ANOMALIILE HEMOSTAZEI

Introducere

- **În sânge**

-există un echilibru dinamic între fluiditate și coagulare

-care împiedică apariția sângerărilor excesive sau a trombozelor, spontan sau după traumatisme

-și care implică:

*vasele sanguine,

*trombocitele (plachetele),

*factorii și inhibitorii coagulării,

*sistemul și inhibitorii fibrinolizei.

Fiziologia hemostazei

La nivelul endoteliului vascular se produc o serie de fenomene consecutive
=au ca scop limitarea pierderilor de sânge (hemostaza):

- **vasoconstricția**

=adeziunea trombocitelor la colagenul subendotelial, direct sau prin intermediul factorului von Willebrand (FvW),

-***hemostaza primară*** =agregarea Tr cu formarea trombului plachetar

=concomitent se produce activarea Tr, cu eliberarea unor substanțe care activează alte Tr și factori ai coagulării;

-hemostaza secundară (coagularea) =activarea factorilor coagulării și formarea fibrinei

=se produce în trei etape:

1.faza de inițiere

-pe suprafața celulelor purtătoare de factor tisular (FT) are loc activarea factorului VII (FVII);
-complexul FT/FVIIa activează slab FX și FIX;
-FXa generează mici cantități de trombină (FIIa);

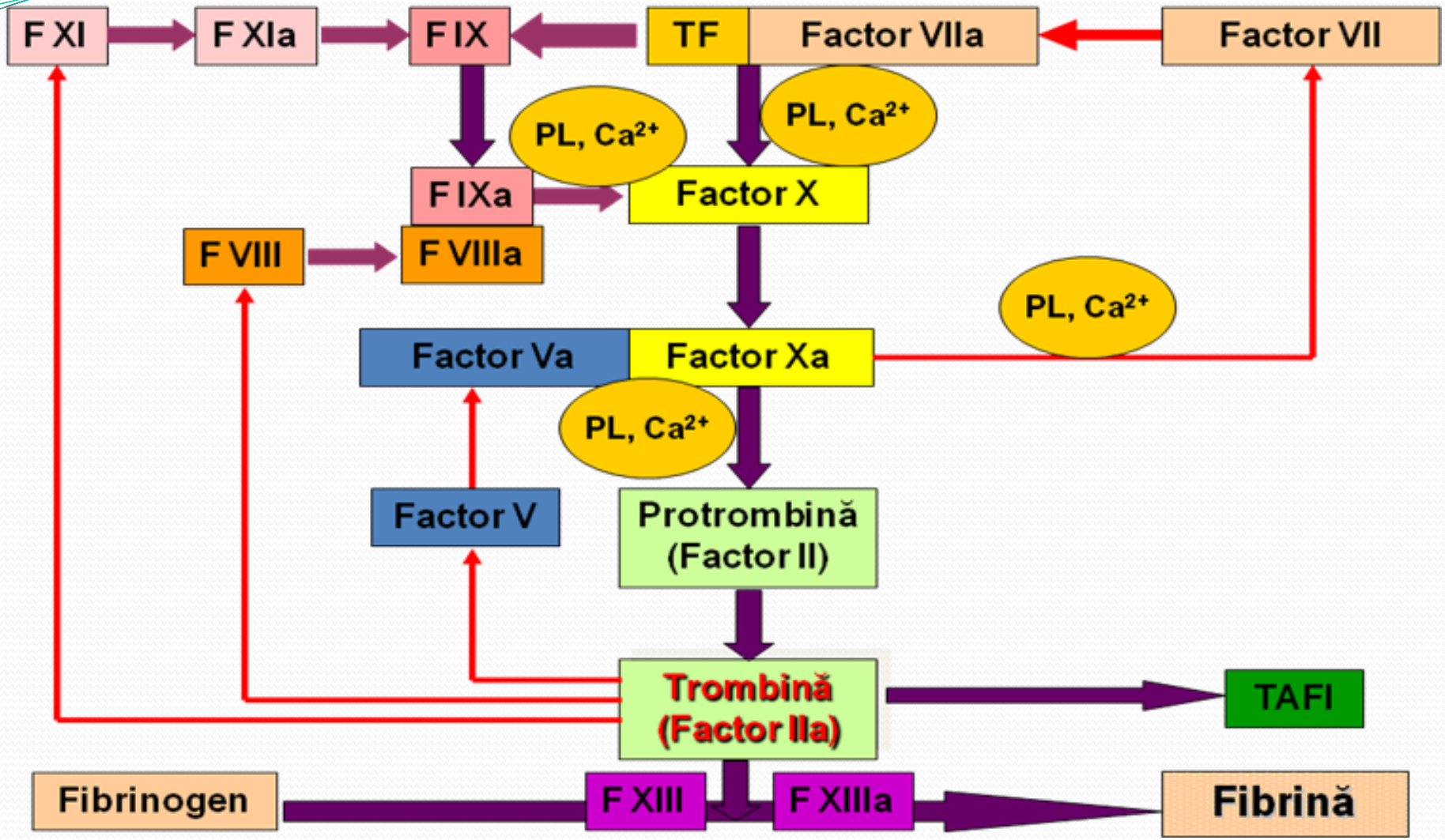
2.faza de amplificare

-trombina transferată pe suprafața Tr determină activarea totală a acestora și
-activează factorii de contact (FV, FVIII) și FXI;

3.faza de propagare

-complexul tenazic (FIXa/FVIIIa) activează puternic FX;
-complexul protrombinazic FXa/FVa generează mari cantități de trombină care clivează fibrinopeptidele A and B din fibrinogen (FBG) cu formarea monomerilor de fibrină și
-activează FXIII care determină formarea polimerilor stabili de fibrină

Modelul recent al coagulării (modelul celular)



- **Inhibitorii naturali ai coagulării** sunt:

-antitrombina (AT, inactivează FIIa, FXa și FIXa);

-inhibitorul căii factorului tisular ("TFPI", inactivează complexul TF/FVIIa);

-calea proteinei C (PC) -PC după legarea de receptorul membranar specific ("Endothelial cell protein C receptor", EPCR) este activată de FIIa (trombină) la rândul ei fixată de o proteină de membrană specifică, trombomodulina (TM);

-proteina C activată (PCA) și cofactorul ei,

-proteina S (PS) inactivează specific FVa și FVIIIa.

Hemostaza

-e urmată de activarea fibrinolizei (minute) și liza trombului de fibrină (ore), cu refacerea permeabilității vasculare - fibrinoliza.

- ***Activatorii fibrinolizei*** (activatori ai plasminogenului) sunt:

-t-PA și u-PA ("tissue and urokinase-type plasminogen activator") care transformă plasminogenul circulant în plasmină;

-plasmina lizează rețeaua de fibrina cu formarea produșilor de degradare a fibrinei (PDF) de diferite dimensiuni, cele mai mici fiind fragmentele D și E;

-prezența D-dimerilor, cei mai mici PDF =semnifică fibrinoliza secundară formării de fibrină;

-plasmina degradează și fibrinogenul (FBG) =generând produși de degradare a FBG ca fragmentele X și Y și alte fragmente mai mici;

- ***Inhibitorii fibrinolizei*** sunt:

-α_2-antiplasmina,

-inhibitorii activatorilor plasminogenului ("Plasminogen activator inhibitor", PAI),

-inhibitorul fibrinolizei activat de trombină ("Thrombin activable fibrinolysis inhibitor", TAFI).

Evaluarea bolnavilor cu anomalii ale hemostazei

Anamneza

- existenţa unor simptome caracteristice anomaliilor hemostazei:

-epistaxis,

-hemoragii gingiviale,

-meno-/metroragie,

-hemoragii gastrointestinale,

-hemoragii prelungite din plăgi, purpură, echimoze, hematoame, hemartroze, etc.

- caracterul congenital (ereditar) sau dobândit;

-hemoragii în prima lună de viaţă (cefalhematom masiv, sîngerare din bontul ombilical, hemoragie intracraniană, hemoragie gastrointestinală);

-sîngerări cu ocazia unei intervenţii chirurgicale;

-în teleangiectazia hemoragică ereditară, leziunile devin mai evidente odată cu înaintarea în vârstă şi pot să nu fie simptomatice până la maturitate;

-în diatezele hemoragice dobândite, tabloul clinic este adesea dominat de boala care a dus la apariţia hemoragiei (ex. CID asociat cu sepsis);

- istoricul familial: ex. în cazul hemofiliei, prezența manifestărilor caracteristice la o rudă de sex masculin a bolnavului; pe de altă parte, în 40% din cazuri istoricul familial este negativ!!!
- răspunsul la „provocări” hemostatice:

-circumcizie,

-intervenții chirurgicale inclusiv extracții dentare,

-naștere,

-ciclul menstrual,

-flebotomie,

-vaccinări injectabile,

-injecții i.m., plăgi, suturi, etc

- medicația anterioară apariției simptomelor: medicamente antiplachetare (antinflamatoare nesteroidiene), anticoagulante (heparină, LMWH, warfarină, etc.), antimetaboliți, etc.

Examenul fizic

- **-anomaliile hemostazei primare**

–purpură și peteșii pe tegumente

*nu dispar la digitopresiune,

*mai numeroase în ariile unde presiunea venoasă este crescută (Tr-penie)

*se ameliorează la digitopresiune (teleangiectazia hemoragică ereditară)

*purpură, peteșii, sângerări la nivelul mucoaselor (epistaxis, hematurie, meno-/metroragie, hemoragie gastrointestinală, subconjunctivală sau retiniană)

-echimoze mici, superficiale

*apar fără traumatisme aparente

*hemoragiile după traumatisme apar imediat în caz de Tr-penie,
*răspund la măsuri locale

*sunt rareori atât de voluminoase ca în cazul coagulopatiilor;

- **-anomaliile coagulării**

–hemartrozele =manifestările cele mai caracteristice în coagulopatiile ereditare severe (hemofilia A sau B)

*rare în coagulopatiile dobândite

-sângerările profunde în mușchi sau țesutul celular subcutanat (hematoame)

*apar în coagulopatiile severe, spontan sau după traumatisme minore,

*pot fi foarte mari interesând un întreg segment determinând instalarea anemiei severe; fără modificarea culorii tegumentelor

-hemoragiile profunde în cavități seroase

*pot crea probleme de diagnostic (hemoragia retroperitoneală sau în mușchiul psoas-iliac poate mima apendicita)

-sângerările incoercibile din plăgi, chiar minime

*pot dura zile (caracteristice sugarilor cu hemofilie severă, din plăgi minime la nivelul cavității bucale și buzelor)

*frecvent sunt tardive, apărând după o perioadă de oprire a hemoragiei (prin formarea trombului plachetar)

-erupția dentară nu determină de obicei sângerare

*extracțiile dentare, puncțiile venoase, amigdalectomia provoacă hemoragii severe

- **-alte tipuri de sângerări**

-pot apare

*în anomaliile hemostazei primare

*în coagulopatii (menoragia, metroragia, hematuria, hematemeza, melena, epistaxisul, gingivoragiile)

-menoragia severă

*poate fi singura manifestare la femeile cu boală von Willebrand, Tr-penie moderată sau coagulopatii ereditare transmise autosomal

-sângerările gastrointestinale recurente sau epistaxisul recurent în absența altor manifestări hemoragice

*sunt caracteristice teleangiectaziei hemoragice ereditare

-hematuria izolată prelungită

*poate apare în anomalii ale Tr sau coagulopatii

-hemoragia la nivelul SNC

*poate apare în Tr-penii sau coagulopatii, după traumatisme minore sau situații în care presiunea intracraniană este crescută (efort de defecație în caz de constipație, tuse)

-hemoptizia

*apare rar în anomaliile hemostazei

Investigaţii de laborator

- **Teste screening**:

-timpul de sângerare (TS),

-numărul de trombocite (Tr),

-timpul de protrombină (Quick, TP),

-timpul parţial de tromboplastină activată (TPTA),

-fibrinogenul (FBG),

-timpul de trombină (TT),

-produșii de degradare a fibrinei (PDF, ex.D-dimeri)

Teste analitice

- **Hemostaza primară:**

=timpul de sângerare standardizat (Ivy, Milke)

-prelungit în caz de trombocitopenie <100.000/mm^3, boala von Willebrand sau anomalii vasculare; numărul de trombocite pe lamă

-trombocitopenia

=cea mai frecventă cauză de anomalie a hemostazei primare

*determină diateze hemoragice semnificative la copii

-coagularea

=corecția TPTA prelungit, activitatea factorilor de coagulare (ex. FVIII, FIX)

-fibrinoliza

=fragmente D și E, complexe plasmină/antiplasmină, etc.

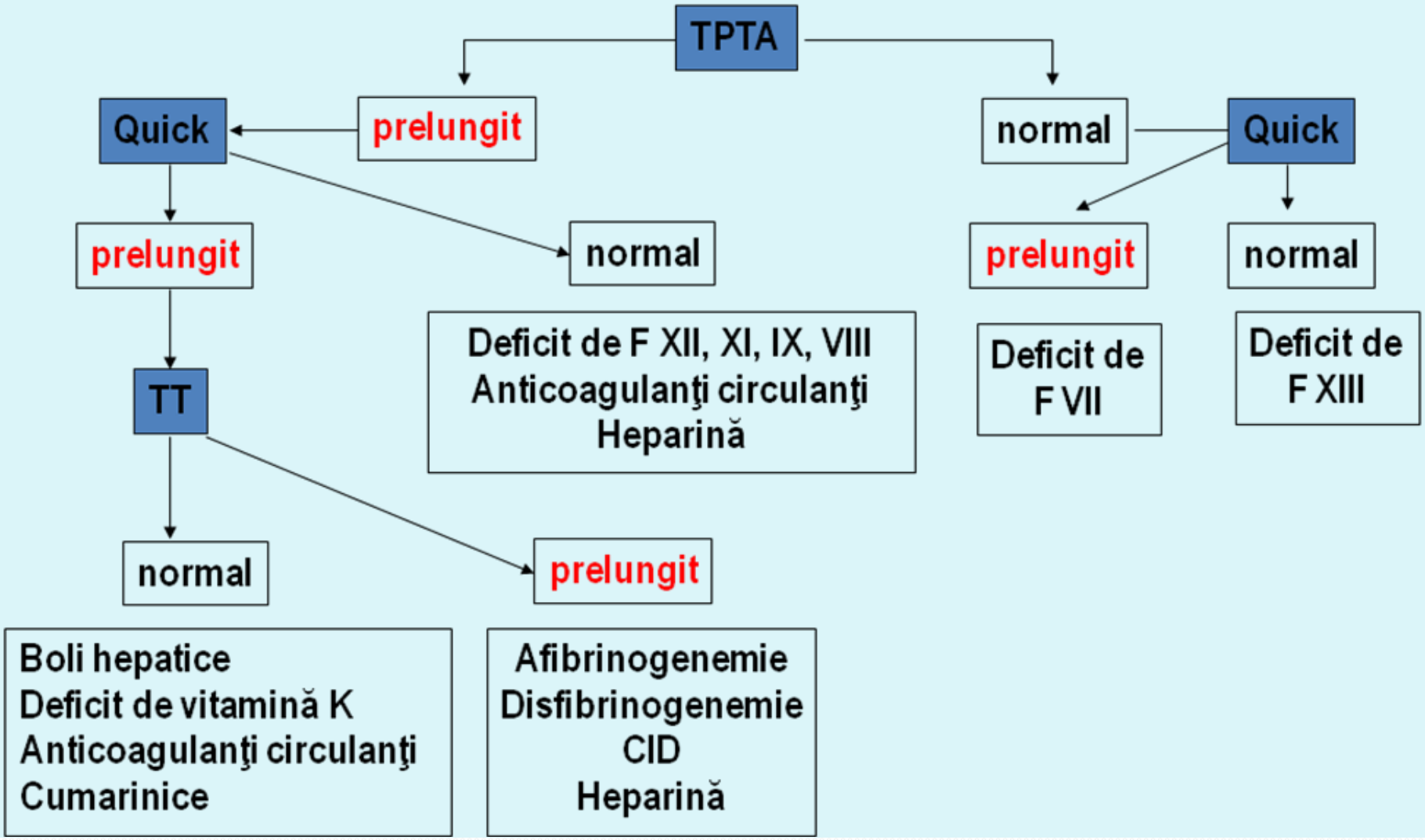
-trombelatograma (TEG)

=test global de apreciere a hemostazei

-monitorizează întregul proces de hemostază în dinamică, de la formarea trombului la liza acestuia,

-ofera informații despre funcțiile trombocitare

Interpretarea testelor screening de coagulare



Clasificarea anomaliilor hemostazei

1.Anomalii vasculare

- **1.1.Anomalii vasculare ereditare:**

-teleangeictazia hemoragică ereditară (Boala Osler-Weber-Rendu)

-sindromul Ehler-Danlos, etc.

- **1.2.Anomalii vasculare dobândite:**

-purpura anafilactoidă Henoch-Schönlein

-purpure vasculare induse de droguri, infecţii (bacteriene, virale, parazitare)

-paraproteinemii

-hipovitaminoza C

-sindrom Cushing, etc.

2.Anomalii ale trombocitelor

- **2.1.Trombocitopenii congenitale:**

-sindromul Wiskott-Aldrich,

-sindromul Bernard-Soulier,

-anomalia May Hegglin,

-trombocitopenia pură X-linkată,

-trombocitopenia ciclică,

-trombocitopenii amegakariocitare (ex. sindromul TAR),

-boli de metabolism, etc.

- **2.2.Anomalii congenitale ale funcțiilor trombocitare:**

-sindromul Bernard-Soulier,

-boala von Willebrand,

-trombastenia Glanzmann,

-sindromul Chediak-Higashi,

-anomalia May-Hegglin,

-sindromul Alport. etc.

- **2.3.Trombocitopenii dobândite:**

2.3.1.Distrucție crescută

-imunologică:

*purpura trombocitopenică idiopatică (PTI),
*trombocitopenia neonatală,
*sindromul Evans,
*lupusul eritematos sistemic (LES),
*infecţii (virale - ex. HIV, CMV, EBV, etc.; bacteriene - ex.TBC, febra tifoidă),
*medicamente, etc.

-neimunologică:

*anemii hemolitice microangiopatice (ex. sindromul hemolitico-uremic SHU, purpura trombocitopenică trombotică PTT),
*sindromul de coagulare intravasculară diseminată CID),
*sindroame hemofagocitice,
*malformaţii congenitale de cord cianogene,
*proteze valvulare,
*HTA malignă,
*medicamente,
*infecţii, etc.

2.3.2.Distribuție anormală:

-hipersplenism hematologic,

-hipotermie

2.3.3.Producție scăzută:

-medicamente (ex. hormoni estrogeni, etaol),

-deficit de vitamină B_{12},

-acid folic,

-fier,

-aplazie medulară idiopatică,

-iradiere,

-infecții virale (ex. virusuri hepatitice, HIV),

-infiltrație medulară (ex. leucemie, metastaze medulare, boli de stocare)

- **2.4.Anomalii dobândite ale funcțiilor trombocitare:**

-medicamente (ex. antiinflamatoare nesteroidiene, dipiridamol, penicilină, cefalosporine, furosemid, dextran),

-etanol,

-insuficiența renală cronică,

-boli hepatice, etc.

3.Anomalii ale factorilor coagulării

- **3.1.Anomalii congenitale:**

-hemofilia A,
-hemofilia B,
-boala von Willebrand,
-boala hemoragică a nou-născutului,
-disfibrinogenemii,
-alte deficite congenitale ale factorilor de coagulare

- **3.2.Anomalii dobândite:**

-deficit de factori dependenţi de vitamina K (malasorbția vitaminei K - celiachie, obstrucție biliară, boala Crohn, infestații parazitare);
-medicamente – (antivitamine K, antibiotice cu spectru larg);
-consum (CID);
-inhibitori ai coagulării (ex. LES);
-transfuzii masive,
-circulaţie extracorporeală, etc.

Purpura Schönlein-Henoch (Purpura anafilactoidă, Purpura alergică)

- **Definiție:**

=vasculită inflamatorie sistemică de etiologie neprecizată

-afectează vasele sanguine mici

-caracterizată prin

*leziuni purpurice particulare,

*artralgii sau artrită tranzitorie (în special genunchi, glezne),

*dureri abdominale colicative

*nefrită.

- **Epidemiologie:**

=cea mai frecventă formă de purpură non-trombocitopenică la copii;

-majoritatea cazurilor între 2-8 ani;

-raport M/F 2:1

- **Etiologie**:

=neprecizată;

-ipoteze

*alergie alimenatră, medicamentoasă, etc;

*vasculită autoimună după infecții virale sau streptococice.

- **Manifestări clinice**

=debutul poate fi:

-acut

*cu apariția simultană a mai multor tipuri de manifestări,

-gradat

*cu apariția consecutivă a manifestărilor clinice într-un interval de săptămâni

-pot apare diferite combinații de simptome și semne

-starea generală influențată și febra sunt prezente la 50% din bolnavi.

- **Leziunile cutanate**:

=la toţi bolnavii diagnosticaţi (nu se ştie dacă manifestările viscerale apar şi în absenţa rash-ului)

- apar în valuri şi la un moment dat poate exista o mare varietate de leziuni

-Leziunile purpurice

=diferă de cele din Tr-penie

-sunt maculo-papuloase (purpură palpabilă), iniţial asemănătoare urticariei (dispar la digitopresiune) şi ulterior devenind eritematoase cu arie hemoragică centrală ce devine maronie.

Apar de obicei

-la nivelul suprafeţelor de extensie ale membrelor şi

-la nivelul feselor

-au o distribuţie simetrică

-pot interesa oricare arie tegumentară.

-pot apare diferite tipuri de eritem (eritem multiform, eritem nodos), uneori pruriginos

-pot apare şi edeme ale scalpului, pleoapelor, buzelor, pavilioanelor urechilor, dosului mâinilor şi picioarelor, antebraţelor, toracelui, scrotului -în special la copiii mici.

- **Artralgiile și artrita:**

-apar la 2/3 din bolnavi,

-interesează articulațiile mari, în special genunchii și gleznele,

-dispar în câteva zile fără sechele;

-pot recidiva în perioada activă

- **Afectarea gastro-intestinală:**

->50% din bolnavi;

-dureri abdominale colicative asociate adesea cu vărsături (diagnostic diferențial cu abdomenul acut chirurgical!!!);

-hemoragii oculte,

-melenă sau hematemeză >50%;

-rar invaginație intestinală,

-obstrucție,

-infarct cu perforație

- **Afectarea renală:**

-25-50% din bolnavi în faza acută,

-de tip hematurie ± cilindrurie și proteinurie,

-uneori SN;

-25% din bolnavi au anomalii persistente ale sedimentului urinar timp de câțiva ani,

-fără evoluție spre boală cronică renală;

-evoluție spre IRC foarte rară,

-tardiv după ani de la faza acută (!!! Monitorizarea funcției renale la bolnavii cu manifestări renale persistente)

- **Afectarea SNC**:

-rară dar potențial severă (convulsii, pareze, comă);

-interesare

*cardiacă,

*oculară,

*testiculară,

*hepatică,

*limfadenopatii,

*hematoame (HM) intramusculare etc.

- **Investigații de laborator:**

=numărul de Tr, TS și testele de hemostază sunt normale;

-testul garoului (fragilitate capilară) pozitiv la 25% din bolnavi;

-anemie prin sângerare GI sau deficit de producție (IRC);

-deficit tranzitor de FXIII;

-deficit de vitamina K prin malabsorbție intestinală indusă de vasculită;

-VSH accelerat;

-L crecute frecvent, eozinofilie;

-hematurie, cilindrurie, proteinurie;

-hemoragii oculte;

-FR și ANA negative,

-complement normal/crescut

-IgA crescute >50% din bolnavi

- **Diagnostic diferențial**

Tabloul clinic

=rash, artrită, manifestări GI și renale

Confuzii

-un simptom predomină,

-afectare sistemică multiplă.

Rash

-septicemie,

-Tr-penie (nr.Tr, culturi);

-GI: abdomen acut chirurgical, boală inflamatorie intestinală;

- BOALA TREBUIE SUSPECTATĂ LA ORICE COPIL CU DURERI ABDOMINALE ACUTE

-trebuie căutate celelalte semne;

-afectare renală prepoderentă: GNAD post-Str (complement scăzut); etc

- **Tratament**

-simptomatic pentru
*artrită,
*edeme,
*febră (antiinflamatoare nesteroidiene);
-steroizi în caz de
*sindrom dureros abdominal sever,
*afectare SNC, SN,
*edeme masive dureroase,
*artrită – PDN 1-2 mg/kg/zi;
-alergie:
*evitarea contactului cu alergenul,
*antialergice;
-infecţie Str:
*eradicarea focarului,
*profilaxia infecţiei Str;
-IRA – ca în GNAD;
-nefrita cronică severă
*corticosteroizi,
*ciclofosfamidă,
*azatioprină.

Evoluţie, complicaţii, prognostic

- Boala este

-adesea ușoară,
-cu durată de câteva zile.

- În formele severe

-durata medie este de 4-6 săpt.
-cu exacerbări și remisiuni ulterioare
-uneori durata totală este de 1 an

- Complicații:

-rar invaginație intestinală,
-obstrucție,
-infarct cu perforație,
-IRA,
-interesare SNC

- In faza acută

-decese rare,

- Prognosticul

-în general excelent

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI)

Definiție

- Sindrom caracterizat prin

-Tr-penie (<100.000/mmc^3),
-supraviețuire Tr redusă,
-prezența Ac anti-Tr în plasmă
-megacariocite crescute în MOH

Epidemiologie

- Afecțiunea poate fi

-acută (Tr normale >150.000/mm^3 în 6 luni),
-cronică (Tr scăzute >6 luni)
-recurentă (Tr scăzute după ce au fost normale).

La copii sunt mai fecvente formele acute. Incidența 1/10.000 copii/an

Etiopatogenie

- De obicei în cele 3 săptămâni anterioare bolnavul a avut o infecție,

-cel mai frecvent virală (50-80%),
-în 20% din cazuri infecție specifică (rubeolă, rujeolă, pertusis, oreillon, mononucleoză infecțioasă, varicelă, infecție cu CMV, hepatită A, B, C, infecție cu parvovirus, bacteriană),
- uneori după vaccinare cu vaccin cu virus viu atenuat.

- PTI este rezultatul apariției auto-Ac împotriva unor GP de membrană ca GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP V și GP IV.
- Acești Ac sunt detectați fie pe Tr fie în plasma bolnavilor cu PTI; 20% din bolnavi nu au Ac detectabili.
- De aceea diagnosticul este încă unul clinic.

Manifestări clinice

- Boala

-apare cu incidență maximă între 2-8 ani,

-fără diferențe legate de sex

- Simptome

-purpură (pe suprafețele anterioare ale membrelor inferioare și la nivelul proeminențelor osoase)

-peteșii (pe mucoase, piele și subconjunctival)

-echimoze (pe suprafețele anterioare ale membrelor inferioare și la nivelul proeminențelor osoase)

-sângerări din mucoase

- Sîngerările exteriorizate sunt

-epistaxis,

-gingivoragii,

-GI (hematemeză, melenă),

-hematurie, menoragie;

- Sângerările în organele interne pot afecta

-SNC (cauza de deces, în formele severe),

-retina,

-urechea medie;

-musculatura,

-rar articulațiile (caracteristice coagulopatiilor; după injecții i.m., traumatisme semnificative).

- Frecvența hemoragiei intracraniene este de

-0,1-0,5%, în 70% din cazuri Tr >10.000/mm^3

-localizare 80% intracerebrală (90% supratentorială)

-20% subdurală

-50% din cazuri în primele 4 săptămâni de la diagnostic

- În afara manifestărilor hemoragice

-copilul are stare generală bună

-paloarea apare doar în caz de hemoragii semnificative

-splina este palpabilă în >10% cazuri

Investigaţii de laborator

- SP – Tr-penie >100.000/mm^3, frecvent >20.000/mm^3 (forme severe, manifestări hemoragice generalizate)
- MPV crescut (>8,9±1,5 fl)
- Anemie cu reticulocitoză, (anemie posthemoragică acută), proporţional cu pierderile de sânge.
- În caz de infecţii active

-limfocitoză,

-monocite atipice,

-rar neutrofilie (sângerare).

- MOH

-megacariocite numeroase, frecvent imature, atrombocitogene,

-seriile eritroidă şi mieloidă normale

- Investigarea MOH

-este sugestivă doar când tabloul clinic este caracteristic

-nu au fost identificate cauze de Tr-penie secundară

- Scopul pricipal al examinării MOH este

-excluderea altor boli hematologice (ex.leucemia).

Diagnostic diferenţial

- Excluderea cauzelor secundare de Tr-penie prin

-distrucţie crescută,

-distribuţie anormală

-consum crescut, (hipersplenism, anemie hemolitică microangiopatică, DIC, Tr-penie medicamentoasă, infecţii, substituţie medualră, etc.)

- producţie scăzută

Tratament

- Formele cu Tr >20.000/mm^3 și semnele clinice sunt ușoare absența manifestărilor pe mucoase) nu se tratează.
- Se contraindică efortul fizic.
- La fete care au ciclu menstrual =tratament hormonal pentru întreruperea temporară a ciclului (progesteron cu acțiune luingă).
- ASA și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sunt CI.
- Tratamentul este indicat dacă Tr >20.000/mm^3 și manifestări pe mucoase:

-transfuzie concentrata Tr și sânge proaspăt

-hemoragiegie amenințătoare de viață

-IGIV (blocada receptorilor Fc macrofagici, reducerea sintezei auto-Ac): 0,4 g/kg/zi, 5 zile consecutiv; 0,8-1 g/kg/zi 1-2 zile: induce remisiune în multe cazuri de PTI acută și ocazional în PTI cronică

-CS (inhibă fagocitoza Tr și prelungește durata de supraviețuire, crește rezistența capilară, inhibă producția de Ac anti-Tr): PDN 1-2 mg/kg/zi în forme severe, durata: până când nr. Tr este normal/3 săpt, reduce severitatea și scurtează durata fazei inițiale, nu reduce frecvența formelor cornice

-Gammaglobulină anti-D (titru crescut de Ac anti-Rh), la bolnavii Rh pozitivi (blocada receptorolor Fc macrofagici prin fixarea eritrocitelor cu Ac anti-Rh)

-Rituximab (Ac monoclonal anti-CD20) – eliminarea Lf.B autoreactive

-puls-terapie cu Dexametazonă 40 mg/1.75 m^2 4 zile, sau methylprednisolone 0,51 g/m^2 3 zile, 4 cure la 28 zile interval

-plasmafereză: la bolnavii cu manifestări amenințătoare de viață

- Alte: α IFN 2b, ciclosporină, EACA, VCR, VBL,CP, danazol, rFVIIa
- Splenectomia:

-formele de PTI cronică/PTI severă care nu răspund la tratament medicamentos

Evoluţie. Prognostic

- in general excelent
- chiar și fără tratament specific, 75%
- vindecare completă după 3 luni;
- 90% după 9-12 luni.
- recăderile sunt rare
- hemoragiile spontane și hemoragia intracraniană (<1%) – doar în faza acută

Sindromul hemolitico-uremic (SHU):

- anemie hemolitică acută
- Tr-penie
- IRA la sugari și copii mici (6 luni-5 ani)

Etiologie

- toxine produse de *E.coli* O157:H7 și *Shigella dysenteriae* tip 1
- are loc un consum crescut al Tr prin tromboză excesivă
- Tr „prinse” în vasele mici, lezează eritrocitele circulante (anemie hemolitică microangiopatică)
- precedat de o gastroenterită dizenteriformă (sacune cu sînge)
- tabloul clinic este similar cu cel al PTT
- Tr-penie, anemie, eritrocite fragmentate (schistocite), hemoliză, reducerea multimerilor mari ai FvW (consumați în timpul agregării plachetare)
- tratament al IRA, transfuzii de eitrocite, NU de Tr (pot agrava complicațiile trombotice, hemoragiile severe prin Tr-penie sunt rare)

Purpura Tr-penică trombotică (Sdr. Moskowitz)

=**Boală multisistemică rară**

- poate fi

-acută (dobândită)

-cronică (ereditară – deficit de metaloprotează *ADAMTS13* care determină acumularea de monomeri ai FvW de dimensiuni foarte mari, responsabili de inițierea și propagarea coagulării intravasculare),

-idiopatică

-secundară (sarcină, boli autoimune, neoplazii, infecţii, transplant de celule stem, etc.)

- poate apare și la copii (vârf de incidenţă 30-40 ani)
- semne

-nespecifice (febră, cefalee, astenie, vărsături, dureri abdominale, dureri toracice, artralgii, mialgii)

-hematologice (anemie hemolitică microangiopatică, Tr-penie, DIC)

-neurologice fluctuante

-IRC progresivă 25% din bolnavii cu boală cronică

-tratament plasmafereză, remisiune la 50-80% din bolnavi

-transfuzii de plasmă proaspătă congelată

-dextran, steroizi, VCR, CP, CSA, IGIV, Rituximab

-splenectomie în formele cronice refractare

Hemophilia A (Hemofilia clasică, Deficitul de factor VIII)

- **Definiție**

=boală ereditară a sexului masculin

-**c**auzată de anomalia genei FVIII de pe cr.X care determină deficitul de FVIII al coagulării

- **Incidența**

=12 cazuri/100.000 nașteri

Fiziopatologie

- Numeroase mutaţii la nivelul genei FVIII

-cele mai frecvente

*inversiunile (50% din formele de HA severă),

*deleţiile mari

*mutaţiile missense;

-altele:

*deleţii mici,

*mutaţii punctiforme nonsense,

*frame-shift.

- Mutaţiile pot determina

-absenţa sintezei FVIII (forme CRM-, activitate coagulantă şi antigenică a FVIII absente)

-sinteza unui FVIII deficitar dpdv funcţional (forme CRM+, activitate coagulantă scăzută/absentă şi antigenică prezentă)

- FVIII circulă în plasmă complexat cu FvW (proteină “carrier”);

-normal raportul plasmatic între FVIII_FvW este 1:1;

-în caz de HA şi la femeile purtătoare raportul este <1;

-în boala von Willebrand sunt scăzute atât FVIII cât şi FvW .

- Anomalia genică de pe cromozomul X este transmisă de femeile purtătoare băieților (care au un singur cr X, cel matern)
  -50% din băieți sunt bolnavi, 50% din băieți sunt sănătoși;
  -50% din fete sunt purtătoare, 50% din fete sunt sănătoase;
- Severitatea clinică depinde de

-nivelul de FVIII;

-HA severă <1%, moderată, 1-5%; ușoară 5-25%;

-severitatea tinde să fie aceeași la bolnavii din aceași familie.

- Detectarea femeilor purtătoare și a feților afectați se poate face prin

-metode de genetică moleculară precise;

-diagnosticul fetal se poate face precoce prin biopsia vililor chorionici în săpt. 8-11 de sarcină.

- Formele familiale de boală cca. 50%.
- Formele sporadice: mutații de novo dar și alte situații (nu au existat descendenți de sex masculin în familie timp de mai multe generații)

Manifestări clinice

Formele severe de boală

- Caracteristic:

-sângerări profunde în mușchi, țesutul celular sc, organe parenchimatoase;

-echimoze extensive;

-hemoragii incoercibile din plăgi.

-HM pot fi extreme de importante (anemie hemoragică severă)

-Sângerările din plăgi minime pot dura ore sau zile.

- FVIII nu traversează placenta:

-tendință la sângerare încă de la naștere;

-h-gia intra-craniană datorată traumatismului nașterii – 1-2% din NN cu HA severă

- **Sugari:**

-HM după injecţii im (inclusiv vaccinări!!),
-sângerare incoercibilă după circumcizie,
-în caz de erupţie dentară, ruptura frenului lingual,
-plăgi (chiar minime) în cavitatea bucală.

- **Sugari mai mari:**

-echimoze multiple,
-HM musculare şi sc masive după traumatisme minore
-90% din bolnavii cu HA severă au manifestări din primul an de viaţă

- **După începerea mersului:**

-hemartrozele =manifestările clinice cele mai caracteristice
-durere (poate fi extreme de intensă prin distensia capsulei articulare!!!)
-tumefacţie
-limitarea mişcărilor
-apar uneori spontan
-!!!tumefacţia articulară apărută spontan la un copil de sex masculin trebuie să ridice suspiciunea de hemofilie

- NU se face puncție articulară
- Hematuria spontană nu este de obicei periculoasa
- Hemoragia intra-craniană

-este extreme de gravă

-cauză importantă de deces

- Hematoamele pot fi periculoase (amenințătoare de viață) prin

-volumul mare (fese, coapse, mușchi psoas-iliac, hematoame subcutanate extensive),

-prin localizare (regiunea cervicală, planșeu bucal, organe parenchimatoase intra-abdominale – ficat, splină).

- Intervențiile chirurgicale, chiar minime (puncție venoasă, extracție dentară)

-se pot solda cu hemoragii incoercibile

- **Formele moderate și ușoare de boală**

-hemoragiile spontane
*rare
*absente
-singura manifestare
=hemoragii după
-extracţii dentare
-intervenţii chirurgicale
-plăgi traumatice

- **Complicațiile bolii**

-Hemofilia
=boală incurabilă
-cu potenţial sechelar invalidant important
-risc de deces precoce.
-Sechele musculo-scheletale:
*artropatia cronică hemofilică,
*atrofii,
*retracţii musculare,
*pseudotumori hemofilice,
*sechele neurologice periferice;
-sechele neuro-senzoriale și psihice diverse
*probleme stomatologice

- **Explorări**

-Singurele anomalii semnificative la testele de coagulare screeening

*prelungirea APTT și

*Timpul de consum de protrombină scăzut

-Nr.Tr, TS, PT – normale

-Determinarea tipului de hemofilie

*prin corecția APTT

*corecția timpului de consum de protrombină cu reactivi cu sau fără FVIII/FIX (plasmă proaspătă – conține toți factorii coagulării

*ser vechi – nu conține FVIII

*plasmă adsorbită pe sulfat de bariu – nu conține FIX

*absența corecției cu ser vechi – HA)

-Dozarea FVIII

-Determinarea inhibitorilor FVIII

-RX, RMN articular, ECHO, CT, RMN pentru hematoame profunde sau hemoragie intra-craniană

-Investigații serologice pentru depistarea infecțiilor post-transfuzionale (AgHBs, AgHBcIgM, Ac anti-VHD, Ac anti-VHC, Ac anti-HIV)

Tratament

Măsuri generale

- evitarea traumatismelor (începând de la vârste mici!!),
- interzicerea injecţiilor im
- Vaccinările obligatorii vor fi efectuate integral, inclusiv cele injectabile
- Vaccinările obligatorii + vaccinarea pentru hepatita A
- **C**ompresiune prelungită (15-30 min) după puncţii iv, în caz de plăgi, epistaxis
- Interzicerea tratamentului cu aspirină, evitarea celorlalte AINS (afectarea funcţiilor plachetare)

Tratamentul substitutiv

- Scop

-creșterea concentrației FVIII în plasmă la un nivel care să asigure hemostaza eficientă

- Modalități

-plasmă proaspătă congelată, (1 UI FVIII/ml)

-crioprecipitat (3-4 UI FVIII/ml)

-concentrate de FVIII extrase din plasmă (sute de UI FVIII/ml)

-concentrate de FVIII recombinante.

- Dozele variază în funcție de:

-severitatea bolii,

-importanța hemoragiei.

- Ritmul administrării

-la 8-12 ore

- Durata tratamentului

-de la o singură administrare (înainte de extracţii dentare efort fizic, hemartroze minore, epistaxis), 2-3 zile hemartroze

-până la vindecarea plăgii în caz de intervenții chirurgicale

- Tipuri de tratament substitutiv

-on demand– doar în caz de sângerare

-profilactic – pentru prevenirea sângerărilor la bolnavii cu hemofilie severă

- Complicaţiile tratamentului substitutiv cu derivate din plasmă

-transmiterea infecţiilor cu VHB, VHC, HIV

-risc maxim în caz de folosire a preparatelor neinactivate viral (plasmă, crioprecipitat)

-testarea donatorilor nu este suficientă pentru excluderea acestui risc, risc foarte mic pentru concentratele actuale inactivate viral prin mai multe metode

-risc absent pentru factorii recombinanţi

- Apariţia inhibitorilor FVIII:

-10-15% din bolnavi, după primele 15-20 infuzii

-stare refractară la tratamentul obişnuit

- Tratament cu agenţi by-passing (complexe de concentrate protrombinic PCC, APCC, FVIIa recombinant)
- Tratament de inducere a toleranţei imune

- **Alți agenți antihemoragici**

-DDAVP

-Acid ε-aminocaproic

-acid tranexamic

-hemostatice locale

- **Terapia genică**

=reprezintă marea speranță pentru bolnavii cu hemofilie.

- **Prognostic**

-Speranța de viață și calitatea vieții în țările dezvoltate sunt asemănătoare cu ale populației generale (tratament profilactic).

-În țările în curs de dezvoltare bolnavii au multiple sechele

*speranța de viață este mult redusă

*principalele cauze de deces

-accidentele hemoragice

-complicațiile infecțioase post-transfuzionale

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID)

- **Definiție**

=Sindromul ce apare în cursul unor afecțiuni diverse, **c**aracterizat prin depunerea extensivă de fibrină la nivelul pereților vasculari care poate duce la ischemie și necroză tisulară, coagulopatie de consum și anemie hemolitică microangiopatică

Etiologie

- Numeroase procese patologice

-hipoxie,
-acidoză,
-șoc,
-necroză tisulară,
-leziuni endoteliale.

- Un mare număr de boli se pot complica cu CID

-șocul septic (în special cu germeni Gram-negativi),
-transfuziile cu sânge incompatibil,
-mușcăturile de șarpe,
-purpura fulminans,
-hematoamele gigante,
-bolile maligne,
-leukemia acută promielocitară, etc.

Fiziopatologie

- Nu există o secvență bine definită a evenimentelor
- Evenimentul inițiator este coagularea intravasculară extensivă
- Factorii de coagulare consumabili (FII, FV, FVIII, FI) și trombocitele sunt utilizați în procesul difuz de coagulare intravasculară și devin deficitari
- ATIII, inhibitor natural al coagulării (co-factorul heparinei), este de asemenea consumată în procesul de coagulare intravasculară extensivă
- Sângele conține hematii fragmentate (schistocite) – anemie hemolitică microangiopatică.
- Deoarece mecanismul fibrinolitic este activat, apar produși de degradare a fibrinei (fragmentele D, E, D-dimeri) și fibrinogenului (fragmentele X, Y), etc.

Manifestări clinice

- Cel mai frecvent CID acompaniază afecțiuni sistemice severe
- Trombozele tisulare pot interesa diverse organe sau pot interesa pielea și țesutul cellular sc
- Sângerările sunt variate; la locurile de puncție venoasă, gastrointestinale, cutanate (peteșii, echimoze), etc.
- Anemia hemolitică se caracterizează prin paloare asociată cu icter, urini hipercrome

Explorări

- Anomalie complexă a hemostazei

-prelungirea TPTA, PT, TT

-reducerea fibrinogeneului, nr. Tr., Hb, hematiilor

-BI , UBG crescute

-SP: schistocite

-PDF (fragmentele X, Y), PDFi fibrinei (fragmentele D, E, D-dimeri)

Tratament

- Controlul procesului inițiator al CID – cel mai important element al terapiei

-infecțiile,
-acidoza,
-hipoxia,
-șocul, etc.

- Tratament substitutiv în caz de hemoragii:

-concentrat Tr (trombocitopenie),
-crioprecipitat (hipofibrinogenemie),
-plasmă proaspătă (alţi factori de coagulare și inhibitori naturali)

- Controlul inadecvat sau incomplete al cauzei determinate a CID/tratament substitutiv ineficient în controlul hemoragiilor

-anticoagulante pentru prevenirea consumului in continuare a factorilor coagulării

- Heparină

-iv intermitent (70-100 UI/kg la 4 ore)/continuu (50-75 UI/kg în bolus urmat de pev continuă cu 15-25 UI/kg/oră);
-monitorizare biologică, durata în funcție de numărul de tr, nivelul fibrinogenului;
-indicații: purpura fulminans, leucemie promielocitară (doze < 10-15 UI/kg7oră fără doză de încărcare);
-NU este indicată, ineficiență în șocul septic, mușcături de șarpe, atac vascular cerebral, traumatisme craniene importante, transfuzii incompatibile

- ATIII indicată în sepsis (turn-over crescut) sau deficit congenital
- Proteina C activată

Prognostic

- Depinde de

-tipul procesului declanșator,

-promptitudinea

-gradul rezolvării

-precocitatea tratamentului specific al CID.