

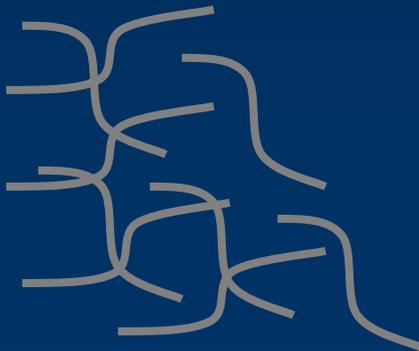
# Diatesi emorragica e meccanismi cellulari

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

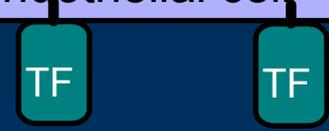
Blood flow



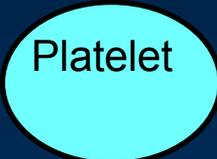
Endothelial cell



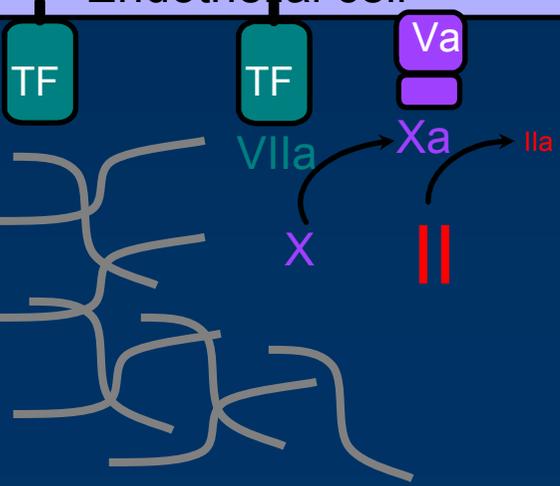
Endothelial cell



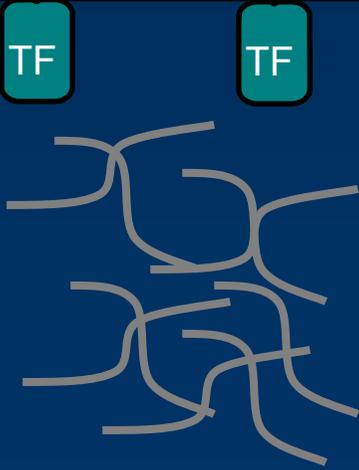
# Blood flow



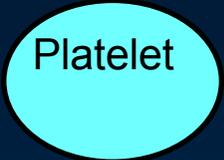
Endothelial cell



Endothelial cell



# Blood flow



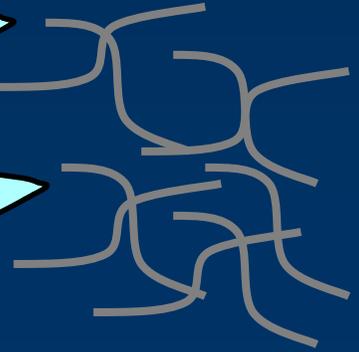
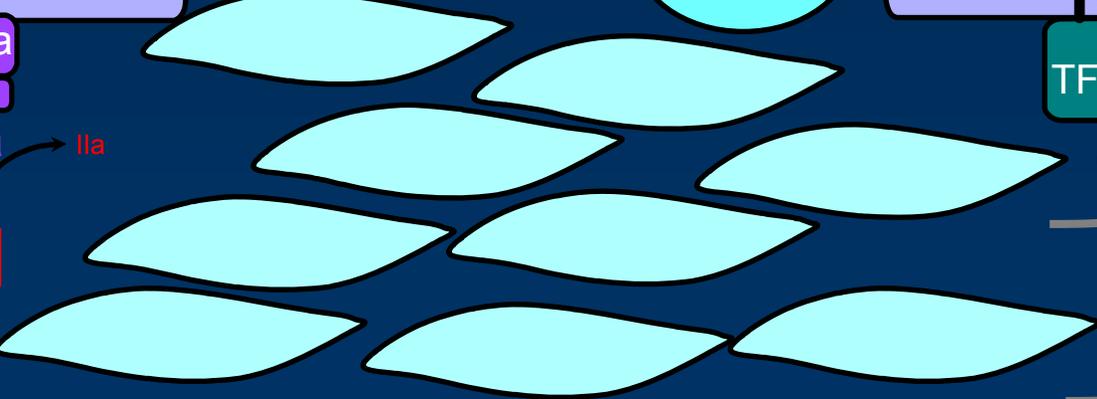
VIIa

Xa

IIa

X

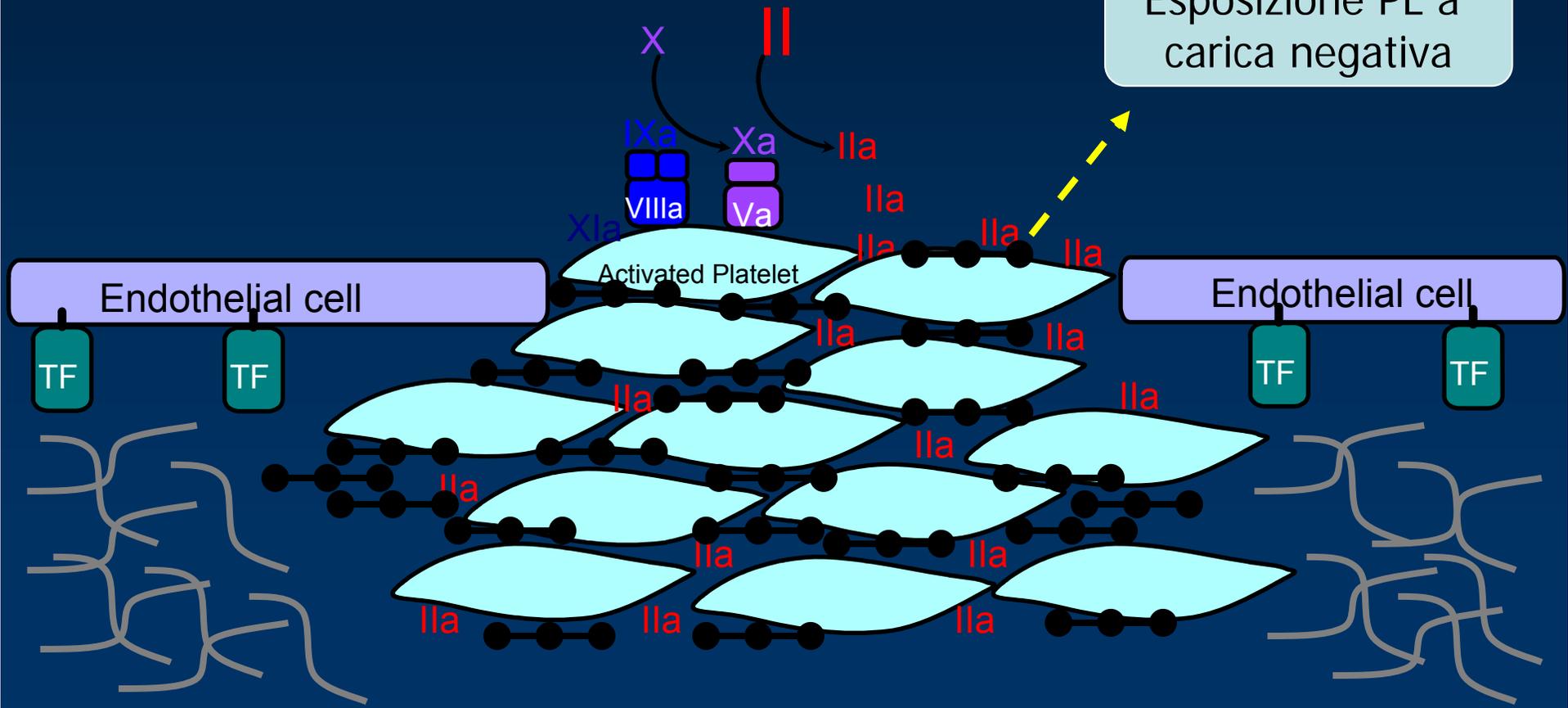
II



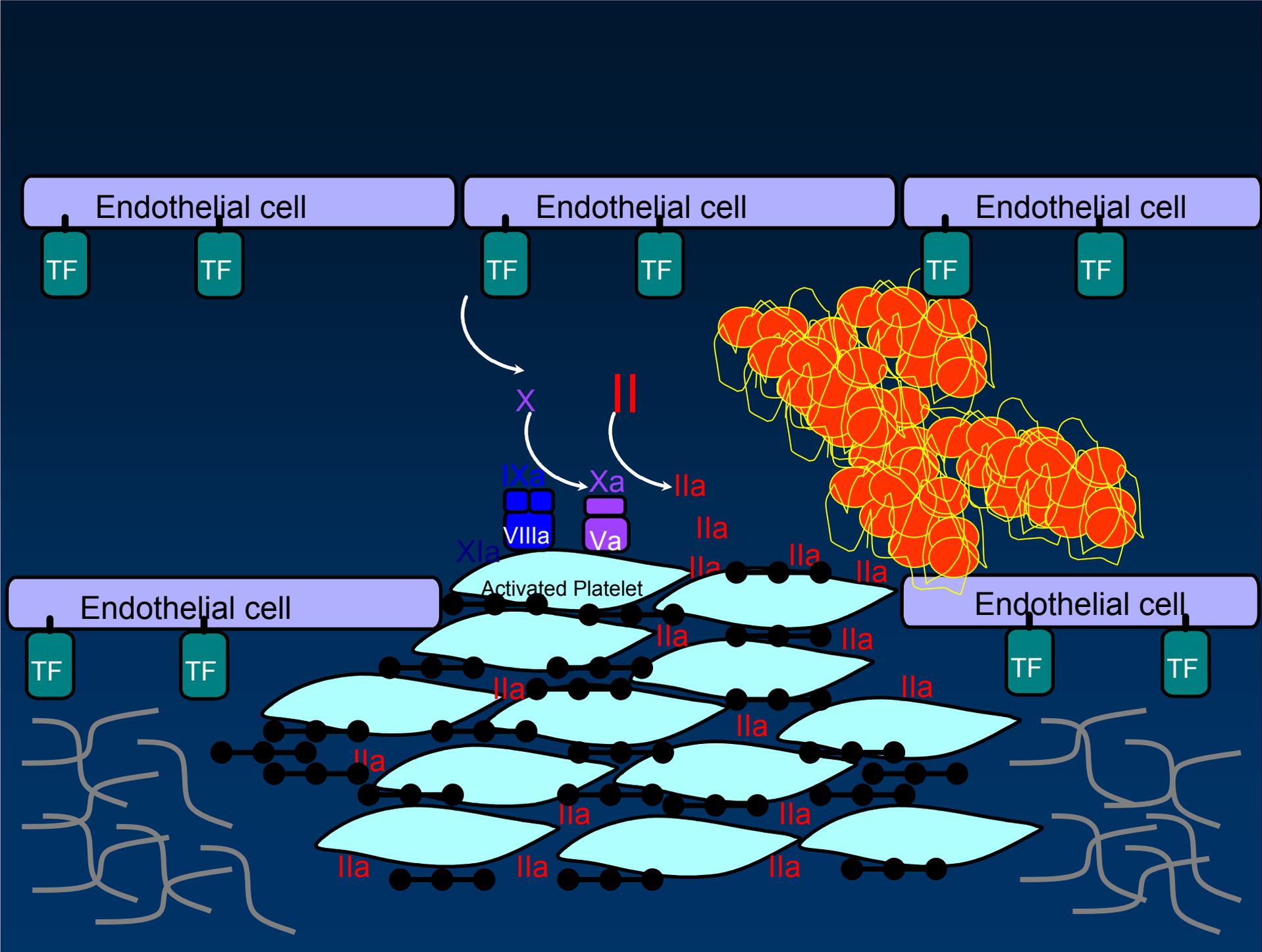
# Blood flow



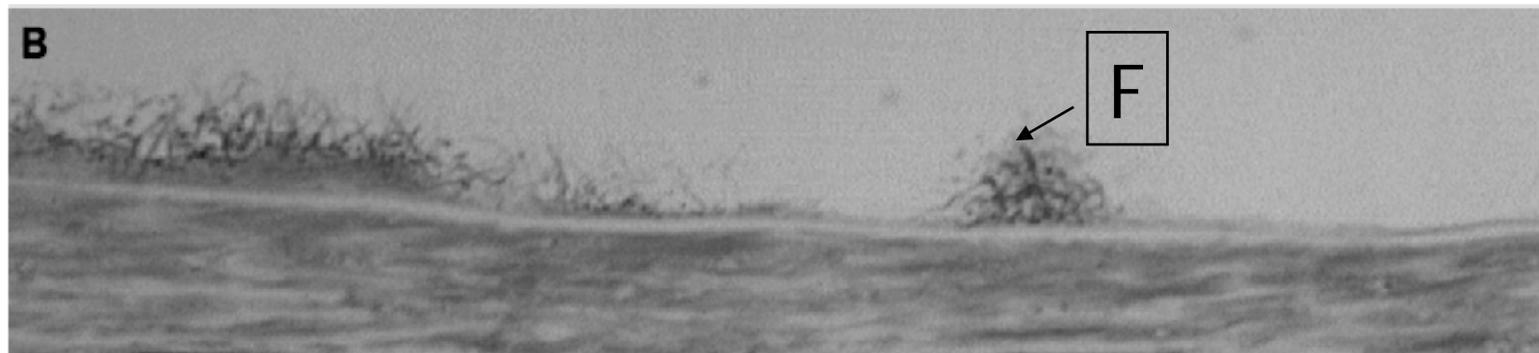
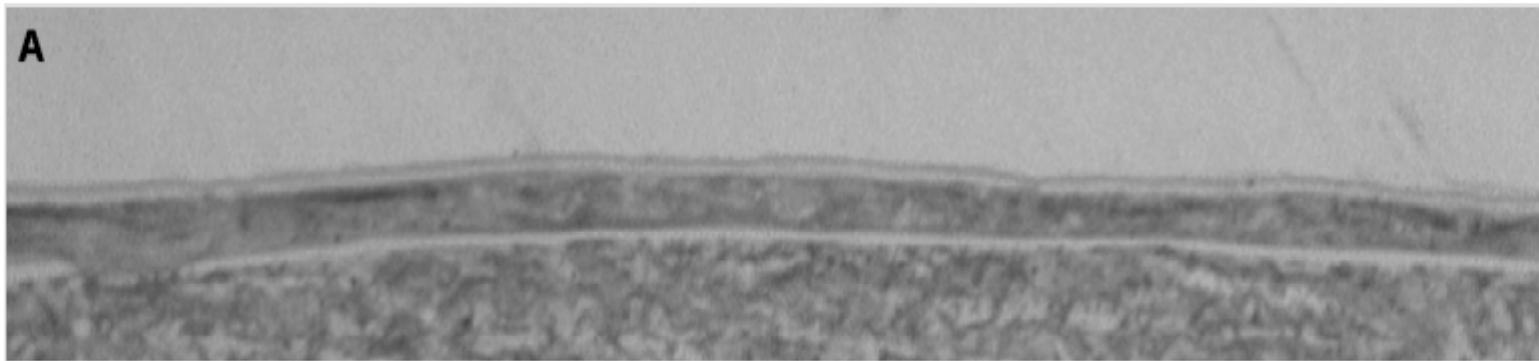
Esposizione PL a carica negativa



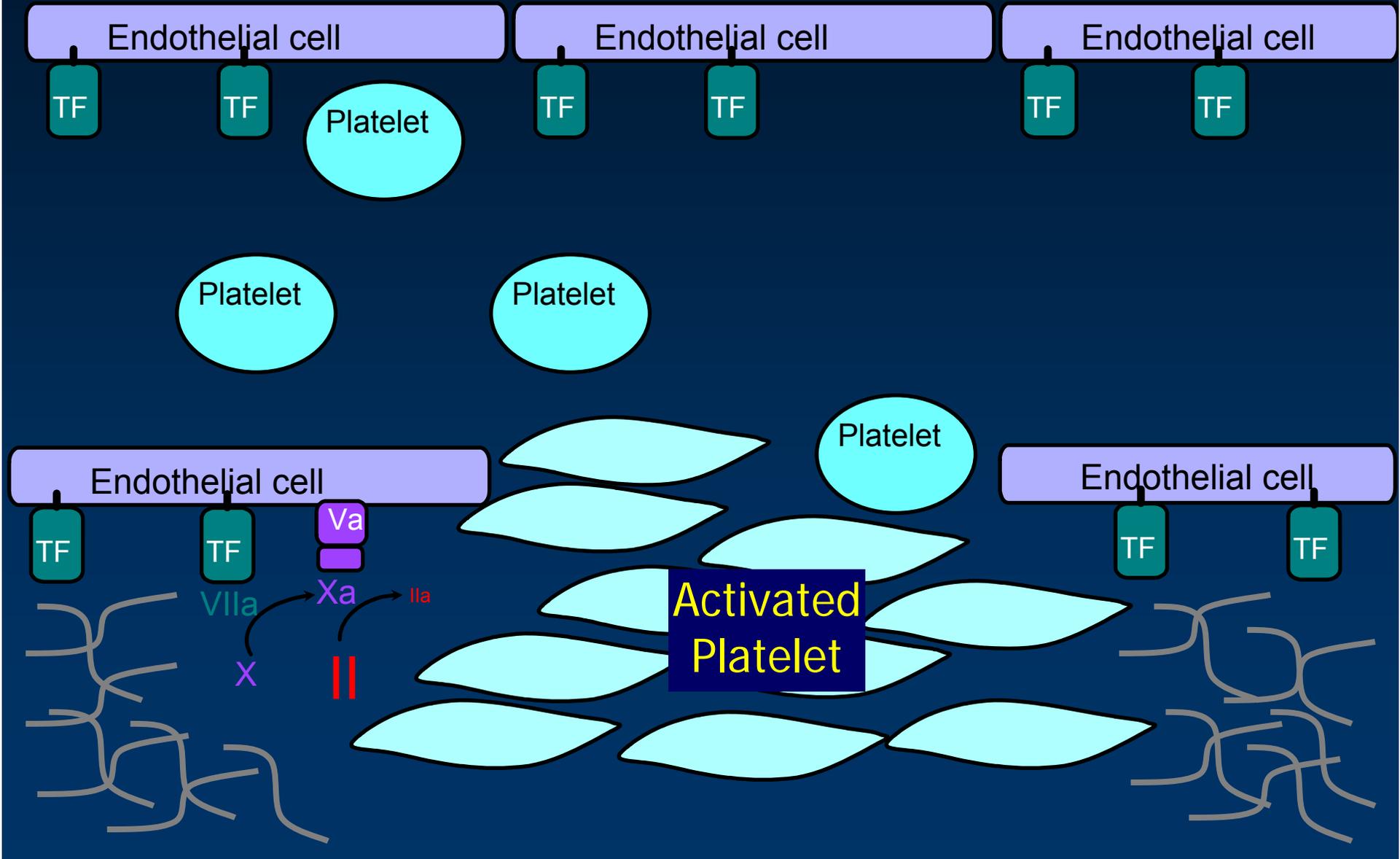




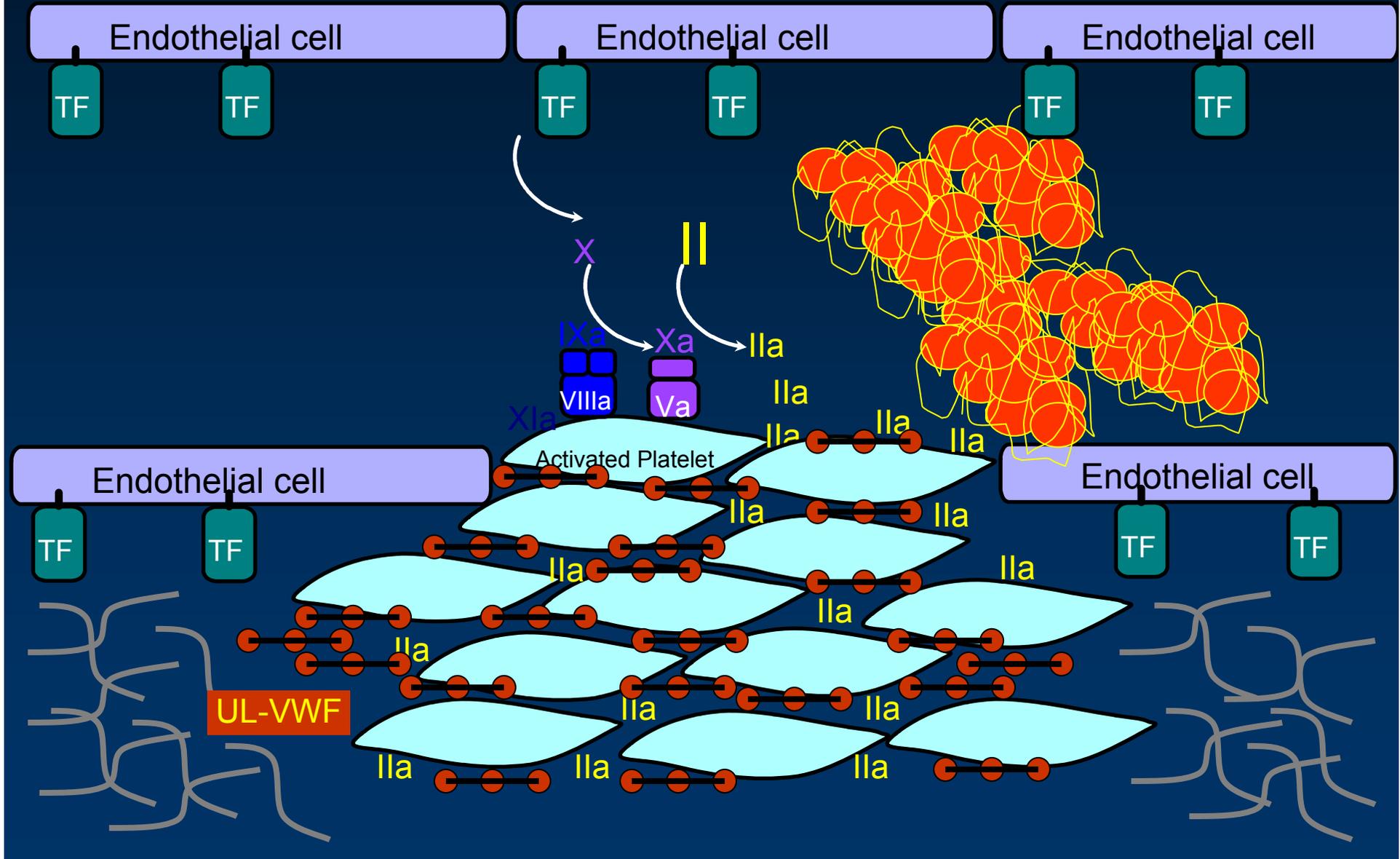
# Aggregazione piastrinica e "spreading" sull'endotelio



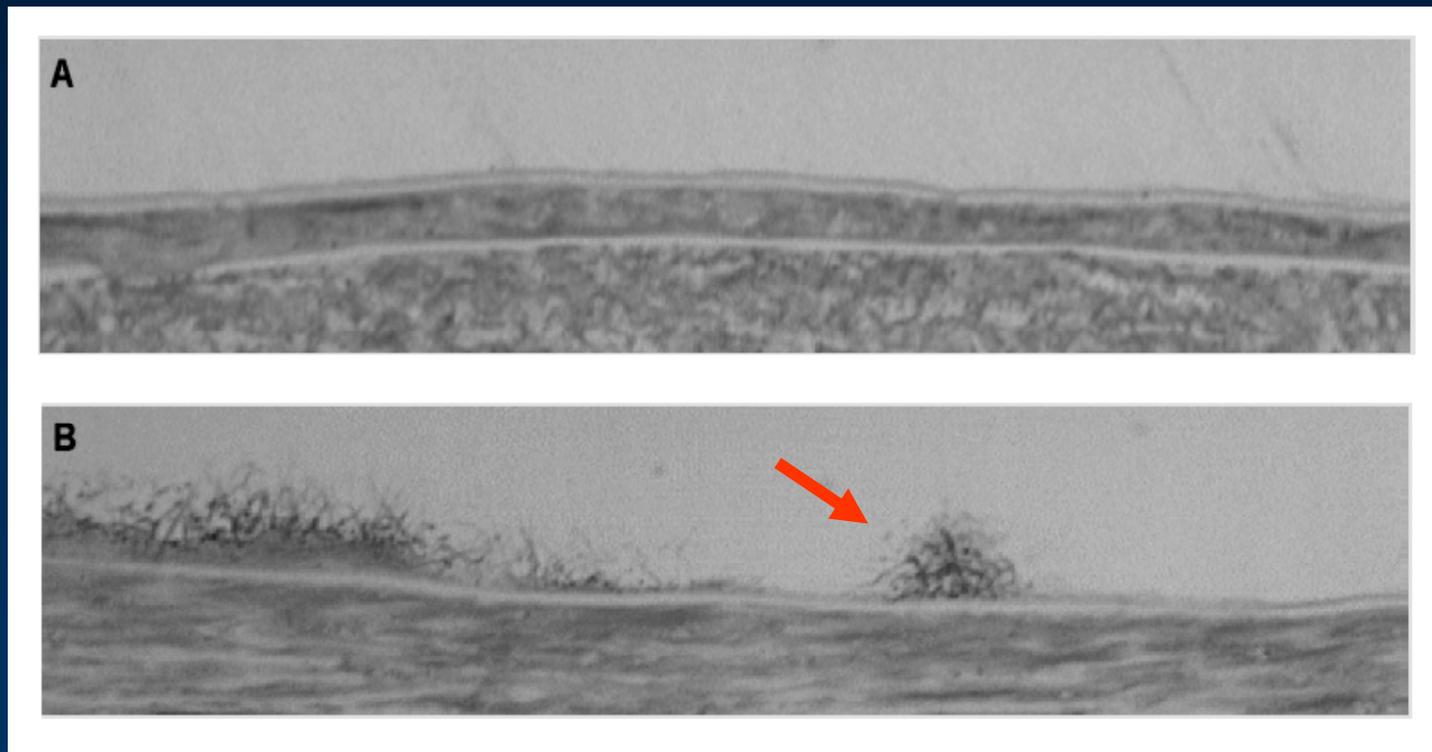
# Blood flow



# Trombo stabile con conta piastrinica normale

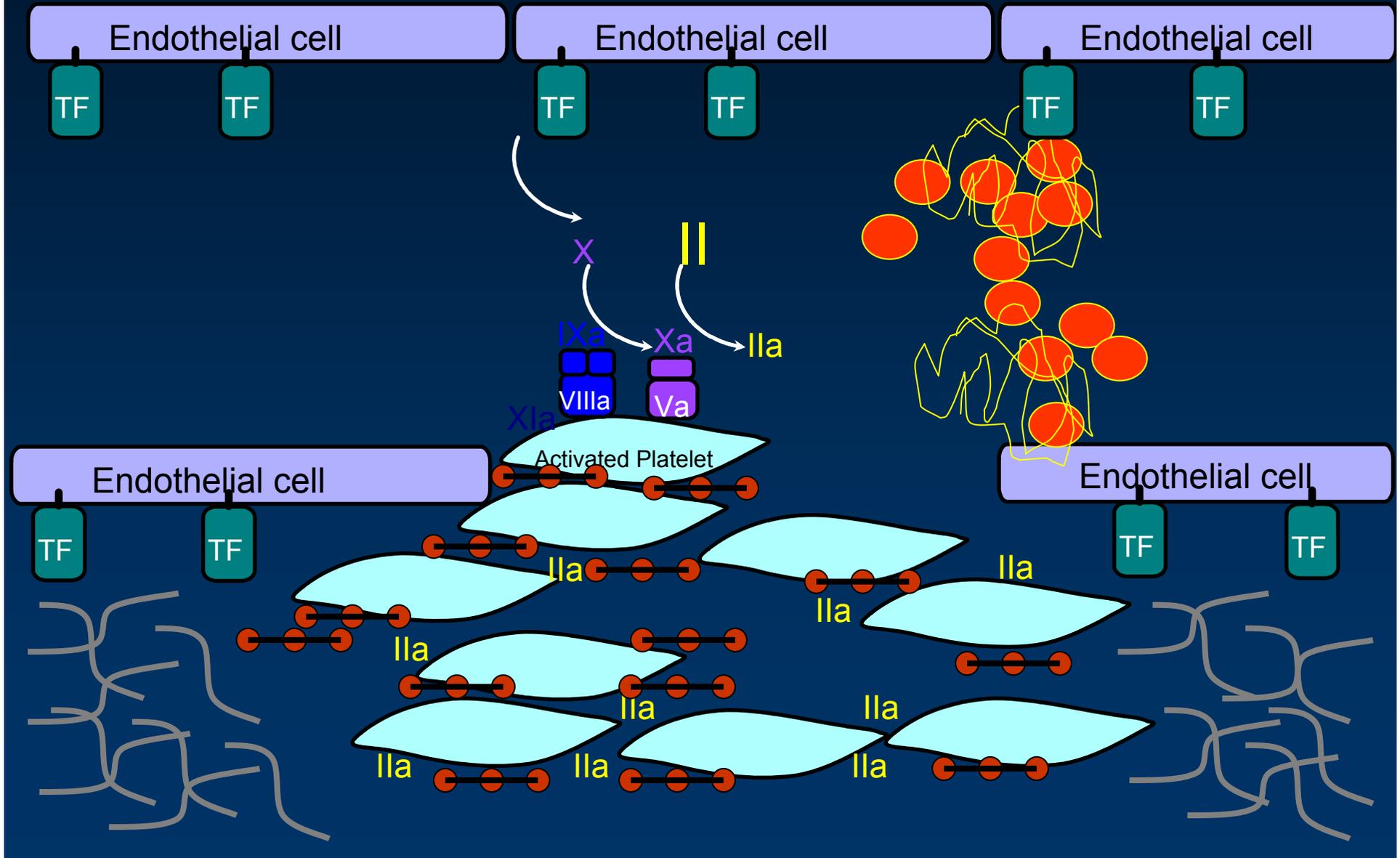


# Aggregazione piastrinica e "spreading" sull'endotelio

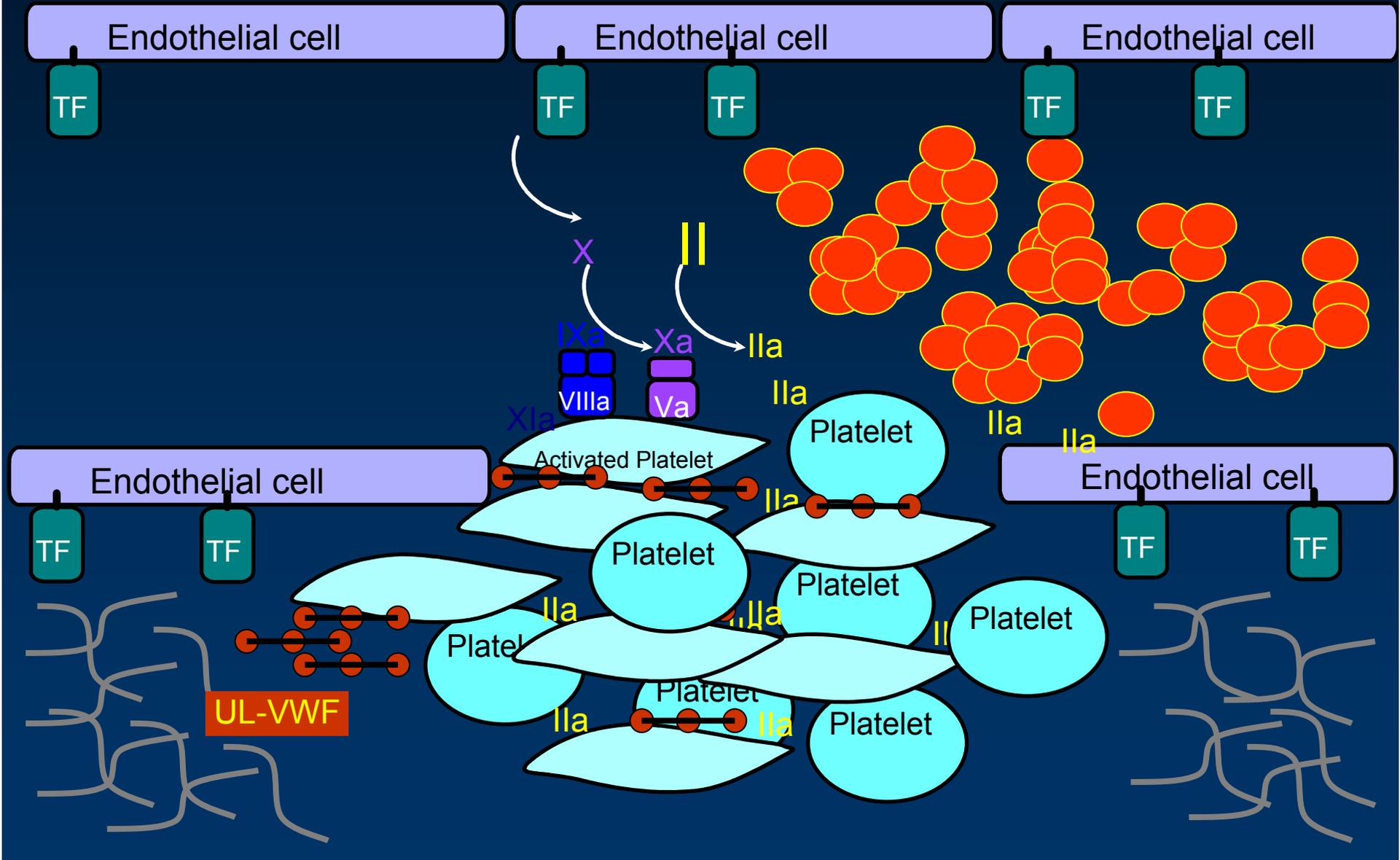


*Siragusa S. 1987 (personal communication)*

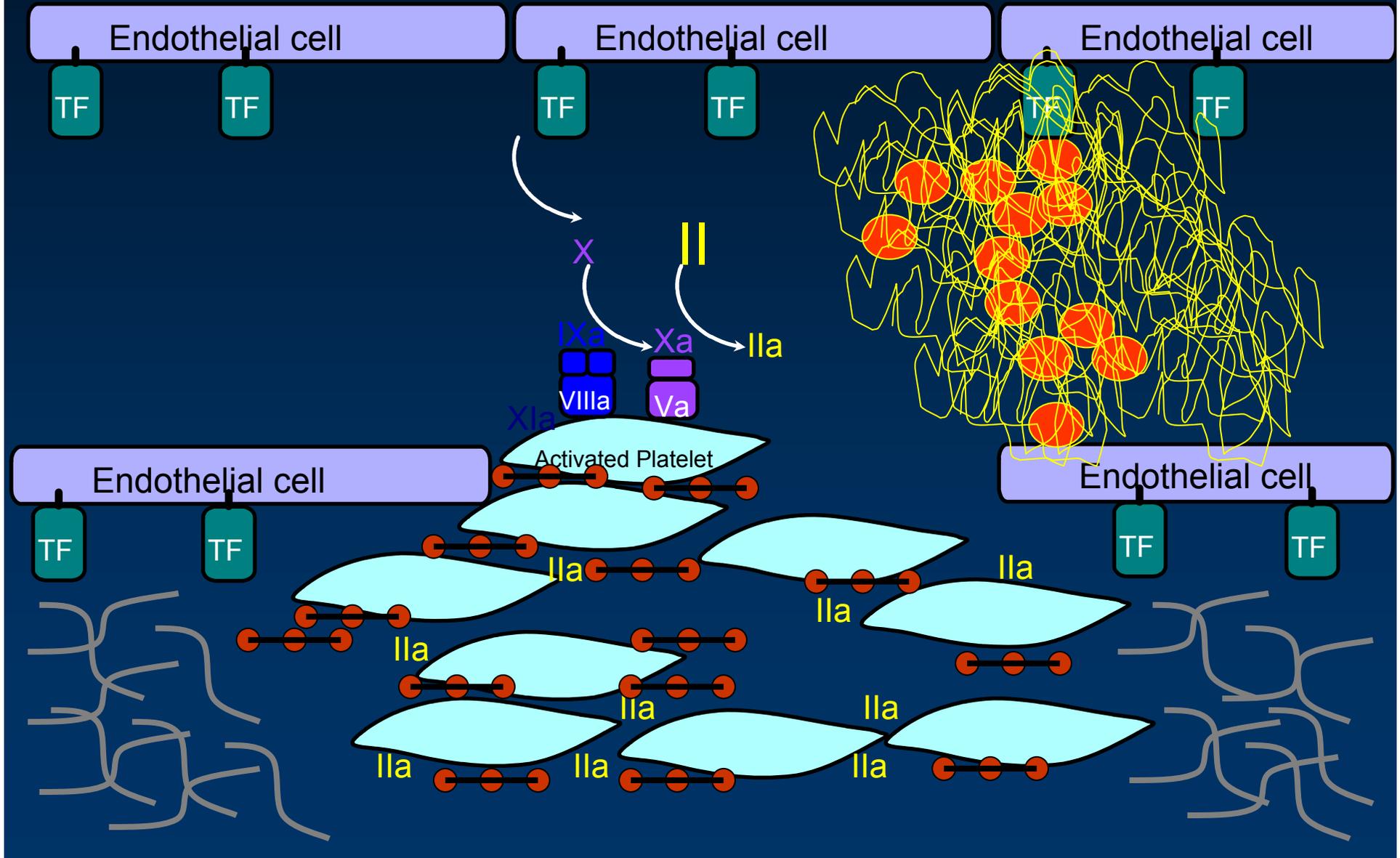
Trombo instabile  
da ↓ piastrine (PTA)



# Trombo instabile da ↓ attivazione delle piastrine



# Trombo stabile da ↑ attivazione delle piastrine (HIT, LAC)



# Basi molecolari dell'adesione ed aggregazione piastrinica



## Meccanismi piastrinici

- I ruoli delle piastrine nei meccanismi emostatici sono molteplici:
  - rappresentano superfici di fosfolipidi
  - forniscono la sede ottimale per la attivazione della coagulazione (recettori)
- Forniscono proteine ad azione emostatica (vWF, FV, Fibrinogeno)
- Forniscono mediatori vasali (serotonina, PDGF, prostaglandine)

Manifestazioni cliniche e  
monitoraggio

## Diagnosi differenziale dei disordini dell'emostasi primaria e secondaria

	<b>Emostasi Primaria (difetti piastrinici)</b>	<b>Emostasi secondaria (proteine plasmatiche)</b>
Emorragia dopo trauma	Immediata	Tardiva (ore o giorni)
Sito dell'emorragia	Superficiale (cute, mucose, naso, gastrointestinale, tratto genito-urinario)	Profondo (articolazioni, muscoli, retroperitoneo)
Riscontri clinici	Petecchie, ecchimosi	Ematoma, emartri
Storia familiare	Autosomica dominante	Autosomica o recessiva legata al cromosoma X
Risposta alla terapia	Immediata (misure locali efficaci)	Terapia sistemica (sostitutiva)

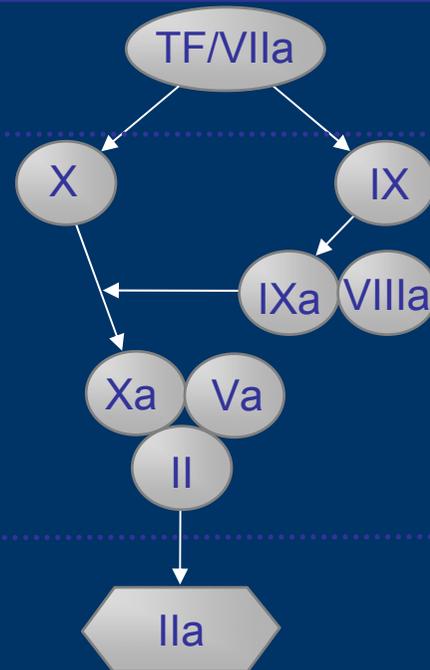


## Cascata coagulativa

Inizio

Generazione di trombina

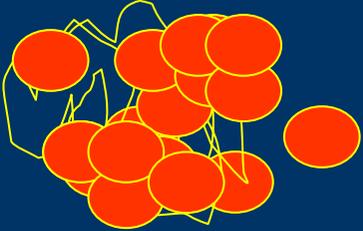
Attività della trombina



▪ Allungamento PT/INR

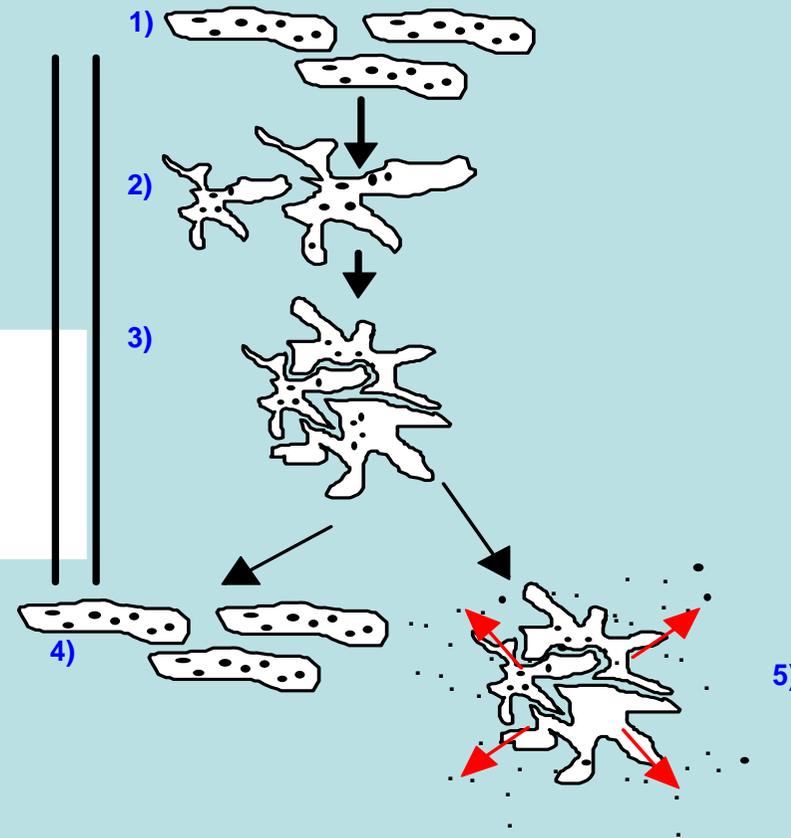
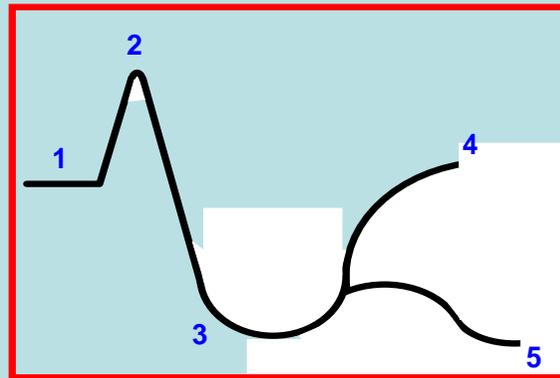
• Allungamento PT/INR  
• o aPTT

• Allungamento PT/INR

	Attività piastrinica	
Inizio		<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nessun test di routine</li></ul>
Spreading		<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nessun test di routine</li></ul>
Attivazione		<ul style="list-style-type: none"><li>• PFA® 100, TE,</li><li>• Aggregometro</li></ul>

# L'aggregazione piastrinica

MORPHOLOGICAL EQUIVALENT OF  
PLATELET AGGREGATION CURVE



# Le sindromi emorragiche congenite e acquisite

# **MALATTIE EMORRAGICHE**

**I PAZIENTI A RISCHIO DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE SONO DI COMUNE RISCONTRO NELLA PRATICA MEDICA**

- 1. EPISODIO EMORRAGICO NEL PASSATO**
- 2. STORIA FAMILIARE POSITIVA PER EMORRAGIE**
- 3.**
- 4. CAUSE LOCALI**
- 5. DIFETTO EMOSTATICO SISTEMICO**
- 6. AMBEDUE**

# L'APPROCCIO AL PAZIENTE EMORRAGICO

1. ESAME CLINICO

INDAGINE ANAMNESTICA

ESAME OBIETTIVO

2. PROVE DI SCREENING

3. PROVE COMPLEMENTARI

4. PROVE SPECIFICHE

5. PROVE DI CONTROLLO TERAPEUTICO

# **ESAME CLINICO**

- A. VI E' UNA MALATTIA SISTEMICA DELL'EMOSTASI ?**  
**EMORRAGIE MULTIFOCALI**  
**EMORRAGIE SPONTANEE**  
**SINDROMI EMORRAGICHE GRAVI**  
**EMORRAGIE TRAUMATICHE O DA STRESS CHIRURGICO**

# SI TRATTA DI UNA FORMA ACQUISITA O EREDITARIA?

**EREDITARIA:**

- SINTOMI CHE DATANO DALL' INFANZIA
- ANAMNESI FAMILIARE POSITIVA
- RIPETITIVITA' DELL'EMORRAGIA DA INTERVENTI O TRAUMI

**ACQUISITA:**

- SINTOMI CHE COMPAIONO IN ETA' ADULTA
- ANAMNESI FAMILIARE NEGATIVA
- SPESSO IN ASSOCIAZIONE AD UNA MALATTIA DI BASE

## ESAME CLINICO (2)

**SI TRATTA DI UNA SINDROME EMORRAGICA DA:**

- **DIFETTO DELL' EMOSTASI PRIMARIA ?  
EMORRAGIE SPONTANEE CUTANEE, SOTTOCUTANEE  
E MUCOSE**
- **ALTERAZIONE DELLA COAGULAZIONE ?  
EMORRAGIE PROFONDE, MUSCOLARI E/O ARTICOLARI**
- **COMBINAZIONE DELLE DUE ?**

## VALUTAZIONE DI LABORATORIO

L'APPROCCIO CLINICO-ANAMNESTICO PUO' INDIRIZZARE CORRETTAMENTE NEL 50-60% DEI CASI, MA PER IDENTIFICARE LA NATURA PRECISA DI UN' ALTERAZIONE EMOSTATICA (O ESCLUDERLA CON CERTEZZA), E' NECESSARIO IL SUPPORTO DEL LABORATORIO

Necessità dello screening emorragico

# Definizione del paziente a rischio emorragico

## 1. Anamnesi personale:

Epistassi, meno-metrorragia, sanguinamento gengivale > 3 min, ematuria, emorragia dopo estrazione dentaria, melena, epatopatia, IRC, ipersplenismo, collagenopatie

## 2. Anamnesi familiare:

Emofilia (anche lieve) o altre patologie emorragiche conegnite (Bernard-Soulier, Glanzmann)

## 3. Obbiettività:

Porpora, ecchimosi, ittero e segni di cirrosi

## Probabilità dell'aPTT di identificare un paziente a rischio emorragico post-operatorio

	Emorragia			
	Pazienti a basso-rischio		Pazienti ad alto-rischio	
	Presente	Assente	Presente	Assente
aPTT allungato	2	241	10	94
aPTT normale	23	1561	7	196
Sensibilità	8%		59%	
Specificità	87%		68%	
LR per un test pos.	0.6 (0.16-2.3)		1.81 (1.2-2.8)	
LR per un test neg.	1.06 (0.95-1.2)		0.61 (0.3-1.1)	

# Raccomandazioni

## Pazienti ospedalizzati non-chirurgici:

Test da eseguire solo se indicazioni precise in base all'anamnesi o segni clinici (grado 1C)

## Pazienti chirurgici

Pazienti a basso rischio (storia ed obiettività negative) hanno un rischio minimo di emorragia intra- o post-operatoria. I test hanno basso valore predittivo sia positivo (falsi positivi) sia negativo (un test negativo non esclude una coagulopatia). No screening pre-operatorio (grado 1C+)

Pazienti ad alto rischio (storia positiva), eseguire conta PLT, aPTT PT/INR. Grado 2C)

PS. Se comunque eseguite i test... leggeteli...

# PROVE DI SCREENING

PROVE DI LABORATORIO MINIME E SUFFICIENTI A DIAGNOSTICARE UN DIFETTO DELL'EMOSTASI DI RILEVANZA CLINICA (ESCLUDERE UN POSSIBILE SANGUINAMENTO INTRA- O POST-OPERATORIO)

1. TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATO (aPTT)
2. TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
3. TEMPO D'EMORRAGIA (TE)

# VALORE DIAGNOSTICO DELLE PROVE DI SCREENING NELLE MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE

	Em.	XII/XI	VW	II/X/IV	VII	FBG
Aptt	+++	++	++	++	-	<u>+</u>
PT-	-	-	-	++	+++	-
TE-	-	-	+++	-	-	-

# COAGULOPATIE CONGENITE

Malattie emorragiche conseguenti alla carenza ereditaria di un fattore della coagulazione.

Nella gran maggioranza dei casi la carenza riguarda un singolo

fattore ma, raramente, può riguardare due o più fattori.

## EPIDEMIOLOGIA:

La carenza congenita più frequente è sicuramente la Malattia di vonWillebrand (1-2 casi su 100 individui).

L'emofilia A ha una prevalenza di 1 affetto/ 10.000 maschi, mentre l'emofilia B 1 su 80-100.000. Le altre carenze congenite sono più rare; la prevalenza varia fra 1/100.000 (fattore VII) e estremamente rara (carenza di fattore X o di protrombina)

## MALATTIA DI vonWILLEBRAND

Malattia emorragica ereditaria caratterizzata da difetto misto, della emostasi primaria e della coagulazione.

## FATTORE vonWILLEBRAND:

fattore costituito da una serie (polimero) di macromolecole a PM assai elevato (da  $1 \times 10^6$  a  $1 \times 10^{12}$ ). I monomeri hanno un PM di 200.000 D.

Sintesi: cellule endoteliali e megacariociti.

Funzione:

1. ruolo molto importante nei meccanismi dell'emostasi primaria: interagisce con la GPIb delle piastrine, rendendo così possibile la adesione delle Plt le une alle altre ed al sub-endotelio.
2. veicola il FVIII della coagulazione, proteggendolo dalla azione degli enzimi proteolitici.
3. veicola il FVIII ove si forma il trombo.

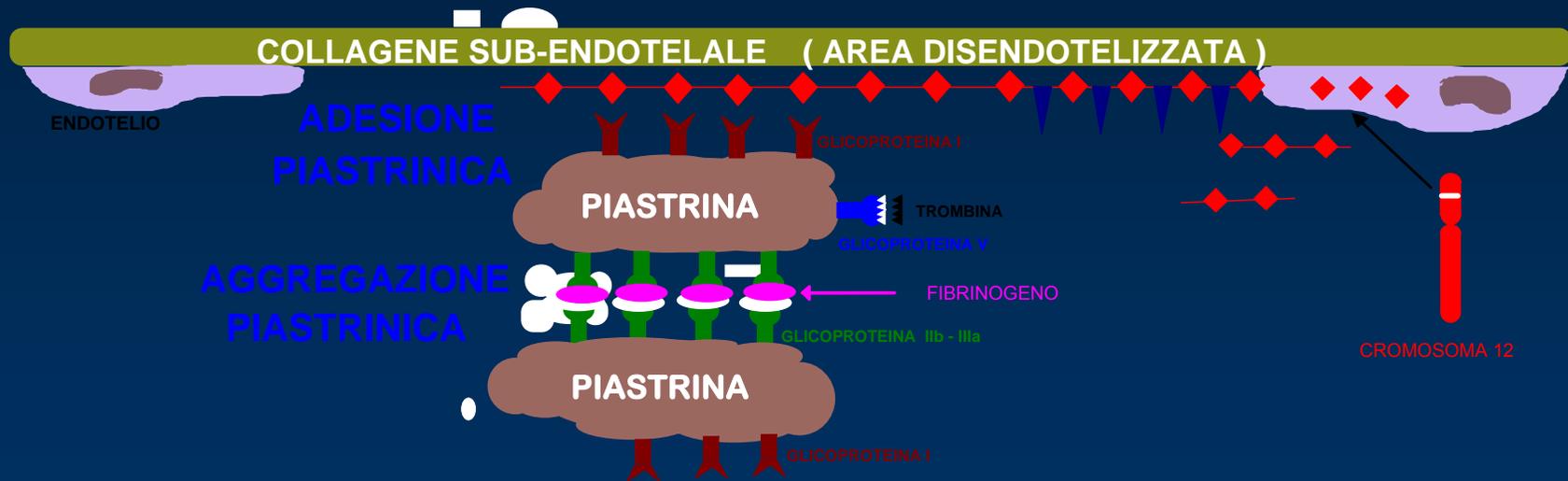
## EREDITARIETA':

gene localizzato nel cromosoma 12.

I difetti sono trasmessi con modalità AUTOSOMICA DOMINANTE nella maggioranza dei casi.

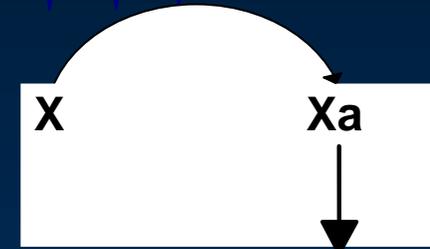
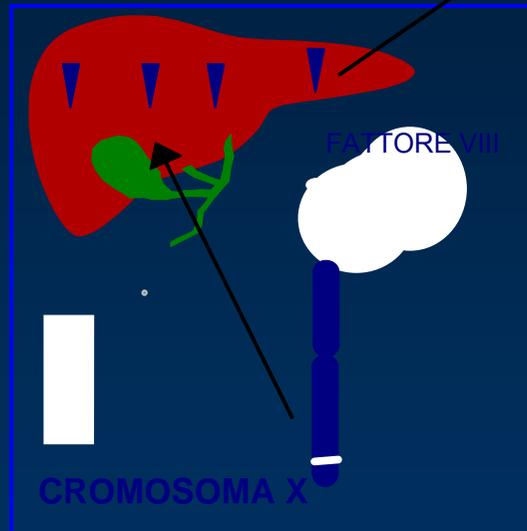
Solo la variante denominata tipo III è trasmessa con modalità recessiva (i pazienti sono doppi eterozigoti).

# BASI MOLECOLARI DELLA ADESIONE ED AGGREGAZIONE PIASTRINICA



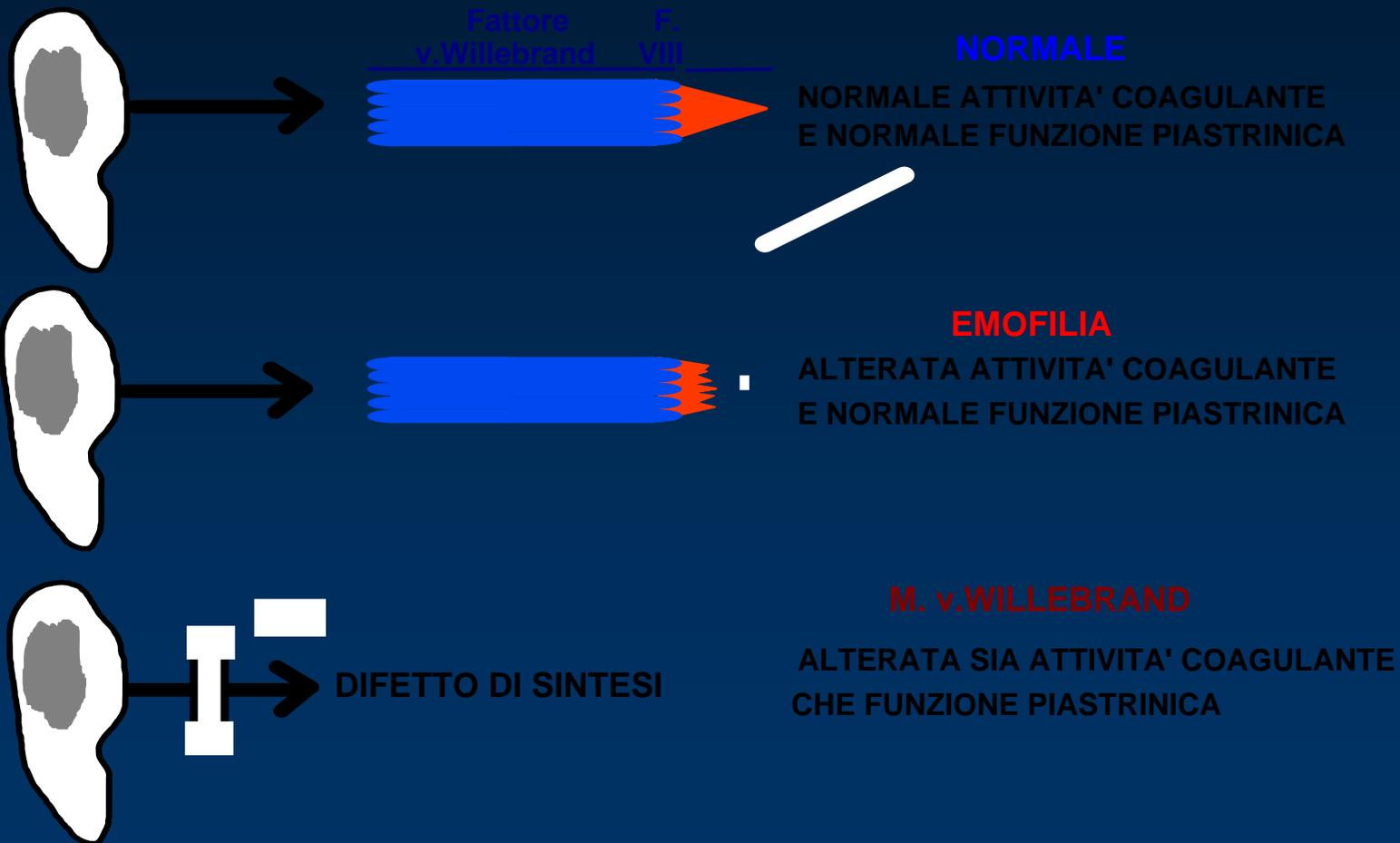
# ASSEMBLAGGIO COMPLESSO DEL FvW E DEL FATTORE VIII

vW FACTOR



ATTIVAZIONE  
PROTROMBINA

# FATTORE VIII E FATTORE vonWILLEBRAND NEL SOGGETTO NORMALE, NELLA EMOFILIA E NELLA MALATTIA DI WILLEBRAND



## vWD SINTOMATOLOGIA

La carenza di fattore vWillebrand comporta anche una carenza di FVIII in circolo; poichè la carenza di FvW è raramente completa, prevarranno i sintomi correlati all'alterazione dell' emostasi primaria.

Sintomi	Frequenza maschi	femmine
Epistassi	67%	53%
Emorr. da estr. dentaria	50%	53%
Emorr. cute e ematomi	17%	53%
Gengivorragie	17%	33%
Ematomi traumatici	17%	40%
Emorragie post-oper.	8%	23%
Emorr. gastrointest.	8%	7%
Menorragie		43%
Emorr. post-partum		23%
Emorr. post-abortive		2%
Emartri	3%	3%

# DIAGNOSI

aPTT allungato

T.E. allungato

Elisa: Dosaggio fattore vW ridotto

Aggr. Ristocetina: ridotta o assente

Dosaggio fattore VIII ridotto (in proporzione al vWF)

# vWD VARIANTI

La malattia di Willebrand è polimorfa, in quanto:

1. i difetti genici sono numerosi e possono riguardare diverse funzioni del gene.
2. la modalità di trasmissione può essere AD o AR

Tipo I: FvW, FVIII 20-50% della norma, TE allungato, Trasm. Autosomica dominante  
Ridotta sintesi vWF

Tipo II: FvW, FVIII 20-50%, TE allungato  
Trasm. Autosomica dominante  
Proteina disfunzionale (aumentata agglutinazione piastrinica: piastrinopenia)

Tipo III: FvW, FVIII < 1%, T.E. allungatissimo  
Trasm. Autosomica recessiva  
(doppia o mista eterozigosi)  
Sintomatologia emorragica grave

# TERAPIA

Tipo I e II : Desmopressina (0.3 g/Kg s.c.)

Tipo III: concentrati di FVIII che contengano il FvW.

# EMOFILIE

Malattia emorragica congenita, a trasmissione diagenica, dovuta a carenza o del Fattore VIII (FVIII, Emofilia A) o del Fattore IX (F IX, Emofilia B), caratterizzata da emartri, ematomi muscolari, emorragie post-chirurgiche e altre, di gravità variabile ("varianti cliniche").

## VARIANTI CLINICHE:

- A. Forma SEVERA o "emofilia classica" (30-40% dei casi):  
FVIII o FIX < 1%.
- B. Forma MODERATA (10-15% dei casi): FVIII o IX 1-5%.
- C. Forma LIEVE (45-55% dei casi): FVIII o IX 5-20%

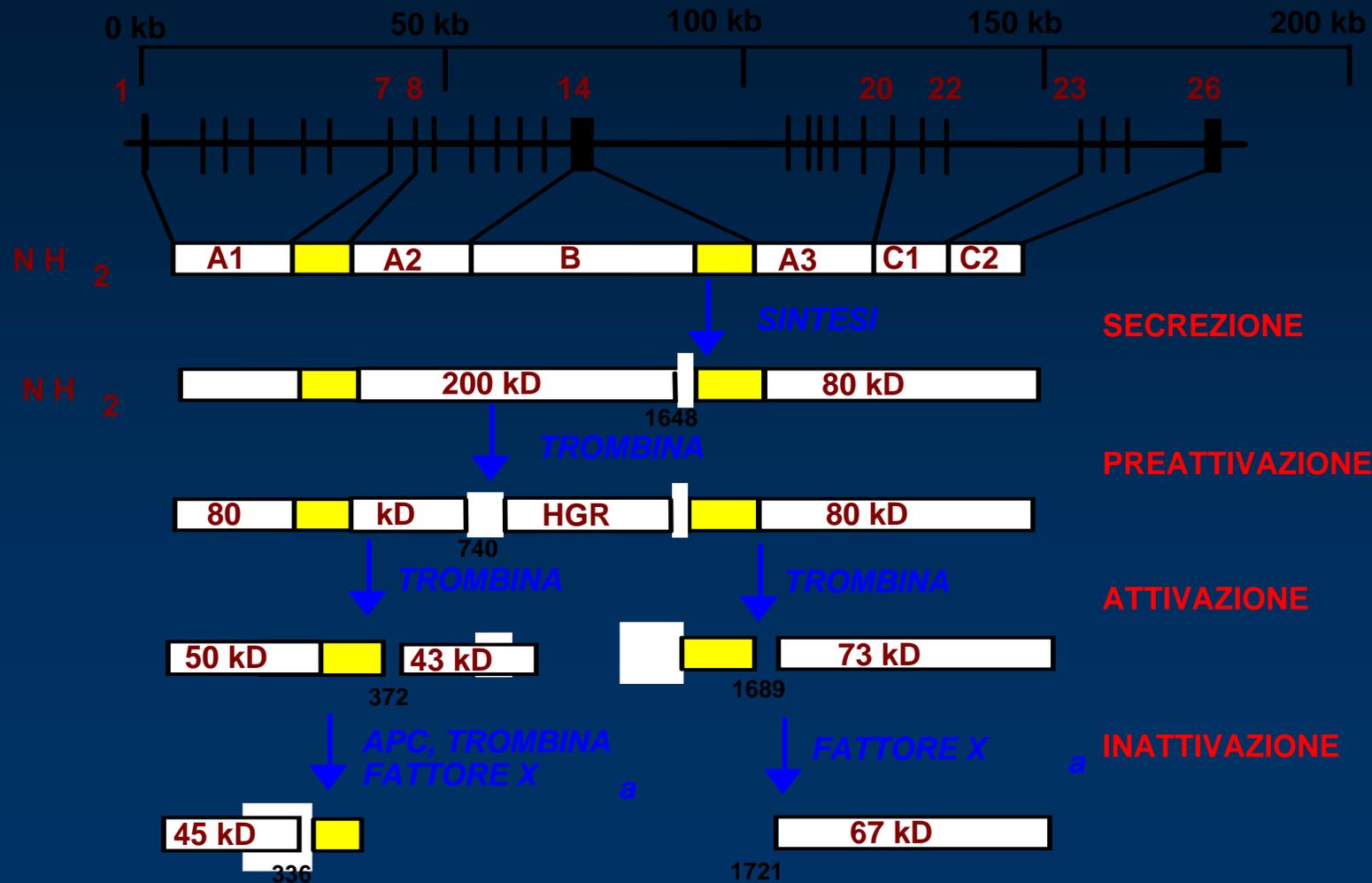
## EPIDEMIOLOGIA:

La malattia è relativamente frequente.

Incidenza di 1 affetto/10.000maschi nati/anno.

L'emofilia A costituisce l'85% di tutte le sindromi emofiliche, l'emofilia B il restante 15%.

# ORGANIZZAZIONE DEL GENE, SINTESI E ATTIVAZIONE DEL FATTORE VIII



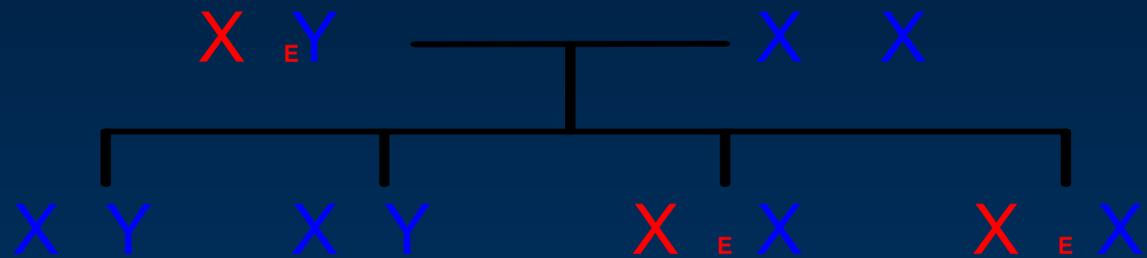
# GENETICA DELL'EMOFILIA

Sia il gene del FVIII che quello del FIX sono situati sul braccio lungo del cromosoma X. Numerosi tipi di mutazioni puntiformi o delezioni geniche (più rare) sono alla base delle due malattie (cromosoma XE).

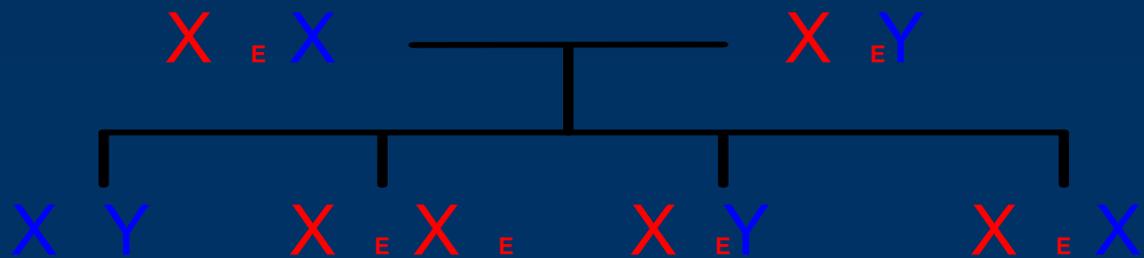
In considerazione del tipo di trasmissione, in presenza delle mutazioni suddette, i maschi (XEY, o emozigoti) saranno sempre "affetti", mentre le femmine saranno "portatrici sane" (XEX, o eterozigoti).

Le femmine risulteranno sintomatiche solo se omozigoti XEXE (rara evenienza)

## ALBERI GENEALOGICI PIU' COMUNI



## COMBINAZIONI GENETICHE PIU' RARE



## GENETICA DELL'EMOFILIA (2)

Le "portatrici" di Emofilia (XXE) ed i feti affetti (diagnosi prenatale) possono essere identificati per mezzo delle tecniche di biologia molecolare (studio del DNA).

Poichè le mutazioni, soprattutto nell'emofilia A, sono numerosissime, si ricorre ad una identificazione indiretta, per mezzo dello studio dei siti "polimorfici".

In circa 1/3 dei casi la storia familiare è muta, in quanto si tratta di mutazioni "de novo".

I geni dell'emofilia A e dell'emofilia B occupano loci diversi ma vicini; il gene del fattore VIII (emofilia A) è un gene molto grande (0,1% di tutto il cromosoma X).

Il gene del FVIII è costituito da 186 Kilobasi (25 introni e 26 esoni), quello del FIX di 3 Kbcostituito prevalentemente da esoni (2 Kb).

## EMOFILIA: CLINICA

La sintomatologia clinica dell'emofilia è strettamente correlata ai livelli di FVIII (vedi varianti cliniche).

A. L'EMOFILIA GRAVE è caratterizzata da manifestazioni emorragiche frequenti (fino a 30-50 l'anno), prevalentemente a carico dell'apparato locomotore, che si manifestano sin dall'inizio della deambulazione.

## INCIDENZA E SEDE DEGLI EPISODI EMORRAGICI NELL'EMOFILIA

Emartri	50-70%	ginocchio	35%
		gomito	30%
		tibio-tarsica	25%
		polso e spalla	3%
		anca	1%
		altre	3%
Ematomi muscolari e sottocutanei	20-25%		
Emorragie mucose	5%		
Emorragie cerebrali	< 1%		

---

## EMOFILIA: CLINICA (2)

Gli EMARTRI sono prevalentemente spontanei (microtraumi) e costituiscono le manifestazioni più invalidanti; il versamento di sangue nella cavità articolare determina fenomeni regressivi (fibrotici e necrotici) a carico di tutte le strutture articolari (sinovia, capsula, legamenti, cartilagine, osso, muscoli).

EMARTRO ACUTO: prevalenza di manifestazioni infiammatorie.

FASE CRONICA: prevalenza di manifestazioni artrosiche  
handicap.

Gli EMATOMI MUSCOLARI sono altrettanto invalidanti; l'ematoma del muscolo psoas-iliaco in fase acuta può simulare un addome acuto ed esitare in alterazioni statiche della colonna.

Le EMORRAGIE CEREBRALI, pur essendo rare, costituivano in passato la causa più frequente di morte. Gli attuali mezzi diagnostici e terapeutici hanno considerevolmente ridotto la mortalità.

Le EMATURIE sono capricciose e possono essere frequenti, ma solo raramente causano danni all'apparato urinario.

La sintomatologia è completa nell'emofilia grave (FVIII <1%); nell'emofilia moderata, mancano le emorragie spontanee, ma gli emartri non sono infrequenti.

B. Nell'EMOFILIA LIEVE le emorragie sono solo traumatiche o da intervento chirurgico.

# EMOFILIA: LABORATORIO

## TESTS DI COAGULAZIONE

- APTT allungato (+/- in rapporto ai livelli di FVIII)
- PT normale
- T.E. normale
- Dosaggio FVIII ridotto  
(+/- in relazione alle varianti cliniche):
  - emofilia A grave  $< 1\%$
  - moderata  $1-5\%$
  - lieve  $> 5\% < 20\%$
- Dosaggio FIX ridotto (+/- in relazione alle varianti cliniche): emofilia B
- Fattore vonWillebrand normale (N.B.: concorda con T.E.)

# EMOFILIA: DIAGNOSI

1. Anamnesi FAMILIARE (albero genealogico)
2. Sintomatologia clinica
3. Prove di coagulazione e dosaggi FVIII / FIX

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

- Malattia di vonWillebrand (T.E. e dosaggio FvW)
- Artropatie di differente natura (età e laboratorio)

## DIAGNOSI DI PORTATRICE DI EMOFILIA:

- a. fenotipica (dosaggio FVIII / FIX)
- b. genotipica (studio dei siti polimorfici)

## DIAGNOSI PRENATALE:

- a. precoce, sui villi coriali (8-12 sett.):  
genotipica (siti polimorfici)
- b. tardiva, sul sangue del cordone (13-16 sett.):  
fenotipica (dosaggio FVIII / FIX)[in disuso]

# EMOFILIA: TERAPIA

## A. EMOFILIA GRAVE (e moderata)

Arresto delle emorragie con aumento dei livelli di FVIII / FIX  
(terapia sostitutiva)

- a. concentrati di fattori VIII / IX di origine plasmatica (dosaggi in relazione al tipo di emorragia, da 20 a 100 U/Kg);
- b. concentrati di fattore ricombinante (solo FVIII, stessi dosaggi di a)
- c. terapia genica (in sperimentazione)

## B. EMOFILIA LIEVE (e moderata)

Desmopressina (DDAVP, piccolo peptide sintetico che stimola la liberazione di FVIII e FvW dai depositi endoteliali), dosaggio 0,3 mcg/Kg

# COMPLICANZE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA:

- a. Comparsa di allo-anticorpi (Inibitori) anti FVIII (15-30%) o anti-FIX (2-5%), che vanificano la terapia sostitutiva;

Alto o basso titolo

trattamento

1 FVIII h. o r. o Desmopressina

2 FVIII porcino

3 Immunotolleranza

4 FEIBA

5 rFVIIa

- b. infezioni da virus (HIV, HBV, HCV) oggi rare perchè le donazioni di sangue sono testate ed i concentrati sottoposti ad inattivazione virale. Persiste rischio infettivo per:  
Parvovirus B19, HAV

## CARENZE CONGENITE RARE

### Carenza di FVII:

nelle forme grave sintomi simili all' emofilia  
diagnosi: PT allungato, aPTT normale, dos. FVII  
terapia: plasma, concentrati

### Carenza di FV:

nelle forme gravi sintomi simili all'emofilia  
diagnosi: PT e aPTT allungati, dosaggio FV  
terapia: plasma

### Carenza di FX:

grave sindrome emorragica cutanea e mucosa  
diagnosi: PT e aPtt allungati, dosaggio FX  
terapia: plasma, concentrati

## Carenza di Fibrinogeno (FI):

sintomi  $\pm$  gravi

diagnosi: PT e aPTT allungati, dos. Fibrinogeno

## Carenza FII:

sintomi  $\pm$  gravi

diagnosi: PT e aPTT allungati, dos. Protrombina

## Carenza FXI e XII:

senza sintomi

diagnosi: aPTT allungato

# Come interpretare il modello “cellulare” della coagulazione? (I)

- La coagulazione rappresenta un insieme di reazioni enzimatiche fra proteine rare e meno rare che sono attive solo se interagiscono con substrati e su superfici.
- Le cellule e le piastrine offrono le superfici più adatte per queste interazioni perché donatrici di fosfolipidi e di recettori e perché le reazioni si possono verificare nelle concentrazioni reciproche e con le “distanze” più adatte.

# Come viene interpretata la patologia alla luce del modello “cellulare” della coagulazione? (II)

- La emofilia A è caratterizzata da una normalità delle prime fasi della emostasi-coagulazione; è la fase di propagazione che è alterata.

Quindi si verifica un ritardo o assenza della attivazione del FX sulle piastrine con ritardata produzione di trombina e quindi ritardo nella formazione di un saldo coagulo.

# Generazione di trombina

Trombina

160

140

120

100

80

60

40

20

0

2

4

6

8

10

12

14

Min.



# Come viene interpretata la patologia alla luce del modello “cellulare” della coagulazione? (III)

- L'emofilia B è caratterizzata da una alterazione delle prime fasi della emostasi-coagulazione con ridotta produzione delle prime piccole quantità di trombina.
- Anche la fase di propagazione della coagulazione è alterata per ridotta attivazione del FX sulle piastrine per ridotta formazione della protrombinasi (tenasi).

# Generazione di trombina

Trombina



# Come viene interpretata la patologia alla luce del modello “cellulare” della coagulazione? (V)

- Nelle piastrinopenie, il reclutamento delle piastrine a livello della lesione è ridotto, il che comporta la formazione di un trombo bianco di ridotta capacità; ma il difetto è a livello locale, in sede di trauma apparente o inapparente.

# Generazione di trombina

Trombina

160

140

120

100

80

60

40

20

0

2

4

6

8

10

12

14

Min.

