

Hemostaza în normă și patologie

Profesor universitar, DHM Valentin Țurea

- Hemostaza este prezentată de sistemul biologic, funcțiile căruia constau în menținerea în patul vascular, asigurarea stopării hemoragiei, stării reologice sangvine și recanalizarea vaselor sangvine în caz de ocluzie accidentală.

- Hemostaza este asigurată de 4 subcompartimente funcționale
 - hemostaza primară (vasele sangvine și trombocitele)
 - - hemostaza secundară (sistemul de coagulare)
 - - sistemul anticoagulant
 - - sistemul fibrinolitic

Etapele hemostazei

- **Hemostaza primară
(tromb alb trombocitar)**
- **Hemostaza secundară
(tromb roșu eritrocitar)**
- **Fibrinoliza
(lizisul trombului)**

Endoteliul vascular

(funcția procoagulantă)

- Tromboplastina tisulară
- Stimulatori ai funcțiilor trombocitare:
adrenalină, noradrenalină, ADP
- Asigură activarea prin contact a trombocitelor și a factorului XII
- Sintetizează factorul von Willebrand și alți factori de coagulare
- Sintetizează și eliberează Tromboxan A₂

Endoteliul vascular

(funcția anticoagulantă)

- Eliberează Prostaciclina
- Produce activatorul tisular al fibrinolizei
- Asigură imposibilitatea activării prin contact
- Formează potențialul anticoagulant
 - Heparină + Antitrombină III
- Menține dzeta-potențialul

Funcțiile trombocitare

- Angiotrofică
- Adezivitate
- Agregare
- Sinteză, acumulare și eliberare
- Contractibilitate

Granulele trombocitare

- **α -Granule**
- **Granule dense**
- **Granule lisosomale**
- **Peroxisomi**

Componentii α -Granulelor

- **Factor von Willebrand**
- **Fibrinogen**
- **Factorul V**
- **Factorul P4 (antiheparinic)**
- **Proteina S**

Componentii granulelor dense

- **ADP**
- **Serotonină**
- **Ioni de Calciu**
- **Adrenalină**
- **Antiplasmină**

- **ATP**

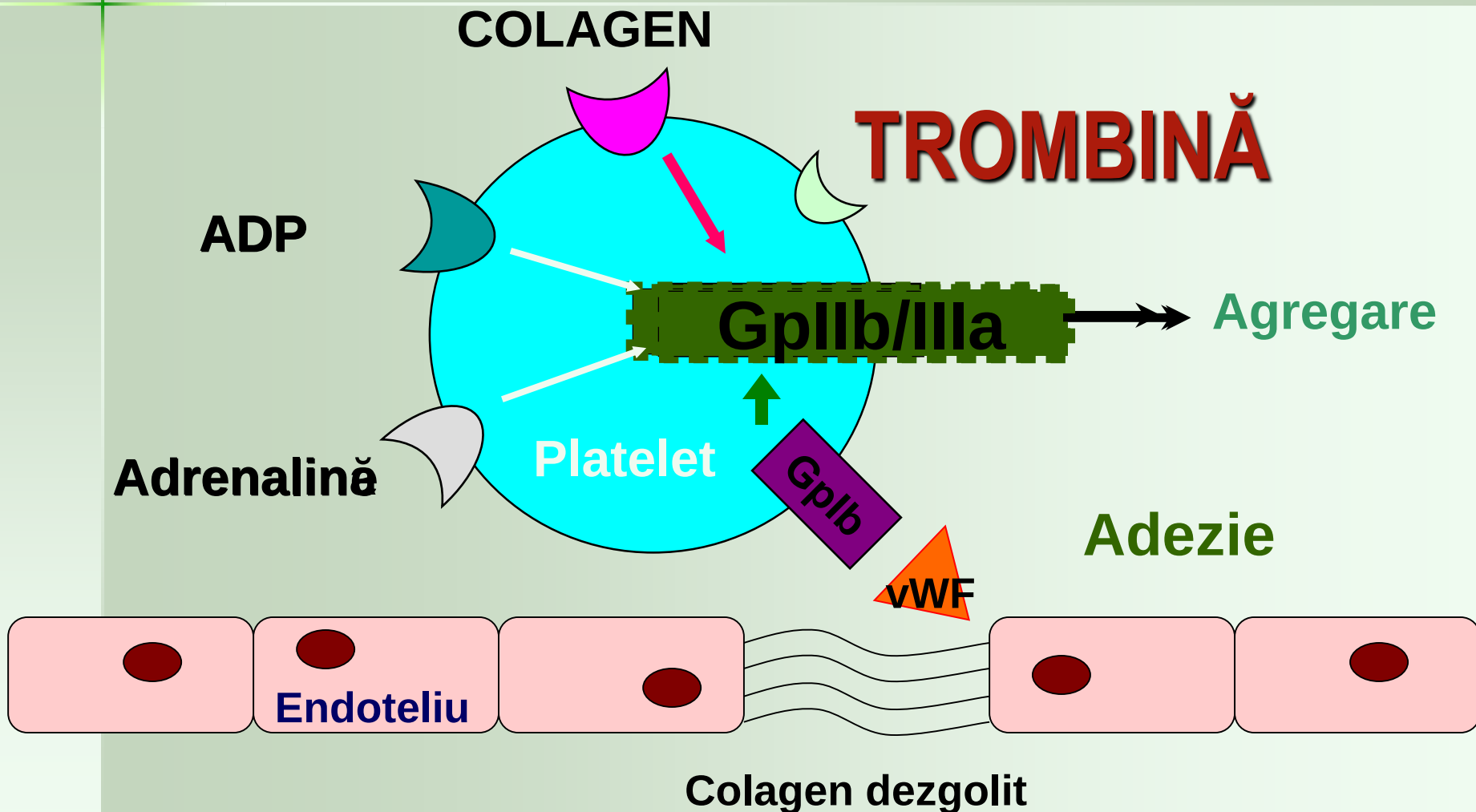
Factorii trombocitari

- **P1 – acceleratorul trombocitar, identic factorului V de coagulare**
- **P2 – acceleratorul trombinei**
- **P3 – tromboplastina trombocitară, tromboplastina parțială**
- **P4 – factor antiheparinic**
- **P5 – factor de coagulare, identic fibrinogenului**
- **P6 – trombostenina**
- **P9 – factor fibrinstabilizant**
- **P10 – serotonina**
- **P11 – ADP**

Activatori trombocitari

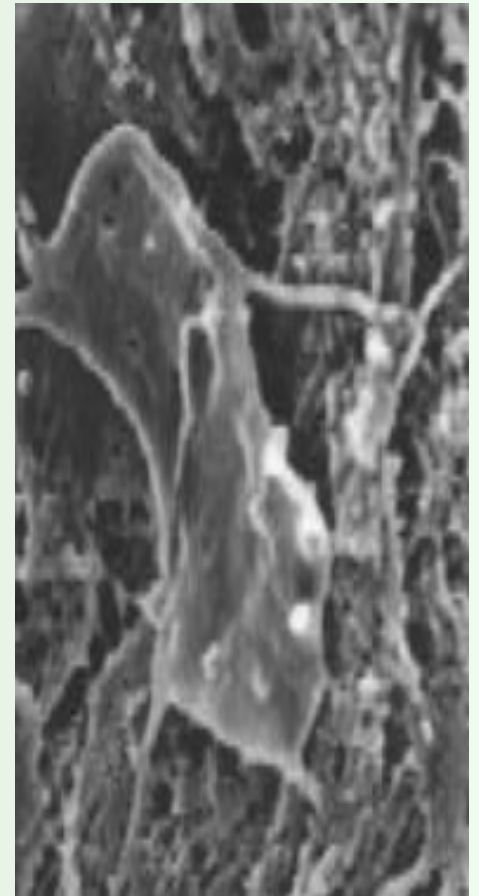
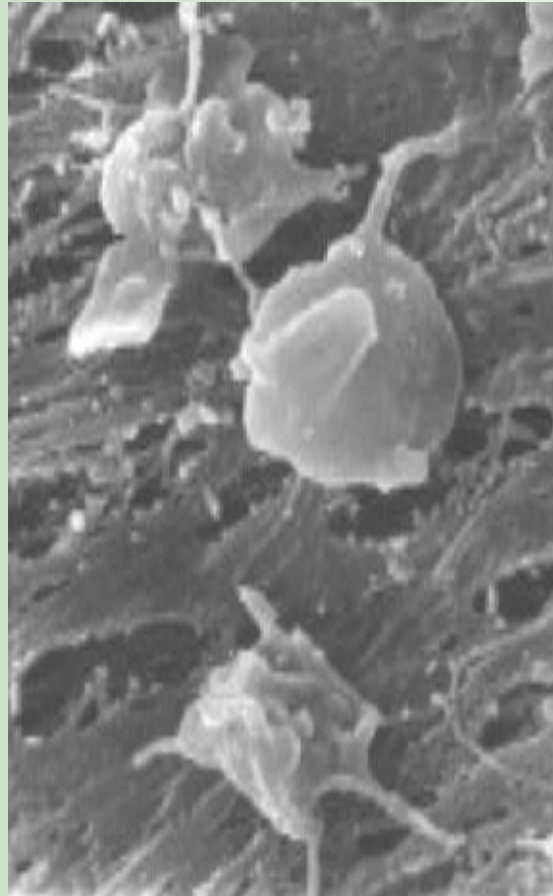
In vivo			In vitro
În normă		În patologie	
În zona vasului lezat	În vasul lezat	În sânge	
ADP	Colagen	Enzime proteolitice	ADP
Adrenalină	F v Willebrand	Ac antitrombocitari	Trombină
Serotonină		Compexe Ag-Ac	Colagen
Vasopresină		Bacterii	Adrenalină
Plasmină		Virusuri	Ristomicină
F v Willebrand		Celule tumorale	
Trombină			

Activarea trombocitelor



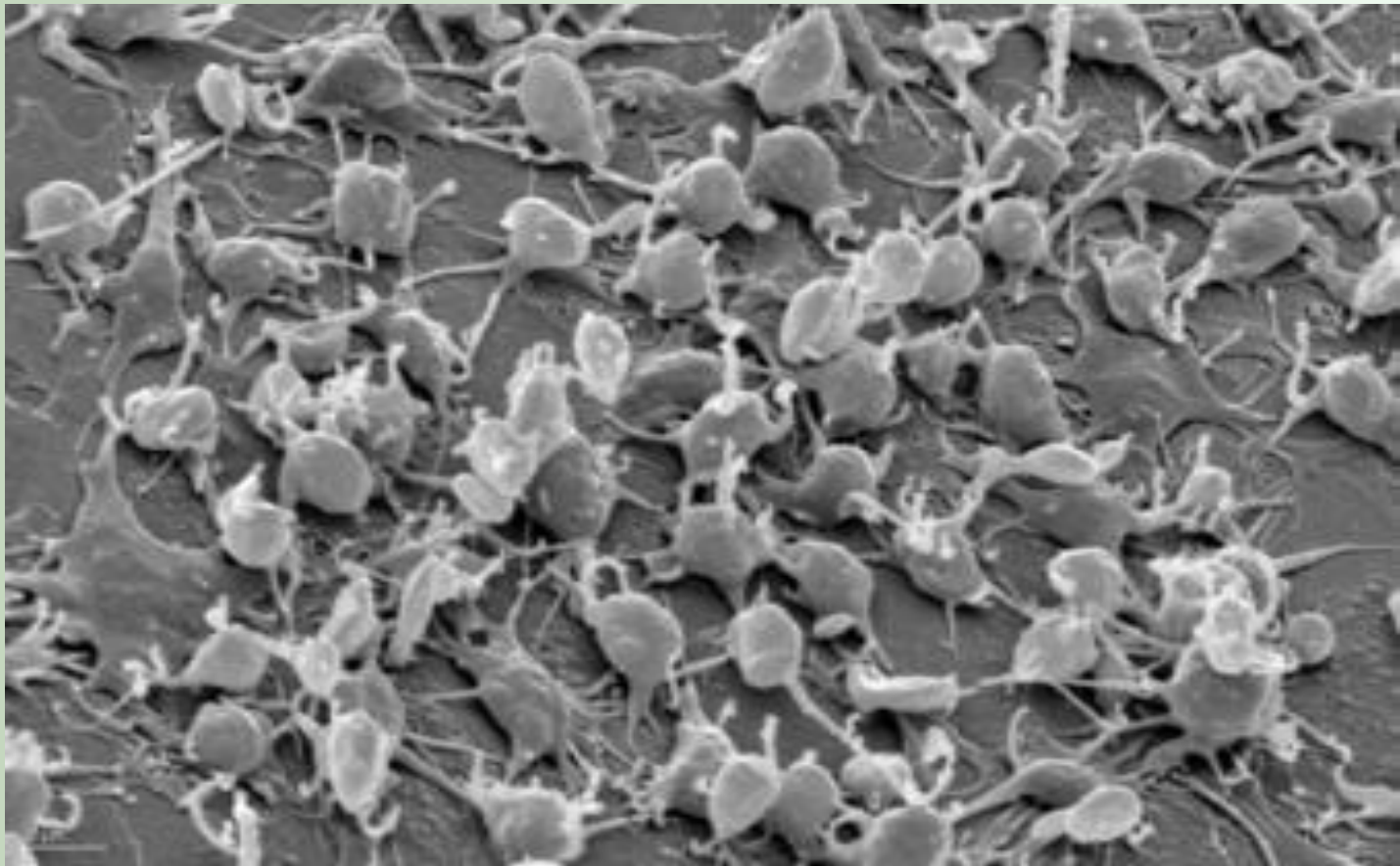
Trombocyte

“in exercițiul funcției”



Trombocyte

“in exercițiul funcției”



Hemostaza secundară.

Factorii plasmatici de coagulare

- **F I Fibrinogenul**
- **F II Protrombina**
- **F III Tromboplastina tisulară**
- **F IV Ionii de Ca^{++}**
- **F V, VI Proaccelerina, factorul labil**
- **F VII Proconvertina, factorul stabil**
- **F VIII Globulina antihemofilică**
- **F IX Tromboplastina plasmatică (F Christmas)**
- **F X Protrombinaza**
- **F XI Predecesorul tromboplastinei plazmatice**
- **F XII Factorul de contact, f. Hageman**
- **F XIII Factorul fibrinstabilizant, fibrinaza**

Calea intrinsecă a coagulării

- **F XII**
- **F XI**
- **F IX**
- **F VIII**

- **F X a + F V + F IV**
(complex protrombinazic)

Calea extrinsecă a coagulării

- **F III**

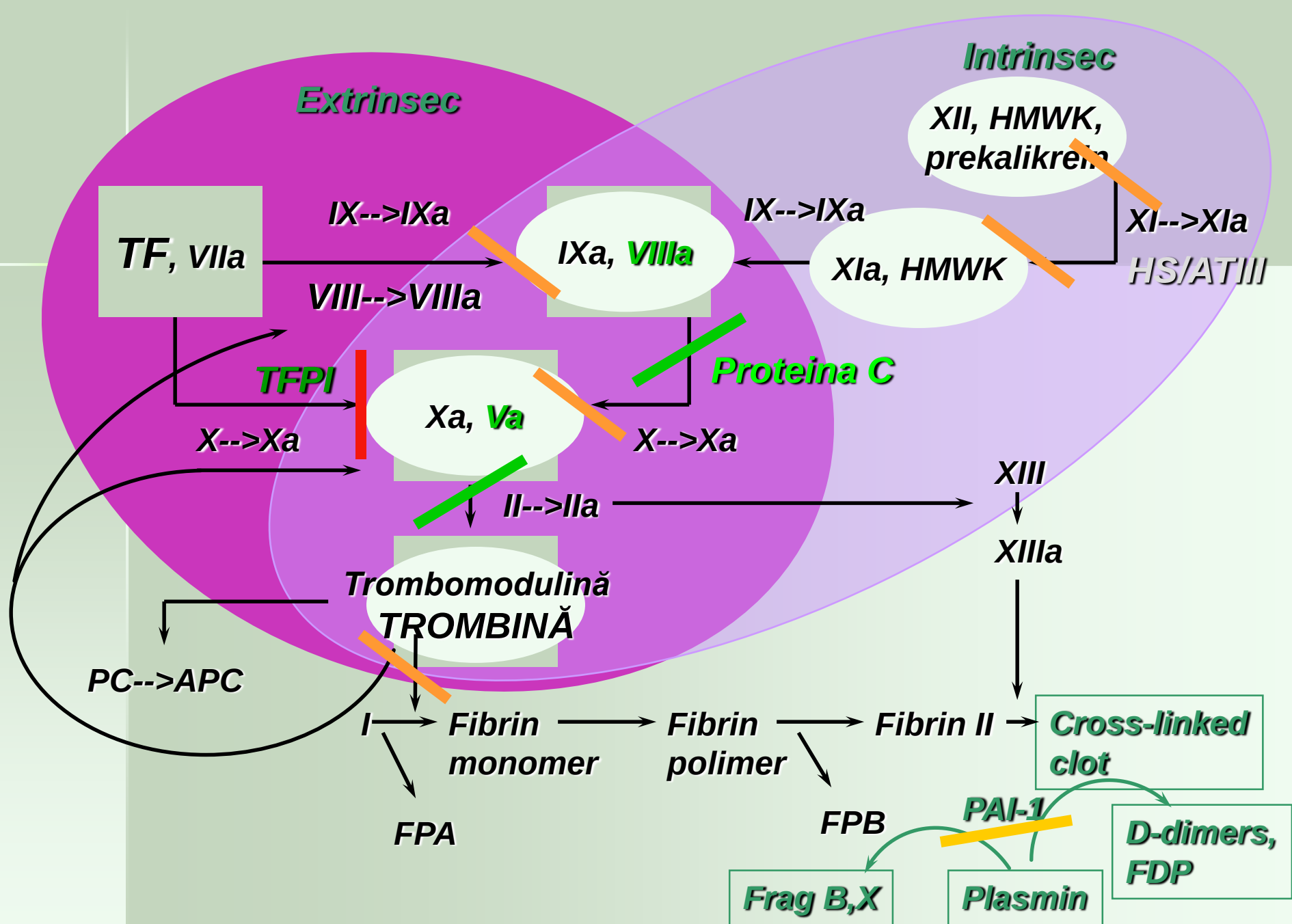
- **F VII**

- **F X a + F V + F IV**

(complex protrombinazic)

Calea comună a coagulării

- **F X a + F V + F IV**
(complex protrombinazic)
- **F II (protrombină – trombină)**
- **F I (fibrinogen – fibrină)**



Schema coagulării

Mc Farlan, 1974, 1979



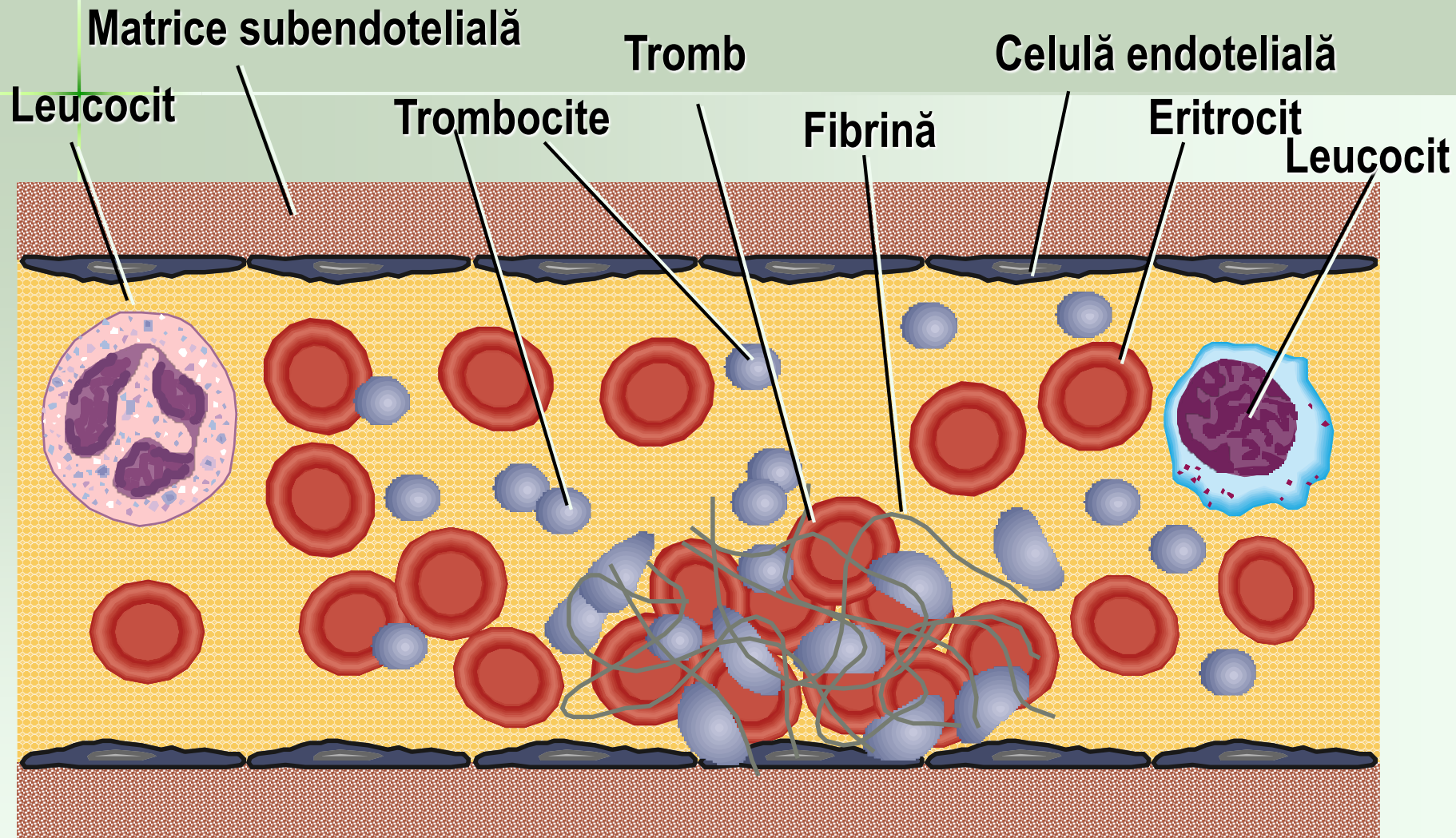
Sistemul fibrinolitic

- **Plasminogenul**
- **F XII (F. Hageman, de contact)**
(calea intrinsecă de activare a Plasminogenului)
- **Activatorul Tisular (endotelial) al Plasminogenului**
(calea extrinsecă de activare a plasminogenului)

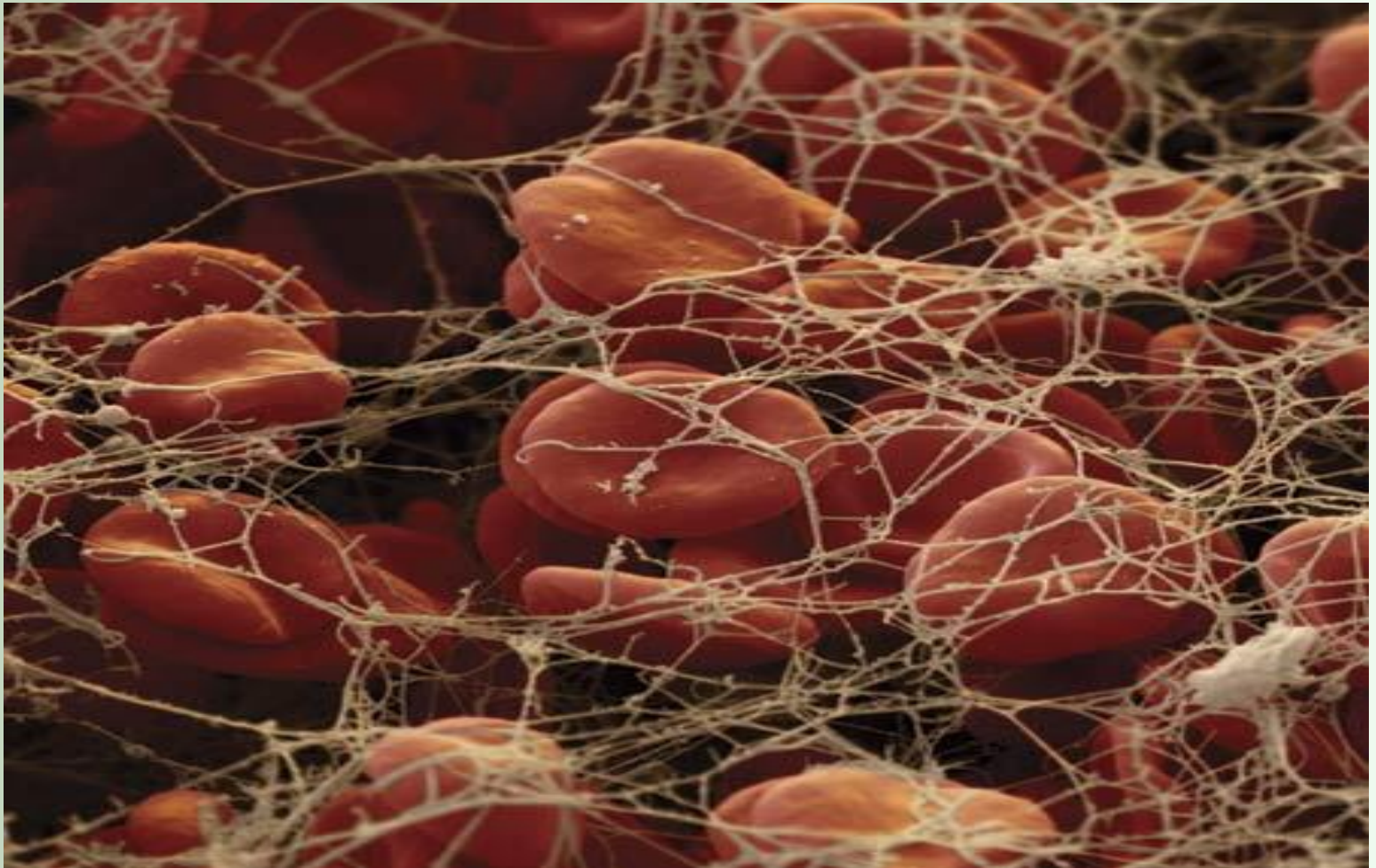
Anticoagulanții fiziologici

- **Heparina**
- **Antitrombina III**
- **Proteina C**
- **Proteina S**
- **Trombomodulina**
- **Antitromboplastine**
- **α_2 -antitripsina**

Hemostaza



Tromb roșu eritrocitar



Diateze Hemoragice

**Un grup neomogn de patologii
caracterizate clinic
prin tendință sporită la sângerare**

Clasificarea DH

- **DH ca rezultat al dereglării hemostazei primare vasculo-trombocitare**
- **DH ca rezultat al dereglării hemostazei secundare (coagulopatii)**
- **DH mixte ca rezultat al dereglării hemostazei primare și secundare**

DH ca rezultat al dereglării hemostazei primare vasculo-trombocitare

■ Trombocitopenii

- Congenitale (Sd. Casabach-Merritt)**
- Dobândite (hetero/izo/auto-imune)**

■ Trombocitopatii:

- Congenitale (TAR, Glanzman, Bernard-Soulier)**
- Dobândite (ciroză, scorbut, medicamentoase)**

■ Vasopatii:

- Boala Rendu-Osler-Weber**
- Purpura Schonlein-Henoch**

DH ca rezultat al dereglării hemostazei secundare (coagulopatii)

- **Hipo/a-fibrinogenemie**
- **Hipoprotrombinemie**
- **Hipoproaccelerinemie**
- **Hipoproconvertinemie**
- **Hemofilia A**
- **Hemofilia B (Christmas)**
- **Deficit al F X (Stuart-Prower)**
- **Hemofilia C (Rosenthal)**
- **Boala Hageman (F XII)**
- **Deficit al F XIII (fibrinstabilizator)**

DH mixte

- **Maladia Willebrand**
- **Sindromul CID**

Diagnosticul DH

- **Date clinice**
- **Date de laborator**

Diagnosticul clinic al DH

? ? ?

- Hemoragia este o dereglare a hemostazei sau este o manifestare a modificărilor locale a țesuturilor?
- Dacă există o afectare a hemostazei, care este caracterul ei: congenital sau dobândit?
- Aprecierea manifestărilor clinice cu determinarea tipului de sângerare

Tipurile de sângerare

- **Peteșial-macular**
- **Hematom**
- **Mixt**
- **Vascular – purpural**
- **Angiomatos**

Peteșial-macular

- Elemente hemoragice de calibru mic (peteșii)
- Hemoragii neuniforme, de diferită culoare (echimoze)
- Indolore, netensionate și nu stratifică țesuturile
- Deseori se asociază cu epistaxis, gingivoragii, metroragii
- Mai rar - cu hemoragii în scleră, meninge și în stomac
- Apar ușor după microtraumarea capilarelor
- Tulburări ale hemostazei primare (vasopatii, trombocitopatii/penii)

Peteșial-macular



Peteșial-macular



Peteșial-macular







Peteșial-macular













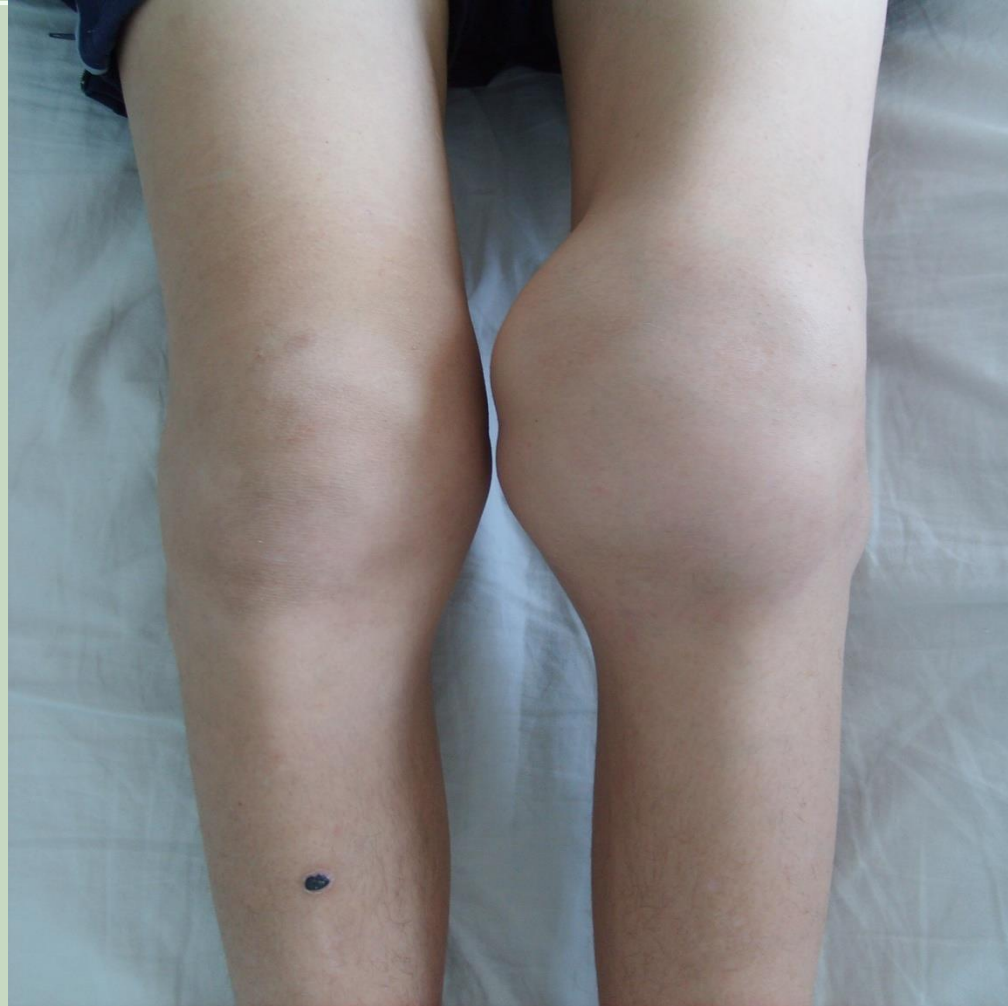


Hematom

Predomină hemoragiile:

- **Masive, profunde, tensionate și foarte durabile**
 - **În articulații, mușchi, sub aponeuroze, în țesutul adipos subcutanat**
 - **extraperitoneal, în peritoneu și submucoasa intestinală**
 - **Ușor se formează hematoame în locul injecțiilor**
 - **Apar peste câteva ore după intervenția chirurgicală sau după traumă.**
-
- **Hemoragia izolată de tip hematom caracterizează hemofilia A și B.**

Hematoma



Hematoma



Hematoma



Tipul mixt (peteșial-macular-hematom)

El este demarcat de tipul hematom prin:

- Afectare mult mai ușoară și foarte rară a articulațiilor,
- Predominarea hematoamelor în țesutul subcutanat, extraperitoneal organele interne.

Tipul mixt (peteșial-macular-hematom)

De tipul peteșial-macular se deosebește prin:

- Masivitatea elementelor cutanate
- Indurarea pielii în locurile hemoragiei

Tipul mixt (peteșial-macular-hematom)

- Inițierea sângerării prin peteșii, echimoze și epistaxis, care treptat se transformă în hematoame.
- Caracteristic pentru boala von Willebrand, SCID, deficit profund al F VII și XIII

Vascular – purpural

- Determinate de modificări inflamatorii în vasele de calibru mic și țesuturile perivasculare
- Însoțite de modificări locale exudativ-inflamatorii
- Eruptiile reliefează de asupra nivelului pielii
- Sunt dure, formează bordură infiltrativă pigmentară
- Uneori necrotizează și formează cruste
- Regresează cu păstrarea îndelungată a pigmentației
- În boala Schonlein-Henoch, febrele hemoragice

Vascular – purpural



Vascular – purpural



Vascular – purpural



Vascular – purpural



Vascular – purpural



Angiomatos

- Hemoragii repetate din vasele displaziate cu o localizare anumită
- Fără hemoragii în piele, țesutul adipos sau alte țesuturi
- Cele mai frecvente și mai grave sunt:
- Hemoragiile nazale
- Mai rar hemoragii din teleangiectaziile gastrice, intestinale, renale și pulmonare.
- Probele de laborator nu depistează dereglări ale sistemului umoral al hemostazei.
- În boala Rendu-Osler-Weber, Luis-Barr,
- În ciroza hepatică (secundare)

Diagnosticul de laborator al Diatezelor Hemoragice

- **Metode de apreciere a hemostazei primare**
- **Metode de apreciere a hemostazei secundare**
- **Aprecierea activității fibrinolitice**
- **Aprecierea anticoagulanților fiziologici**

Teste de apreciere a hemostazei primare:

Vasele:

- Fragilitatea și rezistența capilară

Trombocitele:

- Numărul trombocitelor
- Morfologia trombocitelor
- Timpul de sângerare (Duke, Ivy, Șitikov)
- Reacția de retracție a cheagului
- Aprecierea adeziunii și **agregării**

Fragilitatea și rezistența capilară

- **Proba garoului**
- **Proba pișcăturii**

Proba garoului Rumpel-Leede

Se efectuează prin compresiunea brațului cu manșeta tonometrului.

Presiunea aplicată este egală cu valoarea tensiunii arteriale medii.

Durata de aplicare este de 5 minute.

Apoi se numără peteșiile apărute pe antebraț în aria unui cerc cu diametrul de 20 mm.

Valoare normală: sub 10 peteșii,

10-20 peteșii – test Rumpel-Leede slab pozitiv (+),

20-30 peteșii – test pozitiv (+ +),

peste 30 peteșii – test intens pozitiv (+ + +).

Testul este pozitiv în tulburările vasculare ereditare, trombocitopenii, trombocitopatii, vasculita hemoragică.

Proba pișcăturii

- La nivelul treimeii medii a claviculei se aplică o pișcătură a tegumentului și țesutul adipos subcutan. Peste 24 ore se citește rezultatul.
- **Normal nu sunt prezente erupții sau sunt 3 – 5 elemente eruptive.**
- Testul este pozitiv în vasopatii, trombocitopatii, trombocitopenii



Numărul și morfologia trombocitelor

■ Numărătoarea trombocitelor

(tehnica Feisely), este mai dificilă în raport cu celelalte elemente sanguine datorită dimensiunilor mai mici ale trombocitelor și tendinței de agregare în vitro.

Valori normale: 150.000-400.000 / mm³.

Numărul trombocitelor scade în trombocitopenii, SCID, SHU, boli autoimune (LES, SdAFL), anemii aplastice, leucemii, anemii metaplastice.

■ Morfologia Trombocitelor

■ Microcitoză în Sindromul Wiskott-Aldrich

■ Trombocyte gigantice în Sindromul Bernard-Soulier

Timpul de sângerare Duke

- Se înțeapă **lobul urechii** cu un vaccinostil.
La apariția primei picături de sânge se pornește cronometrul.
La fiecare 30 secunde se culeg picăturile de sânge pe o hârtie de filtru.
Cronometrul se oprește când hârtia nu se mai pătează.
- **Valoare normală: 3 minute,**
3-5 minute – ușor alungit,
peste 5 minute – patologic.
- TS este prelungit în vasculopatii, trombocitopatii, trombocitopenii, boala von Willebrand, foarte rar în coagulopatii severe.

Aprecierea Retracției cheagului

- Caracterizează funcția trombocitară în ultima fază a coagulării și este direct dependentă de numărul de trombocite.
- 5 mL sânge venos este colectat în eprubetă conică gradată (fără stabilizator), pe centrul eprubetei se amplasează un bastonaș de sticlă și eprubeta este incubată la 37 C. Periodic eprubeta este înclinată în părți opuse până la apariția cheagului. Peste o oră se extrage bastonașul de sticlă și se apreciază volumul de ser rămas.
- **Valoare normală: 48 – 62%**
- Valori scăzute: trombocitopenii,
fals scăzute în poliglobulie, eritremie
- Valori fals crescute în anemie, hipofibrinogenemie

Cercetarea funcției de agregare

- **Diagnosticul trombocitopatiilor ereditare și dobândite:**
- **Diagnosticul trombocitopatiilor ereditare tip hipoagregant (Bernard-Sulier, trombastenیا Glantzman)**
- **Diagnosticul trombocitopatiilor dobândite tip hipoagregant (uremie, ciroză, medicamente, toxine)**
- **Diagnosticul trombocitopatiilor dobândite tip hiperagregant (diabet zaharat, hiperlipoproteinemii, paraproteinemii)**
- **Controlul terapiei antiagregante**

Inductorii agregări trombocitare

- **ADP**
- **Colagen**
- **Ristomicină**
- **Adrenalină**
- **Serotonină**
- **Tromboxan A2**

Cerințe pentru cercetarea agregării trombocitelor

- **Pentru cercetare se utilizează plasmă bogată în trombocite**
- **Conținutul de trombocite în PBT 200 – 250 mii/mL**
- **Utilizarea diferitor inductori**
- **Utilizarea inductorilor în concentrații diferite**
- **Procesarea imediată a probei colectate**
- **Excluderea medicamentelor ce pot influența agregarea**

Obținerea probelor

- **Colectarea sângelui venos
cu acul fără seringă**
- **(Raportul sânge:citrat – 9:1)**
- **Utilizarea eprubete din plastic
la toate etapele de cercetare**
- **Obținerea și separarea
plasmei bogate în trombocite
(centrifugare 1000 – 1500 tur/min
timp de 5 – 7 min)**
- **Obținerea plasmei sărace în trombocite
(centrifugarea sângelui rămas 3000 tur/min
timp de 15 min)**

Parametrii agregării

- **Gradul de agregare** –
nivelul maxim al agregării
- **Viteza agregării** –
creșterea gradului agregării pe minut
- **Timpul de agregare** –
timpul agregării maxime
- **Durata „lag”-fazei** –
la agregarea cu colagen

Hipoagregare

- **Diminuarea gradului de agregare**
- **Diminuarea vitezei de agregare**
- **Prezența dezagregării**
- **Absența fazei a doua a agregării**
- **Majorarea „lag”-fazei**

Hiperagregare

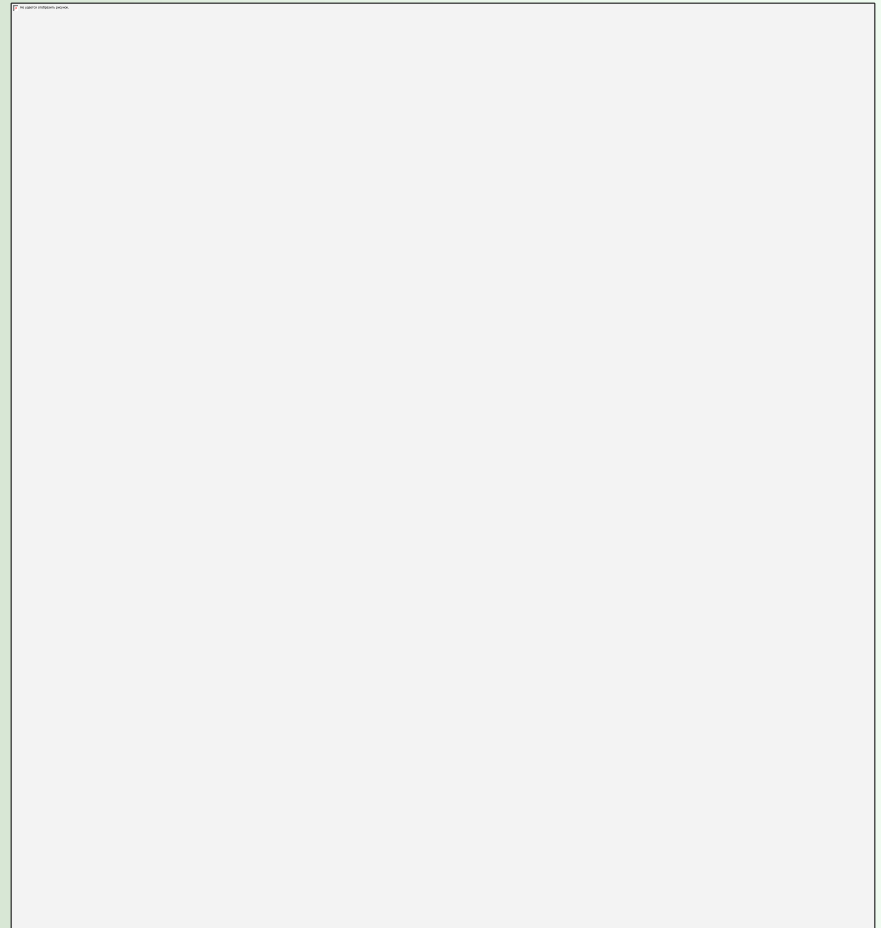
- **Majorarea gradului de agregare**
- **Majorarea vitezei de agregare**
- **Prezența curbei monofazice de agregare
(comasarea fazei I și II a agregării)**

Factori ce pot influența agregarea trombocitelor

- **Majorează:**
 - Anticoncepționale orale
 - Fumatul
- **Diminuiază:**
 - Antiagregante (aspirină, dipiridamol, ticlid)
 - Glucocorticosteroizi
 - Adrenoblocatori
 - Blocatori ai canalelor de Calciu
 - Heparina, Fraxiparina
 - Vitaminele C și E
 - Antibiotice (penicilină, carbenicilină)
 - Dieta (de pește timp de 2-3 săptămâni)

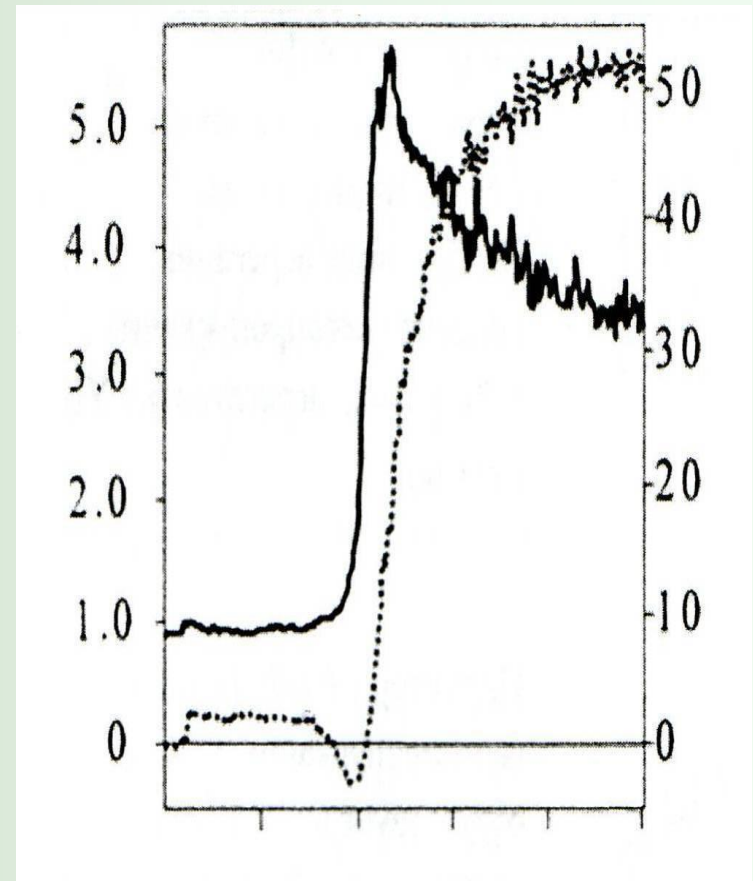
Agregare cu ADP

- Modificare caracteristică a formei trombocitelor.
- Agregare ireversibilă.
- Agregare 52%.
- Dimensiunea agregatelor 6,9 UI.
- Norma: 50 – 80%



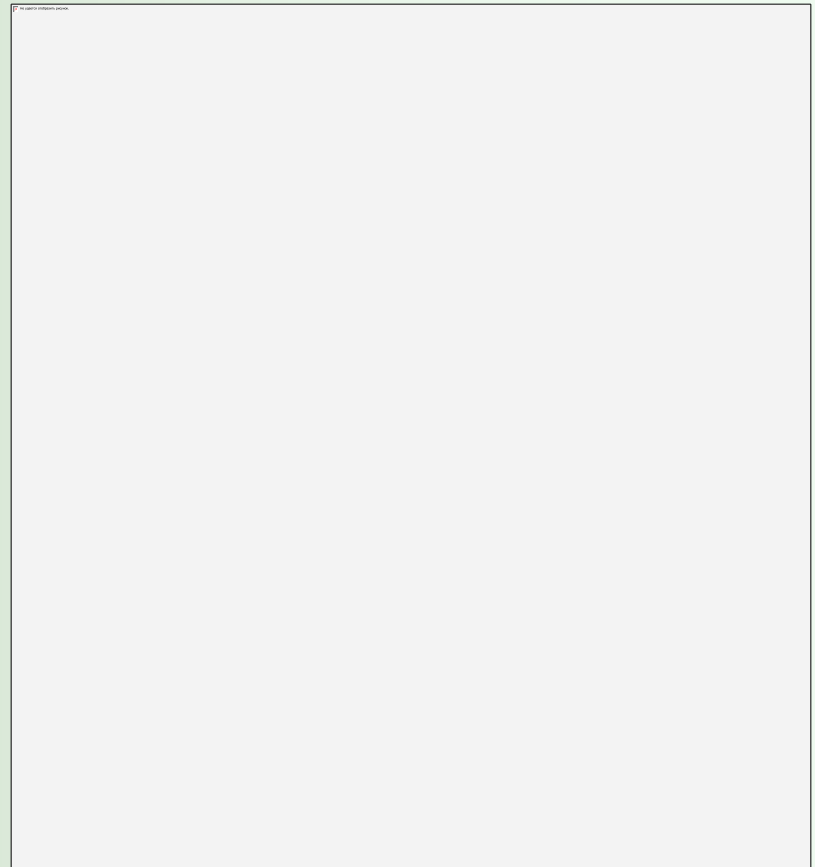
Agregare cu Colagen

- Lag-faza caracteristică în prima minută.
- Agregare 53%.
- Dimensiunea agregatelor 5,7 UI.
- Norma: 50 – 70%



Agregare cu Ristomicină

- Agregare 68%.
- Dimensiunea agregatelor 8,9 UI.
- Norma: 50 – 80%



Diagnostic diferențiat al diatezelor hemoragice

	ADP		Colagen	Ristomicină
	I fază	II fază		
Boala Willebrand	N	N	N	↓↓↓ / ↑
Sindrom Willebrand	N	N	N	↑ 1,5 – 2 ori
Sindrom Bernard-Sulier	N	N	N	↓↓
Trombastenia Glantzman	↓	↓	↓	N
Sindromul Trombocitelor cenușii	↓	↓ / ↓↓	↓	N
Deficit al granulelor	↓	Absentă	↓	N
Defect al Recptorului de colagen	N	N	↓↓↓	N
Supradozare de Aspirină	↓	↓	↓	N

Teste de apreciere a hemostazei secundare:

- **Metode globale**
- **Metode analitice**
- **Metode cantitative**

Metode globale

■ **Timpul de coagulare după metoda Lee-White**

Se puncționează vena și se colectează 2 ml sânge, care se repartizează în 2 eprubete în cantități egale. Se pun în baie de apă la 37° C. Cronometrul este pornit în momentul când sângele pătrunde în seringă. La fiecare minut eprubeta este citită prin înclinare la 45°.

TC este determinat în momentul în care eprubeta poate fi răsturnată complet. În acest moment începe citirea eprubetei 2 la fiecare minut. TC este timpul scurs de la pornirea cronometrului până la apariția coagulării în eprubeta 2.

Valori normale: 6-12 minute.

■ **Timpul Howell**

Reprezintă timpul de coagulare al plasmei oxalate sau citrate după recalcificare.

Pe lângă factorii plasmatici TH apreciază și funcția trombocitară (F3P).

Valori normale: 1'10" – 2'10".

Este testul de elecție folosit pentru monitorizarea terapiei cu heparină.

Metode analitice

- **Calea intrinsecă**

- Timpul Parțial de Tromboplastină
- Timpul Parțial de Tromboplastină Activată

- **Calea extrinsecă**

- Timpul de Protrombină (TP) Quick

- **Calea comună**

- Timpul de Trombină

Calea intrinsecă

- **Timpul Parțial de Tromboplastină (cefalină)**

Permite aprecierea formării tromboplastinei pe calea endogenă (intrinsecă).

Tehnica e similară cu cea aTH dar adaosul de cefalină îi asigură independența față de F3P.

- **Valori normale: 70-110 secunde.**

- Este alterat în deficitul de factori

XII, XI, X, IX, VIII, I și deficitul sever de factori V și II.

- **Timpul Parțial de Tromboplastină Activată**
(cefalină-kaolin).

Adăugarea de kaolin în testul TPT, exclude influența factorilor XII și XI asupra coagulării, astfel TPTA fiind un test screening valoros al factorilor antihemofilici.

- **Valori normale: 35-50 secunde.**

- Este alterat în deficitul de factori X, IX, VIII, I și deficitul sever de factori V și II.

Calea extrinsecă

- **Timpul de Protrombină (TP) Quick**

Explorează factorii complexului protrombinic (VII, X, V, II) și fibrinogenul.

În prezența tromboplastinei tisulare și a clorurii de calciu, plasma normală coagulează într-un timp foarte scurt (10 secunde), ocolind prima fază a coagulării (intrinsecă).

- **Valori normale: 13-15 secunde**

- **Este modificat în afecțiuni hepatice și insuficiență de vitamină K.**

Calea comună

- **Timpul de Trombină**

Adăugarea de trombină într-o probă de plasmă permite aprecierea fibrinoformării, fără primele două faze ale coagulării.

- **Valori normale: 20-30 secunde**

- TT prelungit este în hipofibrinogenemii ($< 1,5$ g/l) sau în prezența unui anticoagulant circulant.

Hiperfibrinogenemia peste 4,0 g/L poate da o alungire moderată a TT.

- **Determinarea cantității de fibrinogen**

- Valori normale: 2-4 g/l.

Metode cantitative

- Fibrinogenul
- Protrombina
- Calciul seric
- **F VIII**
- **F IX**
- **F XIII**

- **von Willebrand:RCoF**

Conținut / Activitate a factorilor de coagulare

Factor	Denumire	Conținut
I	Fibrinogen	2 – 4 g/l
II	Protrombină	60 – 150 %
III	Tromboplastina tisulară	
IV	Ionii de Calciu	1,9 – 2,7 mmol/l
V	Proaccelerina	60 – 150 %
VII	Proconvertina	65 – 135 %
VIII	FAH A	60 – 145 %
IX	FAH B, f. Christmas	60 – 140 %
X	F Stuart-Prawuer	80 – 120 %
XI	FAH C	65 – 135 %
XII	F Hagemann	65 – 150 %
XIII	F fibrinstabilizant	100 %

Diferențiere de laborator a coagulopatiilor

Patologia	T S	T T P A	T P	T T
Hemofilia A	N	↑	N	N
Hemofilia B	N	↑	N	N
Hemofilia C	N	↑	N	N
B. vWillebrand	↑	N sau ↑	N	N
B. Owren (F V)	N	↑	↑	N
B. Alexander (F VII)	N	N	↑	N
B. Stuart-Prauer (F X)	N	↑	↑	N
Deficit de F XII	N	↑	N	N

Probele încrucișate de corecție

Pentru acest test se utilizează:

- **plasmă obișnuită de la om sănătos**

Conține F: I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII

- **plasmă adsorbită cu sulfat de Bariu**

Conține F: I, V, VIII, XI, XII, XIII

- **ser de la om sănătos**

Conține F: VII, IX, X, XI, XII

Probele încrucișate de corecție

Factor deficitar	TPT	TTPA	TT	Plasmă normală	Plasmă adsorbită	Ser
II	↑	↑	↑	Corijază	Corijază	Nu corijază
V	↑	↑	N	Corijază	Corijază	Nu corijază
VII	↑	N	N	Corijază	Nu corijază	Corijază
VIII	N	↑	N	Corijază	Corijază	Nu corijază
IX	N	↑	N	Corijază	Nu corijază	Corijază
X	↑	↑	N	Corijază	Nu corijază	Corijază
XI	N	↑	N	Corijază	Corijază	Corijază
XII	N	↑	N	Corijază	Corijază	Corijază

Aprecierea fibrinolizei

- **Timpul de liză euglobinică a cheagului**
Valori normale: bărbați 150 ± 30 secunde,
femei 180 ± 30 secunde.
- **Testul pentru evidențierea**
Produșilor de Degradare a Fibrinei (PDF).
Valori normale: $<4 \mu\text{g/mL}$
- **Testul de punere în evidență a**
monomerilor de fibrină (TMF).

Aprecierea fibrinolizei

- **Timpul de liză euglobinică a cheagului**
- **PDF și TMF**
cresc în:
- **SCID**
- **Trombembolii**

Conținut / activitate a principalilor factori anticoagulanți

Factorul	Conținutul sau activitatea în plasmă
Antitrombina III	Activitatea 80 – 120 %
Heparina	0,24 – 0,6 UI/ L
Proteina C	Conținutul în plasmă 70 – 130 %
Proteina S	Conținutul în plasmă 60 – 140 %

Conținut / activitate a principalilor factori anticoagulanți

- **Antitrombina III**

- **proteina C**

- **proteina S**

sunt diminuate în :

- **Trombofilii**

- **Sindrom CID**

Principii de tratament a tulburărilor hemostazei primare

- **Corticoterapie**
- **Vasoprotectoare**
- **Imunodepresante**
- **Splenectomie**

Principii de tratament a tulburărilor hemostazei secundare

- **Terapie de substituție cu:**
- **Plasmă proaspăt congelată**
- **Criprecipitat**
- **Concentrate Purificate ale factorilor de coagulare**