

**L'APPROCCIO IN URGENZA ALLE MALATTIE
EMORRAGICHE**

www.fisiokinesiterapia.biz

EMOSTASI

meccanismo **fisiologico** di protezione dalla perdita di sangue conseguente a lesione di un vaso

1. vasocostrizione immediata (deviazione del flusso)
2. (15-20") adesione e aggregazione piastrine → "tappo" (5') e supporto per...
3. attivazione della coagulazione → fibrina → stabilizzazione del coagulo
4. Fibrinolisi al tempo giusto:
 - non troppo presto → risanguinamento
 - non troppo tardi → trombosi/ischemia

BILANCIA EMOSTATICA

coagulazione e fibrinolisi: reazioni enzimatiche a catena finemente regolate da complesse interazioni di attivatori e inibitori

emostasi eccessiva → trombosi

Emostasi insufficiente → mm. emorragiche

CLASSIFICAZIONE DELLE MM. EMORRAGICHE

- da difetto vascolare
- da difetto piastrinico
- da difetto di fattori plasmatici

ANAMNESI

- storia familiare
- età di insorgenza dei sintomi
- farmaci (FANS...)
- Mm. concomitanti (sopr. epatiche o renali)
- tipo di emorragia
- durata dell'emorragia (es. dopo estrazione dentaria): insorgenza immediata → difetto piastrinico; tardiva (anche ore o giorni): → difetto plasmatico

ESAME OBIETTIVO

indicano **difetto piastrinico**

- **Petecchie**: piccole (< 3 mm) emorragie cutanee, di solito agli arti inferiori
- **Porpora**: emorragie cutanee un po' + ampie e diffuse
- **Gengivorragie**

indicano **difetto coagulazione**

- **Ecchimosi**: vaste emorragie **superficiali** senza cute rilevata
- **Ematomi**: (es. intramuscolari)
- Versamenti emorragici **profondi** (es. emartri)

possibili **in entrambi i casi**:

epistassi, ematuria, meno-metrorragie, melena, ematemesi



PETECCHIE IN UN PAZIENTE CON TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE



CUTE DELLE CAVIGLIE

(le petecchie non sono visibili sulle piante dei piedi, ove i vasi sono "protetti" da un tessuto sottocutaneo più spesso)

PETECCHIE IN UN PAZIENTE CON TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE



MUCOSA BUCCALE
(più ampie emorragie "bollose", laddove i
vasi sono scarsamente supportati da tessuto
sottomucoso poco consistente)





15:30:30
5 IMA, 44 / 46



RA

0cm

10cm

MF 0.95

E TR 3220.0

TE 97.0

P66.3 TA 02:12

SL 4.0 BW 130.0

0*400 M/ND

512.1

E

SP P71.1

SL 4.0

FoV 400*400

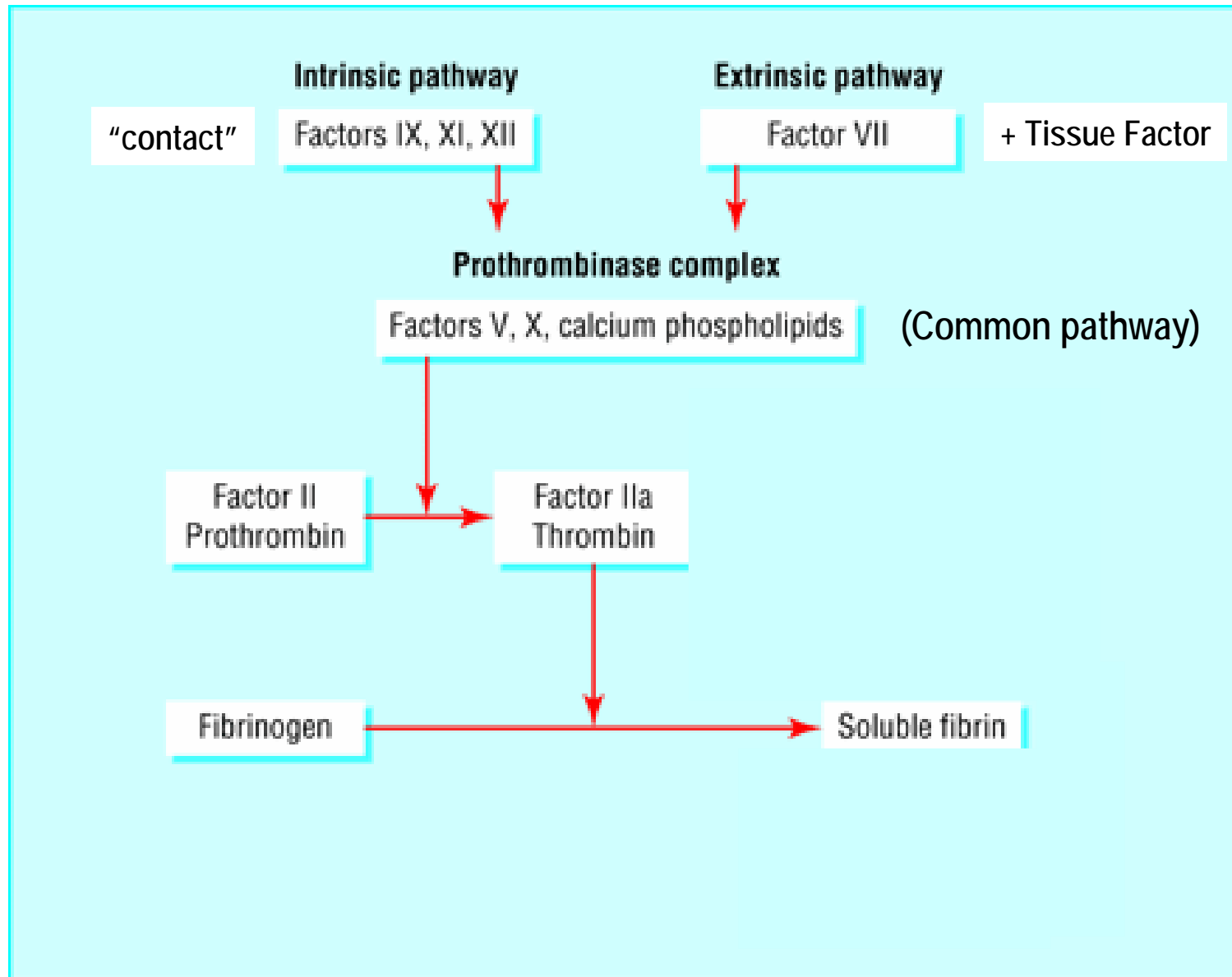
410*512 I

Cor>Sag(1.0)

ESAMI DI LABORATORIO DI I LIVELLO

- (tempo di emorragia: v.n. 7-8 min)
- conta piastrinica
- **tempo di protrombina (PT)**
- **tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)**
- (tempo di trombina)

SCHEMA SEMPLIFICATO DELLA "CASCATA" EMOCOAGULATIVA



TEMPO DI PROTROMBINA (PT)

Esplora la via “**estrinseca**” (attivata da una sostanza “non intrinseca” al plasma, quale il **TF o Fattore Tissutale**, una lipoproteina ubiquitaria nei tessuti, che entra in circolo quando questi ultimi vengono danneggiati).

Metodo: al plasma del soggetto si aggiunge un TF esogeno standard, e si misura il **tempo di formazione della trombina**. Questo viene espresso come **rapporto** rispetto a un plasma normale (**valore normale di “INR” = 1**).

Misura sopr. l'attività del **FVII** (che è **vitamina K dipendente!**), ma anche degli altri fattori della via “comune” quali II e X (essi pure K-dip.). Perciò è utile anche per il **monitoraggio della terapia con anticoagulanti orali** (es. **warfarina**, che è un **inibitore della v. K**)

TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATA (aPTT)

Esplora la via “**intrinseca**” (attivata dal **contatto** tra proteine “intrinseche” al plasma, quale soprattutto il **Fattore XII**, ed il **collagene subendoteliale**)

Metodo: al plasma del soggetto si aggiunge un **fosfolipide** (ac. ellaginic, o caolino) standard che attiva per **contatto** il FXII, e si misura il **tempo di formazione della trombina**. Questo viene espresso come **rapporto** rispetto a un plasma normale (**valore normale di aPTT = 1**).

Misura sopr. l'attività del FVIII (non coinvolto nella via “intrinseca”), ma anche degli altri fattori quali IX e XI (si allunga pertanto ad es. nelle **Emofilie**).

E' in realtà un test “globale” che valuta molta parte della cascata coagulativa (es. **monitoraggio della terapia con eparina!**)

MALATTIE DA DIFETTO VASCOLARE

EREDITARIE

- **teleangectasia emorragica ereditaria (Rendu-Osler)**
- **sindrome di Ehlers-Danlos**

ACQUISITE

- **scorbuto**
- **porpora senile**
- **vasculiti immuni** (porpora di Schönlein-Henoch)

PIASTRINOPENIE

v.n. **150.000-450.000/mm³**

Rischio emorragico

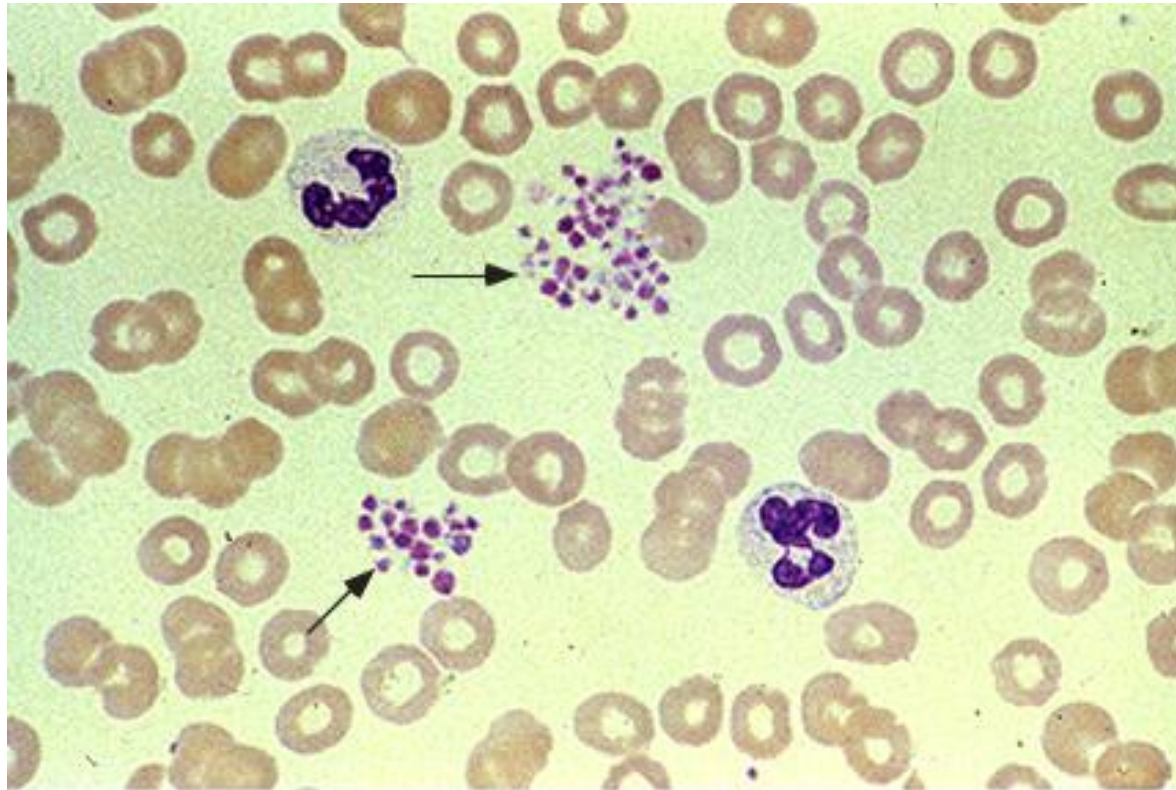
50.000-100.000/mm³ → solo se trauma importante

20.000-50.000/mm³ → traumi modesti/porpora spontanea

<20.000/mm³ → rischio più elevato di emorragie spontanee cerebrali o gastrointestinali

ATT.NE: "pseudopiastrinopenia" da EDTA nel sospetto → prelievo in citrato

PSEUDO-PIASTRINOPENIA DA EDTA



STRISCIO PERIFERICO. Freccia: aggregati piastrinici (dovuti alla presenza di una "agglutinina", cioè un anticorpo che agglutina le PLTs in modo EDTA-dipendente)

PIASTRINOPENIE

CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA

- 1. RIDOTTA PRODUZIONE***
- 2. AUMENTATA DISTRUZIONE**
- 3. ALTERATA DISTRIBUZIONE (es. SEQUESTRO SPLENICO)**

*La fisiologica produzione midollare giornaliera concorre alla conta delle PLTs per circa 1/5 (30.000-50.000/mm³). In caso di aumento delle richieste, può aumentare fino a 8x.

PIASTRINOPENIE DA RIDOTTA PRODUZIONE

1. Sostituzione midollare (leucemie, linfomi, metastasi)
2. Danno della cellula staminale multipotente (aplasia)
3. Farmaci mielotossici (chemioterapie)

In questi casi spesso si ha una **pancitopenia**, la diagnosi si basa sull'anamnesi e sull'esame del midollo osseo

PIASTRINOPENIE DA AUMENTATA DISTRUZIONE

IMMUNOLOGICA

autoanticorpi

PTI acuta

PTI cronica

Secondaria (LES, AR)

Parainfettiva (HIV)

alloanticorpi

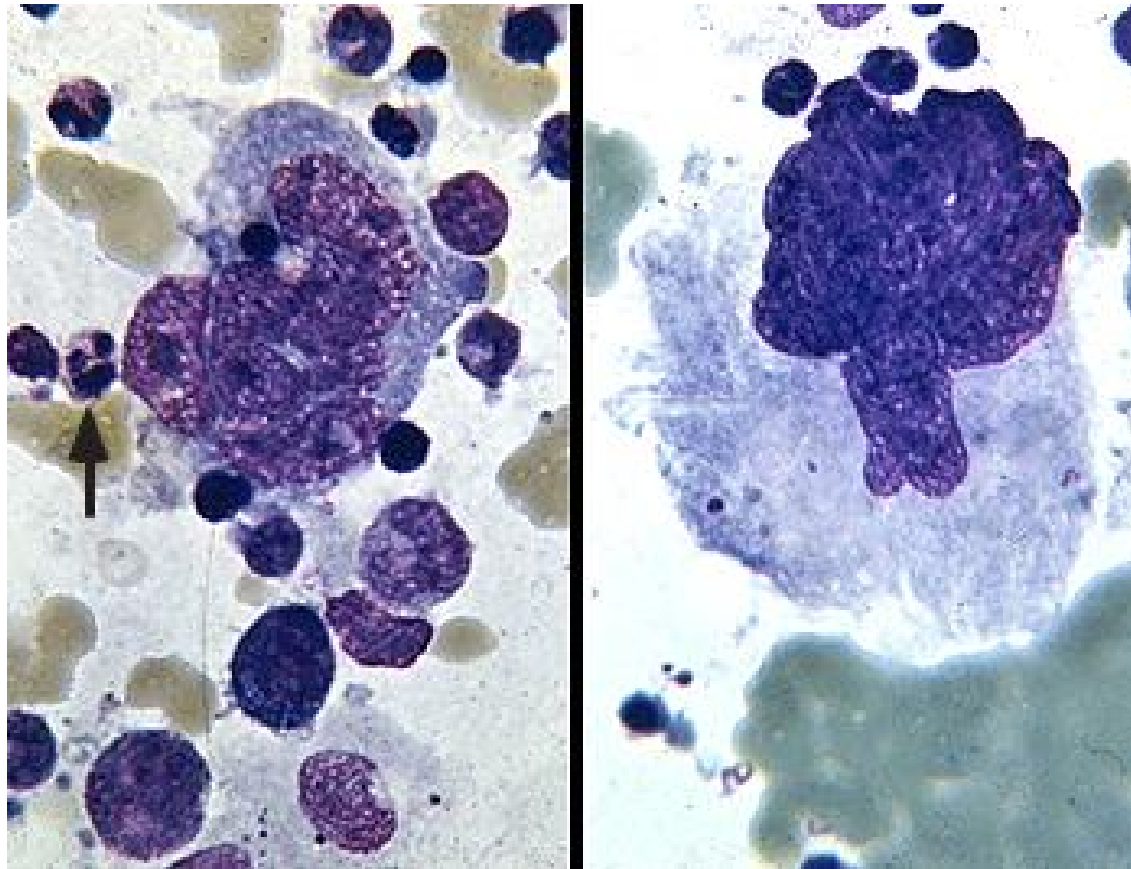
farmaci (compresa eparina!)

NON IMMUNOLOGICA

sindromi da coagulazione vascolare disseminata

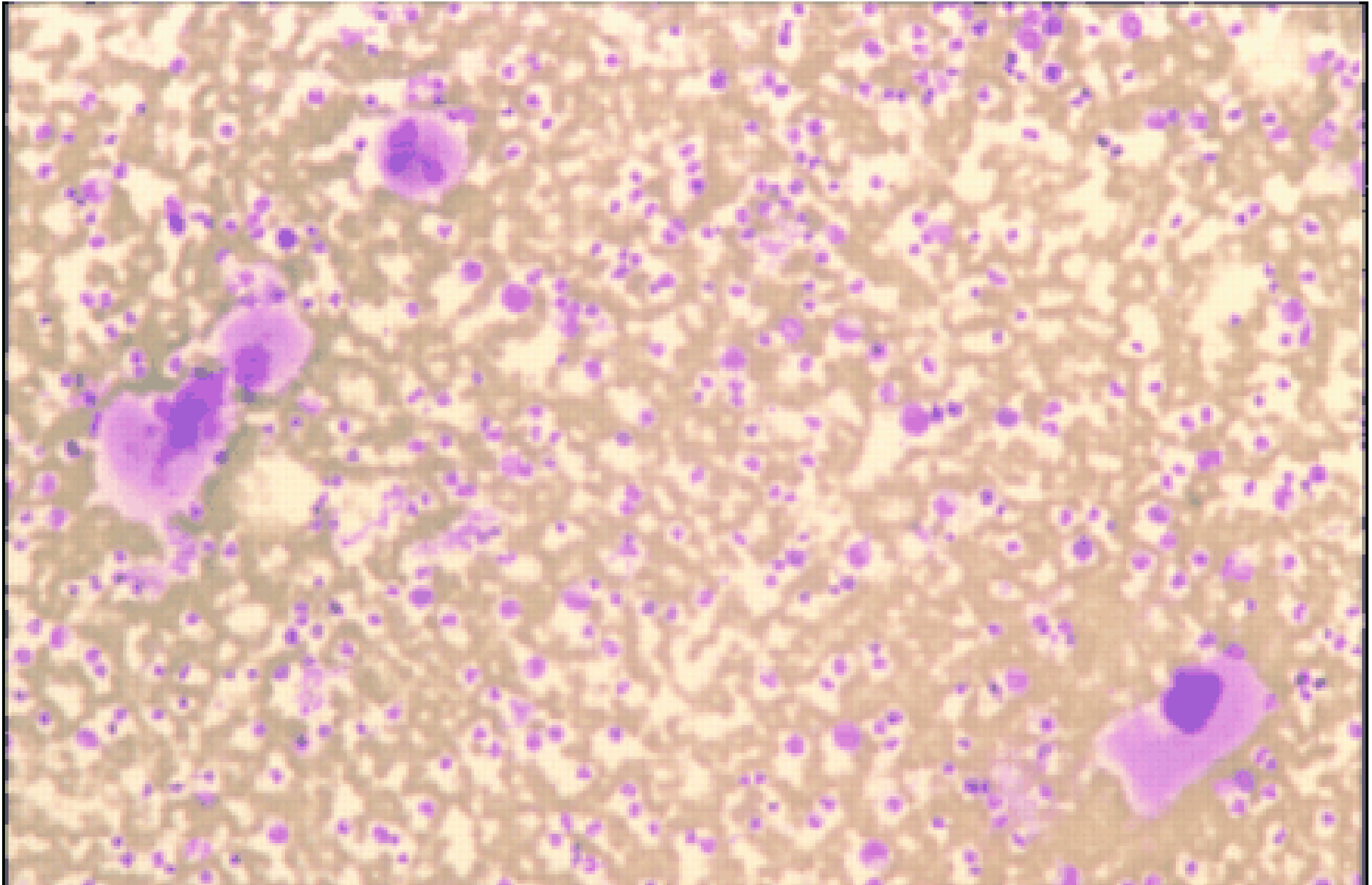
protesi valvolari cardiache

PROGENITORI MIDOLLARI DELLE PIASTRINE CIRCOLANTI: MEGACARIOCITI



STRISCIO MIDOLLARE. Freccia: un granulocita neutrofilo per paragone di dimensioni. Da un M.C. possono originare 1000-5.000 PLTs

MEGACARIOCITOPOIESI COMPENSATORIA



PIASTRINOPENIE DA SEQUESTRO SPLENICO

- 1. Epatopatie croniche con splenomegalia**
- 2. Disordini linfo- o mielo-proliferativi**
- 3. Tesaurosismi (es. m. di Gaucher)**

MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTO PLASMATICO

CONGENITE

- **Emofilia A**

- m. di von Willebrand

- Emofilia B

- Deficit qualitativi o quantitativi di fibrinogeno

- Emofilia C

- Deficit di fattore VII

- Deficit di altri fattori (XII, V, XIII, X, II)

- Deficit combinati (V+VIII, VII+VIII, VIII+IX)

ACQUISITE

- **Epatopatie**

- **Deficit di vitamina K (malassorbimento o iatrogeno)**

EMOFILIA A

Eredità diaginica (cr. X)

1:10.000 maschi

deficit spesso qualitativo (FVIII:C)
grave <1%; mod. 1-5%; lieve 5-25%

15-20% mutazioni spontanee

aPTT allungato

Emartri, ematomi muscolari,
Ematuria...

Terapia sostitutiva con FVIII
ricombinante

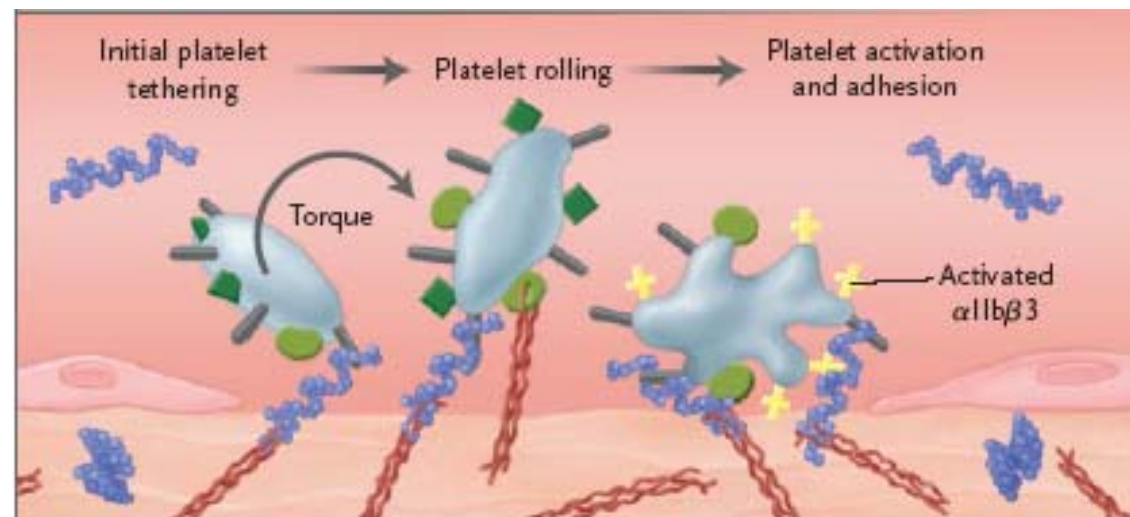
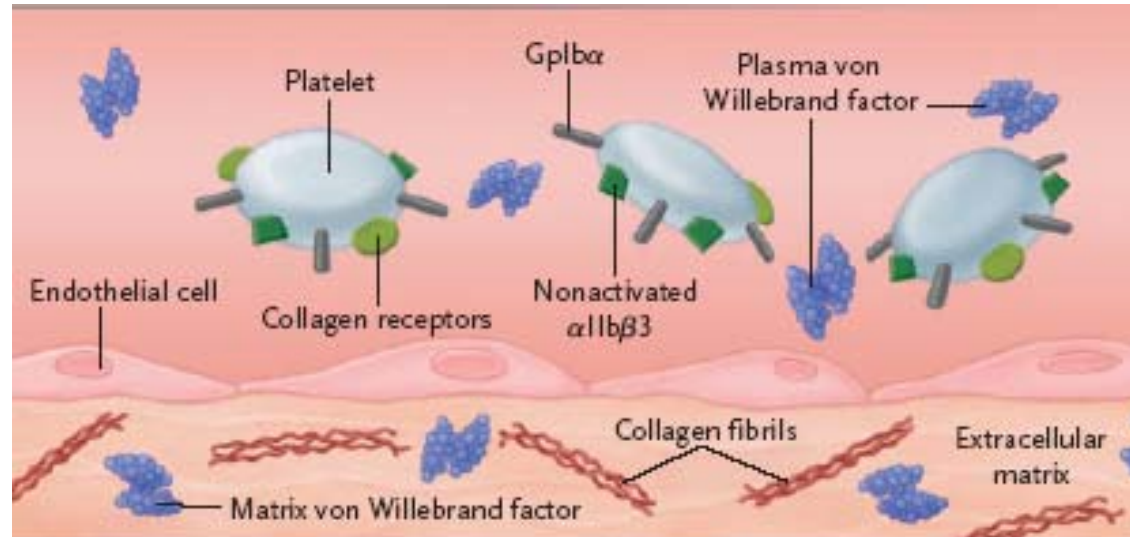


M. di von Willebrand

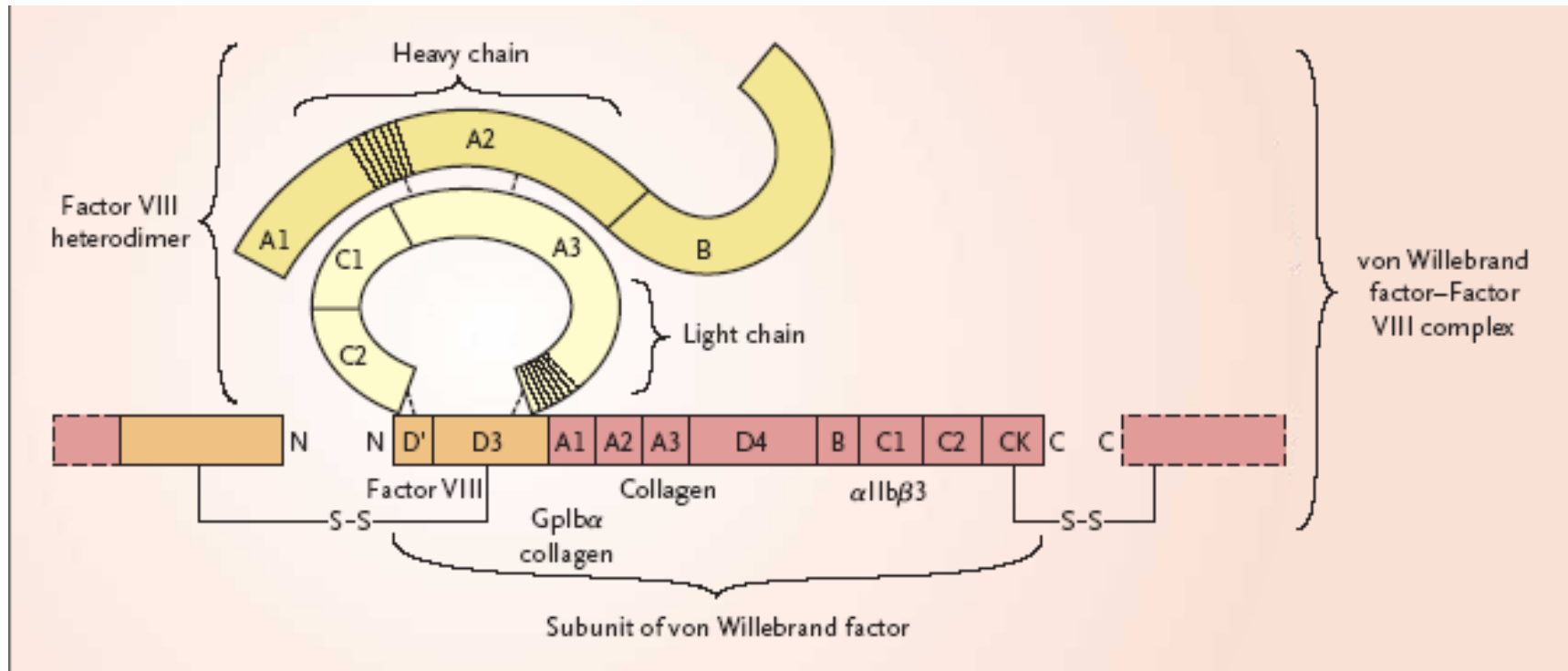
- Prevalenza 1-2% (cl clinicamente evidente: 30-100/1.000.000)
- Difetto quantitativo (tipo 1-3) o qualitativo (tipo 2) del vWF
- Clinica: sanguinamento prolungato dopo chirurgia e/o emorragie mucose (sopr. epistassi e menorragie)
- Ruoli fisiologici del vWF (proteina di adesione multimerica prodotta da endotelio e megacariociti):
 - 1) facilita l'adesione delle piastrine al subendotelio
 - 2) lega e stabilizza il fattore VIII

Ruolo fisiologico del vWF:

1. facilitare l'adesione delle piastrine al subendotelio



Ruolo fisiologico del vWF: 1. legare e stabilizzare il FVIII



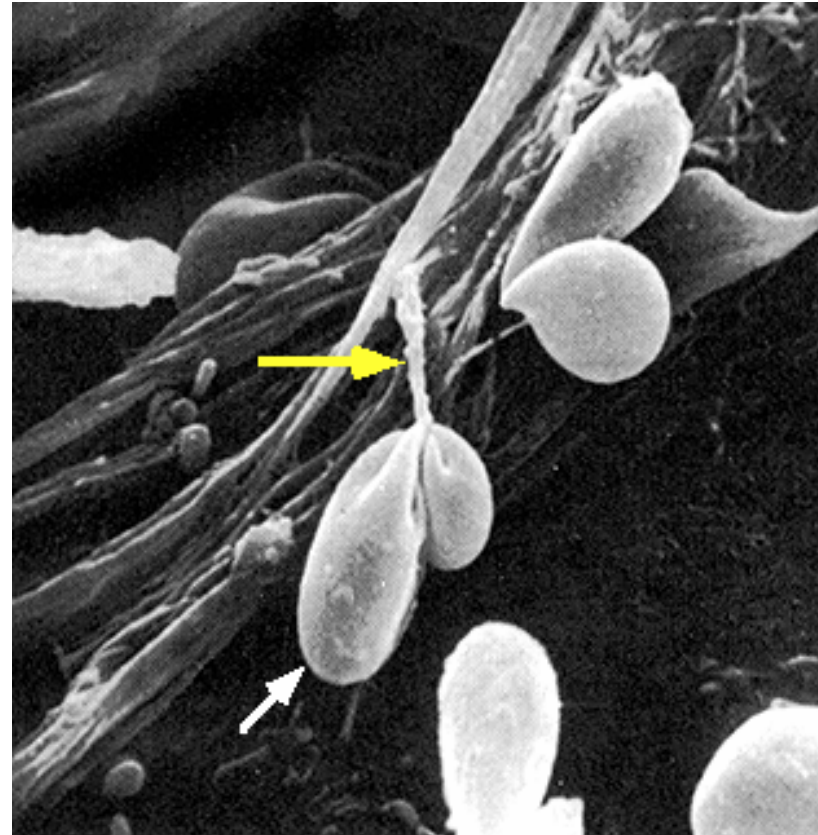
SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Gruppo **eterogeneo** di condizioni, spesso secondarie ad **eventi scatenanti comuni** (soprattutto: infezioni con setticemia), caratterizzate da (in varia combinazione):

- **attivazione PATOLOGICA della cascata coagulativa e dell'aggregazione piastrinica**
- **microtrombi** con danni d'organo ischemici
- **consumo di fattori della coagulazione e/o piastrine** con possibile **sindrome emorragica**
- **emolisi intravascolare** (frammentazione "meccanica" dei GR)

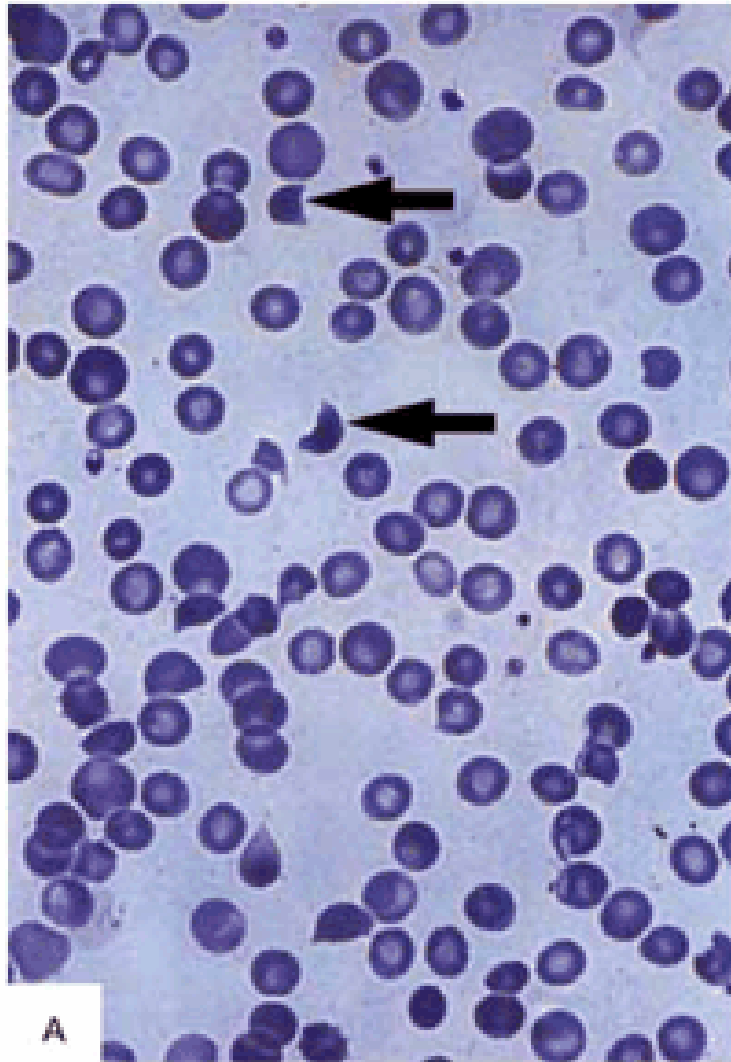
EMOLISI DURANTE C.I.D.

Emolisi intravascolare per frammentazione dei GR durante il passaggio nella microcircolazione, alterata per la presenza di microtrombi (reticoli di fibrina) e/o alterazioni intrinseche della parete vasale.



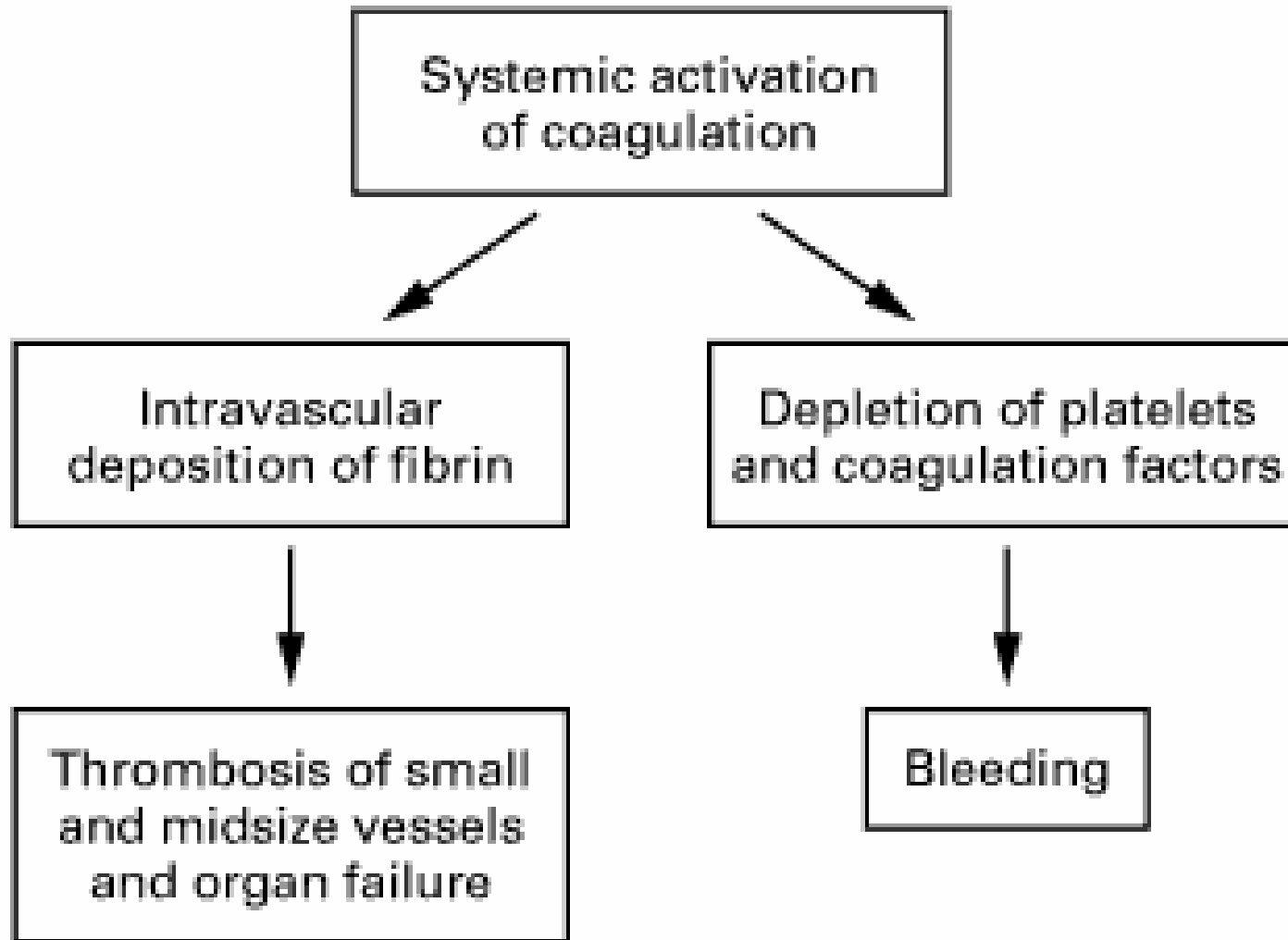
Genesis of the schistocyte Scanning electron microphotograph shows a red cell (white arrow) about to be "guillotined" by a fibrin strand (yellow arrow), which will result in the formation of a schistocyte.

EMOLISI MICROANGIOPATICA-STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

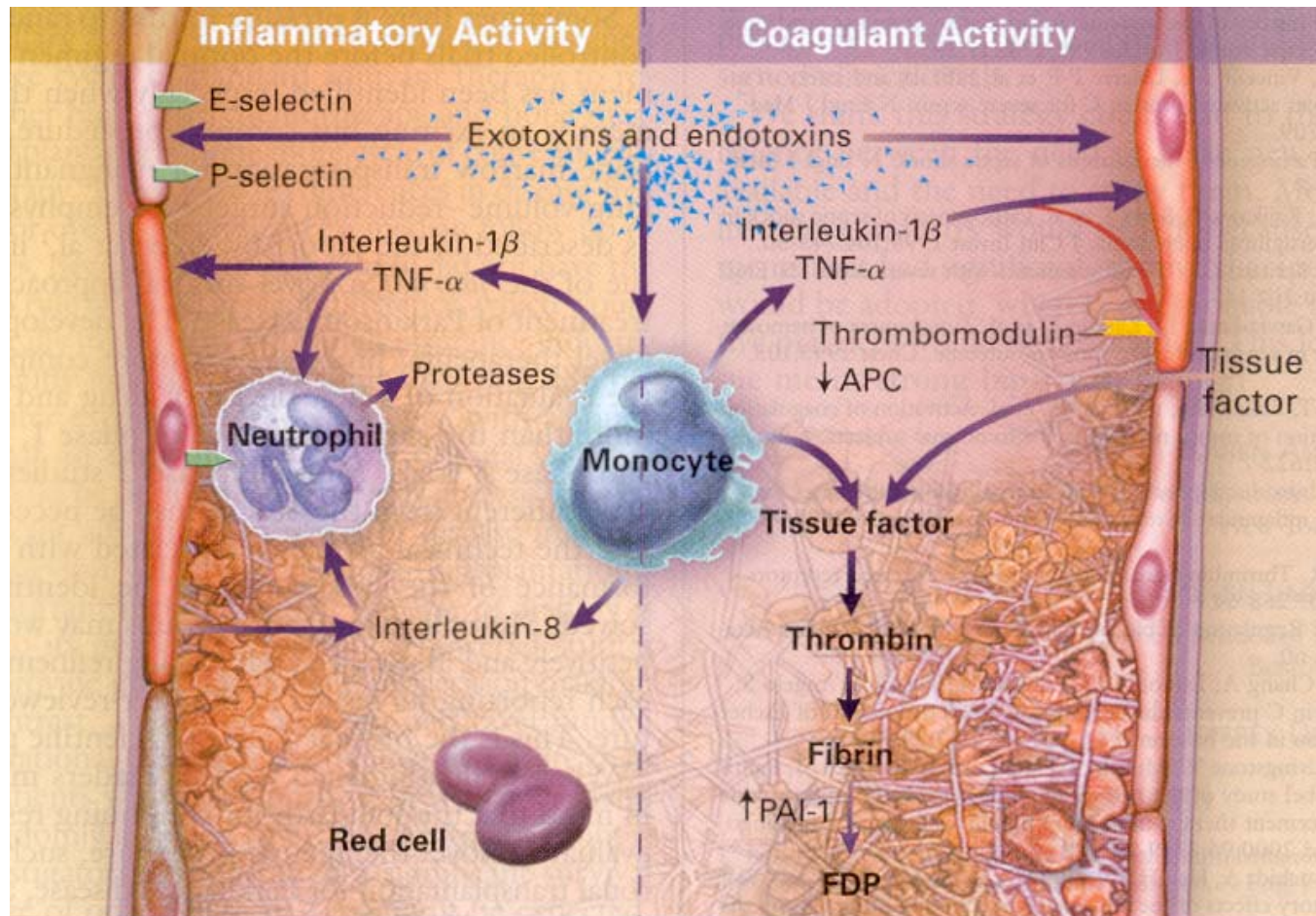


presenza di emazie
frammentate (cellule ad
"elmetto" o SCHISTOCITI)

SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA FISIOPATOLOGIA



SDR. DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA Aspetti fisiopatologici. L'esempio delle setticemie.



Tossine → **att. monociti** → **↑↑ citochine e Fattore Tissutale**, che provocano risp.:

1. danno endoteliale da proteasi con **adesione/agggregazione piastrinica**
2. Stato procoagulante per **attivazione diretta della coagulazione** (FVII/TF)
3. Frammentazione dei GR da passaggio nei reticoli di fibrina

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Complicanza grave di mm. relativamente frequenti, sopr. nei reparti di **TERAPIA INTENSIVA**.
(pensarci se il pz presenta sanguinamenti anomali, es. da cateteri vascolari, o ematuria senza causa apparente)

TABLE 1. COMMON CLINICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION.

Sepsis
Trauma
Serious tissue injury
Head injury
Fat embolism
Cancer
Myeloproliferative diseases
Solid tumors (e.g., pancreatic carcinoma, prostatic carcinoma)
Obstetrical complications
Amniotic-fluid embolism
Abruptio placentae
Vascular disorders
Giant hemangioma (Kasabach–Merritt syndrome)
Aortic aneurysm
Reactions to toxins (e.g., snake venom, drugs, amphetamines)
Immunologic disorders
Severe allergic reaction
Hemolytic transfusion reaction
Transplant rejection

SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Diagnosi di laboratorio

- 1. Allungamento di PT e aPTT**
- 2. Riduzione della conta piastrinica**
- 3. Riduzione del fibrinogeno**
- 4. Riduzione dell'antitrombina**
- 5. Aumento del D-dimero**
- 6. Schistociti nello striscio di sangue periferico**

SDR. DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA cenni di terapia

Sempre, quando possibile, rimozione della causa (ANTIBIOTICI!)

- trasfusioni di plasma fresco**
- fattori della coagulazione purificati (fibrinogeno se < 100 mg/dl, AT per mantenere livelli $> 80\%$, APC)**
- trasfusioni di piastrine (solo se emorragie in atto e PLTS < 30.000 /mmc)**