

Coagularea intravasculară diseminată (CID sdr.)

PALADII MARINA

Definiție

- ▶ CID sindromul poate fi definit ca o condiție frecventă de hipercoagulare, care poate duce la micro- și macrotromboze și dereglări de perfuzie, care în final duc la dezvoltarea insuficienței poliorganice și MODS.

Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)
[Updated 2018 Oct 27].

In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>

- ▶ Sdr. CID apare la circa 1% dintre pacienții spitalizați. Acesta nu este o patologie specifică; mai curând o complicație sau consecința progresării altor stări patologice.
- ▶ Este întotdeauna secundar patologiei de bază și este legat de un șir de stări clinice cu activare inflamației sistemice.
- ▶ Evoluția fulminantă a acestui sindrom este cauzată adesea de diagnosticarea tardivă, subaprecierea manifestărilor clinice, controlul insuficient al indicilor de laborator, tratamentul inoportun, inițiat tardiv

Alterările hemostazice influențează

- ▶ *circulația sanguină cerebrală*- ischemie cerebrală,
- ▶ *circulația pulmonară* - de la stază pulmonară până la tromboembolism pulmonar și detresă respiratorie cu rezultate dramatice,
- ▶ *circulația hepatică* – alterări funcționale până la insuficiență hepatică,
- ▶ *circulația renală* – sindrom hipertensiv și/sau insuficiență renală.

Funcțiile sângelui

1. Funcția circulatorie
2. Funcția respiratorie
3. Funcția nutritivă
4. Funcția excretorie
5. Funcția termoreglatoare
6. Funcția de protecție imunologic
7. Funcția de menținere a echilibrului hidroelectrolitic
8. Funcția de menținere a echilibrului acido-bazic
9. Asigurarea sistemului tampon al bicarbonatului
10. Asigurarea sistemelor tampon nebicarbonice

HEMOSTAZA NORMALĂ

- ▶ Hemostaza este un sistem al organismului, care asigură păstrarea conținutului fluidocoagulant în stare funcțională atât în situații de confort cât și în diferite stări patologice

Mecanismele hemostazei

Hemostaza este o cascadă de fenomene fiziologice, suprapuse în timp, care își dau concursul la oprirea hemoragiei prin mecanisme vasomotorii, trombocitare și plasmatică.

Pentru cliniciști este binevenită sistematizarea hemostazei în patru timpi, care corespund mecanismelor hemostazei.

Mecanismele hemostazei

1. Timpul parietal
2. Timpul trombocitar
3. Timpul plasmatic
4. Timpul definitiv

Mecanismul parietal

Leziune



Spasm vascular



Reflex simpatic



Spasm regional



Edem tisular regional

Mecanism trombocitar

1. Aderența parietală
2. Agregarea trombocitelor are loc în trei timpi:
 - ▶ agregarea provizorie
 - ▶ remisiune
 - ▶ agregarea definitivă

Stadiile principale in evoluția timpului plasmatic al coagulării

1. Stadiul de formare a activatorilor protrombinei
2. Stadiul de activare a protrombinei (formarea trombinei active)
3. Stadiul de formare a fibrinei

Mecanismul hemostazei definitive

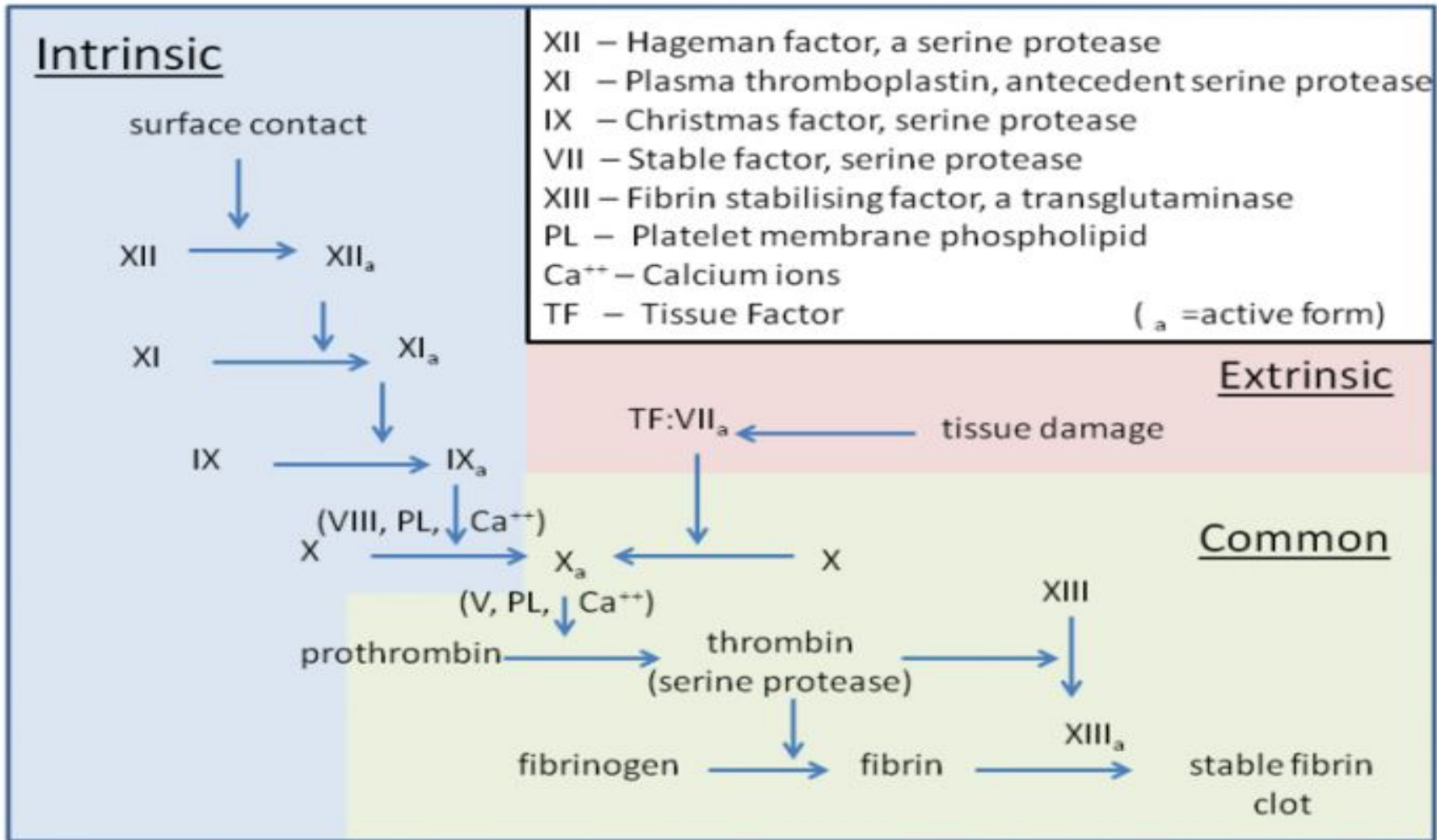
Apare după 7 zile.

Etapele:

- ▶ distrugerea trombusului de fibrină prin procesele de fibrinoliză
- ▶ acțiunea macrofagilor tisulari ocuparea imediată a spațiilor formate de fibroblaști
- ▶ fibroblaștii secretă collagen, care determină fibroză și închiderea definitivă a vasului lezat

Factorii	Sinonimele lor	Conținutul în plasmă g/l (%)	Perioada de înjumătățire (în ore)
I	Fibrinogenul	1,7-3,5	72-120
II	Protrombina	0,07	48-96
II	Tromboplastina tisulară	-	-
IV	Ionii de Ca^{++}	0,09-0,1	-
V	Proaccelerina (labilă)	12-17 (70-150)	15-18
VII	Proconvertina (stabilă)	0,05 (80-120)	4-6
VIII	Globulina antihemofilică A, AGG, VIII, K	0,03-0,05 (50-120)	12-18
IX	Factorul Christmas, componentul plasmatic tromboplastinic, factorul antihemofilic B	0,003-0,005 (70-120)	15-30
X	Factorul Stuart-Prower	0,01 (80-120)	30-70
XI	Predecesorul plasmatic al tromboplastinei, factorul antihemofilic C, plasma tromboplastin antecedent (PTA)	0,5-1,85	30-70
XII	Factorul Hageman, factorul de contact	0,03-0,04 (70-150)	50-70
XIII	Fibrinaza, factorul de stabilizare a fibrinei (FSF)	0,019	72
	Factorul Fletcher (precalicreina)	0,05 (60-150)	-
	Factorul Fitzgerald (chininogen)	0,06 (80-130)	-

The three pathways that make up the classical blood coagulation pathway



Etiologie

- ▶ Sepsis, infecție severă (30-50%)
- ▶ Trauma (neurotrauma)
- ▶ Liză de organ (ex. pancreatita)
- ▶ Malignitate
- ▶ Reacție de transfuzie severă
- ▶ Complicații obstetricale (embolism amniotic, abrupcio placenta, HELLP sdr, eclampsia)
- ▶ Anomalii vasculare
- ▶ Insuficiență hepatică severă
- ▶ Ictus și hipertermie
- ▶ Necroză cutanată hemoragică
- ▶ Sindrom antifosfolipidic fulminant

SERIOUS MEDICAL CONDITION

* SEPSIS, MALIGNANCY, TRAUMA,
OBSTETRIC COMPLICATIONS, or
INTRAVASCULAR HEMOLYSIS



PROCOAGULANTS

- * TISSUE FACTOR
- * LIPOPOLYSACCHARIDE
- * ENZYMES that ACTIVA



FORMATION of
NEW CLOTS



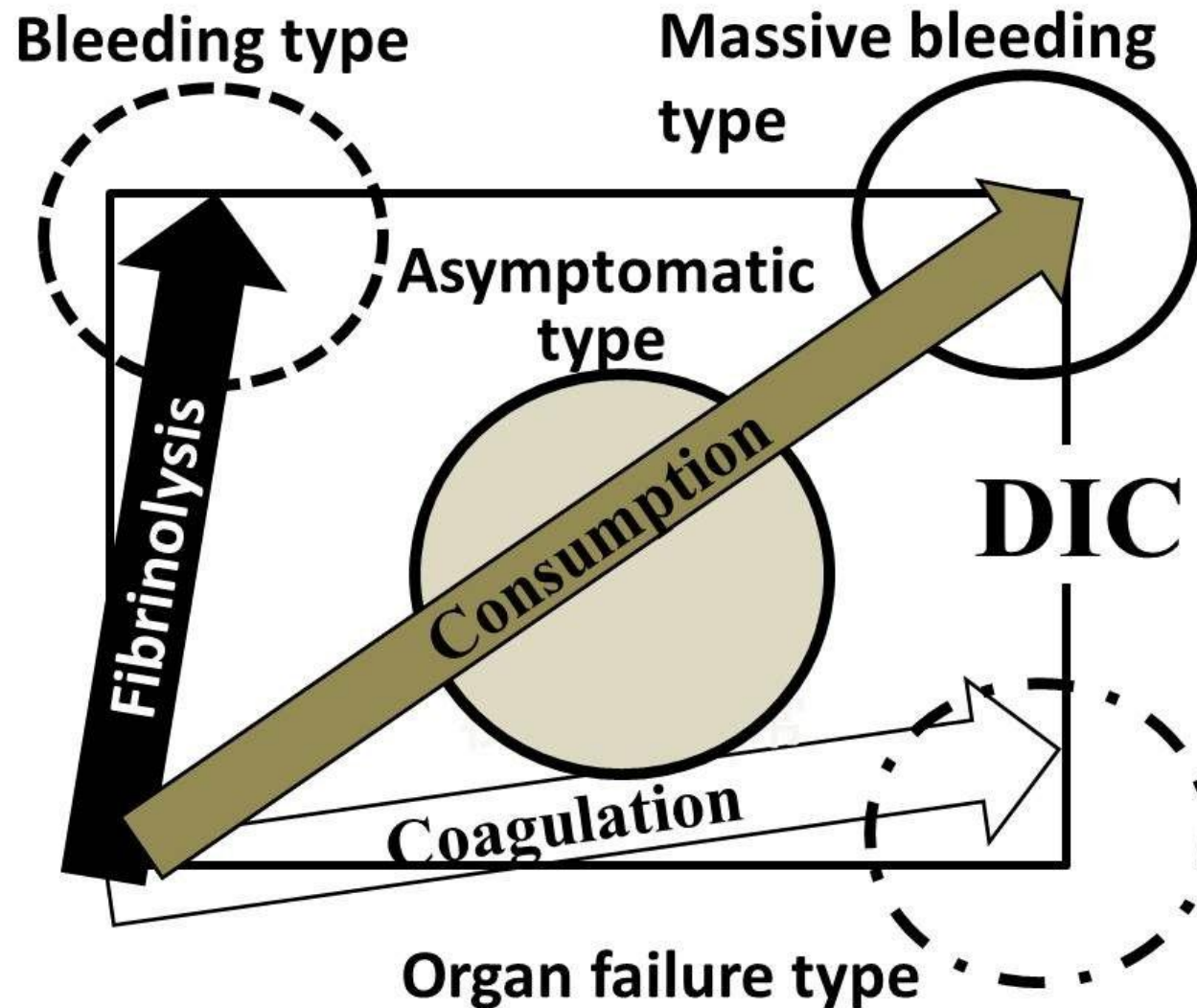
FIBRINOLYSIS



4 stadii ale sindromului CID (Maciabeli MS, 1981):

- I. **de hipercoagulare și agregare a trombocitelor.** Are loc blocarea microcirculației în organe, se instalează o stare de hipercoagulare, ia început epuizarea potențialului coagulant și anticoagulant. În stările critice acest stadiu durează foarte puțin;
- II. **coagulopatie de consum.** - Are loc epuizarea avansată a fibrinogenului, factorilor V, VII; XIII; AT III și a trombocitelor;
- III. **fibrinoliză patologică** – hipocoagulare adâncă;
- IV. **de rezolvare** stabilirea nivelului normal al factorilor de coagulare și proceselor distrofice și necrotice survenite în diferite organe.

Vectori patologici și tipuri de CID



După gravitate:

- ▶ **decompensat**
- ▶ **subcompensat**
- ▶ **compensat**
- ▶ **supracompensat**

După răspândire

- ▶ Forma localizată
- ▶ Forma generalizată

Clasificare. **Forme clinice**

- ▶ **CID - ul acut** se dezvoltă la eliberarea în sânge a unei cantități mari de procoagulante (factor tisular, tromboplastina tisulară) cu inducerea coagulării intravsculare. Mecanismele compensatorii se dereglează rapid și prin urmare, se dezvoltă coagulopatia de consum cu hemoragie.
- ▶ **CID-ul cronic** se dezvoltă la eliberarea periodică a unei cantități de procoagulante. Mecanismele compensatorii hepatice și medulare nu sunt epuizate iar devierile clinice și paraclinice sunt minime. Este caracteristic tumorilor solide și anevrismelor de aortă.
- ▶ **Recidivant**
- ▶ **Fulminant**
- ▶ **Latent**

CID acut. Etiologie

Tip	Cauza
Infecțios	Bacterii (sepsis gram-negativ, infecții gram-pozitive, ricketsioza) Virusi (HIV, CMV, hepatite) Fungi Paraziți
Malign	Hematologic (leucoză mielocitară) Metastatic (adenocarcinom mucino-secretant)
Obstetrical	Embolie amniotică Decolare de placentă Pre-eclampsie, eclampsie, HELLP Avort septic și infecție intrauterină Steatoză hepatică acută în sarcină

CID acut. Etiologie

Tip	Cauza
Trauma	Arsuri Accidente rutiere Mușcături de șarpe
Transfuzie	Reacție hemolitică Transfuzie
Altele	Boli hepatice/ insuficiență hepatică acută Proteze Șunturi (Denver sau LeVeen)

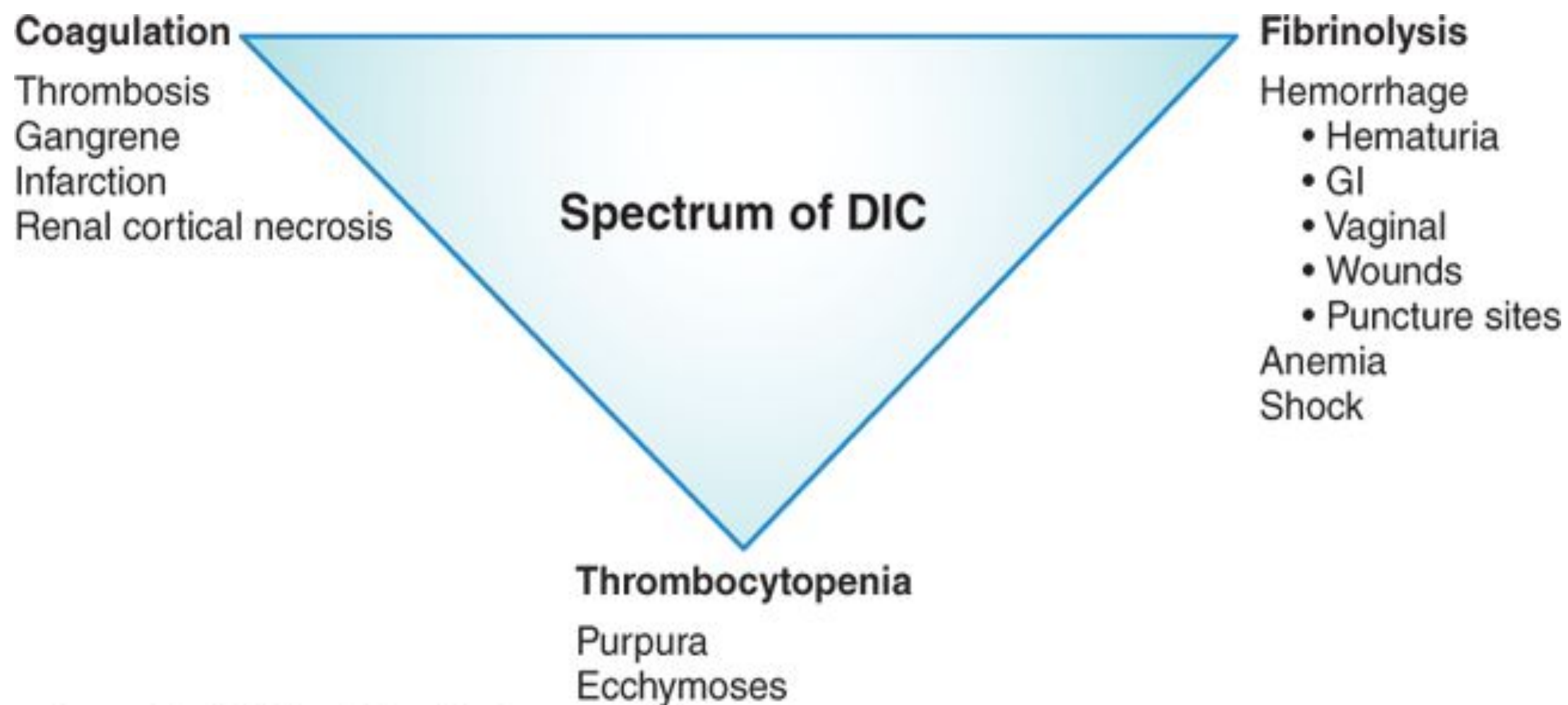
CID cronic. Etiologie

Tip	Cauza
Malign	Tumori solide Leucemie
Obsterical	Sindrom de retenție a fătului mort Retenție a produsului de concepție
Hematologic	Sindroamele mieloproliferative
Vascular	Artrita reumatoidă Boala Reinaut
Cardiovascular	IM
Inflamator	Colita ulceroasa Boala Chron Sarcoidoza
CID localizat	Anevrizm de aortă Hemangiom gigant Rejet acut de alotransplant renal

Clinica

- ▶ Hemoragie (64%)
- ▶ Disfuncție renală (25%)
- ▶ Disfuncție hepatică (19%)
- ▶ Disfuncție respiratorie (16%)
- ▶ Șoc (14%)
- ▶ Disfuncție SNC (2%)

Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost.* 1978 Feb 28. 39(1):122-34. [\[Medline\]](#).



Source: Jon C. Aster, H. Franklin Bunn:
Pathophysiology of Blood Disorders, Second Edition
www.hemonc.mhmedical.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Examen clinic

- ▶ **Circulația:** semne de hemoragie acută, subacută; tromboză difuză sau localizată; hemoragie în cavități;
- ▶ **SNC:** dereglări nespecifice de conștiință, stupor; semne de focar;
- ▶ **SCV:** hipotonie, tahicardie, insuficiență vasculară;
- ▶ **SR:** ARDS, frotăție pleurală;
- ▶ **TGI:** vomă cu zaț de cafea, melenă;
- ▶ **SUG:** semne de azotemie și IRn; acidoză, oligurie, metroragie, menoragie;
- ▶ **Tegumente:** peteșii, icter, purpură, bule hemoragice, cianoză acrală, infarct localizat, gangrenă, tromboză

Diagnostic. Teste standart

- ▶ Numarul de trombocite (trombocitopenie 98%)
- ▶ APTT, TP, INR (majorate 50%)
- ▶ 1 sau 2 factori de coagulare și inhibitori (ex. antitrombina)
- ▶ Fibrinogen, D-dimeri sau PDF (majorate)

NB! Este important monitoring de durată a rezultatelor cu **analiza tendinței**.

Scor de diagnostic CID după ISTH

Score	
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
< 50	2
≥ 50 and < 100	1
≥ 100	0
Fibrin-related markers	
Strong increase	3
Moderate increase	2
No increase	0
Prothrombin time (s)	
≥ 6	2
3-6	1
< 3	0
Fibrinogen level (g/mL)	
< 100	1
≥ 100	0
Calculate score	
If ≥ 5 , compatible with overt DIC; repeat scoring daily	
If < 5, suggestive (not affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1 to 2 days	

DIC: disseminated intravascular coagulation; ISTH: international society of thrombosis and hemostasis.

Indicii de hemostază în diferite stadii ale sindromului CID

Indici	Hipercoagulare	Coagulopatie de consum	Afibrinogenemie	De rezolvare
Timpul după Duke /min Normal 2-5 min	<5	10	> 12	7-10
Trombocite Normal 180-320 x10 ⁹ /l	300	< 180	< 100	> 220
Fibrinogen Normal 2-4 g/l	>4	2-3	< 1,5	3-6
Indicile protrombinic Norma 80-100%	80-100	>80	> 70	> 80
Eritrocite fragmentate Normal - lipsesc	unice	unice	2-5 c/v	unice
Sângerări	Nu sunt	Sângerare sporită	Sângerări masive	Nu sunt

Diagnostic. Fazele CID-ului

Marker	Modificare	Pre-CID	Hcoagulare	hcoagulare	Fibrinoliza
PT	Prelungit		+	+	+
PDF, D-dimeri	Majorați	+	+		+
Fibrinogen	Scăzut			+	+
Plachete	Scăzute	+	+	+	+
AT/Proteina C	Scăzut		+		
SF/TAT	Majorat	+	+	+	+
APTT	Bifazic		+		

Tratament

- ▶ Nu există tratament specific pentru CID. Ținta terapiei o constituie tratamentul cauzei declanșatoare (tratament bactericid, reducerea hipovolemiei, tulburărilor circulației periferice și microcirculației, asigurarea unei oxigenări adecvate și corecția acidozei).
- ▶ Tratamentul cauzei duce la rezolvarea CID-ului.
- ▶ Pognosticul este bazat pe cauza CID-ului și severitatea acesteia.

Obiectivele tratamentului

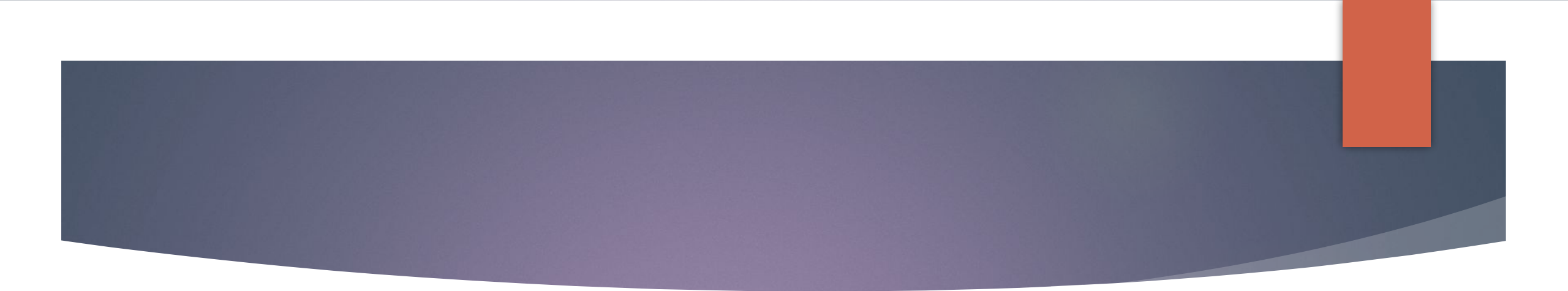
1. Înlăturarea cauzei ce a provocat declanșarea sindromului de CID;
2. Stoparea coagulării intravasculare diseminate;
3. Eliminarea din circulație a microtrombilor, agregatelor celulare și factorilor de coagulare activați;
4. Corecția hemostaziei și proprietăților reologice a sângelui;
5. Contracararea perturbărilor microcirculației, EAB;
6. Restabilirea funcțiilor organelor interne.

Principii de tratament

Produs sangvin sau alt agent	Motivul administrării
Plachete	Tratamentul trombocitopeniei
PPC	Tratamentul TP și APTT majorate
Crioprecipitat sau fibrinogen	Tratamentul fibrinogenului scăzut
Acid tranexamic	Controlul trombolizei excesive care majorează sângerarea asociată cu CID. Un studiu din 2010 a demonstrat că tratamentul cu ac.tranexamic scade semnificativ mortalitatea traumatizaților.
Vitamina K	Tratamentul deficitului de vitamină
Antitrombina III	Deficit de antitrombina. Costul limitează utilizarea.
Agente antifibrinolitici	Eficienți în tratamentul sângerării

Tratament. Faze CID

Tratament	Pre-CID	Hcoagulare	hcoagulare	Fibrinoliză
Patologia de bază	R	R	R	R
Transfuzia de sânge	+/-	+/-	R	R
Heparină	R	+/-	NR	NR
Anti - Xa	+/-	+/-	NR	NR
Inhibitori sintetici de proteaze	+/-	+/-	R	R
Inhibitori naturali de proteaze	+/-	R	NR	+/-
Tratament antifibrinolic	NR	NR	R	R

- 
- ▶ HMMM, care a înlocuit heparina nefracționată, nu este recomandată de unele organizații profesionale ca Comitetul Britanic pentru Standarte în Hematologie și Societatea Internațională pentru Tromboză și Hemostază.
 - ▶ Totuși pacienții cu CID au un risc înalt de trombembolism venos și administrarea de HMMM a devenit un standard de tratament.

Considerații speciale

- ▶ În cazul când pacientul refuză transfuzia de sânge sau produse sangvine, se pot administra:
- ▶ - Ringer Lactat (atenție la dezvoltarea hemodiluției de infuzie)
- ▶ - Gelofuzin
- ▶ - Hetastarch
- ▶ - feritina (fier) i/v – menținerea hematocritului în timpul hemoragiei

Diagnostic diferențiat

- ▶ Disfibrinogenemia
- ▶ Sindromul hemolitico-uremic
- ▶ Trombocitopenia indusă de heparină (HITT sdr)
- ▶ Purpura trombocitopenică idiopatică
- ▶ Purpura trombotică trombocitopenică

Complicații

- ▶ Leziune renală acută
- ▶ Dereglări psiho-motorii
- ▶ Disfuncție psiho-motorie
- ▶ Disfuncție hepatică
- ▶ Tromboză și hemoragie potențial letală
- ▶ Tamponada cardiacă
- ▶ Pneumotorace
- ▶ Hematom intracerebral
- ▶ Gangrenă și amputație de membre
- ▶ Șoc
- ▶ Deces

Concluzii

- ▶ 1. Puncte de reper în diagnosticul sindromului CID prezenta factorului declansator (patologiei declansatoare) si investigatiile de laborator.
- ▶ 2. Profilaxia sindromului CID constă în normalizarea oportună a stării critice: corecția indicilor volemici și circulației sangvine în sistemul microcirculator, ceea ce previne hipoxia țesuturilor.
- ▶ 3. Aplicarea algoritmului scor are un caracter predictiv în aprecierea riscului de mortalitate a pacienților cu CID.
- ▶ 4. CID este un sindrom secundar, de aceea tratamentul include în primul rând lichidarea cauzelor și mecanismului declanșator:
- ▶ 5. Riscul de mortalitate crește la pacienții cu CID și sindrom hemoragic .

*Mulțumesc pentru
atenție!*

