



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

HEMOFILIA LA COPIL

Protocolului clinic național

PCN-108

Chișinău, 2022

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
din 23.02.2022, proces verbal nr.2
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
nr.268 din 18.03.2022 Cu privire la aprobarea protocolului clinic național
„Hemofilia la copil”**

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	5
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ.....	5
A.1. Diagnosticul.....	6
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	6
A.3. Utilizatorii	6
A.4. Scopurile protocolului	6
A.5 Data elaborării protocolului	6
A.6 Data următoarei revizuirii.....	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	6
A.8. Definițiile folosite în document.....	7
A.9. Date epidemiologice.....	7
B. PARTEA GENERALĂ.....	8
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	8
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (hematologul)	9
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	10
C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	11
C.1.1. Algoritm de conduită și asistență a pacientului cu hemofilie.....	11
C.1.2. Algoritm de conduită și diagnostic a pacientului cu hemofilie la etapa prespitalicească.....	12
C.1.3. Algoritm de conduită și diagnostic a pacientului cu hemofilie la etapa spitalicească.....	13
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	14
C.2.1. Clasificarea hemofiliei	14
C.2.2. Factorii de risc	14
C.2.3. Profilaxia.....	15
C.2.4. Conduita pacientului cu hemofilie	15
C.2.4.1. Anamneza	15
C.2.4.2. Examenul fizic.....	16
C.2.4.3. Manifestările clinice.....	16
C.2.4.4. Investigațiile paraclinice	20
C.2.4.5. Diagnosticul diferențial.....	21
C.2.4.6. Criteriile de spitalizare.....	22
C.2.4.7. Tratamentul hemofiliei	22
C.2.4.8. Supravegherea pacientului cu hemofilie.....	27
C.2.5. Complicațiile hemofiliei	30
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL.....	31
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	31
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator.....	32
D.3. Secțiile de hematologie, pediatrie și reabilitare ale spitalelor raionale, municipale și republicane	32
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	33
Anexa 1. Ghidul părintelui pacientului cu hemofilie	33
Anexa 2. Aprecierea scorului clinic articular Gilbert.....	34
Anexa 3. Aprecierea scorului radiologic articular Pettersson	35
BIBLIOGRAFIE.....	36

SUMARUL RECOMANDARILOR.

1. Aspecte definitorii ale Hemofiliei la copil (1,2,18,22,34,35)
2. Incidența și prevalența Hemofiliei pe mapamond (1,3,11,22)
3. Evidențierea factorilor de risc pentru dezvoltarea Hemofiliei (1,22,35)
4. Delimitarea măsurilor profilactice cu scop de realizarea diagnosticului precoce și informarea părinților (2,4,5,6,7,24,26)
5. Orientarea diagnostică pentru confirmarea Hemofiliei la copil (1,2,10,22)
6. Hemofilia la copil poate fi suspectată și în lipsa datelor anamnestice familiale concludente (1,2,22)
7. Precizarea anamnesticului vieții și cel patologic elucidează date pentru suspectarea Hemofiliei la copil (1,2,9,10,14,22,34)
8. Manifestările clinice ale Hemofiliei sunt direct proporționale cu nivelul de deficiență a factorului de coagulare și respectiv cu severitatea bolii (2,8,9,10,11,35)
9. Aprecierea localizării hemoragiilor permite constatarea stărilor cu pericol pentru viață și luarea deciziilor terapeutice corespunzătoare (2,22,34)
10. Desfășurarea testului screening în caz de suspecție a Hemofiliei la un copil permite realizarea diagnosticului diferențiat cu alte diateze hemoragice și direcționează etapa diagnostică ulterioară (2,22,34)
11. Determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX confirmă diagnosticul de Hemofilie la copi (1,2,11,13,22,34,35)
12. Investigațiile instrumentale facilitează localizarea sindromului hemoragic în Hemofilia la copil (1,2,3,22,23,34)
13. Hemofilia la copil necesită o abordare multidisciplinară cu implicarea specialiștilor atât în consult, aprecierea conduitei terapeutice cât și în monitorizarea de durată a pacientului pediatric (2,10,11,12)
14. Paternul clinic determinat de sindromul hemoragic necesită un diagnostic diferențiat desfășurat cu o serie de maladii menționate în protocol (2,34)
15. Etapele și indicațiile tratamentul nemedicamentos în caz de Hemofilie la copil (2,11)
16. Managementul de primă intenție conform principiilor RICE în artropatii hemofilice, hematoame, episoade de sângerări (2,7,25,)
17. Opțiunile farmacologice nespecifice hemostatice recomandate copiilor cu hemofilie (2,20,27)
18. Precauțiile și recomandările administrării desmopresinei la copii copii cu hemofilie (2,19,20,21)
19. Doza și durata administrării factorului de coagulare este direct proporțională cu forma hemofiliei și fenotipul sangerării fiecărui pacient (1,2,22,34,35)
20. Pregătirea pacientului pediatric înaintea procedurilor invazive, intervențiilor chirurgicale și,sau ortopedice (2,33)
21. Terapia biologică- recomandări în cazul apariției inhibitorilor factorului VIII (9,12,22)
22. Consilierea psihologică trebuie să fie integrată în asistența medicală acordată atât pacientului pediatric cât și întregii familii (2,22,33)
23. Copii cu hemofilie trebuie să urmeze imunizarea conform calendarului național de vaccinare, doar cu respectarea unor indicații speciale (1,2,28)
24. Aprecierea evoluției hemofiliei la copii este realizată prin evaluarea clinică în dinamică, inclusiv utilizarea instrumentelor de evaluare a calității vieții, măsurarea rezultatelor raportate de pacient și interpretarea parametrilor de laborator, inclusiv studiilor de imagistică (2,13,14,15,16,17,22,29)
25. Utilizarea instrumentului de evaluarea a funcționalității articulare- Scorul hemofilic al sănătății articulare (2,16,17,22,29)

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	asistența medicală primară
AM	asistența medicală
IMC	Institutul Mamei și Copilului
CRFTHC	Centrul Republican Funcțional de Tratament al Hemofiliei la Copii
CNSRGM	Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
H	Hemofilie
PCH	persoană/pacient cu hemofilie
FC	factor de coagulare
CFC	concentrat de factor de coagulare
PPC	plasmă proaspăt congelată
CPF8	crioprecipitat congelat
CPT	Crioprecipitat
TC	timp de coagulare
TS	timp de sângerare
TTPA	timpul de tromboplastină parțial activată
TP	timp de protrombină
TT	timp de trombină
FCC	frecvența contracțiilor cordului
TA	tensiune arterială
SH	secția hematologie
SATI	secția anestezie și terapie intensivă
IM	intramuscular (administrare intramusculară)
IV	intravenos (administrare intravenoasă)
TII	terapie de inducere a imunotoleranței
MA	mobilitatea articulară

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din colaboratorii catedrei de pediatrie nr.2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu specialiștii din secția hematologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hemofilia la copii și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Hemofilie

Exemple de diagnostic clinic:

1. Hemofilie tip A, forma severă, complicată cu inhibitori în titru înalt.
Osteoartroză hemofilică deformantă a articulațiilor genunchilor stadiul II-III.
2. Hemofilie tip A forma severă, fără inhibitori.
Hematom în mușchiul ileopsoas pe dreapta, fără sindrom de compresie.
3. Hemofilie tip B, forma moderată, fără inhibitori. Hemartroză acută a articulației talocrurale pe dreapta.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

D.66 – deficit ereditar al FVIII, Hemofilia A

D.67 – deficit ereditar al FIX, Hemofilia B

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici pediatri și hematologi);
- Serviciile de asistență medicală prespitalicească (echipele AM specializate și profil general);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de pediatrie, hematologie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici pediatri, hematologi, reanimatologi).
- Secțiile de reabilitare și recuperare raionale, municipale și republicane (kinetoterapeuți, fizioterapeuți, pediatri)

A.4. Scopurile protocolului:

1. Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a PCH
2. Îmbunătățirea calității tratamentului PCH
3. Sporirea eficacității măsurilor de profilaxie a H
4. Reducerea gradului invalidizării PCH

A.5. Elaborat: mai 2010

A.6. Revizuit: 2022. Următoarea revizuire: 2027

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor, responsabililor/structurilor care au elaborat și examinat / avizat PCN

Numele, prenumele	Funcția
<i>Valentin Țurea</i>	d.h.ș.m., conferențiar universitar șef catedră pediatrie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție hematologie IMSP
<i>Galina Eșanu</i>	d.ș.m.conferențiar universitar, catedra pediatrie nr.2 USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Dorina Agachi</i>	Doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Eugeniu Popovici</i>	medic hematolog, secția hematologie a IMSP ImșiC
<i>Balanuța Ana-Mihaela</i>	Medic-rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”

Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat PCN

Denumirea	Persoana responsabilă - semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.8. Definițiile folosite în document

Hemofilie (H) – un grup de coagulopatii ereditare determinate de defecte cantitative sau calitative a factorilor de coagulare implicați în calea intrinsecă de activare a protrombinei și care se manifestă clinic prin hemoragii cu diferită localizare. În dependență de factorul de coagulare interesat patologia este apreciată ca: Hemofilia A (F VIII), Hemofilia B sau boala Christmas (F IX). Iar în dependență de activitatea restantă a factorului deficitar hemofilia poate fi: severă (activitate a FC sub 1%), moderată (activitate a FC de la 1% până la 5%) și ușoară (activitatea FC peste 5%).

Hemofilia poate fi congenitală (transmitere ereditară a mutației genei factorului VIII sau a factorului IX) sau dobândită, prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX proprii. Genele factorilor VIII sau IX pot suferi mutații spontane.

A.9. Date epidemiologice

Hemofilia este considerată a fi cea mai frecventă și severă coagulopatie. Dintre toate coagulopatiile cunoscute, hemofiliile alcătuiesc 80% cazuri, boala von Willebrand constituie 15% și doar 5% revin tuturor celorlalte coagulopatii.

În cadrul grupului de hemofilii 80-85% cazuri sunt tip A, 15-20% cazuri – tip B.

După datele diferitor autori, incidența hemofiliei A este de 1 caz la 5000 – 10000 noi-născuți de sex masculin. Aproximativ 50% din cazuri au forma gravă a bolii cu activitatea factorului VIII \leq 1%.

Incidența hemofiliei B este mai mică de la 1caz la 15000 până la 1 caz la 30000 de nou-născuți de sex masculin (1 caz de Hemofilia B : 4 cazuri de Hemofilia A). Dintre toate cazurile de hemofilie 75% sunt transmise ereditar, celelalte 25% (iar după unii autori chiar până la 50%) cazuri de hemofilie aparînd *de novo*. Frecvența mutației spontane pentru hemofilia A este $1,3 \times 10^{-5}$. Frecvența mutației spontane pentru hemofilia B este 6×10^{-7} . Studiile au demonstrat că cauzele sporadice reprezintă până la 55% din cazurile de hemofilie A severă și 43% din cazurile de hemofilie B severă.

Hemofilia apare la toate grupurile etnice din întreaga lume.

Peste 90% din copiii cu hemofilie ating vârsta adultă, cu toate că speranța de viață la acești copii este mai scăzută în comparație cu populația generală.

B. PARTEA GENERALĂ

<i>B.1. Nivelul de asistență medicală primară (medicul de familie)</i>		
<i>Descriere</i>	<i>Motivele</i>	<i>Pași</i>
<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
1. Profilaxia	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea apariției de cazuri noi de H în familiile cu risc sporit pentru această patologie Prevenirea invalidizării precoce a PCH 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supravegherea gravidelor din grupul de risc pentru H și examenul profilactic antenatal (<i>caseta 7</i>) Activitatea de iluminare sanitară în familiile cu PCH (<i>caseta 7, anexa 1</i>)
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de H și evaluarea gradului de afectare articulară	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea H la majoritatea pacienților Sindromul hemoragic de tip hematom este prezent la majoritatea pacienților cu H Diagnosticul de H necesită investigații paraclinice de laborator și instrumentale pentru confirmare 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>caseta 10</i>) Examenul fizic (clinic general și articular) (<i>caseta 11</i>) Examenul paraclinic (<i>caseta 14,15</i>) Consultația hematologului Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști (<i>la necesitate</i>)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul de H necesită investigații paraclinice de laborator și instrumentale pentru confirmare 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Pacienții suspecti la H obligatoriu vor fi trimiși la consultația hematologului, care va decide necesitatea spitalizării (<i>caseta 18</i>). În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în SATI sau CRFTHC (<i>caseta 18</i>).
3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos la domiciliu	Toate formele de H în perioada absenței hemoragiilor acute necesită tratament de recuperare la domiciliu conform indicațiilor hematologului și kinetoterapeutului	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Regim de protecție Gimnastică medicală
3.2. Tratatamentul medicamentos la domiciliu	La etapa actuală nu poate fi asigurat	Obligatoriu: <p>La apariția hemoragiei (sau riscului de hemoragie) adresare imediată la CRFTHC pentru inițierea precoce a terapiei hemostatice specifice</p>
4. Supravegherea	Se va efectua în comun cu medicul hematolog	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Conform indicațiilor hematologului (<i>casetele 22,23</i>)

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
(hematologul)**

Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Profilaxia	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea apariției de cazuri noi de H în familiile cu risc sporit pentru această patologie Prevenirea invalidizării precoce a PCH 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Informarea medicilor de familie și pediatrilor despre grupele de risc pentru H, măsurile profilactice antenatale și metodele de prevenire a hemoragiilor frecvente la PCH (caseta 6, 7)
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de H și evaluarea gradului de afectare articulară	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea H la majoritatea pacienților Sindromul hemoragic de tip hematom este prezent la majoritatea pacienților cu H Diagnosticul de H necesită investigații paraclinice de laborator și instrumentale pentru confirmare 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 10) Examenul fizic (clinic general și articular) (caseta 11, anexa 2.1) Examenul paraclinic obligatoriu (caseta 14, 15, anexa 2.2) Diagnosticul diferențial (caseta 17) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști (la necesitate) Examenul paraclinic recomandat de acești specialiști
2.2. Deciderea necesității spitalizării și/sau consultul specialiștilor	<ul style="list-style-type: none"> Doar tratamentul de recuperare poate fi realizat cu succes la domiciliu (după instruirea respectivă a PCH și persoanei care-l îngrijește) Vor fi spitalizate persoanele care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în SATI sau CRFTHC (caseta 18). Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 18).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos la domiciliu	Toate formele de H în perioada absenței hemoragiilor acute necesită tratament de recuperare la domiciliu conform indicațiilor hematologului și kinetoterapeutului	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regim de protecție Gimnastică medicală
3.2. Tratamentul medicamentos la domiciliu	La etapa actuală nu poate fi asigurat	<p>Obligatoriu:</p> <p>La apariția hemoragiei (sau riscului de hemoragie) adresare imediată la CRFTHC pentru inițierea precoce a terapiei hemostatice specifice</p>
4. Supravegherea permanentă	PCH le este indicată supravegherea permanentă de către medicul hematolog pentru evaluarea evoluției bolii și depistarea precoce a complicațiilor	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reevaluarea periodică a evoluției bolii și a statutului articular

B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească

Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Doar tratamentul de recuperare poate fi realizat cu succes la domiciliu (după instruirea respectivă a PCH și persoanei care-l îngrijește) Vor fi spitalizate persoanele care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare 	<ul style="list-style-type: none"> Criterii de spitalizare secție hematologie sau CRFTHC sau SATI (caseta 18)
2. Diagnosticul		
2.1 Confirmarea diagnosticului de H 2.2 Evaluarea gradului de afectare articulară	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea H la majoritatea pacienților Sindromul hemoragic de tip hematom este prezent la majoritatea pacienții cu H Diagnosticul de H necesită investigații paraclinice de laborator și instrumentale pentru confirmare 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 10) Examenul fizic (caseta 11, anexa 2.1) Examine de laborator și imagistice obligatoriu (caseta 14, 15, anexa 2.2) Consultația specialiștilor (caseta 16) Diagnosticul diferențial (caseta 17) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști (la necesitate) Examine de laborator și imagistice recomandate de către acești specialiști
3. Tratamentul		
3.1 Tratamentul nemedicamentos	Măsurile generale de hemostază (imobilizare, pungă cu gheață) Tratamentul kinetoterapeutic	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Regim de protecție Gimnastică medicală
3.2. Tratamentul medicamentos al H	Tactica de conduită a PCH și alegerea tratamentului de substituție depind de localizarea și gravitatea hemoragiei și disponibilitatea preparatelor specifice de substituție (CFC, crioprecipitat, PPC) și este posibilă numai în condiții de staționar	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Tratament de substituție: (tabel 2, 3, 4, 5) Evaluarea eficacității tratamentului de substituție
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> La pacientul cu H fără boli concomitente, pe fondalul tratamentului de substituție adecvat survine stoparea hemoragiei și stabilizarea clinică În unele cazuri H (hemartrozele) poate avea o evoluție progresivă Externarea pacientului se recomandă după stoparea completă a hemoragiei și ameliorarea stării clinice a PCH 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor de externare: <ul style="list-style-type: none"> stoparea completă a hemoragiei și ameliorarea stării clinice a PCH Eliberarea extrasului din foia de observație care va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat ✓ recomandări explicite pentru părinți și medici (casetele 22, 23, 24)

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C. 1.1. Managementul pacientului cu Hemofilie

Pacient cu Sindrom Hemoragic Tip Hematom

Anamneza

Hemoragii apărute spontan
Hemoragii apărute după manevre medicale invazive
Prezența PCH în arborele genialogic

Tabloul clinic

- Hemartroze
- Hematome
- Hemoragii în organele interne
- Hemoragii din plaga operatorie, locul injecțiilor

Investigații paraclinice, inclusiv genetice:

- Grupa sanguină după sistemul AB0, Rhesus și Kell
- TS - normal
- TC - prelungit
- TP - normal
- TT - normal
- TTPA - prelungit
- Nivelul FC VIII și IX - diminuat
- Aprecierea tipului mutației genetice

Hemofilie A

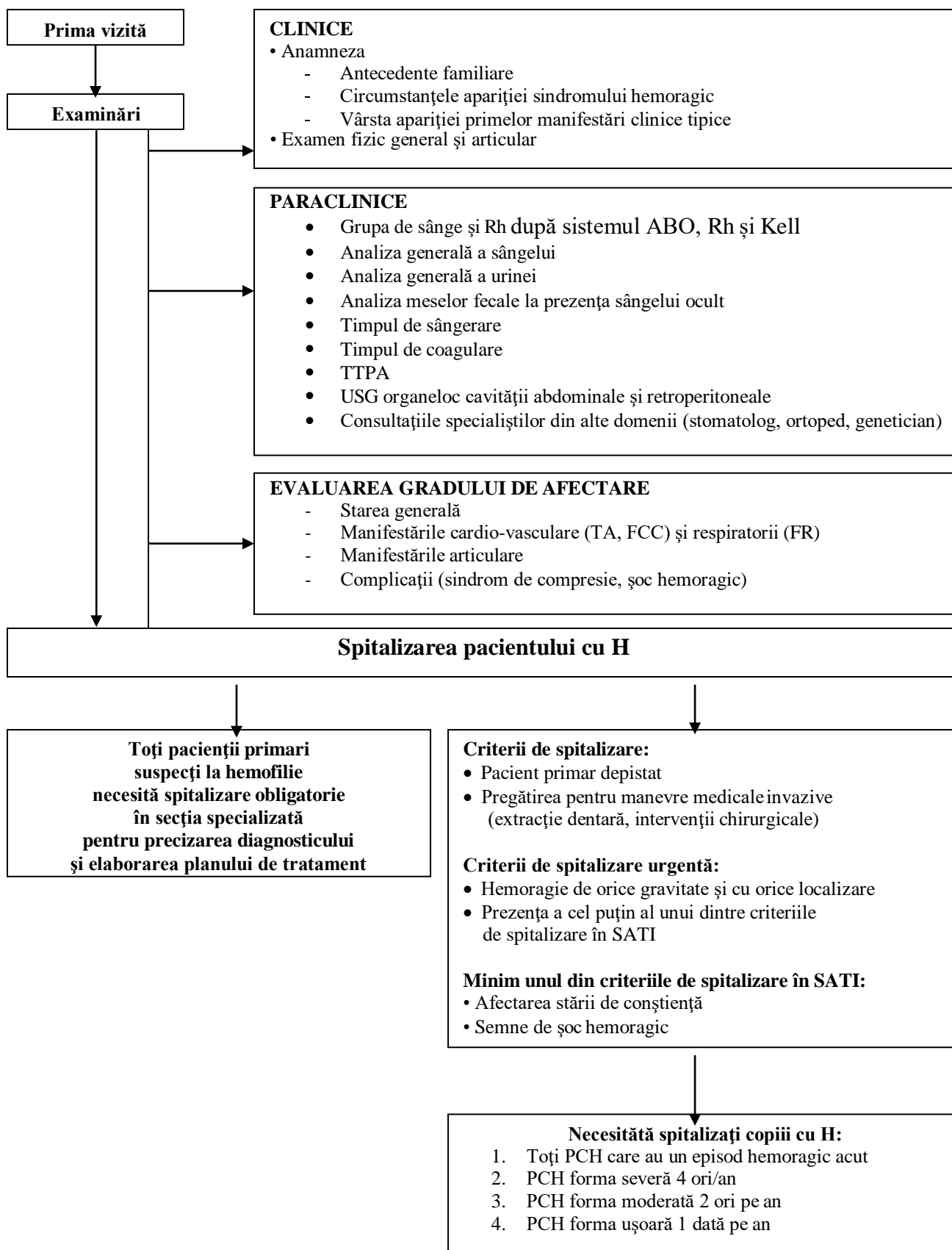
Hemofilie B

Tratament

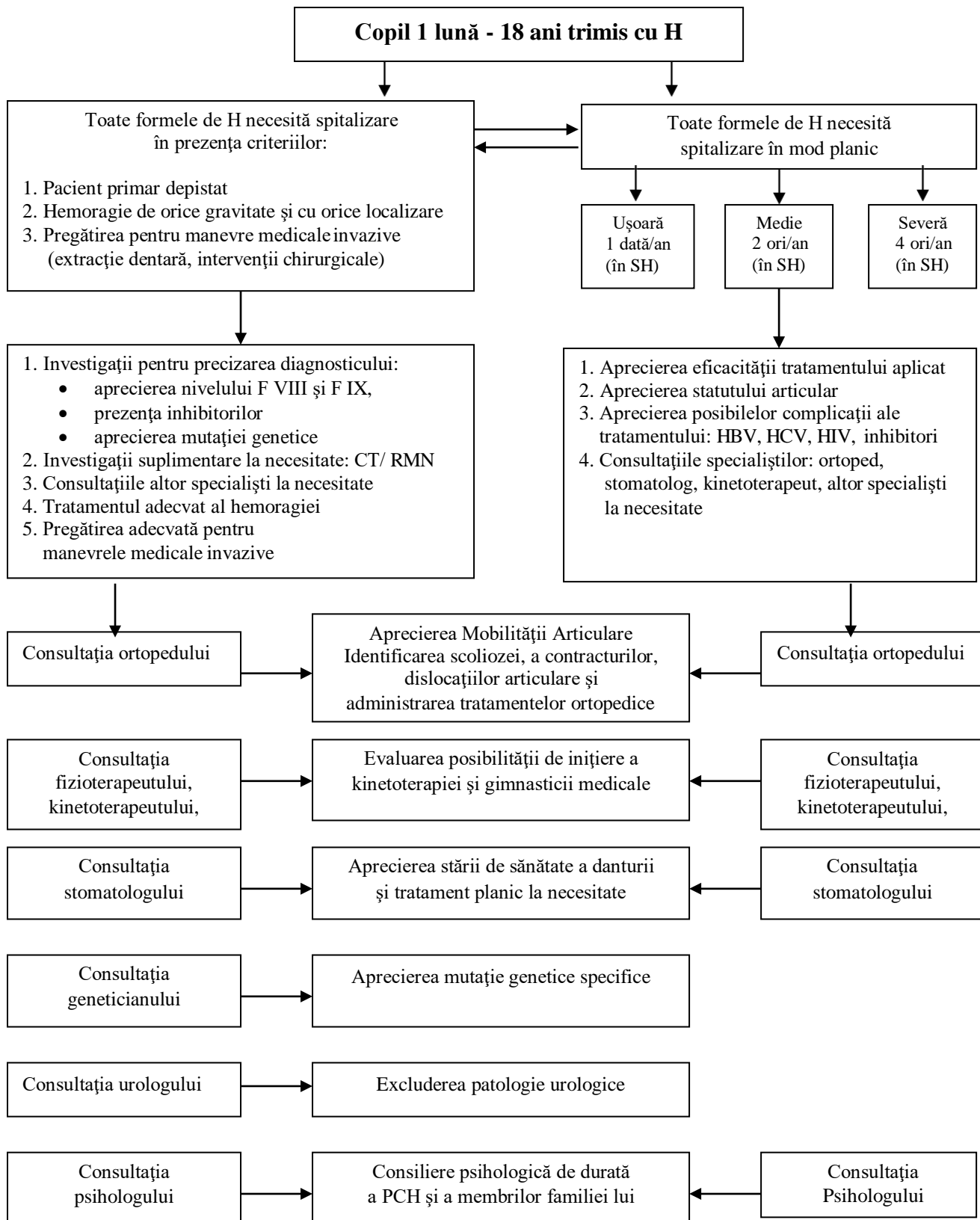
- De substituție cu CFC la necesitate (în lipsa CFC - crioprecipitat sau PPC)
- Kinetoterapie și gimnastică medicală
- Tratamentul complicațiilor

1. Tratamentul PCH va fi îndelungat și complex (a unui colectiv de specialiști de profiluri diferite).
2. Terapia va avea ca obiectiv prevenirea invalidizării precoce a PCH
3. La PCH va fi evaluat periodic statutul articular și manifestările asociate.
4. Vor fi evaluate periodic posibilele complicații ale tratamentului administrat.
5. PCH necesită tratament psihologic de durată.
6. Terapia psihologică se adresează și familiei unde este un PCH.

C. 1.2. Algoritm de conduită și diagnostic al pacientului cu H la etapa prespitalicească



C. 1.3. Algoritm de conduită și diagnostic al pacientului cu H la etapa spitalicească



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea H

Caseta 1. Clasificarea clinică

- După tip:
 - Hemofilie A, deficit ereditar al FVIII de coagulare
 - Hemofilie B, deficit ereditar al FIX de coagulare
- După severitatea evoluției:
 - ușoară, cantitatea restantă de FC >5%
 - moderată, cantitatea restantă de FC 1 – 5%
 - severă, cantitatea restantă de FC <1%

Caseta 2. Clasificarea după tipul de moștenire:

- familială
- sporadică

Caseta 3. Clasificarea după prezența inhibitorilor:

- fără inhibitori, titrul inhibitorilor <0,6 UB
- cu inhibitori:
 - cu titrul înalt de inhibitori >5 UB
 - cu titrul jos de inhibitori 0,6 – 5UB

Caseta 4. Clasificarea după faza evolutivă a artropatiei hemofilice:

- hemartroză acută
- sinovită
- osteoartroză hemofilică deformantă:
 - specificarea articulației afectate (genunchi, talo-crurală, cot, altele)
 - specificarea stadiului evolutiv (I, II, III, IV, V)

C.2.2. Factori de risc în H

Caseta 6.

Hemofilia este o patologie genetic determinată cu mecanism de transmitere X-linkat.

Sunt posibile următoarele situații:

1. Mama purtătoare și tatăl sănătos:
 - a) probabilitatea nașterii unui băiat bolnav este 50%
 - b) probabilitatea nașterii unei fete purtătoare este 50%
2. Mama nu este purtătoare și tatăl bolnav:
 - a) Toate fetele vor fi purtătoare
 - b) Toți băieții vor fi sănătoși
3. Mama purtătoare și tatăl bolnav (caz extrem de rar):
 - a) toate fetele vor fi sau bolnave sau purtătoare cu riscul de 50:50
 - b) probabilitatea nașterii unui băiat bolnav 50%
 - c) probabilitatea nașterii unui băiat sănătos 50%
4. Mama nu este purtătoare și tatăl sănătos (cazul apariției mutației *de novo*):
 - a) Frecvența mutației spontane pentru hemofilia A este $1,3 \times 10^{-5}$
 - b) Frecvența mutației spontane pentru hemofilia B este 6×10^{-7}

Purtătoare obligatorii ale Hemofiliei sunt:

- Toate fiicele hemofilicilor
- Femeia care a născut 2 sau mai mulți copii cu Hemofilie
- Femeia care are un frate hemofilic și a născut un copil cu Hemofilie

C.2.3. Profilaxia H

Caseta 7. Profilaxia antenatală și postnatală în H

Măsurile profilactice antenatale sunt orientate spre diagnosticarea precoce a prezenței patologiei la făt și informarea părinților. Decizia de a păstra sarcina sau nu aparține părinților.

- **Profilaxia antenatală** (realizată în CNSRGM):
 - Efectuarea consultațiilor genetice a familiilor din grupul de risc până la sarcină.
 - Aprecierea precoce a sexului fătului prin metoda de identificare a X și Y cromatinei prin cariotipare
 - Diagnosticul în perioada prenatală precoce a prezenței mutației la făt. În dependență de termenul sarcinii se indică:
 - *biopsia corionului la 9-12 săptămâni*
 - *amniocenteză – la 18-20 săptămâni.*
 - Evitarea factorilor teratogeni, care ar acționa asupra mamei și fătului în perioada sarcinii.
- **Profilaxia postnatală:**
 - Primară – tratament continuu de durată cu CFC a PCH formele severe și uneori moderată. Poate fi inițiată la 1 – 2 ani, până la apariția semnelor clinice sau după primul episod hemoragic articular. În Moldova nu poate fi asigurat.
 - Secundară – tratament continuu de durată cu CFC a PCH la care nu a fost aplicat tratamentul profilactic primar. În Moldova nu poate fi asigurat.

C.2.4. Conduita pacientului cu H

Caseta 8. Obiectivele procedurilor de diagnostic în H

- Confirmarea H
- Determinarea tipului H
- Determinarea severității H
- Aprecierea prezenței inhibitorilor
- Aprecierea mutației specifice și tipului de moștenire a H
- Aprecierea statutului articular clinic Gilbert și radiologic Pettersson
- Estimarea factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă a H

Caseta 9. Procedurile de diagnostic în H

- Anamneză
- Examenul clinic complet, inclusiv examenul articular
- Investigațiile de laborator
- Investigații instrumentale
- Consultația specialiștilor

C.2.4.1 Anamneza

Caseta 10. Recomandări pentru culegerea anamnezei

- Colectarea anamnezei este o etapă deosebit de valoroasă și importantă în cadrul diagnosticării H
- Istoricul familial al bolii este absent în ~ 30% din cazuri, în aceste cazuri, 80% din mame sunt purtătoare a unei alele cu o mutație de novo.
- În timp ce un istoric familial pozitiv pledează pentru un diagnostic pozitiv de H, un istoric familial negativ nu poate fi folosit ca dovadă pentru excluderea diagnosticului, deoarece multe cazuri sunt sporadice.
- Uneori simptomatologia obiectivă specifică la vârsta fragedă poate fi minoră, ceea ce nu exclude însă H

- Se acordă atenție deosebită la următoarele:
 - Prezența sindromului hemoragic la rudele de sex masculin de pe linia maternă
 - Prezența complicațiilor de tip hemoragic în perioada perinatală (hemoragie uterină la mamă, hemoragie ombilicală sau cefalohematom la nou-născut)
 - Prezența oricărei sângerări înregistrată imediat după naștere și / sau separarea cordonului ombilical.
 - vânătăi și / sau sângerări în timpul/după anumite proceduri medicale (imunizări, circumcizie)
 - Hemoragia prezentă este una primară sau repetată
 - Manifestarea hemoragiei este în neconcordanță cu tipul traumatismului (aparitia hematoamelor la lovituri ușoare)
 - Condițiile apariției ei: spontană, postraumatică, după monopere medicale (extracție dentară, intervenție chirurgicală)
 - S-a efectuat anterior tratament cu preparate antihemofilice; dacă da, atunci care au fost ele, care a fost efectul lor, în ce regim au fost ele utilizate, au fost sau nu reacții alergice la ele
- În hemartroze se elucidează vechimea lor, intensitatea, circumstanțele apariției lor, prezența și intensitatea sindromului algic la momentul examinării.
- Anamnezicul patologic : Se precizează bolile concomitente (în special cele care pot fi asociate cu hemofilia dobândită, cum ar fi bolile inflamatorii cronice, bolile autoimune, tumorile maligne hematologice și reacțiile alergice la medicamente).

C.2.4.2. Examenul fizic

Caseta 11. Examenul fizic în H

- Examen fizic complet
- Examinarea se va face blând, pentru a minimaliza riscul unor hemoragii suplimentare
- Examen articular:
 - ✓ Inspecție (forma)
 - ✓ Palpație (temperatura locală, crepitație la mișcare)
 - ✓ Aprecierea mobilității articulare (la nivelul II și III de asistență medicală)
 - ✓ Aprecierea scorului clinic articular Gilbert (la nivelul II și III de asistență medicală (*anexa 2.1*))

C.2.4.3. Manifestările clinice

Caseta 12. Particularitățile clinice ale H în dependență de severitatea bolii

Severitate	Manifestările clinice
Severă	• Hemoragii spontane, în special hemartroze și hematome musculare
Moderată	• Periodic hemoragii spontane. Hemoragii masive postraumatice
Ușoară	• Hemoragii masive după traume importante sau intervenții chirurgicale

Notă: Intensitatea manifestărilor clinice în H nu depinde de tipul H (A sau B), dar de severitatea evoluției ei și de prezența sau lipsa inhibitorilor FC.

Tabelul 1. Principalele manifestări clinice ale H

Manifestarea clinică	Caracteristica
<p>Hemartroza</p>	<p>Cel mai caracteristic simptom al Hemofiliei. La baza dezvoltării artropatiei hemofilice stau hemoragia în spațiul articular, inflamația membranei sinoviale, depunerea de hemosiderină în sinovie, proliferarea vasculară și de țesut conjunctiv.</p> <p>În ordinea descreșterii frecvenței localizării hemoragiilor articulațiile formează următorul șir: articulația genunchiului, talo-crurală, cotul, articulațiile mici ale mâinii, articulația coxo-femorală, articulația umărului.</p> <p>Sunt delimitate 3 forme clinice de afectare articulară în Hemofilie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemartroza acută (primară și recidivantă) • sinovita • osteoartroză hemofilică deformantă <p><i>Hemartroza acută</i> obișnuit este postraumatică. Modificările la nivelul articulației includ toate semnele locale ale inflamației (calor, tumor, rubor, dolor, functio lesa). Frecvent este alterată și starea generală cu inapetență, subfebrilitate, tulburări ale somnului (din cauza durerii). Durerea în hemartroza acută reacționează rapid la administrarea dozelor adecvate de CFC sau crioprecipitat, dispărând în câtevai ore. După hemartrozele ușoare recuperarea este completă și durează câteva zile. Hemoragiile frecvente induc dezvoltarea osteoartrozei hemoragico-destructive cronice.</p> <p><i>Osteoartrozele cronice hemofilice</i> se manifestă clinic prin deformații articulare permanente, dereglarea funcției articulației, dezvoltarea contracturilor, mai rar a ankilozelor sau subluxațiilor. Evoluiază în 5 stadii clinico-radiologice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadiul I – în lipsa hemoragiei acute în articulație, funcția sa nu este afectată, deformația lipsește. Radiologic se apreciază îngroșarea capsulei articulare, eroziuni ale cartilajului articular, osteoporoză moderată. • stadiul II – funcția articulației poate fi moderat scăzută, îngustare moderată a spațiului articular, suprafețele articulare își păstrează congruența. Se accentuează semnele de osteoporoză, apar semne de scleroză subcondrală, îngroșarea capsulei articulare. • stadiul III – funcția articulației poate fi moderat scăzută, amplituda mișcărilor este limitată, hipotrofia mușchilor adiacenți articulației afectate. Radiologic se determină pensarea și neregularitatea suprafețelor articulare, microgeode, osteoporoză, spațiul articular nu este modificat. • stadiul IV – mobilitatea articulațiilor este mult diminuată, articulațiile sunt mărite în volum, deformate, atrofia mușchilor adiacenți articulației. Radiologic se determină pensarea importantă a interliniei articulare, hipertrofia epifizară, geode, osteofite, pot fi subluxații, fracturi intraarticulare • stadiul V – funcția articulară practic lipsește, articulația este imobilă, deformarea marcată a articulației. Radiologic sunt prezente semne de distrucție articulară totală: îngustarea marcată a spațiului articular, multiple geode, chisturi epifizare, • fracturi patologice intraarticulare. Ankiloza apare rar.

<p>Hematomele</p>	<p>Pot apărea ca rezultat al traumei dar și în urma injecțiilor i/m sau s/c. Se pot localiza în orice loc, dar mai frecvent în extremități și trunchi. Se manifestă prin durere vie (compresie a trunchiurilor nervoase). Tegumentul apare lucios, tensionat, dureros la palpare. Inițial culoarea nu e modificată, apoi, după îmbibarea cu sângele revărsat capătă o nuanță echimotică, care ulterior trece într-o culoare verde-gălbuie. Hematomele pot fi localizate subcutanat, intramuscular, subfascial, retroperitoneal. Pot atinge volum însemnat de la 0,5 până la 2-3 litri. La persoanele sănătoase hematomele au un caracter localizat, limitat și la o incizie pot fi ușor înlăturate. Incizia hematomului la bolnavul cu hemofilie numai complică și mai mult situația, facilitând hemoragia. Hematomul retroperitoneal se traduce prin durere vie în regiunea lombară însoțită de încordare musculară locală. La fel e caracteristică și durerea acută abdominală, dacă hematomul este localizat pe dreapta poate mima o apendicită acută. Palpator se determină o formațiune de volum intraabdominal. Radiologic se apreciază conturul șters al mușchilor lombari și ileopsoas. Este necesar de menționat, că hematomul extraperitoneal, ca prim simptom al hemofiliei este foarte rar și anamneza detaliată și profundă stabilește episoade de hemoragii de altă localizare. Hematomele masive pot provoca sindrom de compresie a organelor de vecinătate (vase sanguine, trunchiuri nervoase) care se manifestă prin semne specifice (pareze, paralizii). Hematomul din mușchiul iliopsoas poate provoca contractură în flexie a coapsei, iar uneori și a gambei. Un pericol deosebit îl prezintă hematomele din țesuturile moi ale regiunii submandibulare, gâtului, faringelui, mediastinului. Ele pot duce la compresia vaselor sanguine cervicale, a căilor respiratorii, faringelui, esofagului punând astfel viața pacientului în pericol. Hematomele masive sunt însoțite și de modificări ale stării generale: frison, febră, hipotonie, VSH sporit, leucocitoză, anemie. În faza de resorbție a hematomului poate fi o ușoară creștere a bilirubinei pe contul fracției libere. Hematomele pot fi infectate, pot supura, astfel pot duce la apariția septicemiei. Pacienții cu hematome necesită tratament de substituție de urgență (inclusiv noaptea).</p>
<p>Hematuria</p>	<p>Hematuria este una din manifestările hemofiliei severe. Cauzele hematuriei sunt traumatismele lombare și procesele infecțioase cu localizare renală. Afectarea glomerulară se instalează ca rezultat al excreției crescute de Ca^{2+} la bolnavii cu hemartroze repetate, a utilizării multiple a analgeticelor, activității majorate a urokinazei - activatorului natural al fibrinolizei în țesutul renal, alterări imunocomplexe a glomerulilor. Frecvent hematuria se instalează spontan. Intoxicațiile și manifestările extrarenale sunt absente. Urina devine roșie-închisă sau cafenie. Poate interveni disuria cu urinări dificile, uneori cu eliminare de cheaguri de sânge, cu dureri în regiunea lombară, pe traiectul ureterelor și uretrei. Hemoragiile renale au tendința de a se repeta. În unele cazuri poate duce la dezvoltarea insuficienței renale cronice.</p> <p>O particularitate a manifestărilor renale este faptul că ele au tendința de a se accentua sub tratament hemostatic. Restabilirea hemostazei normale facilitează formarea de noi cheaguri sanguine la nivel de rinichi ceea ce exacerbează colica renală. De aceea administrarea acidului ϵ-aminocaproic în complex cu preparatele substituente poate stabili blocada cu cheaguri sanguine a căilor urinare. Această complicație este determinată de inhibarea potențialului fibrinolitik local (în rinichi) și general (în sânge), dereglând condițiile pentru tromboliza normală. Sub influența acestei terapii cheagurile sanguine formate devin rezistente la fibrinoliza fiziologică și la terapia fibrinolică, ceea ce mărește termenul de existență a cheagurilor în căile urinare și în așa mod înrăutățesc funcția de excreție a rinichilor. De aceea, folosirea inhibitorilor fibrinolizei, în particular a acidului ϵ-aminocaproic, în terapia hematuriei hemofilice este nu numai irațională și inutilă, ci și periculoasă pentru viața bolnavului.</p>

Hemoragia digestivă	Hemoragiile din tubul digestiv nu sunt specifice hemofiliei, dar uneori pot avea loc. Sursa hemoragiei se află în etajele superioare ale tractului gastro-intestinal. De obicei hemoragia este din defectul ulceros gastric sau duodenal. Tabloul clinic este tipic, cu hematemeză, melenă, uneori dureri abdominale difuze, peristaltism intestinal sporit, hipotonie, febră. Foarte periculoase sunt hemoragiile intramurale (în grosimea peretelui intestinal). Ele pot atinge volum destul de mare și pot induce chiar coma anemică. Mai pot provoca invaginație sau ocluzie intestinală, care pot fi cauze ale decesului. Aceste hemoragii sunt însoțite de dureri abdominale vii, semne peritoneale pozitive. Dar spre deosebire de abdomenul acut simptomatologia cedează rapid după administrarea de crioprecipitat. Aceasta permite de a supraveghea pacientul în dinamică și de a evita intervențiile chirurgicale inutile.
Hemoragiile în SNC și periferic	Hemoragiile subarahnoidiene, cerebrale și medulare se întâlnesc rar, dar pot fi o cauză de deces a pacienților hemofilici. De obicei sunt posttraumatice. Se manifestă prin cefalee marcată, acut instalată, semne meningiene, pierderea conștiinței, tulburări respiratorii și cardiace în cazul hemoragiilor în trunchiul cerebral. Orice semne de majorare a tensiunii intracraniene la bolnavii cu hemofilie sunt indicații absolute pentru administrarea urgentă a terapiei substitutive. Hemoragiile cu afectarea nervilor periferici se întâlnesc des, dar nu se depistează, deoarece la mulți bolnavi defectul neurologic este mascat de atrofia musculară și contracturi. Examenul riguros stabilește afectarea nervilor periferici la $\approx 20\%$ bolnavi.
Alte tipuri de hemoragii	Hemoragiile recidivante posttraumatice și postoperatorii sunt o particularitate specifică hemofiliei. Chiar și după cele mai neînsemnate leziuni ale tegumentului (în timpul bărbieritului, escoriației) sau mucoaselor pot apărea hemoragii de durată, greu de controlat. Risc sporit pentru apariția hemoragiilor îl prezintă și extracțiile dentare, tonzilectomia. Hemoragiile postoperatorii nu apar imediat după intervenție, dar peste 30-60 minute, uneori 2-4 ore după ea. De aceea orice intervenție chirurgicală necesită tratament de substituție. Injecțiile i/v, dacă sunt efectuate tehnic corect nu prezintă risc de hemoragie. Cele s/c au un risc mai mare, dar dezvoltă rar hemoragii. Cele mai periculoase sunt injecțiile i/m.

Caseta 13. Tipurile de hemoragii în H

- Localizarea hemoragiilor:
 - Serioase:
 - Articulații
 - Mușchi și țesuturi moi
 - Gingii, cavitate bucală, cavitate nazală
 - Hematurie
 - Cu pericol iminent pentru viață:
 - SNC
 - Tub digestiv
 - Gât
 - Traumatism grav
- Frecvența hemoragiilor în diferite părți ale corpului:
 - Hemartroză – 70% - 80%
 - Mușchi, țesuturi moi – 10% - 20%
 - SNC – <5%
 - Alte localizări – 5% - 10%
- Frecvența hemoragiilor în diferite articulații:
 - Genunchi 45%
 - Cot 30%
 - Gleznă 15%
 - Umăr 3%

- Radiocarpiană 3%
- Coxofemurală 2%
- Alte articulații 2%

C.2.2.4 *Investigații paraclinice*

Caseta 14. *Investigații de laborator*

A) *La nivelul I de asistență medicală:*

- ✓ Analiza generală a sângelui cu numărul trombocitelor
- ✓ Analiza generală a urinei
- ✓ Analiza maselor fecale la prezența sângelui ocult
- ✓ Timpul de sângerare
- ✓ Timpul de coagulare

B) *La nivelul II și III de asistență medicală:*

- ✓ TTPA
- ✓ Aprecierea nivelului FVIII și FCIX
- ✓ Aprecierea calitativă a prezenței inhibitorilor FVIII sau FIX
- ✓ Aprecierea cantitativă a inhibitorilor FVIII sau FIX

Caseta 15. *Investigații instrumentale*

A) *La nivelul I de asistență medicală:*

- ✓ Radiografia articulațiilor afectate
- ✓ Radiografia de ansamblu a cavității abdominale
- ✓ Radiografia craniului
- ✓ USG organelor cavității abdominale și retroperitoneale

B) *La nivelul II și III de asistență medicală:*

- ✓ USG țesuturilor moi
- ✓ USG articulațiilor
- ✓ FEGDS
- ✓ Rectoromanoscopia
- ✓ CT capului
- ✓ RMN a SNC

Caseta 16. *Consultația specialiștilor*

- ✓ Ortopedului;
- ✓ Stomatologului;
- ✓ Chirurgului;
- ✓ Urologului;
- ✓ Neurologului;
- ✓ Geneticianului;
- ✓ Fizioterapeutului;
- ✓ Kinetoterapeutului

C.2.4.5 Diagnosticul diferențial

Caseta 17. Diagnosticul diferențial al H se impune cu alte sindroame hemoragice:

- formele hemofiliei între ele se precizează prin determinarea deficienței de
- factor VIII (hemofilia A),
- factor IX (hemofilia B / boala Christmas) sau
- factor XI (hemofilia C / boala Rosenthal).
- hemofilia prin inhibitori
- boala von Willebrand
- parahemofilia Owren (deficit de F V)
- boala Alexander (deficit de F VII)
- deficit de F XII
- boala Stuart-Prauer (deficit de F X)
- deficit de factori de coagulare din hepatopatiile severe, deficit de vitamină K

Caseta 18. Interpretarea testului screening pentru realizarea diagnosticului diferențiat

Condiția clinică	TP	TPTA	Timpul de sângerare	Trombocite	Fibrinogenul
Deficiența de Vitamina K	Prelungit	Normal	Nemodificat	Nemodificate	Nemodificat
Sindromul CID	Prelungit	Prelungit	Prelungit	Scăzute	Scăzut
Boala von Willebrand	Nemodificat	Prelungit	Prelungit	Nemodificate	Nemodificat
Hemofilia A sau B	Nemodificat	Prelungit	Nemodificat	Nemodificate	Nemodificat
Trombocitopenia	Nemodificat	Nemodificat	Prelungit	Scăzute	Nemodificat
Purpura trombocitopenică trombotică	Nemodificat	Nemodificat	Prelungit	Foarte scăzute	Nemodificat

C.2.4.6. Criteriile de spitalizare

Caseta 19. Criteriile de spitalizare a PCH

Criteriile de spitalizare planică a PCH

- Pacient primar depistat
- Pregătirea pentru manevre medicale invazive (extracție dentară, intervenții chirurgicale)
- Spitalizare repetată pentru aprecierea evoluției bolii și apariției posibilelor complicații

Criteriile de spitalizare urgentă a PCH

- Hemoragie de orice gravitate și cu orice localizare
- Prezența a cel puțin al unui dintre criteriile de spitalizare în SATI

Criteriile de spitalizare în SATI ale pacienților cu H

- Afectarea stării de conștiință
- Semne de șoc hemoragic

C.2.4.7. Tratamentul H

După ce s-a stabilit diagnosticul exact al H, se poate stabili o strategie terapeutică. Programul terapeutic al PCH va avea 3 direcții de bază:

1. Tratamentul energetic al oricărui episod hemoragic
2. Prevenirea invalidizării precoce a PCH
3. Tratamentul complicațiilor (inhibitori, infecții)

Tratamentul PC reprezintă munca îndelungată, susținută pe o perioadă de ani de zile a

unui colectiv de specialiști cu profiluri diferite, care trebuie să contribuie armonios la corectarea tuturor problemelor de sănătate a PCH.

Familiei îi revine un rol foarte important. O dată cu începerea programului terapeutic se impune o evaluare periodică a evoluției bolii.

C.2.4.7.1. Tratamentul stărilor de urgență în H la etapa prespitalicească

Caseta 20. Pașii obligatorii în acordarea asistenței de urgență prespitalicească în H

1. Determinarea gradului de urgență
2. Asistența de urgență prespitalicească (RICE):
 - R – rest – repaus
 - I – ice – gheață
 - C – compresion – compresie
 - E – elevation – elevarea segmentului afectat
3. Dacă este posibil administrarea de CFC
4. Aprecierea transportabilității pacientului
5. Transportarea de urgență a pacientului la spital

C.2.4.7.2. Tratamentul H la etapa spitalicească

Tabelul 2. Tratamentul nemedicamentos al H

<i>1.Tratamentul episodului hemoragic acut</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ RICE: <ul style="list-style-type: none"> ✓ R – rest – repaus ✓ I – ice – gheață ✓ C – compresion – compresie ✓ E – elevation – elevarea segmentului afectat
<i>2.Tratamentul kinetoterapeutic</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gimnastica medicală <ul style="list-style-type: none"> ✓ prevenirea atrofiei musculare și deformităților articulare la copiii mici sau ameliorarea lor la copiii mari ✓ Trecerea de la un grup de activități mai simple la altul mai complex se va face conform legilor progresiunii efortului ✓ Este important ca toate exercițiile de terapie fizică să poată fi învățate de către părinți, aceștia participând în mod activ la programul de recuperare al copilului.

Tabelul 3. Tratamentul hemostatic medicamentos nespecific al PCH

<i>1.Antifibrinolitice</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acidul tranexamic 25 mg/kg x 3-4 ori/zi</i> • <i>Acidul ε-aminocaproic 50-100mg/kg x de 4-6 ori/zi</i> • <i>Desmopresina 0.3 μg/kg spray nazal 1 dată în zi(nu mai des de 3 zile consecutive)</i> <p><i>Mod de administrare: 1 singură doză într-o singură narină</i></p> <p><i>Administrarea necesită restricții de fluide</i></p> <p><i>Desmopresina este contraindicată copiilor până la 2 ani</i></p> <p><i>Nu este dovedită eficiența în Hemofilia B- nu se indică.</i></p> <p>Pe o durată de 5 – 10 zile sunt eficiente în hemoragiile de la nivelul mucoasei nazale și bucale. Pot fi folosite pentru a micșora doza de CFC administrată în</p>
-----------------------------------	--

Tabelul 4. Tratamentul episoadelor hemoragice la PCH

În prezent în Moldova este posibil de a asigura PCH cu tratament de substituție cu CFC doar după programul “la necesitate” și în condiții de „resurse limitate”.

Dozaj recomandat:

Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doza, de 2-3 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sangerării fiecărui pacient.

Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25-50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3-4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent.

Localizarea hemoragiei	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel recomandat	Durată (zile)	Nivel recomandat	Durată (zile)
Articulații	10% - 20%	1 – 2, poate fi prelungită, dacă nu este un răspuns adecvat.	10% - 20%	1 – 2, poate fi prelungită, dacă nu este un răspuns adecvat.
Mușchi(excepție ileopsoas)	10% - 20%	2 – 3, uneori poate fi prelungită, dacă nu este un răspuns adecvat.	10% - 20%	2 – 3, uneori poate fi prelungită, dacă nu este un răspuns adecvat.
Ileopsoas				
• Inițial	20% - 40%	1 – 2	15% - 30%	1 – 2
• De menținere	10% - 20%	3 – 5, uneori mai mult, cu scop profilactic pe durata fizioterapiei	10% - 20%	3 – 5, uneori mai mult, cu scop profilactic pe durata fizioterapiei
SNC / cap				
• Inițial	50% - 80%	1 – 3	50% - 80%	1 – 3
• De menținere	30% - 50%	4 – 7	30% - 50%	4 – 7
	20% - 40%	8 – 14, la necesitate 21	20% - 40%	8 – 14, la necesitate 21
Faringe și gât				
• Inițial	30% - 50%	1 – 3	30% - 50%	1 – 3
De menținere	10% - 20%	4 – 7	10% - 20%	4 – 7
Gastrointestinală				
• Inițial	30% - 50%	1 – 3	30% - 50%	1 – 3
• De menținere	10% - 20%	4 – 7	10% - 20%	4 – 7
Renală	20% - 40%	3 – 5	15% - 30%	3 – 5

Plagă profundă	20% - 40%	5 – 7	15% - 30%	5 – 7
Chirurgie (majoră)		1 – 3		
• Preoperator	60% - 80%	4 – 6	50% - 70%	1 – 3
• Postoperator	30% - 40%	7 – 14	30% - 40%	4 – 6
	20% - 30%		20% - 30%	7 – 14
	10% - 20%		10% - 20%	

Notă: În episoadele severe de sângerare cu pericol de viață, în special la nivelul capului, gâtului și tractului gastro-intestinal, tratamentul cu factorul de coagulare trebuie inițiat imediat, chiar înainte de finalizarea evaluării diagnostice.

Tabelul 5. Medicamentele, dozele și durata administrării lor în hemoragii cu diferită localizare

Localizarea hemoragiei	Medicație	Posologie
Epistaxis, mucoasele bucale	25 U/kg factor VIII	7 zile
	Acid ε-Amino capronic – 50 mg/kg	7 zile
Extracții dentare unice	15-20 U/kg F.VIII	1 doză până la extracție și 2 doze peste 12 ore de la extracție
Extracții dentare multiple	20-25 U/kg F.VIII	1 – 3 zile
	Acid ε-Amino Capronic – 100 mg/kg	7 zile
Hemartroze Hematome	20-25 U/kg F.VIII	La fiecare 12 ore timp de 2 – 3 zile
	Prednison – 1-2 mg/kg	timp de 2 – 3 zile
	Imobilizare cu atelă gipsată	Pentru 3 – 4 zile
Hematurie	20-25 U/kg F.VIII	La fiecare 12 ore până la dispariția macrohematuriei
	Prednison – 1-2 mg/kg	timp de 6 – 7 zile
	Repaus la pat	
	Hidratare suplimentară	
Hemoragii cu risc vital (abdominale, toracice) Fracturi deschise	20-25 U/kg F.VIII	La fiecare 12 ore timp de 5 – 14 zile
Hemoragii cerebrale Intervenții chirurgicale mari	50-75 U/kg F.VIII	Inițial la fiecare 8 ore, apoi la fiecare 12 ore timp de 10 – 21 zile, până la vindecarea plăgilor

N.B Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII / IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Hemofilia A: Doze: Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 20 UI/l.

Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Caseta 21. Clasificarea intervențiilor chirurgicale și ortopedice pentru hemofilia congenitala	
Proceduri invazive minore	Proceduri invazive majore
Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor de insulină în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și / sau în cazul unui/ asocierii următoarelor proceduri: <ul style="list-style-type: none"> • abordarea chirurgicală a unei cavitati • traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) • deschiderea unui strat de fascie • excizarea unui organ • modificarea anatomiei normale viscerale
Tratament recomandat: Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant	

Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice pentru hemofilia congenitala		
Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracțiile dentare	30 - 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea.
Majore	80 - 100 (pre, intra și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8- 12 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu menținerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 10-14 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).
Nota Bene: Monitorizarea -evaluarea eficienței hemostatice a tratamentului -monitorizarea exacta a pierderilor de sange intra - și postoperatorii		

Caseta 22. Terapia biologică- în cazul dezvoltării inhibitorilor factorului VIII

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilia A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat.

Terapia cu emicizumab

Acest tratament se referă la terapia non-factor pentru hemofilia A (emicizumab este un anticorp monoclonal umanizat bispecific care leagă factorii IX și X activați. Medicamentul nu crește nivelul factorului VIII deficitar - în hemofilia A).

Medicamentul se administrează subcutanat

Terapia cu Emicizumab nu este o terapie de substituție și nu mărește activitatea factorului VIII în sânge. Prin urmare, monitorizarea eficacității terapiei prin examinarea nivelului factorului VIII din sânge este impracticabilă.

Monitorizarea eficacității este determinată de tabloul clinic (dispariția sângerărilor spontane).

Terapia cu Emicizumab este considerată numai pentru prevenirea sângerării și nu este indicată pentru controlul sângerării.

Indicații pentru terapia cu emicizumab în hemofilia A forma neinhibitoare:

1. Copii cu vârsta sub 1 an cu hemofilie A severă cu risc crescut de sângerare care pune viața în pericol
2. Copii de la 1 la 3 ani cu o formă severă de hemofilie cu risc crescut de sângerare care pune viața în pericol, cu acces venos slab după decizia unui consiliu medical în acord cu specialiști din centrele specializate.
3. Sângerări care pun viața în pericol, sub rezerva tratamentului profilactic standard (introducerea factorului VIII de 3 ori pe săptămână la o doză ≥ 40 UI / kg / zi) sau a unui agent de manevră după decizia consiliului medical de comun acord cu specialiștii a centrelor specializate.

Tratamentul formei inhibitoare a hemofiliei A cu emicizumab

„Inhibitorii” din hemofilie se referă la anticorpii IgG la factori de coagulare exogeni care neutralizează funcția concentratelor de factor de coagulare a perfuziei.

Prezența inhibitorilor trebuie suspectată la orice pacient care clinic nu răspunde la tratament cu factori de coagulare, mai ales dacă a răspuns anterior la un astfel de tratament.

Mod de administrare:

- emicizumab 3 mg / kg pe săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni, apoi 1,5 mg / kg pe săptămână sau 3 mg / kg la 2 săptămâni sau 6 mg / kg la 4 săptămâni.

În unele cazuri (în absența sângerărilor spontane), se poate administra o dată sau de două ori pe lună.

Pentru tratamentul unui episod hemoragic la pacienții cu o formă neinhibitoare de hemofilie, în timpul terapiei profilactice cu emicizumab

Caseta 23. Terapia psihologică

- *Pacienții cu H necesită tratament psihologic de durată.*
 - Perioadele copilăriei și adolescenței sunt perioade foarte dificile din punct de vedere psihologic pentru pacienții cu H, în care copiii bolnavi realizează cât de diferiți sunt ei față de semenilor;
 - Cele mai dificile momente pentru familie sunt: momentul stabilirii diagnosticului, când realizează că copilul lor are o dizabilitate permanentă, la vârsta de preșcolar când în mod normal copiii frecventează grădinița și la începutul adolescenței.

C.2.4.8. Supravegherea pacienților cu H

Caseta 24. Supravegherea pacienților cu H în timpul aflării în staționar

- Pe parcursul spitalizării se va monitoriza zilnic temperatura corpului, FR, pulsul, TA, starea conștiinței și statusul articular;
- Se vor aprecia Timpul de Coagulare și TTPA;
- La pacienții pregătiți pentru intervenție chirurgicală se va aprecia nivelul FC și prezența inhibitorilor, iar la necesitate se va aprecia titrul lor;
- Pacienții care nu răspund la dozele usuale de CFC vor fi investigați pentru aprecierea prezenței inhibitorilor;
- Alte examinări de laborator, paraclinice și imagistice se vor efectua după necesitate.

Caseta 25. Periodicitatea de supraveghere a pacienților cu H de către medicul hematolog

- *Pacienții cu H până la vârsta de 1 an:*
 - ✓ Examinați 1 dată la 3 luni după diagnosticarea bolii;
 - ✓ Supravegheați lunar.
- *Pacienții cu H cu vârsta între 1 și 3 ani:*

Caseta 26. Evoluția H:

- Peste 90% din copiii cu H ating vârsta adultă;
- Speranța vieții la acești copii este mai scăzută decât la populația generală;
- Evoluția variază în funcție de gradul de severitate al H;
- Tratamentul profilactic ameliorează mult evoluția bolii, dar pe motiv de cost foarte înalt nu este disponibil în Moldova
- Anomaliile asociate, sprijinul familiei, calitatea programului de recuperare și de educație pot influența evoluția;
- Frecvent PCH asociază infecții cu transmitere sanguină (HCV, HBV, HIV), care întunecă pronosticul și ridică și mai mult costul tratamentului acestor pacienți
- În pofida acestor progrese, procentajul PCH invalidizați în perioada copilăriei rămâne sporit

- ✓ Examinăți 1 dată la 6 luni;
- ✓ Supravegheați trimestrial.
- Pacienții cu H cu vârsta între 3 și 18 ani:
 - ✓ Examinăți 1 dată pe an;
 - ✓ Supravegheați o dată în 6 luni.

Reevaluarea în dinamică

- Pentru a optimiza tratamentul și a lua decizii clinice argumentate sunt necesare dovezi obiective atât ale rezultatelor pe termen scurt, cât și a celor pe termen lung. 1 •
- Reevaluarea în dinamică permite constatarea obiectivă a rezultatelor care se referă la starea unui pacient relaționată evoluției unei boli. Aprecierea acestuia este realizată prin evaluarea clinică, inclusiv utilizarea instrumentelor de evaluare a calității vieții, măsurarea rezultatelor raportate de pacient și teste de laborator, inclusiv studiilor de imagistică.

Evaluarea durerii în hemofilie

- Durerea în hemofilie poate fi fie acută (ca într-o sângerare acută), fie cronică (ca urmare a artropatiei), sau ambele pot coexista.
- Durerea legată de hemofilie poate fi evaluată utilizând scale de evaluare numerice sau vizuale unidimensionale 12, cum ar fi scala Wong-Baker FACES sau instrumente specifice bolii, cum ar fi chestionarul multidimensional al durerii pentru hemofilie (MHPQ).

Evaluarea impactului Hemofiliei asupra structurii și funcționalității corpului și activităților cotidiene.

Instrumente recomandate pentru evaluarea impactului bolii- Hemofiliei asupra diverselor structurii și funcționalități ale corpului	
• Scorul hemofilic de apreciere a sănătății articulare (HJHS)	Este cel mai studiat instrument de examinare fizică atât la copii, cât și la adulți.
• Scorul radiologic Pettersson	Este cea mai utilizată măsură de imagistică a structurii articulațiilor. Acest scor nu este sensibil la modificările timpurii;
• Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)	Este probabil cel mai sensibil instrument de evaluare a structurii articulare. Există o serie de scale care pot fi utilizate pentru a cuantifica artropatia la IRM
• Instrument pentru evaluarea gradului de participare în activitățile cotidiene- Lista activităților pacienților pediatrici cu hemofilie (PedHAL)	Instrumentul este derivat din varinata pentru adulți HAL. Este o măsură de auto-raportare pentru copiii cu hemofilie.
• Scorul de apreciere a funcționalității independente a pacienților cu hemofilie (FISH)	Este cea mai studiată măsură de observație și urmărire a pacienților cu hemofilie

Lista activităților pacienților pediatrici cu hemofilie (PedHAL) evaluează limitările auto-raportate de către copiii și tinerii cu hemofilie (4-18 ani) pe care aceștia le experimentează în diferite activități. PedHAL măsoară activitățile și participarea în conformitate cu Clasificarea internațională de funcționare, dizabilitate și sănătate pentru copii și tineri (ICF-CY). PedHAL include 53 de variabile, distribuite pe șapte domenii: „așezat / în genunchiat / în picioare”, „funcțiile picioarelor”, „funcțiile brațelor”, „utilizarea transportului”, „auto-îngrijire”, „sarcini casnice” și „activități de agrement și sport”. PedHAL este recomandat atât pentru scopuri de cercetare, cât și pentru managementul clinic al pacienților individuali. 6

Notă: Evaluarea anuală pedHAL are valoare clinică limitată la pacienți fără limitări în activități și fără sângerări articulare și / sau musculare.

Poate fi accesat : <https://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>

Scorul de apreciere a funcționalității independente a pacienților cu hemofilie (FISH)
Versiunea actuală a FISH include evaluarea a opt activități:

Lista activităților testate		
Auto-îngrijire	Transferul	Locomoție
• Hrănirea	Mutarea scaunelor	Plimbări
• Pieptănare	Proba așezării	Ridicarea scărilor
• Baia/igiena		Alergare
• Îmbrăcarea		

- **Notă:** Scorurile variază de la 1 la 4 pentru fiecare activitate în funcție de gradul de independență: 1, incapabil să efectueze; 2, necesită ajutorul unui asistent / ajutor; 3, capabil să desfășoare activitatea fără ajutor, dar nu ca un subiect sănătos; 4, capabil să desfășoare activitatea ca și alți subiecți sănătoși.
- Disponibil pe: <https://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>

Notă: Pacienții cu H vor fi supravegheați de medicul de familie conform programului general de dispensarizare a copiilor. PCH care suportă și boli concomitente necesită supraveghere suplimentară în funcție de recomandările pentru supravegherea bolilor asociate.

Caseta 27. Vaccinarea PCH

PCH trebuie vaccinate, dar cu respectarea unor reguli:

administrarea vaccinurilor se va face subcutan nu intramuscular

administrarea vaccinului se va face în condiții de staționar sub tratament cu CFC

pacienții HIV-infecțiați nu vor primi vaccinurile vii atenuate (ROR, Poliomielitice de administrare orală)

pacienții HIV-infecțiați anual vor primi vaccin antigripal

Notă: Federația Mondială de Hemofilie (WFH) sugerează că, dacă este necesară injectarea intramusculară, din cauza unor vaccinuri care au doar cale intramusculară drept cale de administrare imunizarea se recomandă

C.2.5. Complicațiile H

Caseta 28. *Complicațiile H:*

- Din partea sistemului locomotor:
 - Artropatie hemofilică cronică:
 - Sinovită cronică
 - Artropatie deformantă
 - Contracturi
 - Pseudotumori
 - Fracturi
- Inhibitori ai FC VIII sau IX
- Complicații infecțioase determinate de transfuziile repetate de produse din sânge:
 - HIV
 - HBV
 - HCV
- Altele

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<p><i>D1 Instituțiile de asistență medicală primară.</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicului de familie
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, analizei generale a urinei
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acid ε-aminocapronic
<p><i>D2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic hematolog • medic ortoped • medic stomatolog • medic urolog • medic psiholog • medic neurolog • medic otoriolaringolog • medic genetician • medic fizioterapeut • medic kinetoterapeut • medic imagist • medic laborant • asistente medicale • psiholog
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • ultrasonograf • tomograf computerizat, aparat MRI • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, analizei generale a urinei.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acid ε-aminocapronic • CFC
<p><i>D.3 Secția Hematologie a IMSP IMșiC, CRFTHC</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic hematolog • medic fizioterapist • medic kinetoterapist • medic imagist • medici laboranți • asistente medicale • acces la consultații calificate: ortoped, stomatolog, genetician, neurolog, urolog, infecționist, psiholog
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • este comun cu cel al secțiilor consultativ-diagnostice raionale, municipale și republicane • laborator pentru cercetarea hemostazei

Medicamente:

- CFC
CPF8
- PPC
- Acid ϵ -aminocapronic
- medicamente pentru tratamentul complicațiilor
- medicamente pentru tratamentul maladiilor concomitente

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

№	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu H	Ponderea pacienților cu Hemofilie cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor „Protocolului clinic național H” pe parcursul unui an	Numărul de PCH cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor „Protocolului clinic național H” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu H care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
2.	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu H	2.1 Ponderea pacienților cu Hemofilie care au primit tratament cu CFC conform recomandărilor „Protocolului clinic național H” pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu H care au primit tratament cu CFC conform recomandărilor „Protocolului clinic național H” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu H care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
3.	Reducerea cazurilor de infecții cu VHB, VHC, HIV la PCH	3.2 Ponderea pacienților cu Hemofilie care au dezvoltat complicații (pentru fiecare în parte) pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu H care au dezvoltat complicații (pentru fiecare în parte) pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu H care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.
4.	Micșorarea numărului cazurilor de deces prin H	4.1. Ponderea pacienților cu Hemofilie care au decedat prin H pe parcursul unui an	Numărul de pacienți care au decedat prin H pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu H care se află în supravegherea medicului de familie și medicului hematolog pe parcursul ultimului an.

Ghidul părintelui pacientului cu Hemofilie

Ce este Hemofilia?

Hemofilie (H) – un grup de coagulopatii ereditare determinate de defecte cantitative sau calitative a factorilor de coagulare implicați în calea intrinsecă de activare a protrombinei și care se manifestă clinic prin hemoragii cu diferită localizare. În dependență de factorul de coagulare interesat patologia este apreciată ca: *Hemofilia A* (F VIII), *Hemofilia B* sau boala Christmas (F IX). Iar în dependență de activitatea restantă a factorului deficitar hemofilia poate fi: *severă* (activitate a FC sub 1%), *moderată* (activitate a FC de la 1% până la 5%) și *ușoară* (activitatea FC peste 5%).

Cine face boala?

Hemofilia o fac doar băieții. Fetele pot fi purtătoare sănătoase.

Care este cauza bolii?

Din cauza unui defect pe gena care este responsabilă de sinteza factorilor de coagulare VIII sau IX este scăzută formarea acestor factori de coagulare. Atunci când lipsesc acești factori sângele nu mai poate coagula eficient și astfel sângerarea după o traumă este foarte greu, iar uneori imposibil de oprit.

Cum apare și se manifestă H?

Boala de cele mai deseori dă primele semne de existență atunci când copilul începe să meargă și apare riscul iminent de a se traumatiza. Cel mai caracteristic semn clinic al bolii este hemoragia în articulații (hemartroza). Mai pot fi hemoragii în mușchi, la nivelul tubului digestiv sau rinichi. Hemoragiile pot apărea după traumatisme, intervenții medicale (injecții, operații, extracția dinților). Obșnuit hemoragia apare la un interval de 1 – 2 ore după traumă și nu imediat după ea.

Cum evoluează H?

Hemofilia este o patologie care durează toată viața. La moment ea nu poate fi tratată, dar poate fi controlată prin tratament specific reducând frecvența episoadelor hemoragice.

Ce trebuie de făcut?

La apariția semnelor sugestive pentru hemofilie, adresați-vă cât mai curând posibil la medicul de familie. Toți copiii care fac pentru prima dată H vor fi internați în Secția Hematologie, pentru precizarea diagnosticului și tratament.

Cum se tratează H?

Principiul de bază în tratamentul hemofiliei este cel de substituție. Se va administra acel factor care este în cantitate mică sau lipsește la pacient. Sunt mai multe produse care conțin factorul VIII sau IX de coagulare. Produsele disponibile în țara noastră sunt obținute din sânge de la donori. Utilizarea unora dintre ele (crioprecipitatul, plasma proaspăt congelată) comportă în sine riscul (foarte mic, dar real) de a infecta pacientul cu boli cu cale de transmitere sanguină (hepatitele B, C, D, HIV).

Ce urmează de făcut după externarea din spital?

- respectarea recomandațiilor medicului hematolog, pediatru și medicului de familie
- asigurarea unui regim de viață netraumatizant, evitarea eforturilor mari
- în cazul reapariției semnelor clinice ale bolii urgent contactați medicul de familie

Sunt contraindicate:

- luarea temperaturii rectale
- aspirina și salicilații (la necesitate se folosește Paracetamolul)
- injecții IM (cu excepția vaccinurilor. Trebuie de memorizat, că administrarea preparatelor în volum până la 2 ml nu este periculoasă. Imediat după injecție e necesar de comprimat locul inoculării pentru 5 minute.)

Aprecierea scorului articular clinic Gilbert

Criteriu		Caracteristică	Punctaj
Tumefiere		Absentă	0
		Prezentă	2
Atrofie musculară		Absentă sau minimală (<1 cm)	0
		Prezentă	1
Crepitație la mișcare		Absentă	0
		Prezentă	1
Contractură în flexie		Contractură în flexie <15°	0
		Contractură în flexie >15°	2
Amplituda mișcării		Diminuarea amplitudei mișcării < 10%	0
		Diminuarea amplitudei mișcării 10 - 33%	1
		Diminuarea amplitudei mișcării > 33%	2
Deformare axială	Genunchi	0 – 7° valgus (fiziologic)	0
		8 – 15° valgus sau 0 – 5° varus	1
		>15° valgus sau >5° varus	2
	Talo-crurală	Deformare absentă	0
		<10° valgus sau <5° varus	1
		>10° valgus sau >5° varus	2
Instabilitate		Absentă	0
		Prezentă la examinare, dar nu necesită aplicare de atele	1
		Prezentă, crează deficit funcțional și necesită aplicare de atele	2
Durere		Absentă, nu afectează activitatea zilnică, nu necesită analgetice	0
		Ușoară, nu afectează activitatea zilnică, ocazional necesită analgetice	1
		Moderată, ocazional afectează activitatea zilnică, necesită analgetice	2
		Severă, afectează activitatea zilnică, frecvent necesită analgetice	3
Hemoragie		Absentă	0
		1 – 3 minore	1
		1 – 2 majore sau 4 – 6 minore	2
		>3 majore sau >7 minore	3

Calcularea scorului articular radiologic Pettersson

Nr.	Modificarea radiologică	Apreciere	Scor (puncte)
1	Osteoporoză	Absentă	0
		Prezentă	1
2	Lărgirea epfizelor	Absentă	0
		Prezentă	1
3	Iregularitatea suprafeței subcondrale	Absentă	0
		Ușoară	1
		Pronunțată	2
4	Îngustarea spațiului articular	Absentă	0
		<50%	1
		>50%	2
5	Formațiuni chistice subcondrale	Absente	0
		1 chist	1
		>1 chist	2
6	Eroziune a suprafeței articulare	Absentă	0
		Prezentă	1
7	Necongruența suprafețelor articulare	Absentă	0
		Ușoară	1
		Pronunțată	2
8	Deformități articulare (angulații și/sau dislocări ale capetelor articulare)	Absentă	0
		Ușoară	1
		Pronunțată	2

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZATE PE CRITERII DIN PCN

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici esentiali in hemofilie	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea starii generale	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Valorile paraclinice esentiale in hemofilie	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Virsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierea manifestarilor clinice si a dereglarilor comcomitente	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Aprecierea parametrilor esentiali	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Evaluarea parametrilor specifici	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Efectuarea diagnosticului diferentiat	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Comorbidități	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Alimentatia si particularitatile alimentatiei in dependenta de virsta si de forma maladiiei	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Terapia medicamentoasa	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratamentul adjuvant si a comorbiditatilor	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Precizarea programului terapeutic	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Stabilirea parametrilor de eficienta a tratamentului	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include si data transferului la alt spital. (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea si durata tratamentului de sustinere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

BIBLIOGRAFIE

1. Elaine Keohane Catherine Otto Jeanine Walenga. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications, 6th Edition. Elsevier.2019; 663-670.
2. Alok Srivastava ,Elena Santagostino et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32744769.
3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 2019 Oct 15;171(8):540-546. doi: 10.7326/M19-1208. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31499529.
4. Lusher JM, „Prophylaxis in Children with Hemophilia: Is it the optimal treatment?“, *Tromb Hemost*, 1997
5. Nilsson IM „Experience with the prophylaxis in Sweden“, *Semin Hematol*, 1993
6. Castaman, Giancarlo et al. “Prophylaxis therapy in paediatric patients with haemophilia: a survey of clinical management trends in Italy.” *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* vol. 13,4 (2015): 631-8. doi:10.2450/2015.0333-14
7. Bülent Atilla and Hande Güney-Deniz. Musculoskeletal treatment in haemophilia Bülent Atilla and Hande Güney-Deniz EFORT Open Reviews 2019 4:6, 230-239
8. Shetty S. Haemophilia - diagnosis and management challenges. *Mol Cytogenet.* 2014 Jan 21;7(Suppl 1 Proceedings of the International Conference on Human):I44. doi: 10.1186/1755-8166-7-S1-I44. PMID: 24940375; PMCID: PMC4042344.
9. Moorehead, Paul C et al. “A Practical Guide to the Management of the Fetus and Newborn With Hemophilia.” *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* vol. 24,9_suppl (2018): 29S-41S. doi:10.1177/1076029618807583
10. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Oct;38(7):727-34. doi: 10.1055/s-0032-1326786. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23011791.
11. Bertamino, Marta et al. “Hemophilia Care in the Pediatric Age.” *Journal of clinical medicine* vol. 6,5 54. 19 May. 2017, doi:10.3390/jcm6050054
12. Oldenburg J . Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens . *Blood* . 2015 ; 125 (13) : 2038 - 2044 .6 .
13. Timmer MA , Gouw SC , Feldman BM , et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments . *Haemophilia* . 2018 ; 24 (2) : e33 - e49 .
14. Rambod M , Forsyth K , Sharif F , Khair K . Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross- sectional study from three haemophilia centres . *Haemophilia* .2016 ; 22 (1) : 65 – 71
15. Fischer K , Poonnoose P , Dunn AL , et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective . *Haemophilia* . 2017 ; 23 (1) : 11 - 24 .
16. Ribeiro, Tiago et al. “Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1.” *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 3,3 405-411. 20 May. 2019, doi:10.1002/rth2.12212
17. Khair, K., Bladen, M., & Holland, M. (2013). Physical function and quality of life in adolescents with haemophilia (SO-FIT study), *The Journal of Haemophilia Practice*, 1(2), 11-14. doi: <https://doi.org/10.17225/jhp.00018>
18. Bowen DJ. „Haemophilia A and B: molecular insights“, *Mol. Pathol.* 2002; 55: 127-44
19. Stoof SC , Cnossen MH , de Maat MP , Leebeek FW , Kruip MJ . Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders . *Haemophilia* . 2016 ; 22 (1) : 39 - 45 .
20. Leissing C , Carcao M , Gill JC , Journeycake J , Singleton T , Valentino L . Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders . *Haemophilia* . 2014 ; 20 (2) : 158 - 167 .
21. Gilbert MS „Prophylaxis: „Musculoskeletal evaluation“, *Semin Hematol*, 1993
22. Hemophilia of Georgia „Protocols for the treatment of hemophilia and von

- Willebrand's diseases", 2020
23. Association of Hemophilia Clinics Directors of Canada „Clinical practice guidelines: Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment" Edition 2, Update 2, 1999
 24. Lusher JM, „Prophylaxis in Children with Hemophilia: Is it the optimal treatment?", *Tromb Hemost*, 1997
 25. Lobet, Sébastien et al. “Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas.” *Journal of blood medicine* vol. 5 207-18. 17 Oct. 2014, doi:10.2147/JBM.S50644
 26. Nilsson IM „Experience with the prophylaxis in Sweden”, *Semin Hematol*, 1993
 27. Evans BE „The use of epsilon-aminocaproic acid for the management of hemophilia in dental and oral surgery patients”, *Am Dent Assoc*, 1977
 28. Platokouki H , Fischer K , Gouw SC , et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A . *Haemophilia* . 2018 ; 24 (2): 283 - 290 .
 29. Guha A, Rai A, Nandy A, Mondal T, Pandit N, Guha S, Gupta D, Mondal R. Joint scores in hemophilic arthropathy in children: Developing country perspectives. *Eur J Rheumatol*. 2019 Dec 16;7(1):26-30. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19040. PMID: 31922470; PMCID: PMC7002005.
 30. Ehrenforth S, et al „Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in Haemophiliacs”, *Lancet*, 1992, 339, 594-598.
 31. Melchiorre, Daniela et al. “Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy.” *Journal of clinical medicine* vol. 6,7 63. 25 Jun. 2017, doi:10.3390/jcm6070063
 32. Warrier I „Management of hemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis”, *Haemophilia*, 1998
 33. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al „Haemophilia prophylaxis in young patients – A long- term follow-up”, *J Intern Med*, 1997
 34. Protocol Terapeutic al Hemofiliei A și B și al bolii Von Willebrand. 2016 Romania
 35. Ion Corcimarui „Hematologie”, Chișinău, 2007, 345-352.