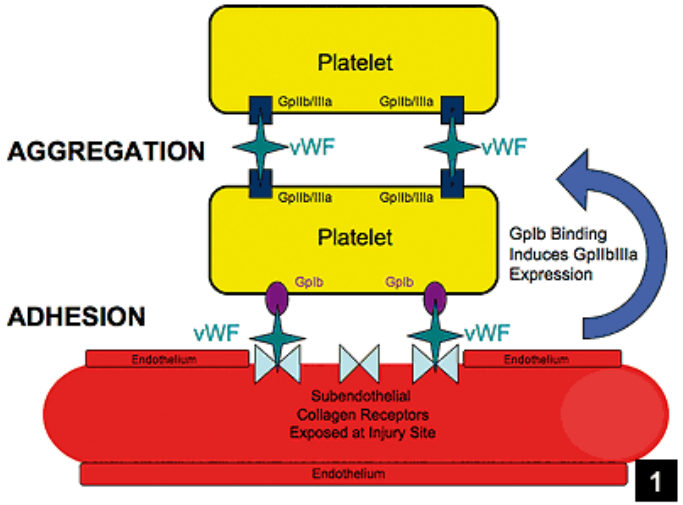
HEMATOPOIETIC & LYMPHATIC SYSTEM

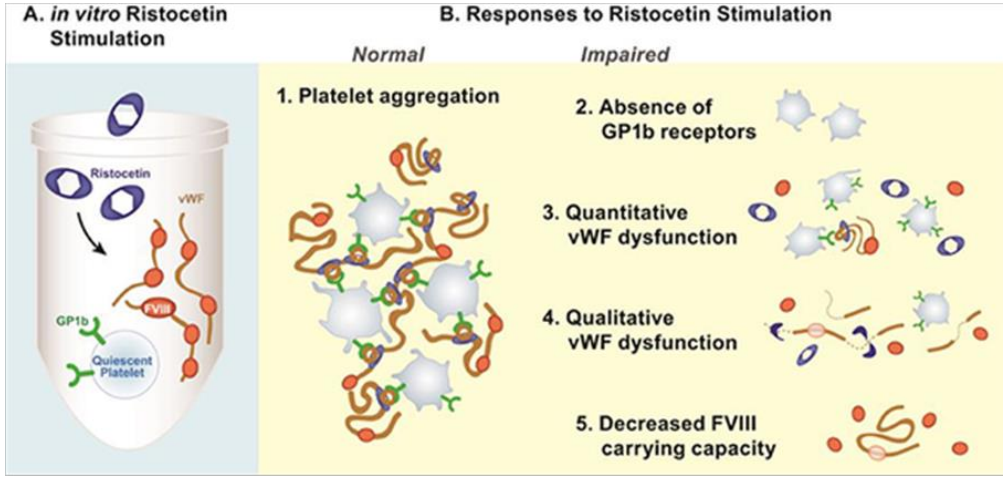
SUBJECT : Pathology

LEC NO. : 6- part 1

DONE BY : Abdullah Harahsheh

وَقُل رَّبِّ زِدْنِي عِلْمًا





ربط ال platelets مع ال endothelial عن طريق gp1b ويربط ال platelets مع بعض عن طريق Gp2b

von Willebrand factor (vWF)

vWF is an adhesive protein; bridges collagen to platelets receptor GPIb and leads to formation of platelet plug

Role in coagulation (fibrin clot) vWF is required to stabilize factor VIII.

Ristocetin test: it induces platelets agglutination in the presence of vWF (RIPA)

هذا عبارة عن تيست بفصح فاعلية ارتباط ال platelets مع ال endo عن طريق الvWF

The antibiotic ristocetin causes vWF to bind the platelet receptor glycoprotein Ib (GpIb), so when ristocetin is added to normal blood, it causes agglutination

بجيب tube فيه دم وبضيف عليه Ristocetin بوجود ال VWF لو صار فيه agglutination معناتها Gp1b سليم وقدر يربط ال p مع ال endo اما لو ما صار فيه agglutination معناته ١ فيه خلل او انه مش موجود ولتحت رح نعرف عن مرض ما بكون موجود فيه Gp1b ، المهم هون اعرف انه هالتيست مخصص ل Gp1b

تنساش انه اله علاقة ب F8 لو واحد انشطب الثاني انشطب برضو ،بعتمدوا على بعض

لو صار فيه خلل او قلت كميته شو رح يسوي ؟ اولها نش رح ترتبط ال platelets مع ال endo ،مش رح يصير فيه عندك aggregation ، مرحلة تكوين ال primary platelets plug مش هتصير وما رح ترتبط ال platelets مع بعض

von Willebrand disease (vWD)

- The most common hereditary bleeding disorder (prevalence 0.1-1%).
- Most cases are inherited as autosomal dominant disorder (AD).
- Mild bleeding problems - similar to a platelet function defect: mucous membrane bleeding, easy bruising, menorrhagia...

الاعراض تبعته زي اعراض مشاكل ال platelets لانه اصلًا ال plug ما تكونت والـ symptoms بتكون related لل hemostasis

vWD : quantitative or qualitative defects of plasma vWF

Divided into 3 main type: 1,2, and 3.

- Type 1 is the most common type (70-80% of vWD cases).
- Type 3 is very rare and has most severe bleeding (don't respond to DDAVP)

هون هالمرض رح يأثر على F8 واللي موجود بال intrinsic pathway ، هسا ال PTT هي secondary hemostasis ولكن الاعراض اللي هنشوفها هي اعراض ال primary hemostasis

von Willebrand disease (vWD)

Lab results in vWD: ما تكونت ال plug

- ✓Increased bleeding time (BT)
- ✓Increased PTT time, normal PT (Even though their PTT is elevated, they don't get secondary hemostasis disease symptoms)
- ✓Abnormal ristocetin test

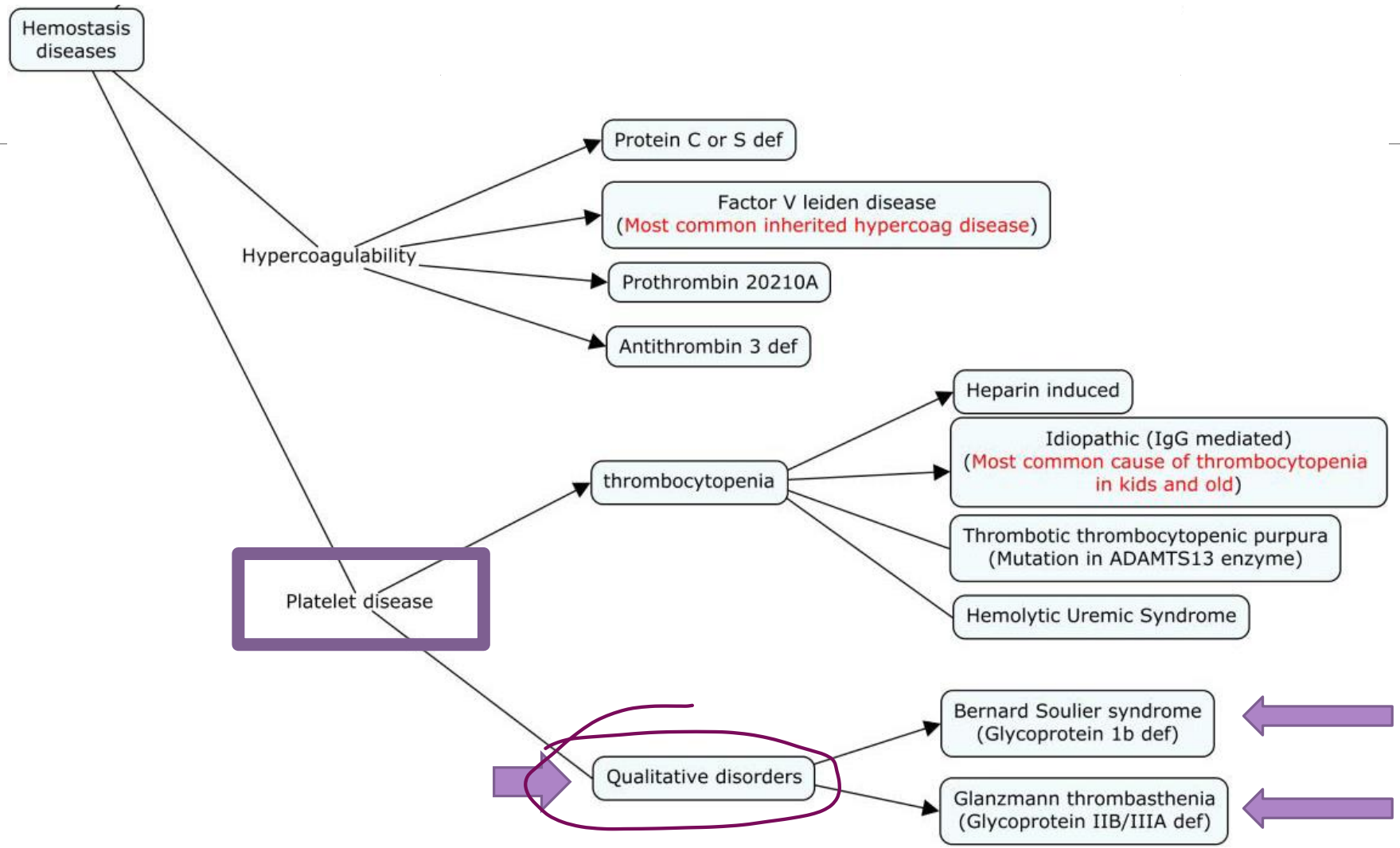
هسا في عنّا اشي بال endo cell اسمه weible palade body بكون مخزن فيه vWF هذا الدواء Desmopressin بعطيه للمريض عشان يحفز ال endo انها تنتج ال body وتطلع ال vWF.... هيك F8 بقدر يشتغل برضو ✅

- ✓**Treatment:** Desmopressin “DDAVP” before dental work, surgery and after bleeding.
- ✓**Desmopressin “DDAVP”** temporarily increases vWF and factor VIII levels 2 - 3x

في حال المشكلة كانت من ناحية العدد بعطي هالدوا .. عدد ال vWF قليل

vWD differs from classic Hemophilia A in 3 cardinal manifestations:

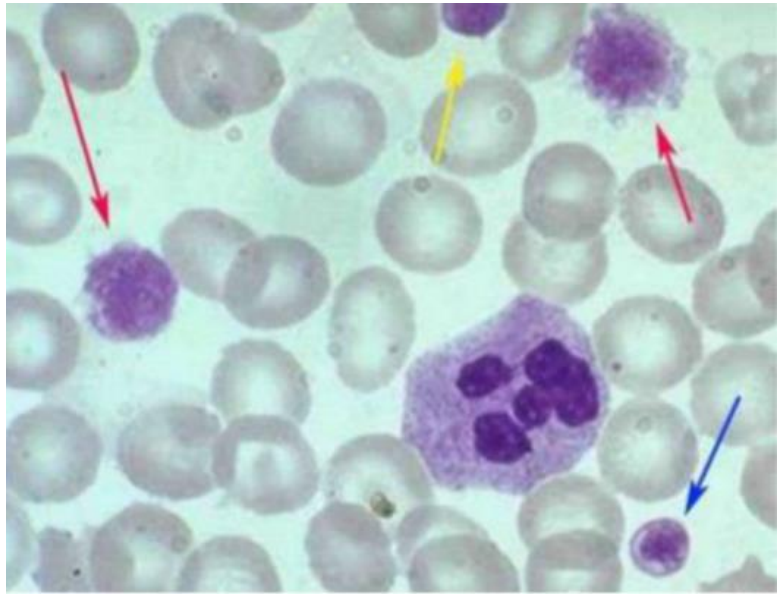
1. AD rather than x-linked
2. Prolonged bleeding time (BT)
3. Mucocutaneous bleeding rather than hemarthroses and deep muscle hemorrhage.


Hemostasis diseases
Hypercoagulability
Protein C or S def
Factor V leiden disease
(Most common inherited hypercoag disease)
Prothrombin 20210A
Antithrombin 3 def
Platelet disease
thrombocytopenia
Heparin induced
Idiopathic (IgG mediated)
(Most common cause of thrombocytopenia in kids and old)
Thrombotic thrombocytopenic purpura
(Mutation in ADAMTS13 enzyme)
Hemolytic Uremic Syndrome
Qualitative disorders
Bernard Soulier syndrome
(Glycoprotein 1b def)
Glanzmann thrombasthenia
(Glycoprotein IIB/IIIA def)

1.Bernard Soulier syndrome

Big platelets

- Genetic GP1b deficiency; platelet adhesion is impaired
- Autosomal recessive disease



Lab and blood smear show:

- Mild thrombocytopenia (platelets have a short life because they lack GP1b)
- Enlarged (giant) platelets
- Prolonged BT

ال BM رح ينتج بكثرة ال magakaryocyt بفكر انه ال platelets قل عددها ، بتبلش تطلع على الدم giant cell زي تعويض لانه ال platelets اتشطبت وخربت تقريبًا زي مبدأ ال reticulocyte

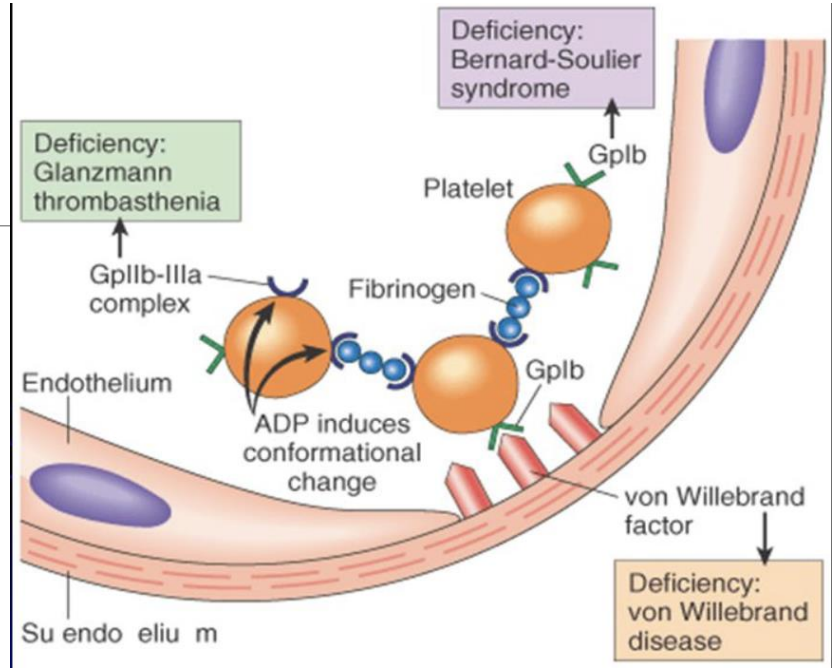
Tests:

اقرأوا سلايد ٦+٧ وبعدها ارجعوا للتيست

✓Platelet aggregation in response to ADP is normal

✓Absent platelet aggregation in response to vWF and ristocetin

2. Glanzmann's thrombasthenia



- Genetic GIIB/IIIA deficiency; platelet aggregation is impaired
- Autosomal recessive disease

صار في عنّا adhesion وسكر الجرح

Labs and blood smear shows:

- Normal platelet count and morphology
- Prolonged BT

Tests:

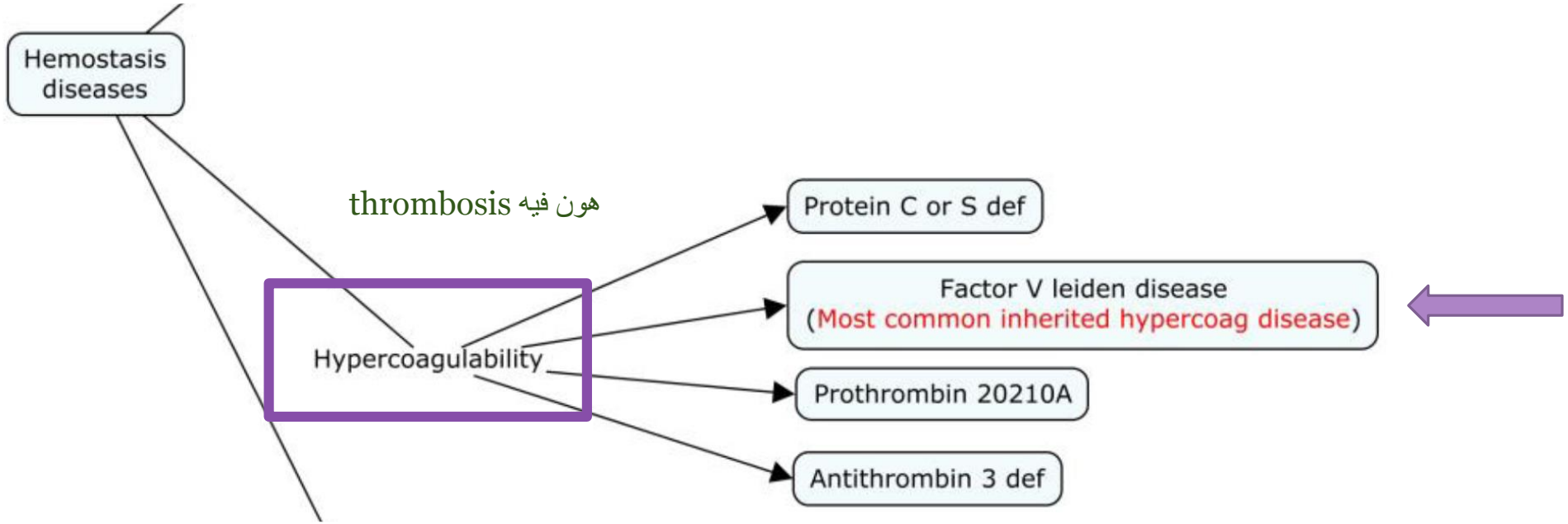
- ✓Failure to aggregate in response to ADP
- ✓There is normal platelet aggregation in response to vWF and ristocetin

	Ristocetin drug + pt blood
vWF disease	- No agglutination
Bernard-Soulier (Gly Ib deficiency)	- No agglutination
Glanzmann thrombasthenia (Gly IIb/IIIa deficiency)	- Yes agglutination

هسا في عنّا مرضين :
١- Bernard Soulier syndrome ما بكون فيه Gp1b
٢- Glanzmann's thrombasthenia ما بكون فيه Gp2b /Gp3a
انت بتكون شخصت المريض وكلشي تمام بس بتوصل لمرحلة انك محتار ما بين هالمرضين ، المريض عنده خلل ب ١ ولا ٢ ؟
عشان تتأكد لازم نعمل تيست ، شو هو التيست ؟
في عنّا مادتين (ADP+ vWF and Ristocetin) بضيفهم عبى تيوب فيه دم
قبل ما تضيف ال ADP تستخدم لفحص ال Gp2b وتتأكد من فاعليته (بس تضيفه على الدم رح يعمل aggregation ولا لأ)
وال vWF and Ristocetin حكيتلك عنهم فوق بانهم بتأمدوا من فاعلية Gp1b

هسا عندك هالمرضين وعندك عينتين
العينة الاولى بس تضيف عليها ال ADP رح يحكيلك انه صار فيه aggregation يعني Gp2b شغال واموره تمام ، بترجع تضيف بتيوب ثاني
Ris+vWf رح يطلع معك انه ما صار فيه aggregation بمعنى انه في خلل ب Gp1b
شو طلع معك ؟في خلل ب ١ يعني خلص بتشخص المريض بانه معهBernard Soulier syndrome

العينة الثانية من مريض ثاني بترجع تضيف عليها Ris+vWF بحكيلك انه صار في عندك aggregation يعني انه ١ شغال واموره طيبة
ولما تضيف ADP رح يعطيك بانه ما في aggregation وفيه خلل ب ٢
خلل ب ٢ ؟ خلص Glanzmanns soulier syndrome


Hemostasis diseases
thrombosis هون فيه
Hypercoagulability
Protein C or S def
Factor V leiden disease
(Most common inherited hypercoag disease)
Prothrombin 20210A
Antithrombin 3 def

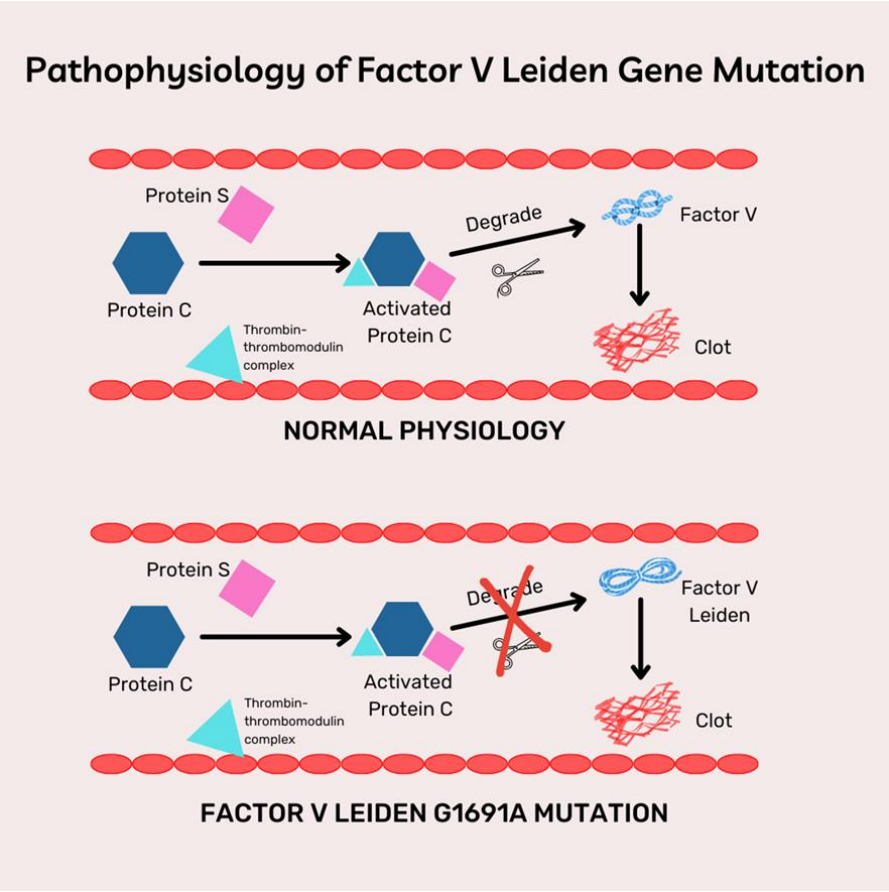
بالوضع الطبيعي في عندك anticoagulant factor واللي همّي protien C,S + thrombomodulin هذول وقت ، وقت يصير فيه عندك جرح بصير في عندك تكون ل خثرة مثلًا
واللي بكون مسؤول عن تكوينها F5 ، خلص تكونت الخثرة وبدناش اياها تكبر بروحوا هال anti على خمسة وبكسروه وبمنعوا الخثرة من انها تكبر ... هذا بالوضع الطبيعي طيب ؟
لو صار في عندك طفرة ب 5 شو هيصير ؟ ما رح يستجيب لل anti ويضل يكبر بالخثرة ويصير عندك hypercoagulability

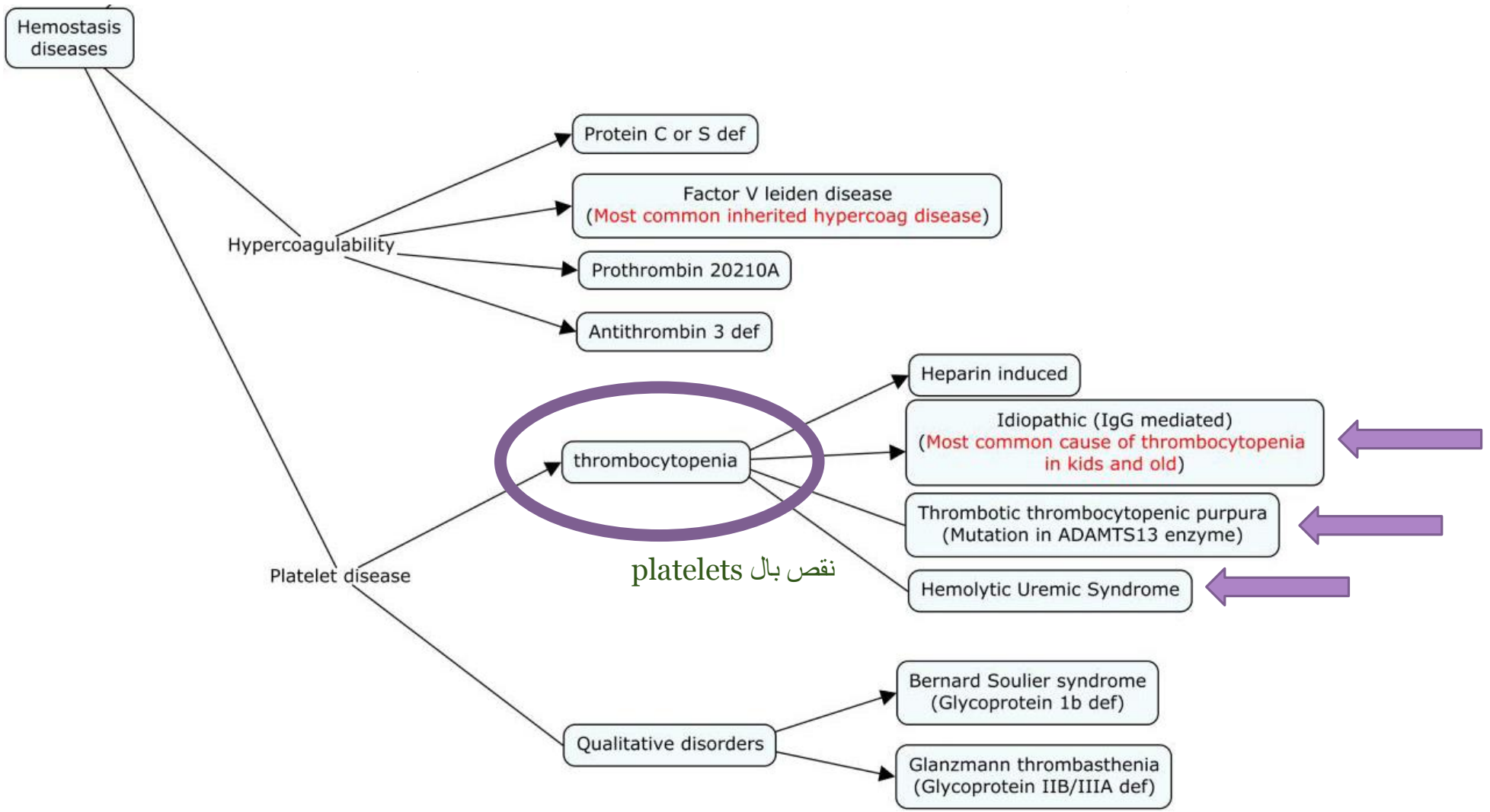
Factor V Leiden disease

هالفاكتور بكون مع F10 بال common pathway

- Most common inherited cause of hypercoagulability
- There is mutations in the factor V gene
- Approximately 2% to 15% of whites carry a **specific factor V mutation (called the Leiden mutation)**. The mutation alters an amino acid residue in factor V and renders it resistant to protein C.
- Other causes of hypercoagulability include deficiencies of anticoagulants such as protein C or protein S (rare) and antithrombin III

ال most common همّي C+III




Hemostasis diseases
Hypercoagulability
Protein C or S def
Factor V leiden disease
(Most common inherited hypercoag disease)
Prothrombin 20210A
Antithrombin 3 def
Platelet disease
thrombocytopenia
Heparin induced
Idiopathic (IgG mediated)
(Most common cause of thrombocytopenia in kids and old)
Thrombotic thrombocytopenic purpura
(Mutation in ADAMTS13 enzyme)
Hemolytic Uremic Syndrome
نقص بال platelets
Qualitative disorders
Bernard Soulier syndrome
(Glycoprotein 1b def)
Glanzmann thrombasthenia
(Glycoprotein IIB/IIIA def)

Thrombocytopenia

Normal range 150-450X10^3 per µl.

Levels above 60x10^3/µl will not cause bleeding under normal conditions.

Levels below 20x10^3/µl will cause: Petechiae, mucosal bleeding, Post-operative bleeding, CNS bleeding.

Levels around 5x10^3/µl can lead to fatal CNS or GI hemorrhage.

Levels between 20 and 60x10^3/µl may cause bleeding (depending on platelets functional status).

كل المكونات تدمرت

Causes of thrombocytopenia:

خرب BM ال

- Failure of production (aplastic anemia, radiation, chemo.Rx)
- Increased platelet destruction (ITP)

spleen ال مسؤول عن تكسيرهم

Thrombocytopenia is characterized by prolonged bleeding time, and a normal PT and PTT

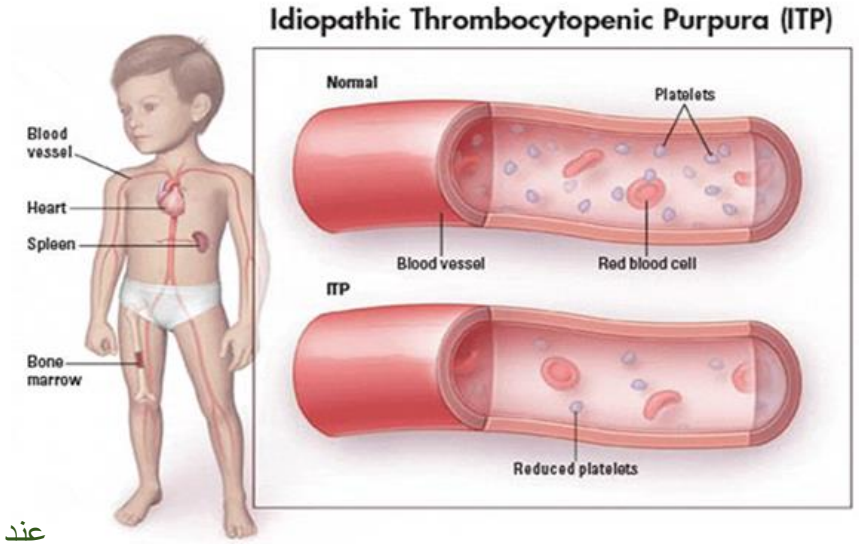
coagulation pathway لانهم تابعين لل

مجهول السبب

Acute ITP (Idiopathic/Childhood)

immune mediated

- ✓Affects children. بعد ١-٢ اسبوع من لما صار فيه خلل بال p بتبلش الاعراض تطلع
- ✓Develops acutely with 1-2 week duration.
- ✓Bruising and petechia
- ✓Preceded by infection or vaccination in 75% of cases. قبل الاصابة بهالمرض ،الطفل بكون ماخذ مطعوم او صابه infection
- ✓Formation of anti-platelets antibodies, IgG against (ex- GP IIB/IIIA) هذا ال IgG بروح يرتبط على ال p وبالاخص على ال Gp2b/3a زي اشارة لل
- ✓Initial platelet count <20,000 عشان يكسر هاي ال platelets spleen
- ✓Self limited - spontaneous remission in >90% of cases. بتنتهي لحاله بشكل ذاتي دون علاج بتروح لحالها عند النساء الحوامل
- ✓Severe cases benefit from steroids or IV immunoglobulins. ال Steroids بثبط المناعة (IgG) بعطيه عشان ال spleen يلتهي عن تكسير ال platelets ويكسر ال globulins



زي اعراض ال primary

Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)

العمر اللي بتكون المرأه قادرة على الانجاب

- High incidence in women of childbearing age (20-50).
- NO recent history of drug or recent infection.
- Mostly idiopathic, secondary causes include SLE, HIV, CLL, Hodgkin's disease, drugs (uncommon).
- Autoantibodies against GP IIb/IIIa, or Ib/IX (30% of cases). IgG
- Petechial bleeding, easy bruising, menorrhagia

ال BT بكون عالي وال PTT,PT بكونوا normal

ITP - Diagnosis and treatment

Decreased platelet count (10-50x10^9/l), with normal Hb. and WBCs counts

Peripheral blood smear **shows large platelets**

زي مبدأ ال reticulocytes

Bone marrow shows: **Increased Megakaryocytes numbers.**

Prolongation in BT (bleeding time)

Serum : antiplatelet antibodies

نفس مبدأ ال hymolysis ال spleen هو اللي بكسر ال p

Treatment

عشان اخفف تكسير

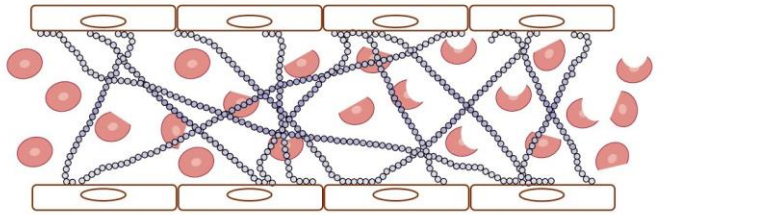
- Splenectomy (long term treatment)
- High dose IV immunoglobulins
- Steroids and immunosuppressive therapy

حكينا انه سبب من اسباب ال intra hymolysis

Microangiopathic Thrombocytopenia

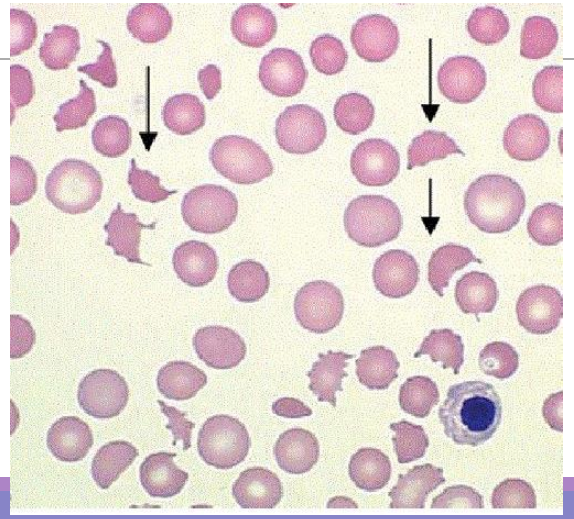
بهالمرض ال platelets بتكون شبكة بال small BV هاي الشبكة زي مطبات بس تمر ال RBCs بتخبط فيها وبتفقد جزء منها

- ✓ **Hemolysis in small blood vessels**
- ✓ Platelet microthrombus are formed in small blood vessels that cut RBCs as it passes through (**Mechanical effect**).
- ✓ This results in hemolytic anemia with **Schistocytes**, aka **helmet cells.**



بسبب استهلاك ال p

- ✓ Thrombocytopenia is seen because of the formation of tons of microthrombi, resulting in platelet consumption



شكلها مش طبيعي ... hymolysis

نفس اللي فوق

MICROANGIOPATHIC HEMOLYTIC ANEMIA (MAHA)

TTP (Thrombotic thrombocytopenic purpura)

HUS (Hemolytic Uremic Syndrome)

DIC (disseminated Intravascular Coagulation)

شبه بعض حتى بالاعراض

TTP and HUS: platelet activation (coagulation pathway not activated)

DIC: activation of coagulation pathway (prolonged PT, PTT)

برضو ال primary and secondary hemostasis ، بكون فيها اكتيف

Thrombotic thrombocytopenic Purpura (TTP)

Thrombocytopenia and **Microangiopathic hemolytic anemia** characterize this disorder

- Usually affects adults- can be Inherited and Sporadic (more common)
- **Autoantibody against ADAMTS 13** بهالمرض رح نقضي على هالانزيم،اقرأوا تحت
- ADAMTS13 normally cleaves vWF multimers for eventual degradation. Deficiency of ADAMTS13 leads to increase in vWF, thus, more platelet adhesion resulting in microthrombi.

p من ال thrombus بأدي ل تكوين pink بشكل رئيسي هيك بكون اسمها لانها بتكون لونها p مكونه من thrombus اي plug

- Platelet micro-aggregate (Hyaline microthrombi) formation.

Remember these 5 symptoms: acute Thrombocytopenia, fever, microangiopathic hemolytic anemia, neurologic abnormalities, renal dysfunction.

CNS symptoms

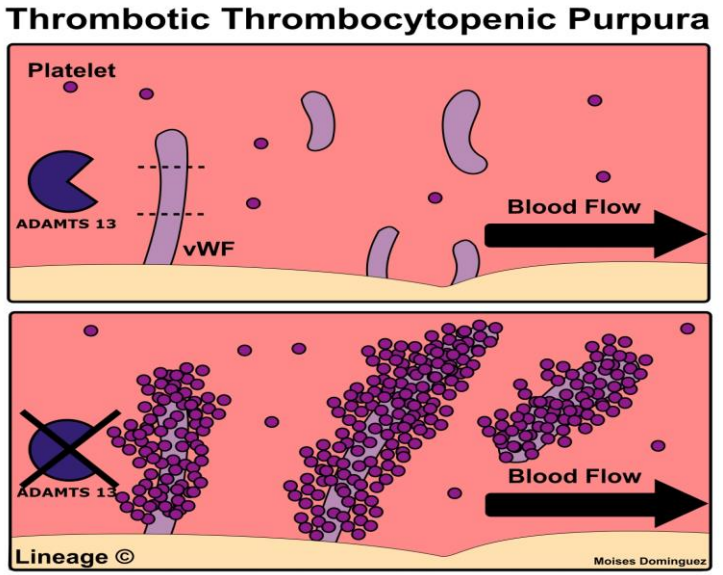
بأثر على الكلية ،ال CNS، ال BV

لما بدك توقف ال plug رح تحكي خلينا نعمل activation لل secondary ف
اللي بوقفها هالانزيم ،عن طريق انه بكسر ال vWF

ChatGPT

ADAMTS13 هو اختصار لـ "A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13"، وهو إنزيم يلعب دورًا هامًا في تنظيم تخثر الدم. يقوم ADAMTS13 بفصل بروتين يُسمى "فون فيلبراند" (Von Willebrand factor) إلى جزيئات أصغر، وهذا يسهل تدفق الدم بشكل طبيعي دون تشكيل تجلطات غير مرغوب فيها. إذا كانت هناك نقص في ADAMTS13، فإن هذا يمكن أن يؤدي إلى ظهور مرض معين يعرف باسم متلازمة الثرومبوسيتوبينيا الخلقية الناقصة لـ ADAMTS13 (TTP)، وهو حالة تتسم بتكوين تجلطات دموية غير مرغوب فيها في الأوعية الدموية.

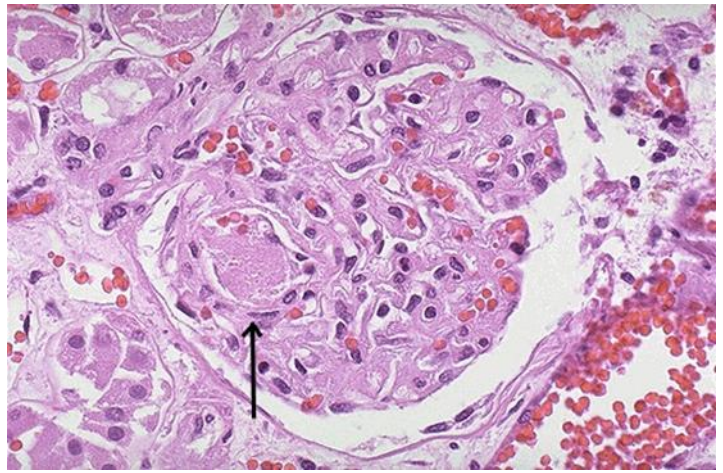
Thrombotic thrombocytopenic Purpura (TTP)



- Diagnosis should be suspected in any patient who presents acutely with thrombocytopenia.

بطلع الامرض على الانسان بعمر الثلاثين والاربعين

- Female > males, 3rd-4th decade
- **Hyaline (platelet rich) microthrombi** are the characteristic pathologic feature

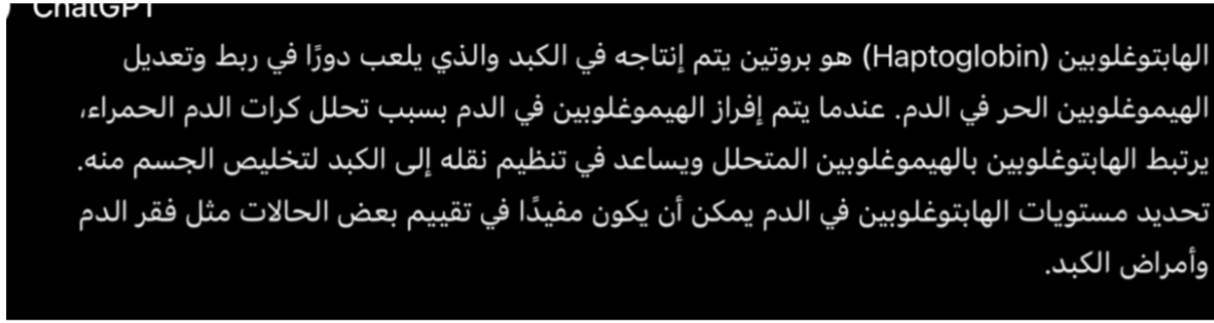


Thrombotic thrombocytopenic Purpura (TTP)

Laboratory Results:

تكسر ال RBCs بسبب المطبات

Microangiopathic hemolytic anemia picture;
Schistocytes
Reticulocytosis intravascular hymolysis
Normocytic normochromic anemia
Increase Megakaryocytes in bone marrow



Signs of hemolysis:

Increase LDH
Increase indirect bilirubin
Decrease Haptoglobin

ما في مشكلة بال coagulation

Normal PT, PTT, D-Dimer but elevated BT (bleeding time).

Treatment: Plasma exchange

high uremia in blood... kidny disfunction

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

antibody ما فيه

NON-IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

الاطفال

- More commonly seen in pediatric population.
- E. coli O157:H7 (toxin induced endothelial damage)
- **Bloody diarrhea** followed by **acute renal failure (UREMIA).**

بتصير بالمكان اللي صار فيه damage لل endo cell

- Platelet microaggregate (Hyaline microthrombi) formation, usually limited to the glomerular capillaries.

الدم و هو بمشي بخبط بالمطبات

- **Acute Thrombocytopenia, Microangiopathic hemolytic anemia, Renal failure**.
- Normal PT, PTT, D-Dimer but elevated BT.
- Treatment: conservative (dialysis, antihypertensive,...).

بس نخلص من ال toxin كلشي برجع زي ما كان

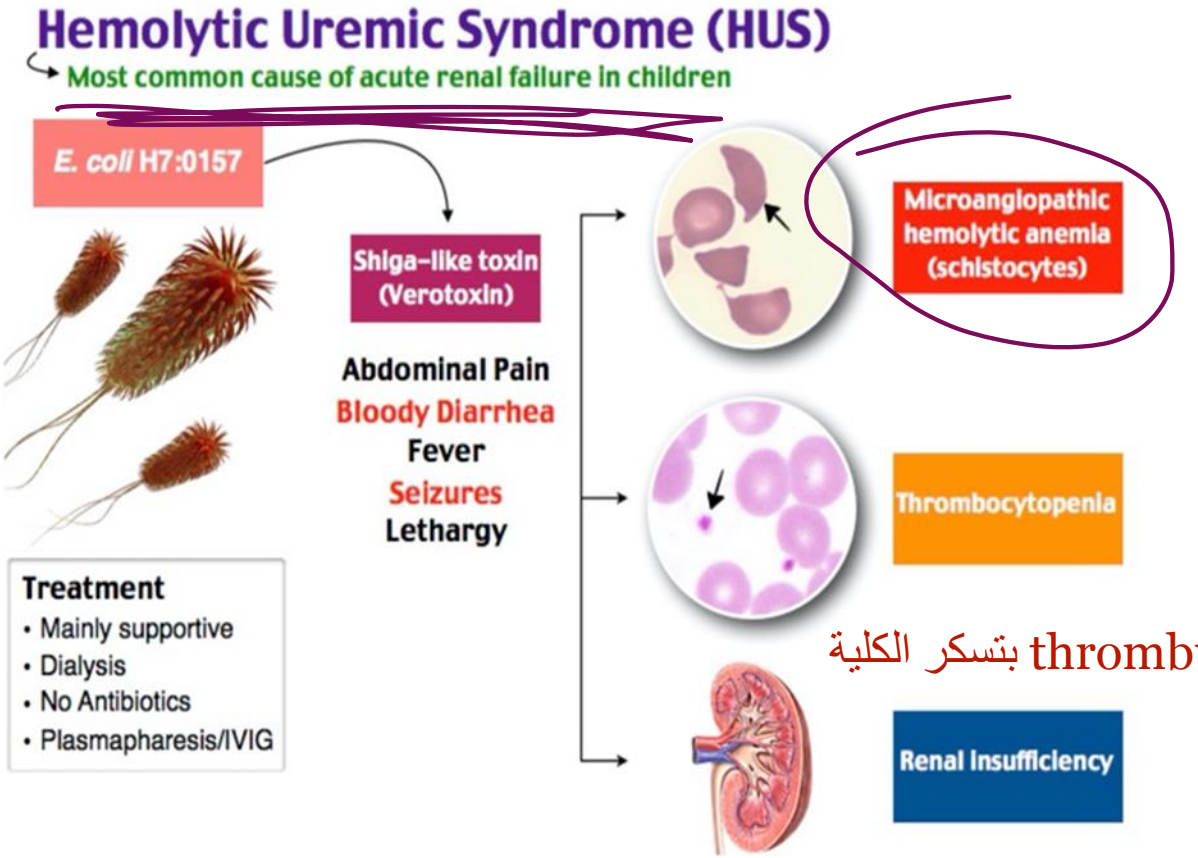
Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

Resemble TTP but:

- More seen in pediatric population
- After viral/bacterial infection
- Neurological symptoms are more common in TTP
- Usually, HUS is limited to Kidney

بتكون اكثر بالكلية



ال thrombus بتسكر الكلية

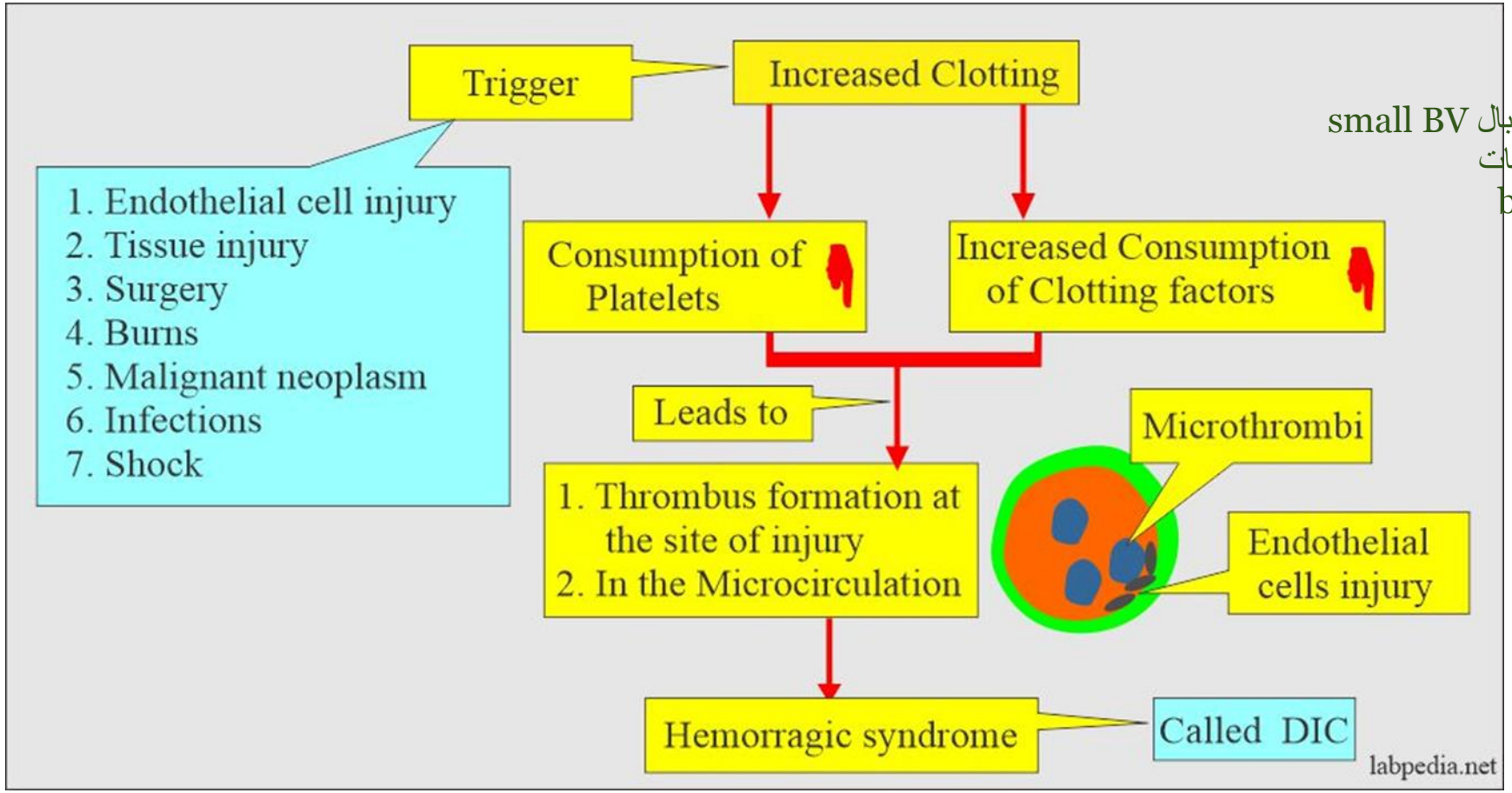
منتشر بكل الجسم

Disseminated intravascular coagulation (DIC)

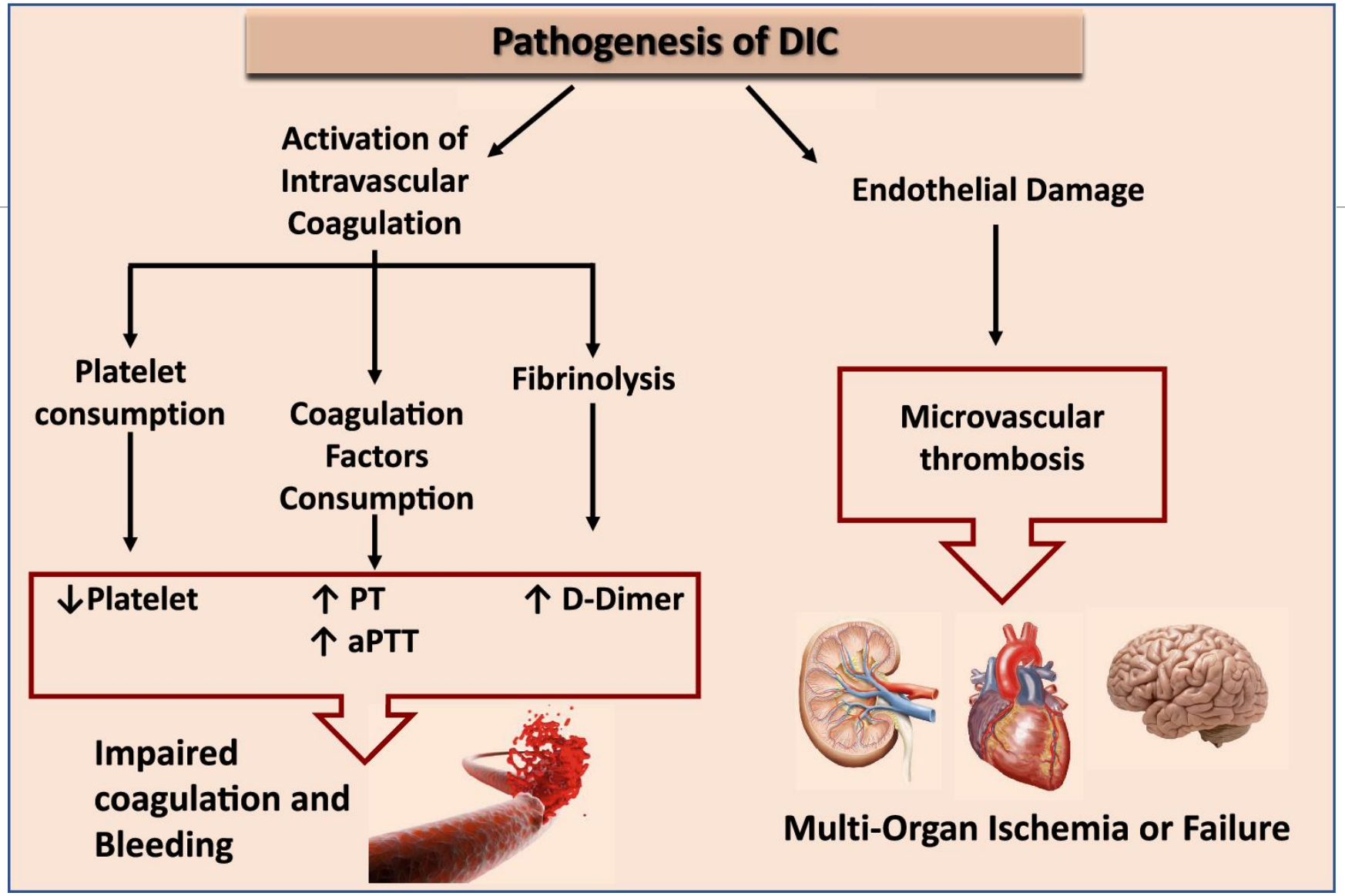
تكوين thrmobi بكل مكان هيك احنا بنستهلك كل ال platelets
وال coagulation وبعد ما استهلكناهم بصير عنا bleeding

- ✓DIC is a **thrombo-hemorrhagic disorder**, characterized by systemic activation of the coagulation cascade by various stimuli , **with hundreds of thrombi occluding microcirculation leading to hypoxia and microinfarcts** platelet with coagulation
- ✓Also called **consumptive coagulopathy**, **followed by bleeding due to consumption of platelets & clotting factors in blood**
- ✓Mechanism of DIC is wide-spread endothelial cell damage
- ✓ DIC is not a primary disease but rather is a potential complication of any condition associated with widespread endothelial cell damage
- ✓The major causes of which including obstetric complications, infections , neoplasms , massive tissue injury & others .

Disseminated intravascular coagulation (DIC)



تكوين plug بكل مكان
استهلكنا كل ال p
رح يتكون شبكات من ال p بال small BV
ال RBCs رح تخبط بالمطبات
وهيصير في عنّا bleeding


Pathogenesis of DIC
Activation of Intravascular Coagulation
Endothelial Damage
Platelet consumption
Coagulation Factors Consumption
Fibrinolysis
Microvascular thrombosis
↓Platelet
↑ PT
↑ aPTT
↑ D-Dimer
Impaired coagulation and Bleeding
Multi-Organ Ischemia or Failure

Disseminated intravascular coagulation (DIC)

- Without adequate treatment, DIC can eventually lead to multiorgan dysfunction failure
- Patients can present with bleeding, thrombosis or both
- Septic patients are more likely to have thrombosis than bleeding

Lab:

- **Prolonged prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT)**
- **Elevated D dimers and other fibrin degradation products**

"ومن الأفضل أن تستمتع بتلك الرحلة التى تعيشها - سواء كانت باختيارك أو دونًا عن ذلك - فإما أن تستمتع بها وتتحلىٰ بروح الفارس فإذا ظفرت فلك فوزين وإذا خسرت فلك فوز استمتاعك بالرحلة، وإما أن تسخط عليها وتضجر منها فتخسر وتتحسر، وفي كلا الحالتين هي رحلتك أنت فحسب، ولك الاختيار.." 🧡

بتعرفوا انه الفريق العلمي بنشر الكم فيديوهات مشان تفهموا مادة الباثو

قسمنالكم المحاضرات و جمب كل محاضرة في فيديوهات مشان تفهمو المادة و كل هذا بتلاقوه في في خانة الباثو

رح نضيفلكم جداول بتحتوي على فيديوهات بتراجعلكم المواضيع بسهولة ورح تكون

medicosis

اضغط على النص في اللون الأزرق للانتقال الى الفيديو المطلوب

medicosis

المحاضرة	الفيديوهات المطلوبة 1	الفيديوهات المطلوبة2	الفيديوهات المطلوبة 3
Anemia from lec 1	anemia intro	causes and mechanism of anemia	-
Microcytic anemia from lec1	Microcytic Anemia introduction	Review of normal iron metabolism : vidio 1 video2	Iron Deficiency Anemia: video1 : All you need to know!video2: causes