

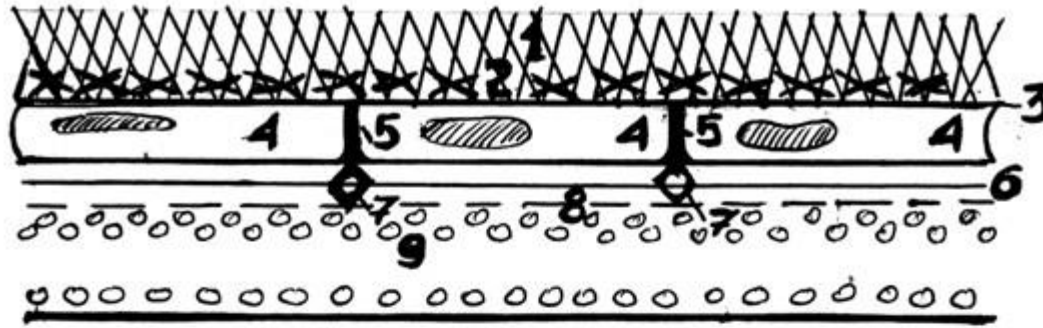
Hemostaza

Hemostaza fiziologică implică un echilibru între 2 procese opuse care se desfășoară simultan:

- *formarea cheagului sanguin* (presupune interacțiunea dintre endoteliul vascular, plachete și factorii de coagulare). Constă din doua etape:
 - I. hemostaza primară (endoteliul și plachetele)
 - II. hemostaza secundară (presupune activarea cascadei coagularii).
- *fibrinoliza*.

Componentele hemostazei **fiziologice**

- 1. Peretele vaselor sangvine**
- 2. Trombocitele**
- 3. Sistemul de coagulare**



Structura capilarului

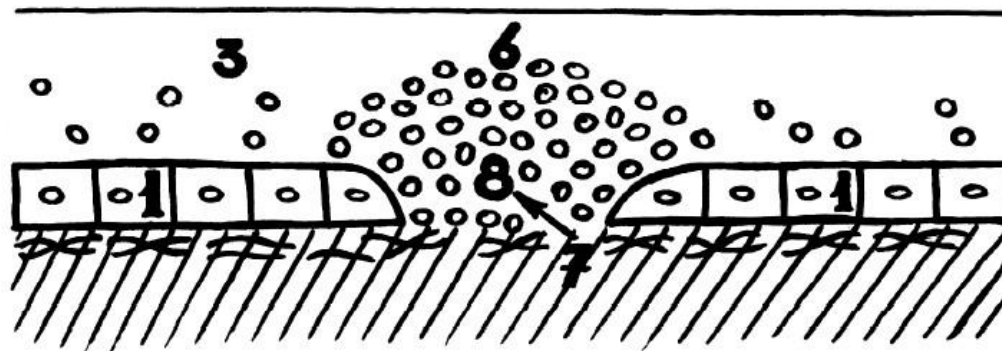
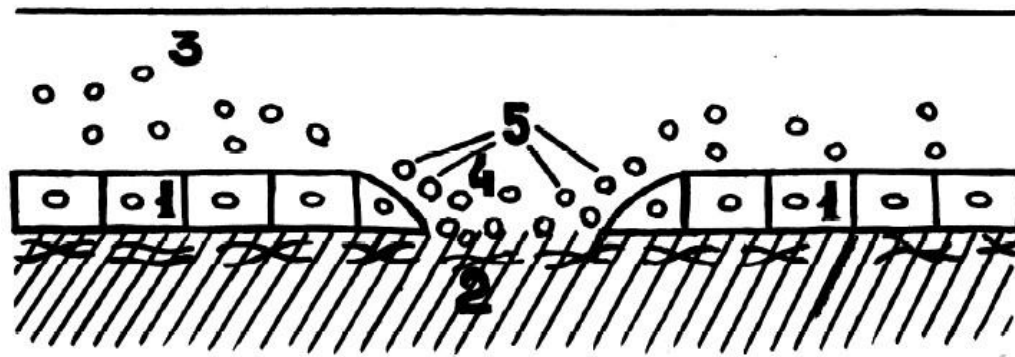
1. țesutul de sprijin pericapilar
2. fibrele de colgen
3. membrana bazală
4. celulă endotelială
5. spațiul interendotelial
6. membrana de fibrină
7. trombocitele
8. atmosfera endotelială plasmatică
9. trombocite în circulație

Endoteliul vascular: este cel mai important constituint al peretelui vascular ; s-au pus in evidență numeroși factori sintetizați în celulele endoteliale, cu diverse acțiuni:

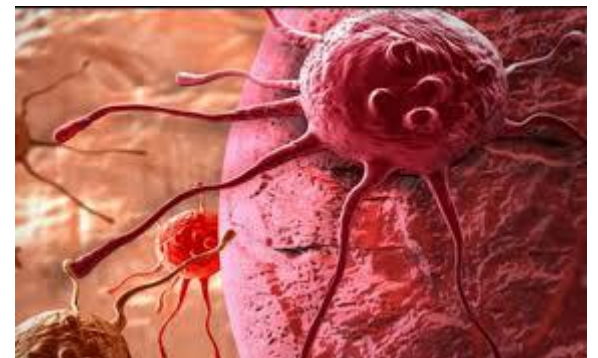
- factori protrombotici: factorul tisular, factorul von Willebrand, inhibitorul activatorului tisular al plasminogenului (PAI 1 si PAI 2), factorul activator plachetar(PAF), endotelinele, moleculele de adeziune (E-LAM1, YCAM1si 2, VCAM1), fibronectina, colagenii;
- factori antitrombotici: proteina S, trombomodulina, heparina sulfat, antitrombina III, activatorul plasminogenului tisular, urokinaza, EDRF,NO, prostaciclina (PGI₂);
- factori vasodilatatori: prostaciclina PGI₂, oxidul nitric;
- factori vasoconstrictori: endoteline (ET-1, ET-2, ET-3).

Etapele hemostazei primare

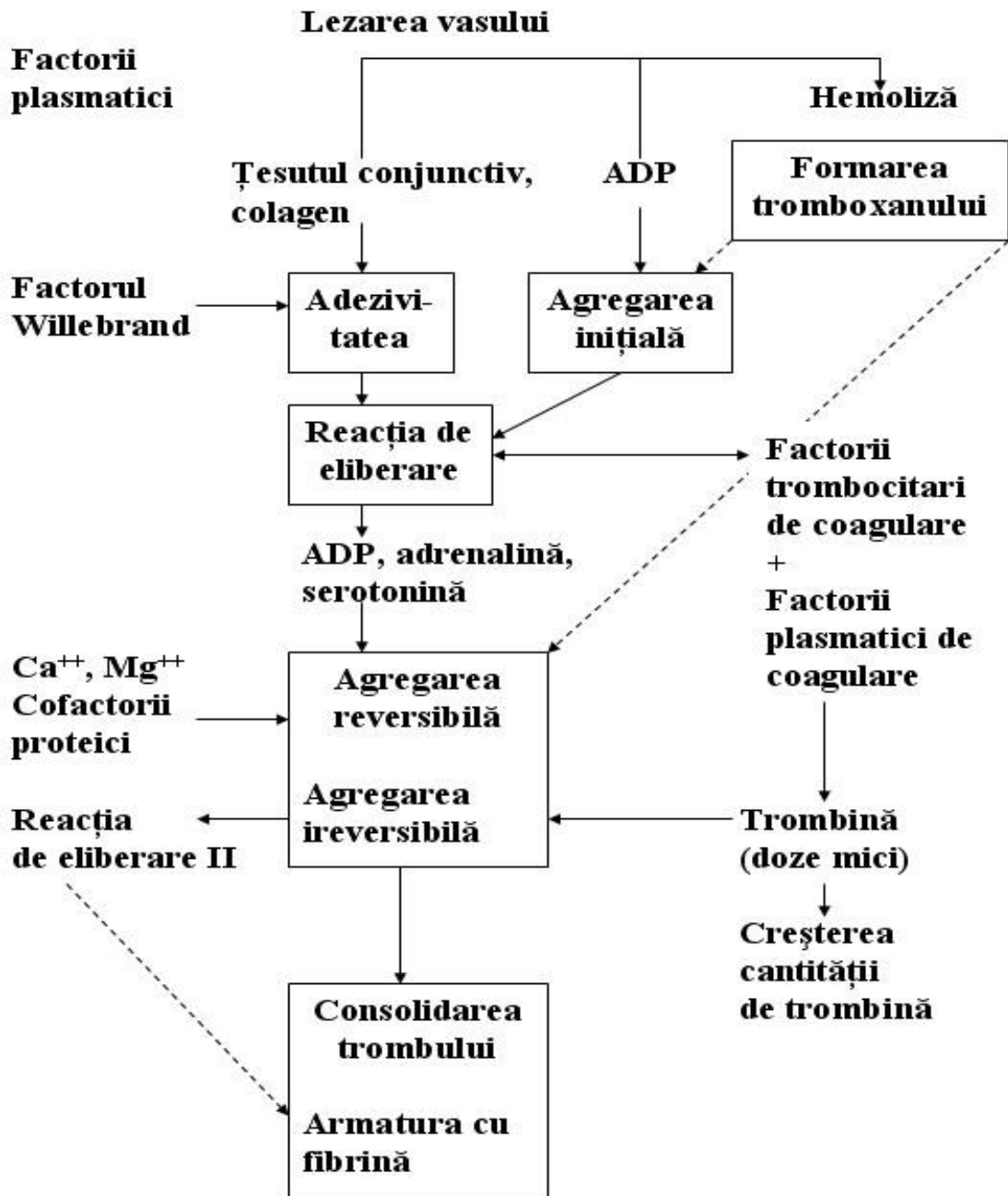
- a) **contractia vasului sectionat** -fenomen reflex ce poate fi eficient în oprirea hemoragiei la nivelul vaselor de calibru mic. (calitatea membranei bazale, anume de conținutul acidului arahidonic ce se sintetizează cu ajutorul vit. C, P, glucocorticoizilor, Ca, catecolaminelor).
- b) **adeziunea trombocitară** - fixarea lor la structurile subendoteliale (colagen, microfibrile, membrana bazală); procesul necesită prezența factorului von Willebrand ce realizează legatura între trombocite și structurile subendoteliale; fixarea se face pe complexul Ib-IX, dar și pe Iib-IIIa în funcție de modalitatea de activare a trombocitelor.
- c) **activarea trombocitară** -urmează imediat adeziunii trombocitare și constă în activitatea de sinteză și eliminarea conținutului granulațiilor plachetare alfa, dense și lizozomale.
- d) **agregarea trombocitară** -reprezintă proprietatea acestora de a se uni între ele. Inductorii agregării (ADP, serotonina, tromboxanul A₂, PAF, trombina) provoacă modificări membranare, ce duc la gruparea complexelor Iib-IIIa cu modificarea lor conformațională ce permite fixarea fibrinogenului și calciului.



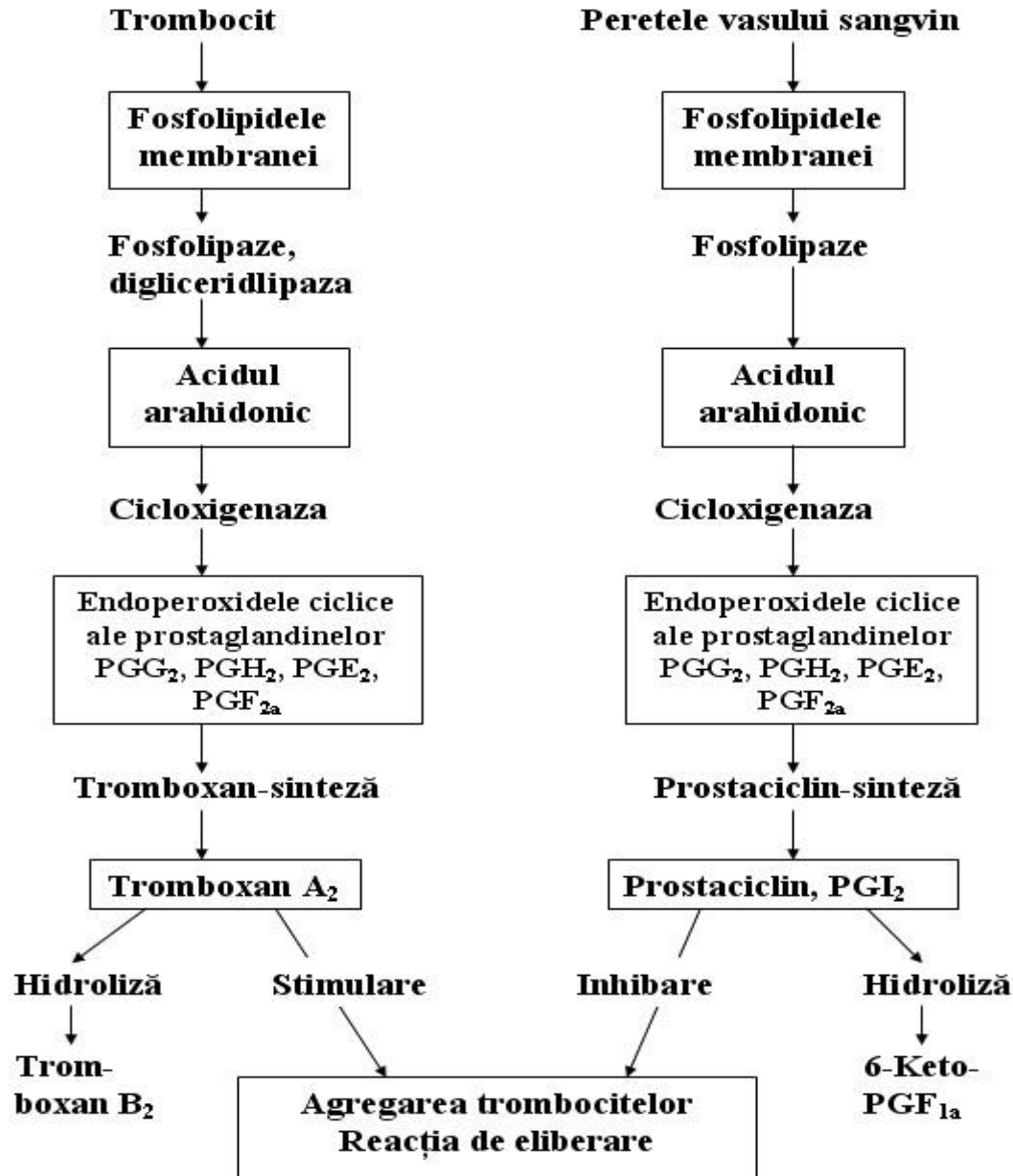
Fazele hemostazei vasculo-trombocitară



Schema hemostazei vasculo-trombocitare



Influența metabolitilor acidului arahidonic la funcțiile trombocitelor



**Manifestările clinice ale sindromului hemoragic în caz de trombocitopenii,
trombocitopatii**





Metodele de investigare a hemostazei **vasulo-trombocitară**

- 1. Timpul de sângerare Duke — până la 3 min.**
- 2. Numărul de trombocite — $150—400,0 \times 10^9/l$**
- 3. Retractivitatea cheagului — 0,3-0,4, 44-66%**
- 4. Adezivitatea trombocitelor — 45-55%**
- 5. Agregabilitatea trombocitelor sub influența ristomicinei — 10 sec.**

Factorii de coagulare a sângelui

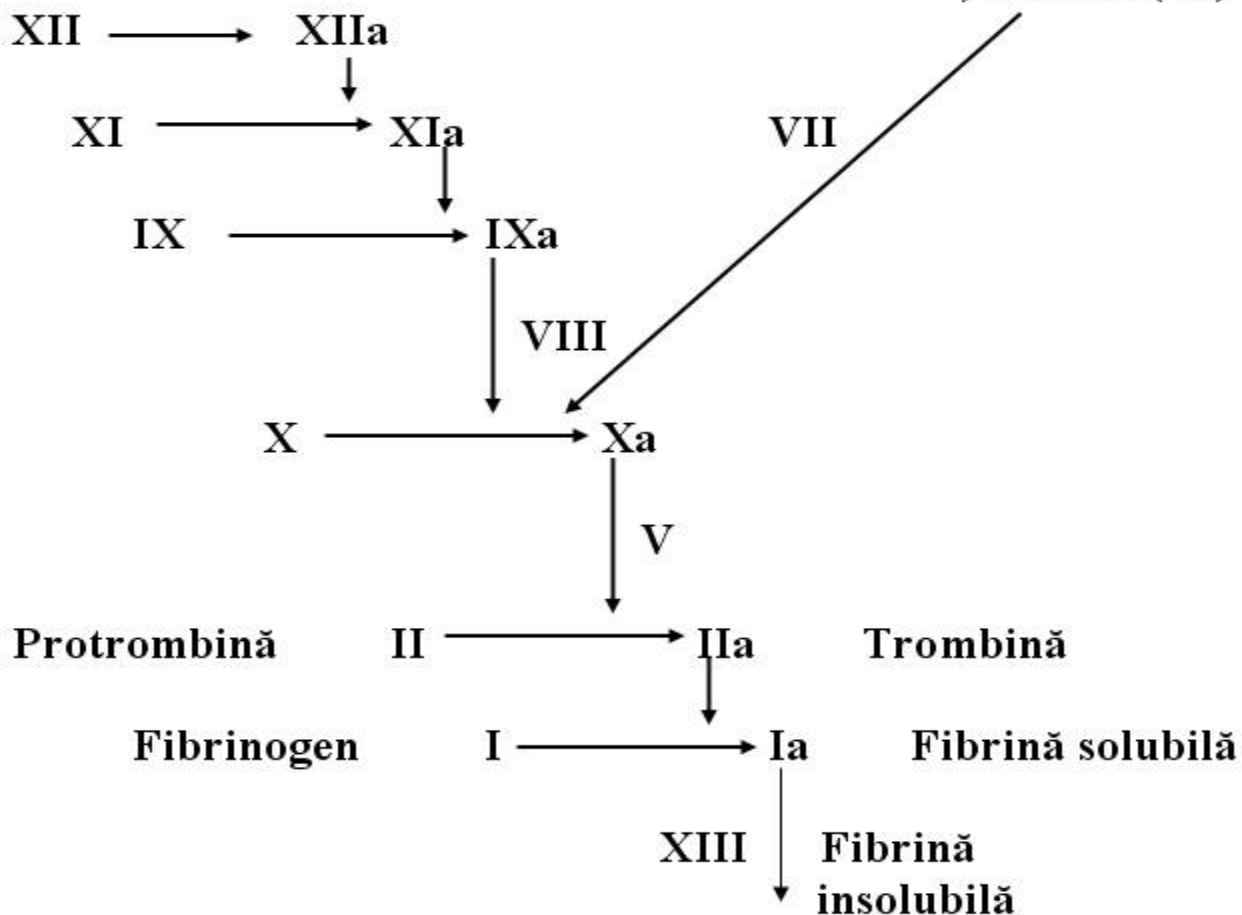
- 1. Fibrinogenul (factorul I)**
- 2. Protrombina (factorul II)**
- 3. Tromboplastina tisulară (factorul III)**
- 4. Calciu (Ca^{2+}) (factorul IV)**
- 5. Proaccelerina (factorul V)**
- 6. Anulat (factorul VI)**
- 7. Proconvertina (factorul VII)**
- 8. Globulina antihemofilică (factorul VIII)**
- 9. Factorul Christmas, componentul plasmatic al tromboplastinei (factorul IX)**
- 10. Factorul Stuart-Prower (factorul X)**
- 11. Factorul Rosental, factorul antihemofilic C (factorul XI)**
- 12. Factorul Hageman, factorul de contact (factorul XII)**
- 13. Fibrinoza, factorul stabilizator de fibrină (FSF) (factorul XIII)**

**Mecanismul
intrinsec**

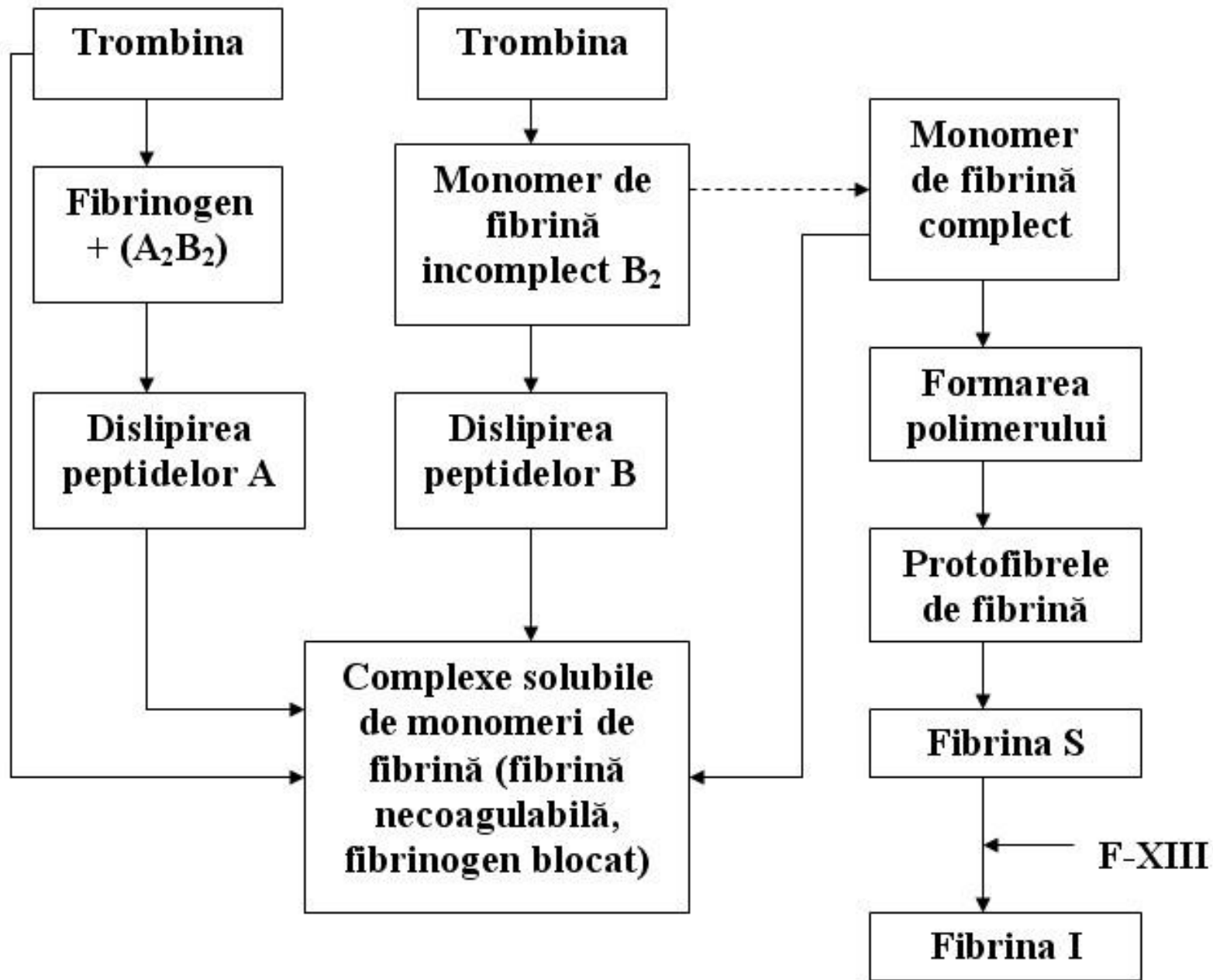
**Mecanismul
extrinsec**

contact

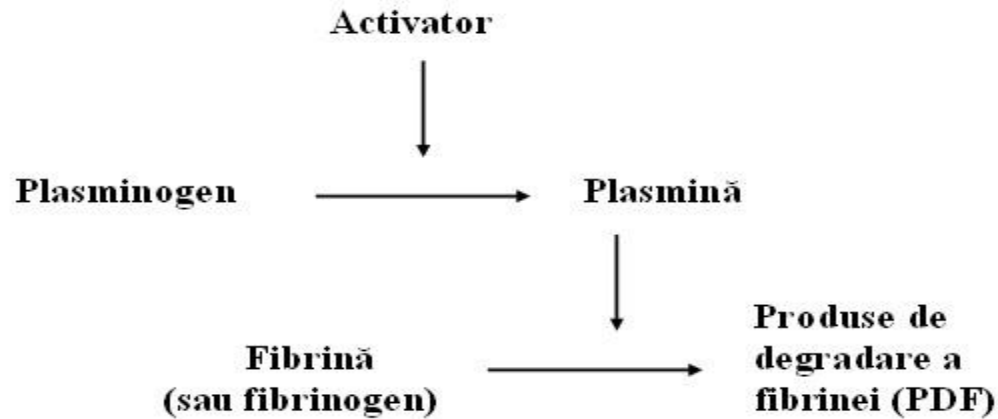
**lezarea
țesutului (III)**



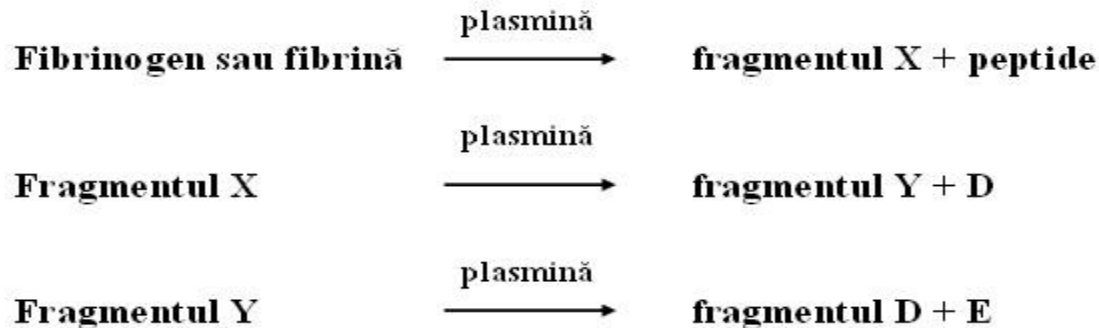
**Schema de cascadă a coagulării sângelui
(Mac Farlane, 1966, 1976)**



SISTEMUL FIBRINOLITIC



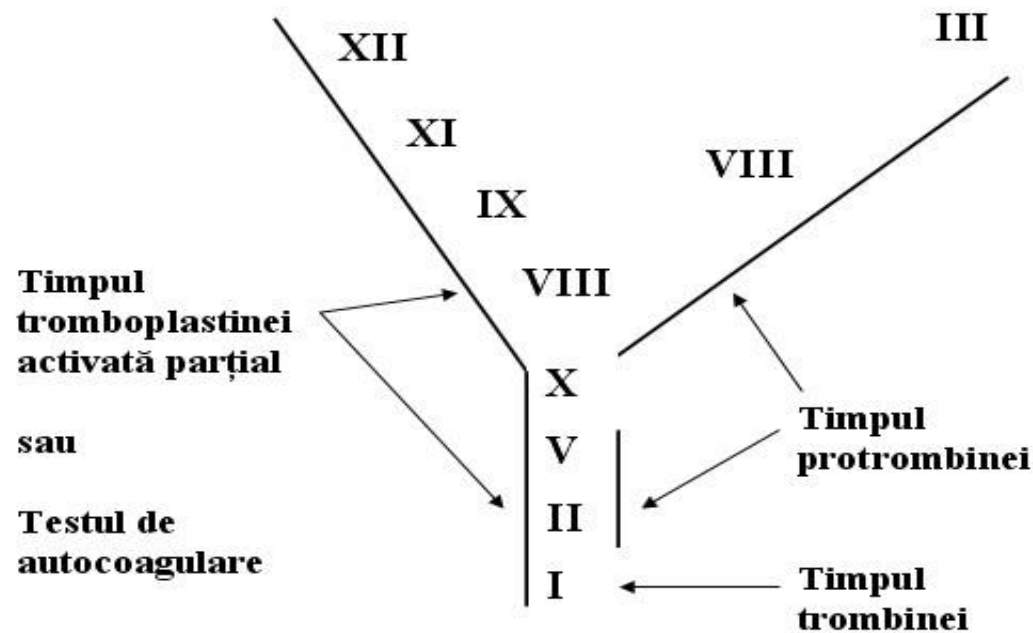
PRODUSELE FIBRINOLIZEI



X – inhibă formarea cheagului
Y – cel mai puternic anticoagulant
D – inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină
E – inhibă complet coagularea fibrinogenului sub influența trombinei și agregarea trombocitelor

Anticoagulante fiziologice

1. **Antitrombina III**
2. **Proteina C**
3. **Proteina S**
4. **α_2 -macroglobulina**



Metodele de investigare a hemostazei

1. Timpul tromboplastinei parțial activată
2. Testul de autocoagulare
3. Timpul protrombinei
4. Timpul trombinei
5. Fibrinogen
6. Testul cu etanol
7. Testul cu protaminsulfat
8. Produse de degradare a fibrinei (PDF)
9. Activitatea fibrinolică
10. Antitrombina III

Clasificarea diatezelor hemoragice

I. Diateze hemoragice ca rezultat al dereglării hemostazei primare vasculotrombocitare

1. Trombocitopenii
2. Trombocitopatii
3. Vasopatii
 - Teleangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler-Weber)
 - Purpura Schonlein-Henoch
 - Vasculite hemoragice

II. Diateze hemoragice ca rezultat al dereglării hemostazei secundare

1. Hipofibrinogenemie, afibronogenemie
2. Hipoprotrombinemie
3. Hipoproaccelerinemie
4. Hipoproconvertinemie
5. Hemofilia A (deficit al factorului VIII)
6. Hemofilia B (deficit al factorului IX, boala Christmas)
7. Deficit al factorului X, factorul Stuart-Prower
8. Hemofilia C sindromul Rosenthal, deficit al factorului XI
9. Boala Hageman (deficit al factorului XII)
10. Deficit al factorului XIII (factor stabilizator de fibrină)

III. Diateze hemoragice mixte ca rezultat al dereglării hemostazei primare și secundare

1. Maladia Willebrand
2. Sindromul CID
3. Deficit al factorilor VII, X, V, II.

Clasificarea trombocitopeniilor

I. Trombocitopenii ca rezultat al formării insuficiente a trombocitelor în măduva oaselor (trombocitopenii amegacariocitare), ce se observă în următoarele patologii:

1. Anemie aplastică
2. Pancitopenie constituțională Fanconi
3. Hemodepresie după administrarea chimioteraputicelor
4. Acțiunea iradierii ionizante
5. Trombocitopenie metaplastică
 - hemoblastoze
 - metastaze ale cancerului în măduva oaselor
6. Anemie B₁₂-deficitară
7. Anemie prin deficit de acid folic
8. Maladia Marchiafava-Micheli

II. Trombocitopenii ca rezultat al distrucției excesive a trombocitelor

1. Distrucție mecanică
 - splenomegalii masive de diversă origine (sechestrare splenică)
 - hemangion cavernos gigant
 - hemangioame multiple
 - proteze valvulare cardiace
2. Distrucție imună
 - trombocitopenii izoimune
 - trombocitopenii heteroimune
 - trombocitopenii autoimune
 - trombocitopenii transimune

III. Trombocitopenii ca rezultat al consumării excesive a trombocitelor

- sindromul CID
- tromboze masive
- purpura trombocitopenică trombotică Moschowitz

Telangectazia Rendu-Osler

- **Cauze**

- Boala fiind genetică înseamnă că a rezultat dintr-o anomalie a uneia sau a mai multor gene. Persoanele cu această boală pot dezvolta vase de sânge anormale numite malformații arterio venoase în mai multe zone ale corpului. Dacă acestea sunt pe piele, sunt denumite telangiectazii. Se pot dezvolta și în alte zone ale corpului cum ar fi creier, plămâni, ficat sau intestine.

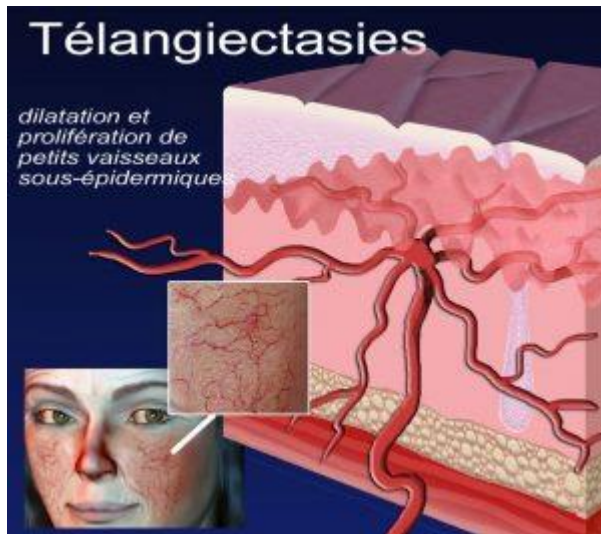
- **Simptome**

- Simptomele care pot apărea sunt: sângerări nazale frecvente la copii, pierderea sângelui în scaun, scaun de culoare închisă, convulsii sau accidente cerebrale vasculare inexplicabile, scurtarea respirației, leziuni pe buze, limbă, mucoasa nazală, față, urechi, degete, unghii, albul ochilor și la nivelul pielii, care pot sângera cu ușurință.

- **Tratament**

- Tratamentul este doar paliativ și cuprinde, în afara tratamentului de urgență al hemoragiilor digestive și cerebrale, corectarea anemiei prin prescrierea de fier și distrugerea leziunilor hemoragice, pe măsură ce acestea apar, prin electrocoagulare. Prognosticul este în esență în funcție de localizarea hemoragiilor.

Telangiectazia Rendu-Osler



Clasificarea etiopatogenetică a hemofiliei

**Hemofilia A (deficit al factorului VIII de
coagulare a sângelui)**

**Hemofilia B (deficit al factorului IX de
coagulare a sângelui)**

**Hemofilia autoimună (Au) dobândită cu
anticorpi împotriva factorului VIII**

**Hemofilia A și B complicată cu
formarea inhibitorilor împotriva
factorilor de coagulare VIII sau IX**





Clasificarea hemofiliei în funcție de gradul de deficit al factorilor de coagulare

Forma foarte gravă – sub 1%

Forma gravă – 1-2%

Forma de gravitate medie – 2-5%

Forma ușoară – 5-25%

Investigații obligatorii pentru confirmarea diagnosticului de hemofilie

- **Analiza generală a sângelui + trombocite**
- **Timpul de coagulare a sângelui după Lee-Wait**
- **Timpul tromboplastinei parțial activată**
- **Determinarea concentrației factorului VIII de coagulare a sângelui**
- **Determinarea concentrației factorului IX de coagulare a sângelui**
- **Determinarea activității factorului Willebrand**
- **Determinarea inhibitorului factorului VIII**
- **Determinarea inhibitorului factorului IX**

Complicațiile hemofiliei

- **Formarea anticorpilor împotriva factorului VIII sau IX de coagulare**
- **Formarea pseudotumorilor**
- **Hemoragie intracerebrală**
- **Hemoragie gastrointestinală**
- **Fracturi patologice**
- **Asfixie în rezultatul hematoamelor masive în nasofaringe sau în regiunea cervicală**

**Concentratele factorilor de coagulare utilizate
în tratamentul hemofiliei**

Nr.	Denumirea preparatului	Forma de ambalare	Factorul de coagulare	Firma, țara de origine
1.	Hemofil M	Fl. 200-300 UI 400-600 UI 300-1200 UI	VIII	Baxter, SUA
2.	Immunate (Immunat)	Fl. 250, 500 și 1000 UI	VIII + factorul Willebrand	Baxter, SUA
3.	Koate – DVI	Fl. 250, 500 și 1000 UI	VIII + factorul Willebrand	Bayer, SUA
4.	Emoclot D.U.	Fl. 250, 500 și 1000 UI	VIII	Kedrion, Italia
5.	Octanyne	Fl. 250, 500 UI	IX	Bayer, SUA
6.	Immunine (Immunin)	Fl. 200, 600 și 1200 UI	IX	Baxter, SUA
7.	Benefix	Fl. 250, 500 și 1000 UI	IX	Baxter, SUA
8.	Aimafix D.U.	Fl. 250, 500 și 1000 UI	IX	Kedrion, Italia
9.	Uman Complex D.U.	Fl. 200 și 500 UI 200 și 500 UI 160 și 400 UI	IX II X	Kedrion, Italia
10.	FEIBA TIM 4	Fl. 500 și 1000 UI	Cantități egale ale fac. II, VII, IX și X	Immuno, Austria
11.	Novo Seven	Fl. 60 (1,2 mg), 120 (2,4 mg), 240 (4,8 mg)	VII a	AO NovoNordix, Danemarca

Algoritmul de tratament al hemofiliei

Etapa I

**Scopul: Reducerea hemoragiilor grave
care prezintă risc pentru viață**

Metoda de tratament

Tratamentul de bază constă în substituția factorului deficitar de coagulare VIII sau IX. Transfuziile de crioplasma în volum de 15-20ml la kg/corp/zi sunt suficiente pentru hemartrozele incipiente, hemoragiile moderate și mici intervenții chirurgicale. Tratamentul cu crioplasma este nereal în hemoragiile grave care prezintă risc pentru viață. În aceste cazuri tratamentul de elecție constă în utilizarea concentratelor factorilor VIII sau IX.

Etapa II

Scopul: Sporirea concentrației factorilor de coagulare în circulația sanguină a pacientului pentru prevenirea hemoragiilor care invalidizează pacienții cu hemofilie

Metoda de tratament

Tratamentul modern al hemofiliei prevede utilizarea concentratelor factorului VIII sau IX. Doza inițială a preparatelor, frecvența de administrare și durata de utilizare se realizează individual ținând cont de datele clinice, masa corpului bolnavului, gravitatea bolii cu folosirea unei formule speciale.

✓ În hemartroze, hematoame superficiale, intervențiile chirurgicale nevoluminoase nivelul factorilor de coagulare trebuie să fie până la 40-50%, în hematoame retroperitoneale, hemoragiile gastrointestinale, în intervențiile chirurgicale invazive – până la 60-80%, în hemoragiile cerebrale și măduva spinării – până la 80-100%.

✓ În hemartroze, hemoragii nazale, hematoame superficiale, f.VIII în primele două zile se administrează fiecare 12 ore, f.IX – fiecare 18 ore, ulterior factorii de coagulare se utilizează fiecare 24 ore până la stoparea hemoragiei și dispariția durerii.

- ✓ **La pacienții cu hematurie se recomandă prednisolon (20-30mg/zi), în doze de 0,5-1mg/kg/zi pe o perioadă de 3-4 zile se folosește și în manifestările articulare, hematoame etc.**
- ✓ **La etapele precoce de dezvoltare a hemartrozelor și hematoamelor este rațională rentgenoterapia de rând cu tratamentul de substituție în doze de 2,5-5Gy la hemartrozele acute, până la 5-10Gy în osteoartrita cronică.**
- ✓ **Combaterea hemosiderozei cu Desferal**
- ✓ **Reabilitare chirurgicală (sinovectomia, artroplastica etc.)**

Etapa III

Scopul: Utilizarea profilactică a factorilor de coagulare a sângelui VIII sau IX

Metoda de tratament

Profilaxia secundară constă în transformarea formei grave a hemofiliei în formă de gravitate medie atingând nivelul minimal al factorului de coagulare mai înalt de 2%, în unele cazuri în formă ușoară – mai mult de 5%, ce permite de a preveni dezvoltarea artropatiei, a reduce frecvența acutizărilor și riscul de dezvoltare a complicațiilor grave. În acest scop factorii VIII și IX se administrează în doza de 25Ui(kg.corp), factorul VIII se utilizează de 3 ori/săptămână, factorul IX – de 2 ori/săptămână.

Profilaxia primară

Prevenirea nașterii copiilor cu hemofilie în familiile cu risc de dezvoltare a acestei maladii.

Consultația medico-genetică (măsuri anticoncepționale, întreruperea de sarcină)

Diagnosticul prenatal al hemofiliei realizat prin examinarea apelor amniotice sau prin colectarea sângelui fetal din cordonul ombilical (se determină concentrația factorilor de coagulare)

Diagnosticul prenatal poate și efectuat din săptămâna 8-10 de sarcină prin analiza ADN din celulele amniotice sau din materialul vilozităților corionice.

Profilaxia secundară

Prevenirea traumatismelor, bolnavul fiind îndrumat spre alegerea profesiei fără risc de traumatisme și fără solicitare fizică excesivă (bibliotecar, desenator, traducător, fotograf, ceasornicar etc.)

Utilizarea profilactică a concentratelor factorilor de coagulare VIII și IX pentru prevenirea sindromului hemoragic (hemartroze, hematoame etc.)

Boala Willebrand

- Boala von Willebrand reprezintă *cea mai frecventă coagulopatie congenitală transmisă autozomal dominant, ce se caracterizează prin apariția unor sângerări recurente*. Acestea se datorează existenței unor deficiențe calitative sau cantitative ale factorului von Willebrand (FvW), o glicoproteină cu rol important în faza precoce a hemostazei, dar și în procesul de coagulare.
- Factorul von Willebrand sintetizat de endoteliu (tunica internă sau intimă vaselor sangvine), de megacariocite, dar și de țesutul conjunctiv subendotelial, deține funcția de mediator dintre receptorii specifici de pe suprafața plachetară și componentele matricei extracelulare; el este indispensabil pentru procesul de adeziune trombocitară, având totodată rolul de “carrier” și de stabilizator pentru factorul procoagulant VIII.
- Severitatea sângerărilor variază de la forme clinice inaparente la forme de mare severitate, de la o familie la alta, în cadrul aceleiași familii și chiar la același bolnav. Alături de formele congenitale, sunt descrise rare cazuri dobândite, denumite sindrom dobândit von Willebrand.

Boala Willebrand diagnosticul

- Expresia clinică este variată și asociază sângerări diverse: de la cutaneo-mucoase (echimoze, hematoame, epistaxis, gingivoragie, sângerare postextracțională dentară, hemoragie digestivă, menometroragie, excepțional peteșii) până la hemoragii profunde tisulare.
- Manifestările hemoragice depind de tipul și de severitatea bolii. Mulți pacienți cu tipurile 1 și 2 de boală pot avea un istoric hemoragic negativ, în timp ce tipul 3 are riscul hemoragic major și periclitant pentru viață.
- În majoritatea cazurilor expresia clinică este ușoară sau medie, notându-se totuși existența unor forme severe sau asimptomatice. Intensitatea manifestărilor se atenuează cu vârsta, în mod cu totul particular, în cursul sarcinii și al tratamentului cu estrogeni (concentrația de FVIIIc crește semnificativ). Nivelul factorului von Willebrand în plasmă este variabil, acesta depinzând de o serie de factori și chiar de grupa sangvină. Astfel: indivizii cu grupa 0 au un nivel mai scăzut de factor von Willebrand comparativ cu cei care au alte grupe, iar cei cu grupa AB au un nivel bazal mai crescut;

Boala Willebrand

- Se va efectua o anamneză completă, concentrația pe antecedentele personale de hemoragie, dar și pe cele familiale. Se efectuează teste de coagulare specifice :
- factorul von Willebrand estimat prin testul Elisa, prin testul radioimunologic sau prin electroimunodifuziune Laurell; este cel mai fidel pentru diagnostic; raportul FVIIIc/FvW este de 0.74-2.2, iar concentrația de FvW este redusă; de remarcat însă că pacienții cu tipul 2 de boala pot deține valori normale de FvW ;
- dozarea antigenului von Willebrand arată valori scăzute;
- testul la ristocetina -verifică activitatea factorului care în această boală este scăzută;
- determinarea structurii exacte a multimerilor din alcătuirea factorului von Willebrand; în funcție de rezultatele primite se poate apoi preciza diagnosticul complet (precizând și subtipul) al bolii von Willebrand.;
- evaluarea FVIIIc prin TPT și TPTA este în măsură să detecteze doar formele clinice cu concentrație de FVIIIc mai mare de 30 U/dl, riscând ignorarea numeroaselor forme cu concentrații mai mari sau chiar normale.

Boala Willebrand

- **Desmopresina**, determină creșteri ale nivelului plasmatic de FVIII și FvW, reprezintă tratamentul de elecție în cazul pacienților cu boala ușoară. Desmopresina se poate administra intravenos, intranasal sau subcutanat. Cel mai rapid efect se instalează în cazul administrării intravenoase (factorul von Willebrand atinge un maxim al concentrației plasmatice în 45-90 de minute).
- Tratamentul cu preparate cu conținut de **FVIII + FvW** este opțiunea terapeutică pentru pacienții ce nu reacționează la desmopresina, la bolnavii cu boala von Willebrand ce sângerează.
- **Concentratul de Factor VIII** – poate fi util în formele cu deficit mare de FVIII.
- **Tratamentul local** este necesar pentru îngrijirea corespunzătoare a mucoaselor nazală și orală. Opțiunile hemostatice locale. Ele se aplică direct pe mucoasa sângerândă și favorizează menținerea cheagului constituit.
- **Anticoncepționalele** orale sunt indicate pacienților cu menoragii.

Pe lângă tratamentul medical în sine **se recomandă**:

- evitarea administrării de medicamente antiagregante, antiplachetare, cum ar fi aspirina, dipiridamolul, ticlopidina, deoarece acestea favorizează sângerarea;
- evitarea unor medicamente ce pot determina apariția unor hemoragii intestinale, cum ar fi: ibuprofenul, antihistaminicele;
- evitarea medicamentelor cu acțiune pe sistemul cardio-vascular, cum ar fi: propranololul, furosemidul, blocanții canalelor de calciu, chinidina (antiaritmice).