

Protocol de diagnostic si tratament in boala Von Willebrand (BvW) si Hemofilii - P-HTM-12

Boala Von Willebrand

Definitie – Afectiune hemoragica ereditara transisa autosomal, avand la baza o deficienta sau o anomalie a complexului FVIII (FVIII-C, FVIII-Ag, FVIII-vW) si caracterizata clinic prin hemoragii de tip capilar asociate uneori cu manifestari moderate de tip hemofiloid.

-Exista cazuri de BvW dobandita, cauzate de anticorpi care inhiba functia FvW sau tumori linoide sau de alta natura care absorb selectiv multimerii FvW pe suprafata lor (boli autoimune, boli limfoproliferative)

Diagnostic

1.Clinic –Este prezumtiv si desi BvW este heterogena exista manifestari clinice certe comune tuturor sindroamelor bolii (tip 1,2,3)

-Anamneza (istoricul bolii, antecedente familiale)

-Tablou clinic foarte variabil

-Simptomele pot fi intermitente datorita disfunctiei de adezivitate plachetara

-Sangerari din mucoase – epistaxis (50%) gingivoragii (30%) gastrointestinale (15%)

hematurie (5%) menumetroragii (55%)

-Sangerari din tegumente- echimoze, abraziuni la traumatisme minore

-Sangeari importante dupa extractii dentare, interventi chirurgicale

-Manifestari hemofiloide (hematoame, hemartroze) sunt rare si nu lasa sechele

2.Paraclinic – Hemograma cu formula leucocitara si frotiu de sange periferic pentru aprecierea numarului si morfologiei trombocitare

-Teste de coagulare uzuale/specifice

-Variabilitatea testelor de laborator se datoreaza atat naturii heterogene a defectelor BvW cat si faptului ca nivelul plasmatic de FvW poate fi influentat de factori precum Grup Sange ABO, afectiuni neoplazice, afectiuni ale sistemului nervos central, afectiuni inflamatorii sistemice, sarcina

-Bolnavii cu defecte minore pot avea fluctuatii ale valorilor testelor de laborator ce pot fi ocazional in limite normale (repetarea analizelor si testarea familiala este utila)

-Teste cu valori normale –numar trombocite, morfologia trombocitara, AP, INR, agregare plachetara la epinefrina, ADP, collagen, trombina

-Teste cu valori deifazice –APTT, rezistenta capilara

-Teste cu valori anormale –timp de sangerare, nivel plasmatic FvW, nivel plasmatic FVIII-Ag si FVIII-C, agregabilitate plachetara la ristocetina

Tratament

-Terapia utilizata depinde de tipul de boala si de simptomele pacientului

-Interzis consumul de aspirina si antiinflamatorii nesteroidiene, injectiile im

-Material substitutiv (crioprecipitat/concentrat de factor VIII ce contine multimeri FvW cu greutate moleculara mare) –in timpul manevrelor chirurgicale sau dupa traumatisme majore de doua ori pe zi timp de 48-72 de ore

-Pentru sangerari minore (epistaxis, metroragii) substitutia se poate face o data pe zi

- Cantitatea de material substitutiv se stabileste in functie de tipul de boala si gradul sangerarilor
- Profilaxia sangerarilor in interventile chirurgicale se incepe cu 24 de ore inainte preoperator
- Tratament cu anticonceptionale orale pentru menometroragii
- Pentru formele moderate de boala si pentru procedurile chirurgicale minore se poate folosi desmopresina (DDAVP) iv lent, sc 0,2 mg/kgc eficace in tipul 1 de boala-raspunsul trebuie testat inaintea de inceperea tratamentului-medicamentul trebuie evitat in timpul 2B de boala-la acest moment tehnica de electroforeza a multimerilor de FvW nu se poate efectua si din aceasta cauza nu putem folosi medicamentul
- Acid tranexamic- 15mg/kgc per os (de 3 ori pe zi)- de evitat in sarcina si tipul 2B de boala
- Vaccinarea impotriva HBV, HAV este recomandata
- Tratamentul bolii de baza pentru pacientii cu boala Von Willebrand dobandita

Protocol de diagnostic si tratament al hemofiliilor

Definitie –Afectiuni hemoragice congenitale cauzate de productia deficitara a factorului VIII (hemofilia A) sau a factorului IX (hemofilia B) cu transmitere genetica recesiva legata de sex (femeile purtatoare sunt rareori simptomatice Diagnostic

1.Clinic –Aspectul clinic al bolii variaza in functie de gradul de severitate a tulburarii biologice, adica d nivelul plasmatic al factorului deficient –forma severa < 1% (<0,01 U/ml)

-forma medie severa 1-2% (0,01-0,02 U/ml)

-forma medie 2-5% (0,02-0,05 U/ml)

-forma usoara 5-25% (0,05-0,25 U/ml)

-inaparenta (crito) 25-40% (0,25-0,4 U/ml)

-Anamneza (istoricul bolii- debut, evolutie, antecedente familiale)

-Manifestarile hemoragice spontane sau secundare posttraumatice sunt de 2 feluri

a) sangerari externe: epistaxis 20% hematurie 18% hemoragie digestiva 11% gingivoragii 6%

b) sangerari intene mult mai frecvente si mai grave sunt de mai multe feluri

-subcutanate(echimoze si hematoame superficiale)

-intramusculare(hematoame profunde)

-intra si interviscerale(faringe, laringe, mezenter, perete intestinal, SNC)

-intracavitare(abdomen, pleura,pericard,articulatii,spatiul arahnoidian)

-Cele mai frecvente manifestari sunt hemartrozele(75%) si hematoamele (65%). Hemartrozele repetate duc la aparitia artropatiei hemofilice, afectiune cronica cu aparitie lenta si aparitia numeroaselor sechele articulare asociate cu impotenta functionala: genunchi 50%, cot 20%, glezna 16%, mana 3%, sold 2%, umar 1%

-Hematoamele pot fi superficiale(scalp,orbita,planseu bucal, gat) sau profunde, in profunzimea maselor musculare (biceps,psoas,cvadriceps,triceps,muschi fesieri,deltoid,muschi abdominali) si pot duce la compresiuni pe structurile vasculare si nervoase adiacente cu aparitie de contracturi, necroze, gangrene, paralizii, atrofii musculare

-Hemoragiile retroperitoneale ale sistemului nervos central si cele orofaringiene sunt amenintatoare de viata

2.Paraclinic

-Teste cu valori normale: hemograma cu numar trombocite, frotiu din sange periferic pentru morfologie trombocite, AP, INR, TS, FVIII-Ag, FvW

-Teste cu valori anormale APTT crescut diferit dupa gradul deficientei (un APTT normal nu exclude o forma usoara de boala), nivel seric FVIII-C ,FIX-C.

-Teste pentru anticorpi anti FVIII/IX (10-20% pacienti cu boala severa care a necesitat tratament substitutiv de lunga durata) –prezenta inhibitorilor de factor poate fi sugerata de scaderea raspunsului la preparatele de concentrat de factor

-Teste HIV, antigene hepatice

-Teste biochimice entru functia renala si hepatica

-Examene imagistice pentru depistarea si evaluarea evaluarilor interne (radiografie pulmonara, ecografie abdominala, computer tomograf torace/abdomen/pelvis/cerebral) individualizate pentru fiecare caz in parte

-Depistarea femeilor purtatoare de tara in familie

-Teste de coagulare pentru diagnosticul diferential cu parahemofiliile: V, VII, X, XI.

-Trebuie tinut cont de posibilitatea asocierii a doua tipuri de hemofilie(VIII+IX).

Tratament

-Ca reguli generale:

-Tratament prompt, bine dozat, sustinut, medical +/- chirurgical

-Simptomele preced adesea obiectivarea sangerarii

-Semnele de sangerare pot aparea la cateva zile dupa traumatism (simptom timpuriu, durere)

-Interzis consumul de aspirina sau medicamente ce contin aspirina

-Tratamentul timpuriu este mai eficient, mai ieftin si poate salva viata bolnavului.

-Tratamentul substitutiv trebuie individualizat in functie de tipul de hemofilie, de localizarea si severitatea sangerarii.

-Se cunoaste ca pentru hemofilia A necesarul de FVIII este $[\text{nivelul dorit (U)} \times G \text{ (Kg)}] / 2$ administrat la 8-12 ore sau o unitate FVIII din 1 ml plasma creste nivelul plasmatic de FVIII cu 2%/kgc. Iar in hemofilia B necesarul de FIX este nivelul dorit (U) x G(kg) sau o unitate FIX/kgc creste nivelul plasmatic de FIX cu 0,01 U/ml administrat la 12-24 de ore.

-Nivelul factorilor in produsele de substitutie este: PPC(VIII,IX) 1U/ml, crioprecipitat (I, VIII) 3-5 U/ml concentrat FVIII/IX 50-200 U/ml

-Bolnavii cu inhibitori de tip 1 ai FVIII nu trebuie sa primeasca FVIII, controlul sangerarii in urgenta putand necesita plasmafereza, infuzie de concentrat de complex protrotrombinic, administrare substante imunosupresive (vincristina, ciclofosfamida, prednison) , folosirea de preparate activate de rFVIIa(novoseven) sau FVII,IX,X(feiba) care scurtcircuiteaza treapta FVIII-C in cascada caili intrinseci a coagularii

-Bolnavii cu tiru redus de inhibitori de tip 2 pot raspunde la doze de FVIII mai mari decat cele normale

-Tratamentul cu PPC si crioprecipitat necesita volume crescute ale produselor si nu poate ridica nivelul de factor decat pana la aprox. 25%

-In functie de severitatea sangerarii si localizare :

- Hematoamele mari asociate cu sangerare interna sau musculara profunda necesita cresterea nivelului de factor la aprox. 50% pentru ≥ 7 zile, pana la inceperea rezorbtiei
- Sangerarea gastrointestinala necesita nivele de factor $\geq 50\%$ pe perioada evaluarii
- Hematuria necesita nivel de factori aprox. 50%, cresterea aportului de fluide, corticosteroizi
- Traumatismele craniene si hemoragia intercraniana spontana necesita cresterea rapida a nivelului de factor la 80-100% (minim 60-70%) continuata pana la rezolutia sangerarii
- Hemartroza timpurie/episod necomplicat de sangerare testu moale necesita nivel de factor 15-20%
- Sangerarea retroperitoneala/hemartroza extinsa necesita nivel de factor 25-50% cel putin 72 de ore
- In chirurgia necomplicata trebuie mentinut un nivel min. 50-70% permanent pentru 2-7 zile
- In interventiile chirurgicale mari nivelul de protectie este de 80-100% pentru 21 zile

- FVII activat recombinant(novoseven) poate produce o hemostaza eficienta independent de titlul inhibitorilor; doza initiala este de 90 μ g/kgc in bolus, se repeta la 2-3 ore si apoi se creste treptat intervalul de administrare 4,6,8,12 ore

- Tratament substitutiv profilactic cu acelasi tip de preparat pana la 20 de ani (ISTH si WHO) de 3 ori pe saptamana urmat de terapie "on demand"
- Tratament local repaos, mobilizare precoce, punga cu gheata pe locul revarsatului sanguin
- Control si urmarire ortopedica in artropatia hemofilica (+/- balneofizioterapie)
- Urmarire stomatologica pentru intretinerea unei cavitati bucale sanatoase
- Masuri profilactice medico-socio profesional