EXCREȚIEI de acid uric** (90% din cazuri)

2. Hiperuricemia METABOLICĂ – determinată de **creșterea excesivă a PRODUCȚIEI endogene de acid uric** determinată de:

a. defecte genetice enzimatic: **hiperuricemie primară** (sub 1% din cazuri)

b. afecțiuni asociate cu metabolism crescut al purinelor: **hiperuricemie secundară** (cca. 10% din cazuri)

- **Consecințe:** acidul uric și sărurile sale, în principal, uratul monosodic sunt molecule relativ insolubile în soluții apoase, ex. urina și lichidul sinovial și se depun la nivelul rinichiului și al sinovialei articulare, depunerea fiind favorizată de pH-ul acid (acidul uric este mai solubil în mediul alcalin comparativ cu cel acid).

1. Hiperuricemia RENALĂ

- **Definiție:** hiperuricemia determinată de **scăderea excreției de acid uric**

Mecanismele excreției urinare a acidului uric presupun:

- filtrare glomerulară și reabsorbție totală (100%) la nivelul tubului contort proximal
- secreție tubulară activă (50%) la nivelul tubului contort distal (proces dependent de nivelul plasmatic al acidului uric) și reabsorbție presecretorie (40-45%), astfel că se va elimina, în mod normal, cca. 5-10% din cantitatea filtrată glomerular

- **Patogeneza:**

- scăderea ratei filtrării glomerulare (scăderea RFG)
- creșterea reabsorbției tubulare
- scăderea secreției tubulare

- **Cauze:** cauzele și mecanismele din hiperuricemia renală – Tab. 40.

Tabelul 40. Etiopatogeneza hiperuricemiei renale.

Cauze	Mecanism patogenic
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boala cronică de rinichi 	<ul style="list-style-type: none"> – scăderea RFG (dar gută clinic manifestă este rară)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depleția de volum din: <ul style="list-style-type: none"> – tratamentul excesiv cu diuretice – insuficiența CSR – diabetul insipid – varsături/diaree 	<ul style="list-style-type: none"> – scăderea RFG + creșterea reabsorbției tubulare

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidoza metabolică din cetoacidoza – DZ tip 1 ▪ Consumul de alcool, efort fizic intens, inanție – acidoza lactică ▪ Tratamentul cronic / supra-dozajul aspirinei – metabolizare la acid salicilic 	<p>– scăderea secreției tubulare prin competiție între acidul uric și acizii organici (cetoacizii, acidul lactic, acidul salicilic) pentru proteinele transportoare de la nivel tubular renal</p>
--	--

2. Hiperuricemia METABOLICĂ

- **Definiție:** hiperuricemia determinată de **creșterea excesivă a producției de acid uric**
- **Patogeneză:**
 - a) **Defecte genetice enzimaticе**, responsabile de **hiperuricemia primară** mediată de:
 - ① **Creșterea sintezei de novo a nucleotidelor purinice**
 - creșterea concentrației de PRPP (fosforibozil pirofosfat) în condițiile unui defect genetic X-linkat caracterizat prin creșterea activității **fosforibozil-sintetazei**
 - scăderea GMP și AMP cu creșterea activității **fosforibozil-transferazei** (mecanism feed-back negativ)
 - ② **Scăderea reutilizării bazelor purinice pe "calea de salvare"**
 - deficitul de **hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază** ⇒ defect genetic X-linkat numit **sindrom Lesch-Nyhan** caracterizat prin retardare mentală, automutilare, nefrolitiază
 - b) **Creșterea turnoverului purinelor**, responsabile de **hiperuricemia secundară** din:
 - bolile limfoproliferative: leucemii, limfoame
 - bolile mieloproliferative: policitemia vera
 - carcinoame: sindromul de liză tumorală postchimioterapie sau postradioterapie
 - anemii hemolitice (cu stimularea eritropoiezei)

GUTA

- **Definiție:** **artrită inflamatorie** indusă de **hiperuricemie** (indiferent de cauză), mai frecventă la bărbați
- **Cauze:** scăderea excreției (90%) sau creșterea producției (10%) acidului uric
- **Forme CLINICE:**
 - a) **Artrita inflamatorie ACUTĂ MONOARTICULARĂ (artrita gutoasă)** caracterizată prin:
 - acumularea cristalelor de urat monosodic la nivelul sinovialei și a cartilajului articular determină **inflamație acută articulară și periarticulară (atacul de gută)**
 - **cea mai frecventă localizare (75%)** este la nivelul **articulației metatarsofalangiene a halucelui** ⇒ reducerea fluxului sanguin la nivelul extremităților și presiunea mecanică locală crescută determină scăderea pH-ului local care favorizează depunerea de urați
 - alte localizări (25%): la nivelul articulațiilor tarsiene, gleznei, genunchilor, coatelor, degetelor etc.

b) Guta CRONICĂ caracterizată prin:

- atacurile de gută se suprapun pe fondul unei inflamații cronice persistente („low-grade”), cu apariția de **leziuni articulare**

c) Guta CRONICĂ TOFACEE POLIARTICULARĂ caracterizată prin:

- mase mari de cristale de urat monosodic depuse la nivelul: i) *articulațiilor* cu apariția de *leziuni structurale: distrucții osoase și deformare articulară* și ii) *țesuturilor moi periarticulare*, la nivelul degetelor, urechilor, tendonului lui Ahile, sub forma unor depozite albicioase-gălbui care se pot ulcera
- atacurile de gută sunt mai frecvente și prelungite, poliarticulare, dureri articulare devin cronice determinând limitarea activității

- **Patogeneza ATACULUI DE GUTĂ:**

- **Factori declanșatori**

- alimentația bogată în purine: carne roșie, organe, crustacee ⇒ crește producția de acid uric
- consumul crescut de alcool (vin roșu, bere și băuturi răcoritoare cu conținut bogat în fructoză) ⇒ scade eliminarea renală a acidului uric (scade secreția tubulară)
- deshidratarea (ex., medicația diuretică) ⇒ scade eliminarea renală a acidului uric (scade RFG + crește reabsorbția tubulară)

- **Secvența MECANISMULUI PATOGENIC:**

1. Creșterea concentrației acidului uric favorizează depunerea de urat la nivelul sinovialei articulare ⇒ **microtofi gutoși**
2. Cristalele de urați sunt fagocitate de către fagocitele locale și determină ruperea membranelor lizozomale (cristalele de urați fagocitate nu pot fi digerate) ⇒ eliberarea **proteazelor lizozomale** în lichidul sinovial cu distrucție locală
3. Fagocitele eliberează **citokine proinflamatorii** (IL-1b, TNFα)
4. Activarea a sistemului complementului ⇒ **inflamație acută locală**

- **Manifestări CLINICE:**

- crizele dureroase debutează de regulă noaptea (după expunerea la un factor declanșator) și au o durată cuprinsă între 7 zile și câteva săptămâni
- semne inflamatorii locale: durere, roșeață, tumefiere, creșterea temperaturii locale, limfangită
- semne inflamatorii sistemice: leucocitoză, febră, creșterea VSH

Observație!

- În fazele inițiale ale bolii, după remiterea atacului de gută inițial, persoana devine asimptomatică și nu sunt prezente modificări la nivelul articulațiilor = stadiul de **gută intercritică**
- După primul atac de gută, pot trece **luni** sau **ani** până la apariția unui nou atac
- Creșterea frecvenței atacurilor determină modificări articulare **permanente**

Alte manifestări ale HIPERURICEMIEI

1. Hiperuricemia ASIMPTOMATICĂ: uneori toată viața

2. NEFROLITIAZA urică

▪ **Caracteristici:**

- formă clinică de **litiază renală** determinată de hiperuricemie și favorizată de deshidratare
- urina concentrată (aport redus de lichide) + pH-ul scăzut (dieta bogată în proteine) determină **precipitarea uratului** la nivelul tubular
 - dimensiunile calculilor variază de la aspect de grăunte de nisip la calculi coraliformi
 - conținutul calculilor: urat monosodic ± oxalat de calciu, fosfat de calciu

3. NEFROPATIA urică

▪ **Caracteristici:**

- formă clinică de **leziune tubulară acută de cauză postrenală** asociată, de regulă, cu hiperuricemiile secundare din leucemii și limfoame
- obstrucția tubulară renală determină creșterea presiunii tubulare cu scăderea importantă a fluxului sanguin renal și a RFG

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Banasik JL, Copstead LE.** *Pathophysiology*, Elsevier, 7th Ed, 2021.
- Borza C, Muntean D., Noveanu L, Duicu O, Sturza A.** *Fiziopatologie. Manual de curs pentru asistentele medicale*. Ed. „Victor Babeș”, Timișoara, 2015.
- Cristescu A,** *Fiziopatologia sistemelor cardiovascular, respirator, hematologic, imunologic*, Ed. Fleming, Timișoara, 2003.
- Cristescu A,** *Fiziopatologia sistemelor digestiv, renal, a apărării nespecifice și a metabolismelor*, Ed. Fleming, Timișoara, 2004.
- Cursurile disciplinei de Fiziopatologie, Facultatea de Medicină** actualizate anual pe platforma de e-learning Moodle a UMFVBT.
- Feather A, Randall D, Waterhouse M.** *Kumar și Clark - Medicină clinică*, Leonard Azamfirei, Anca Dana Buzoianu, Dan Ionuț Gheonea – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 10-a, Ed. Hipocrate, București, 2021.
- Ganti L, Lebowitz D, Rosario J, Vera A.** *Sinopsis de medicină*, Cristina Oana Mărginean, Cătălina Poiană – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 5-a, Ed. Hipocrate, București, 2021.
- Hammer GD, McPhee SJ.** *Pathophysiology of Disease. An Introduction to Clinical Medicine*. McGraw Hill Medical, 8th Ed., 2019.
- Huether SE, McCance KL.** *Understanding Pathophysiology*, Elsevier, Mosby Saunders, 7th Ed., 2019.
- Lawrence PF.** *Chirurgie generală și specialități chirurgicale*, Octavian Crețu, Viorel Jinga, Viorel Scripcariu – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 6-a, Ed. Hipocrate, București, 2021.
- Muntean D, Noveanu L, Duicu O, Sturza A, Dănilă M, Lascu A, Mariș M, Lelcu T, Lungu A, Avram V, Ionică M.** *Îndreptar practic de fiziopatologie clinică*, Ed. „Victor Babeș”, Timișoara, 2016.
- Packer M.** *Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes*. *JACC Heart Fail.* 2021;9(8):535-549
- Ritchie RH, Abel ED.** *Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease*. *Circ Res.* 2020;126:1501–1525.
- Silbernagl S, Lang F.** *Color Atlas of Pathophysiology*. Thieme, 3rd Ed., 2016.
- Timar R., Vlad A, Munteanu M, Sima A, Albai A., Albai O, Diaconu L, Gherbon A, Popescu S, Sorescu T, Avram V, Gaiță L.** *Diabetul zaharat și bolile metabolice. Curs pentru studenții Facultății de Medicină, Lito UMFT*, 2018.