

# IL SISTEMA EMOSTATICO ED I SUOI DIFETTI

## ATEROTROMBOSI

Dr. Cristiano Fava

Università di Verona

Corso di laurea in Tecnico di laboratorio

A.A. 2012-2013

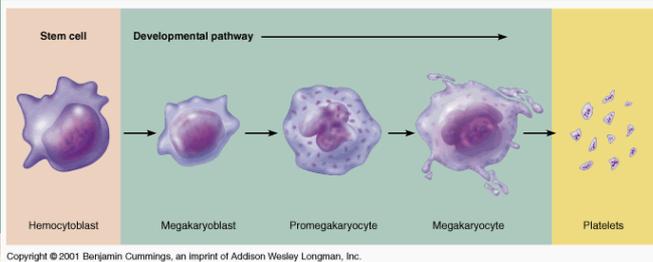
### EMOSTASI

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

## Piastrine

- Sono piccoli frammenti cellulari derivanti da megacariociti nel midollo osseo,
- Hanno vita media di: 7-10 giorni
- 150.000 – 400.000/ $\mu$ L
- Intervengono: a costringere i vasi danneggiati, a formare aggregati emostatici, a fornire fattore III, XIII ed il fattore piastrinico 3 (PF3) che accelerano coagulazione → EMOSTASI PRIMARIA

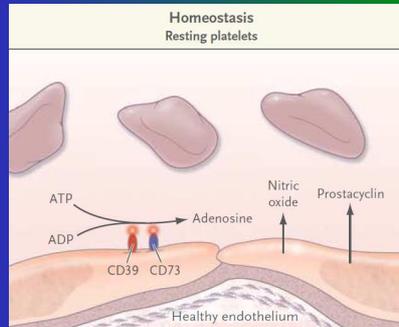


The diagram illustrates the developmental pathway of platelets. It starts with a Stem cell, which differentiates into a Hemocytoblast. The Hemocytoblast then becomes a Megakaryoblast, which further develops into a Promegakaryocyte and finally a Megakaryocyte. The Megakaryocyte then releases Platelets. The microscopic image below shows a field of red blood cells with a single, larger megakaryocyte and several small, purple platelets. An arrow points from the megakaryocyte to the platelets.

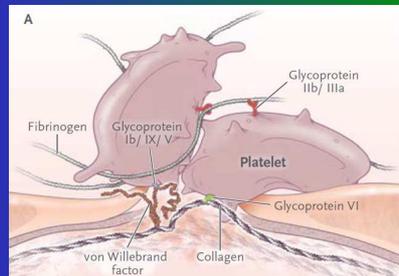
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

I megacariociti maturano e rimangono nel midollo da dove rilasciano piccoli frammenti di citoplasma  
→ Piastrine

## COAGULAZIONE: PIASTRINE



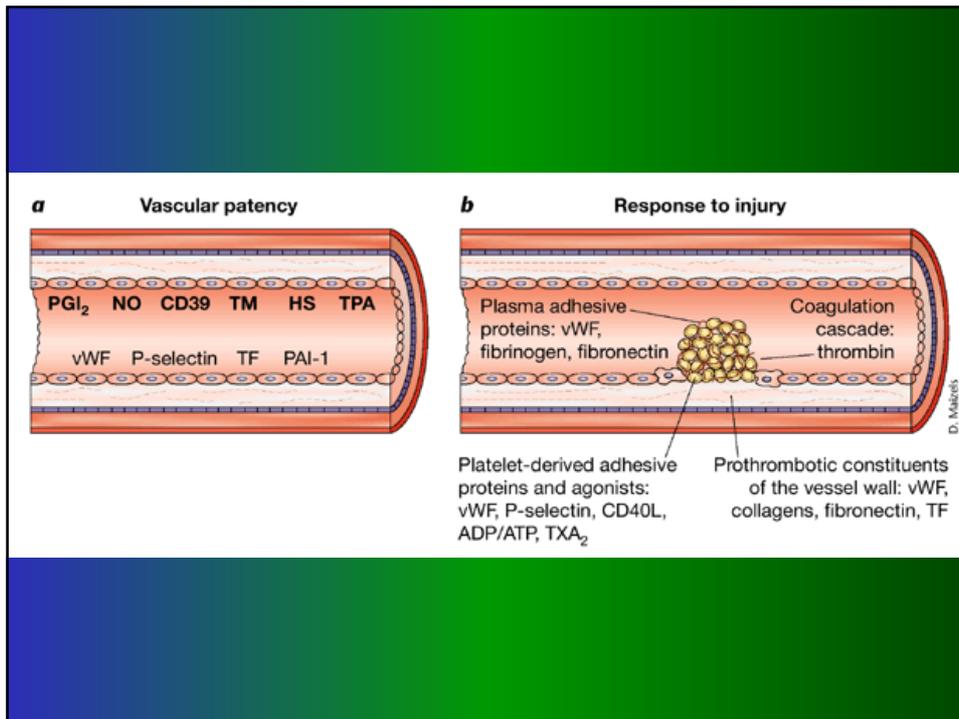
Le piastrine si attivano dopo adesione con il **fattore di von Willebrand (VWF)** e al collagene esposti dal subendotelio dopo il danno endoteliale. Altre forze che favoriscono l'attivazione piastrinica sono lo "shear stress" e lo stato infiammatorio.



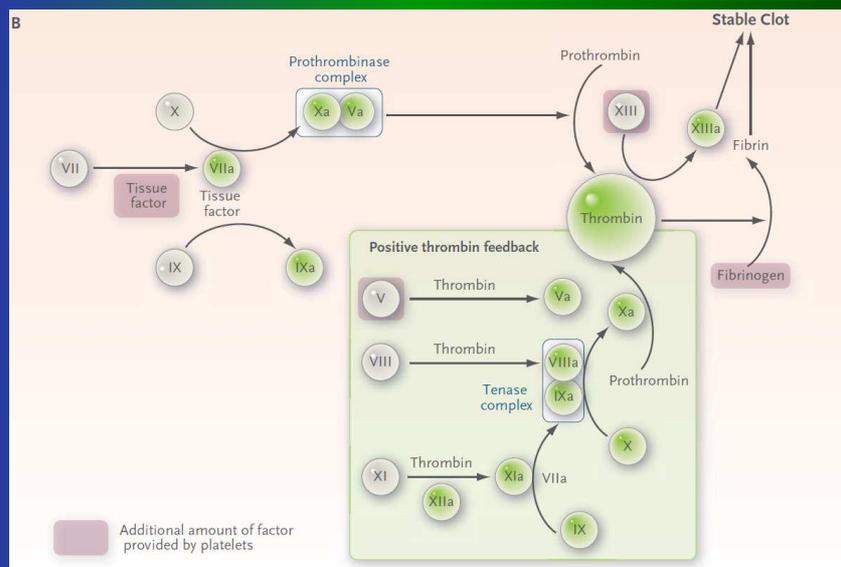
Le piastrine inoltre favoriscono l'emostasi secondaria:

- fornendo il substrato fisiologico per l'attivazione dei fattori della coagulazione;
- aggiungendo una quantità extra di fattore tissutale (TF) fattore V, fibrinogeno, fattore XIII ( $\alpha$  granuli)





## LA CASCATA COAGULATIVA

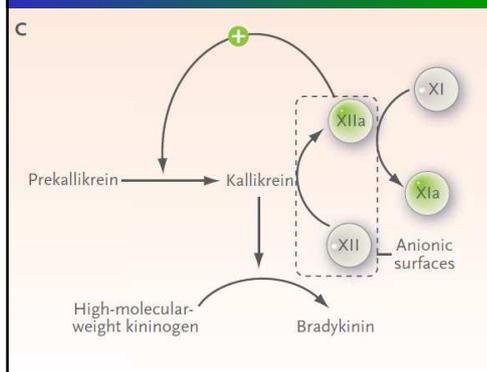


## Via del fattore tissutale (TF).

TF forma un complesso catalitico con il fattore VIIa → attivazione del fattore IX e X.

- 1) Il fattore X attivato insieme al fattore V formano il complesso della protrombinasi → clivaggio della protrombina che diventa TROMBINA
- 2) La TROMBINA è un fattore centrale che:
  - a) converte il fibrinogeno in fibrina
  - b) attiva le PLTs
  - c) attiva il fattore XIII
  - d) induce la polimerizzazione della fibrina (utile per la stabilizzazione del trombo)
  - e) amplifica l'amplificazione attivando a sua volta i fattori V, VIII, e XI.
- 3) Fattore IXa e VIIIa, formano la cosiddetta tenasi con conseguente nuova attivazione del fattore Xa.

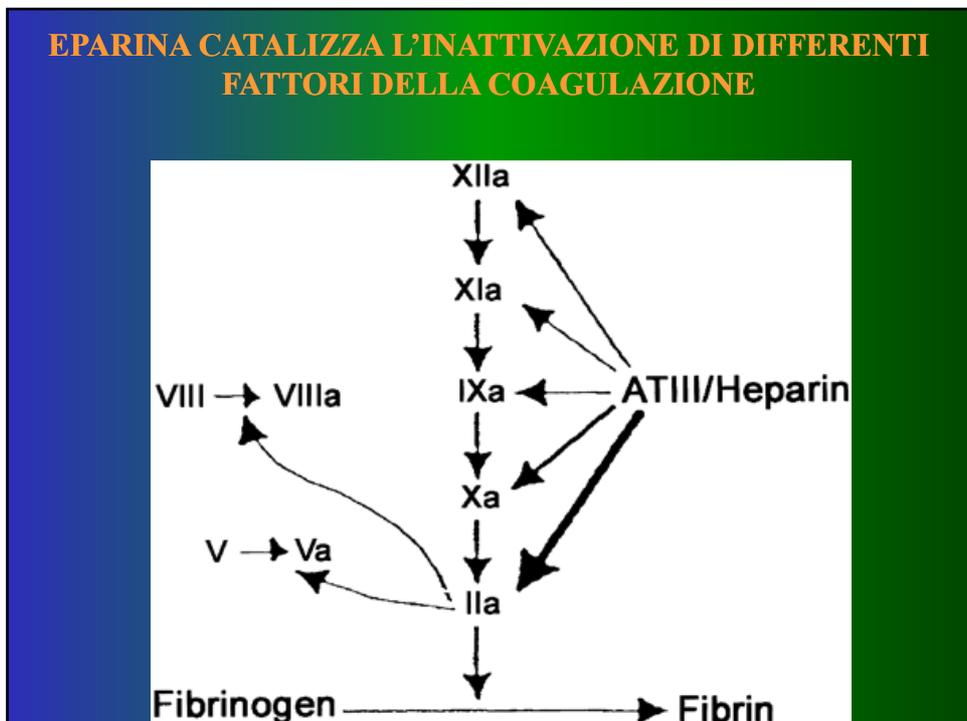
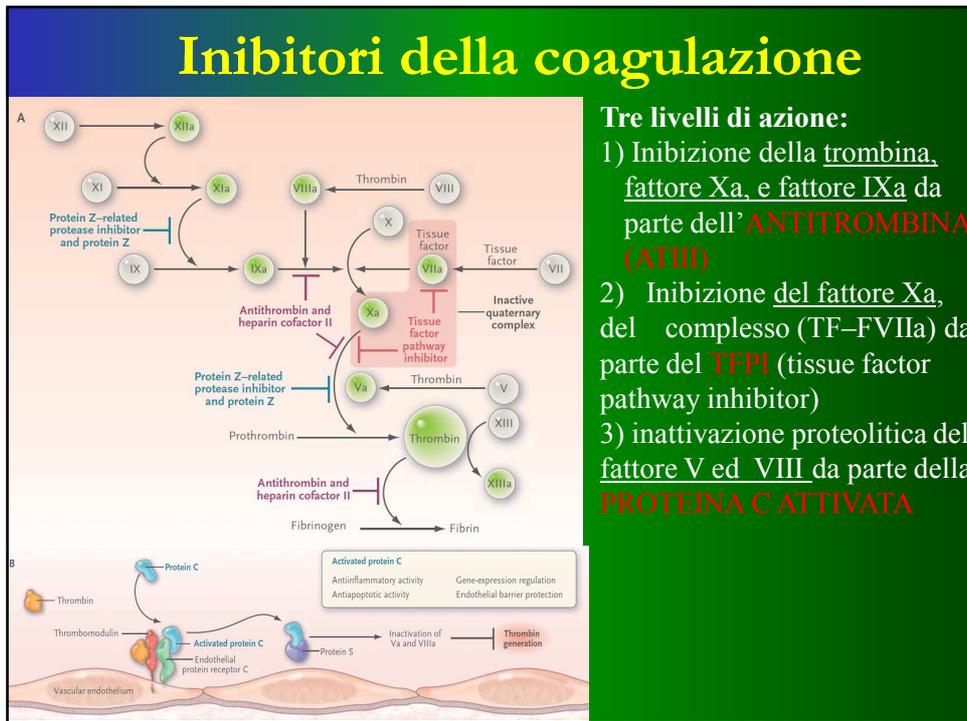
## Via intrinseca di attivazione della coagulazione

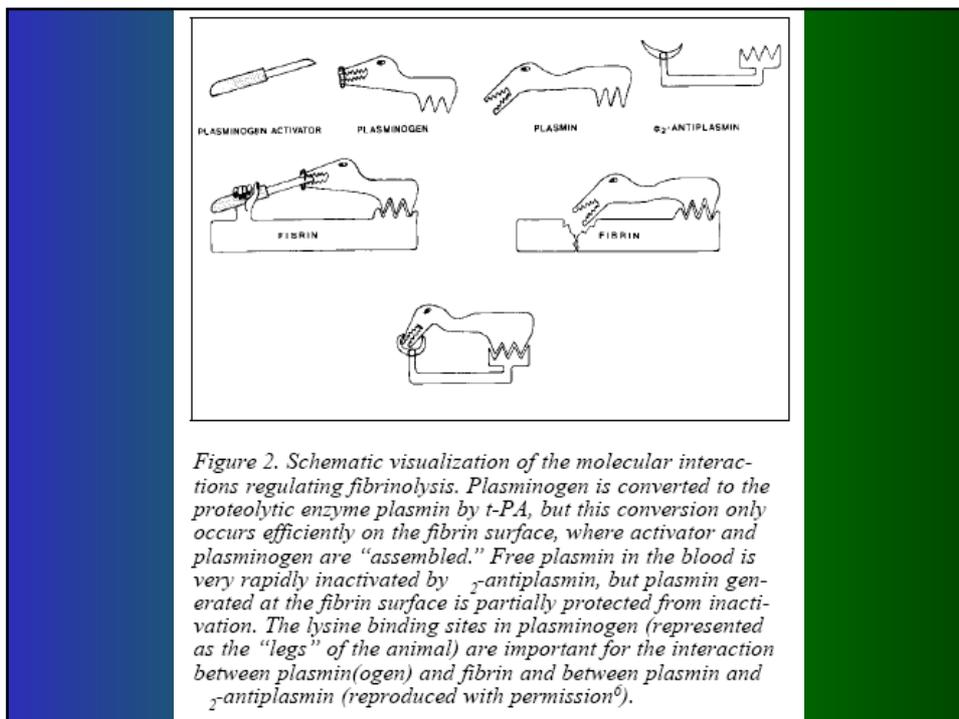


(non essenziale per la coagulazione ma per la trombosi):

L'esposizione di prekallikreina, kininogeno ad alto peso molecolare e dei fattori XI e XII ad una superficie anionica provoca a cascata:

- 1) conversione dalla prekallikreina a kallikreina
- 2) attivazione del fattore XII a XIIa;
- 3) Clivaggio del kininogeno ad alto peso molecolare a bradichinina (vasodilatatore, pro-infiammatorio) La bradichinina favorisce la conversione di più prekallikreina a kallikreina amplificando la cascata.
- 4) Attivazione del fattore IX,
- 5) Attivazione della via finale comune della coagulazione.





© 2010, Bayer Schering Pharma AG  
www.thrombolisandsevel.com

### LA FIBRINOLISI

Il plasminogeno viene convertito in plasmina sulla superficie di fibrina innescando la fibrinolisi.

Sono numerosi gli attivatori (blu) e gli Inibitori (rosso) della fibrinolisi

## Patologia delle piastrine

**Piastrinosi:** aumento del numero della piastrine (es. per flogosi o patologie ematologiche tipo trombocitemia essenziale)

**Piastrinopenia:** riduzione del numero delle piastrine (per sequestro, distruzione o deficit di produzione)

**Difetti della funzione piastrinica** (per difetti delle proteine di membrana etc.)

### Concetto base:

I difetti numerici o funzionali delle piastrine porteranno ad un aumentato rischio di sanguinamento

L'incremento del numero delle piastrine può portare sia ad un aumentato rischio emorragico sia trombotico

## 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**:

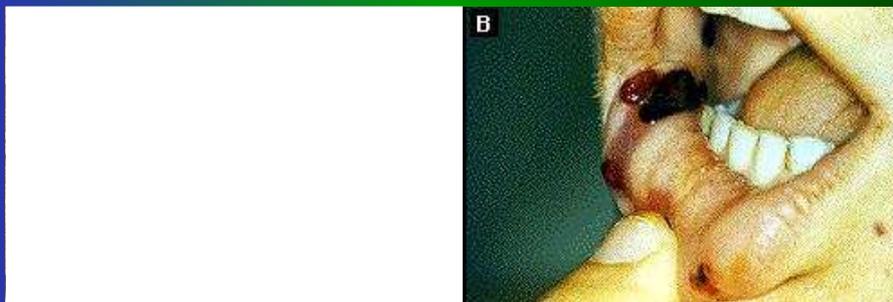
epistassi, ematuria, meno-metrorragie, melena, ematemesi



**PETECCHIE IN UN PAZIENTE CON  
TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE**



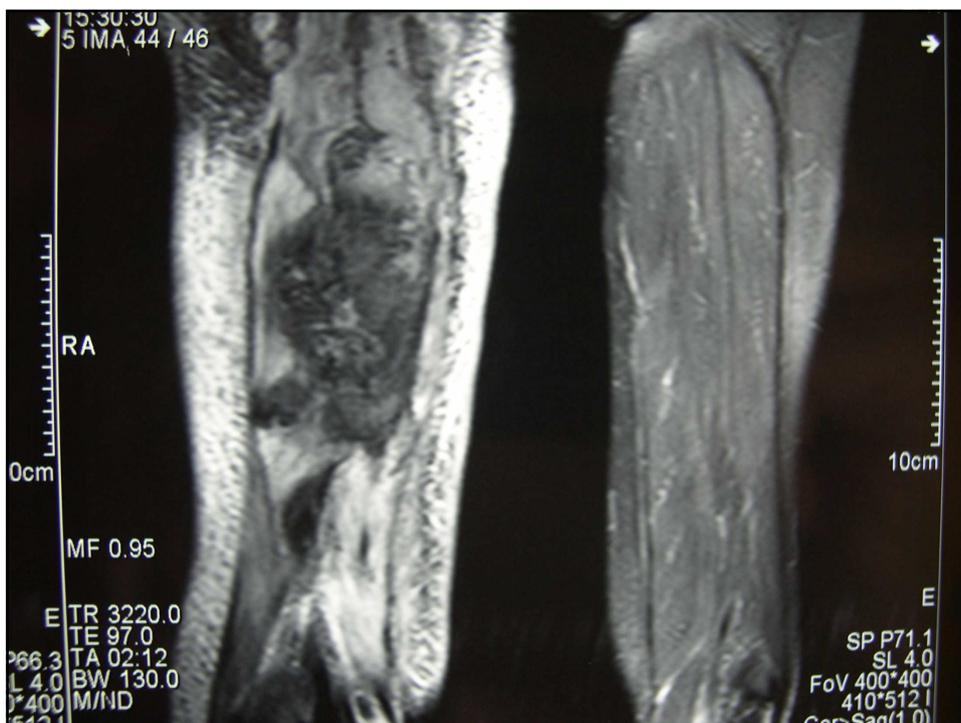
## PETECCHIE IN UN PAZIENTE CON TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE



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

©2007 UpToDate® • www.uptodate.com

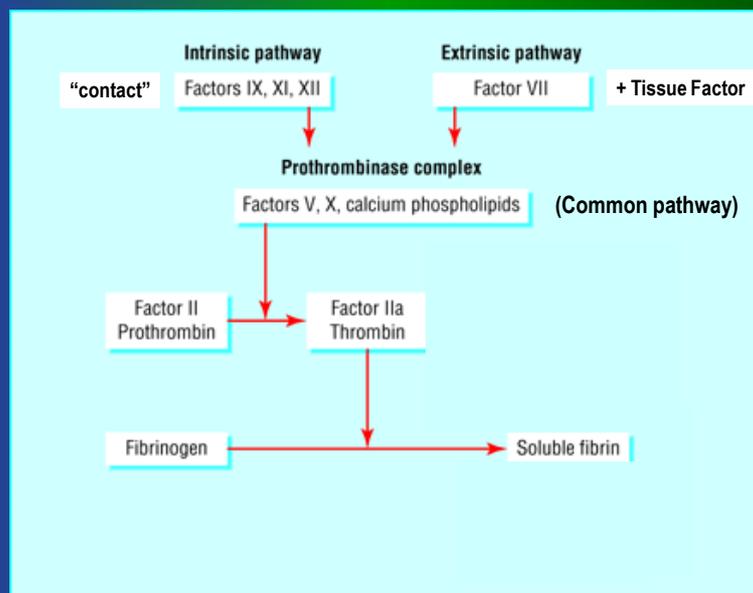




## ESAMI DI LABORATORIO DI I LIVELLO

- (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-INR)

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 soprattutto l'attività del **FVII** (che è **vitamina K dipendente!**), ma anche degli altri fattori della via “comune” quali **II** e **X** (essi pure K-dipendenti).

→ 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)

## PLASTRINOPENIE

v.n.  $150.000-450.000/\text{mm}^3$

Rischio emorragico

$50.000-100.000/\text{mm}^3$  → solo se trauma importante

$20.000-50.000/\text{mm}^3$  → traumi modesti/porpora spontanea

$<20.000/\text{mm}^3$  → rischio più elevato di emorragie spontanee cerebrali o gastrointestinali

ATTENZIONE: “pseudoplastrinopenia” da EDTA  
nel sospetto → prelievo in citrato

## **PIASTRINOPENIE CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA**

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

\*La fisiologica produzione midollare giornaliera concorre alla conta delle PLTs per circa 1/5 (30.000-50.000/mm<sup>3</sup>).  
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
  - Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) acuta
  - PTI cronica
  - Secondaria (collagenopatie es: Lupus, artrite reumatoide)
  - Parainfettiva (infezione da virus HIV ed HCV)
- alloanticorpi
- farmaci (compresa eparina!)

### **NON IMMUNOLOGICA**

- sindromi da coagulazione vascolare disseminata (es. Porpora trombotica trombocitopenica)
- protesi valvolari cardiache

## **PIASTRINOPENIE DA SEQUESTRO SPLENICO**

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

## MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTO PLASMATICO

### CONGENITE

- Emofilia A
- m. di von Willebrand
- Emofilia B
- Deficit qualitativi o quantitativi di fibrinogeno
- 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 diagenica (cromosoma 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...

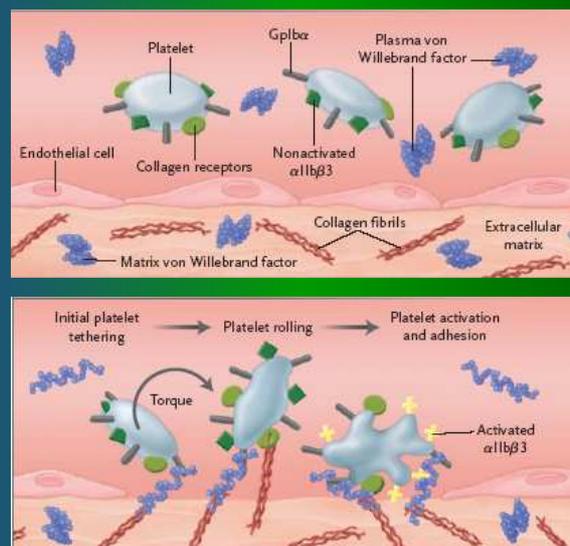
Terapia sostitutiva con FVIII ricombinante



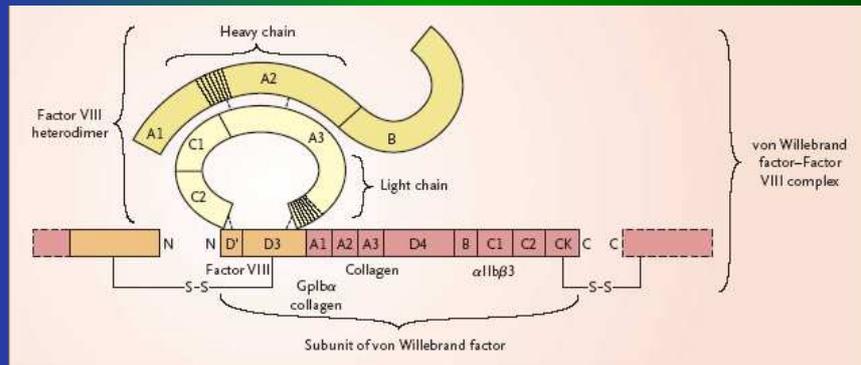
## M. di von Willebrand

- 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



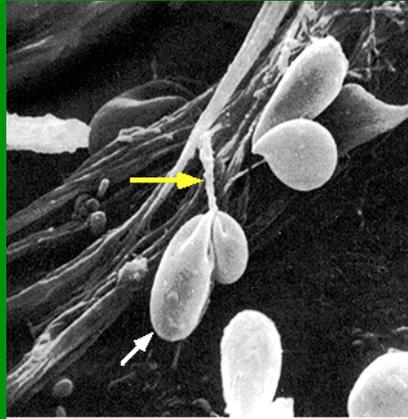
## SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Gruppo eterogeneo di condizioni, spesso secondarie ad **eventi scatenanti comuni** (soprattutto: infezioni con setticemia, patologie ostetriche), 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)

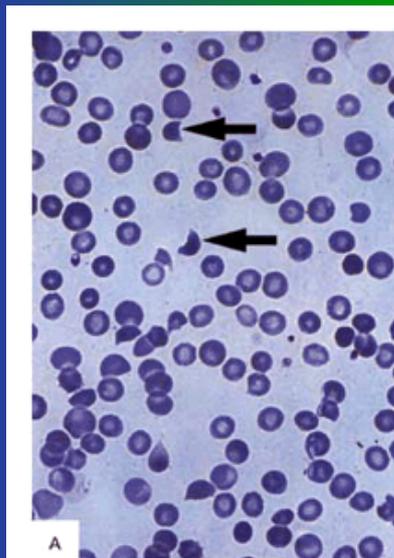
## EMOLISI DURANTE C.I.D.

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.



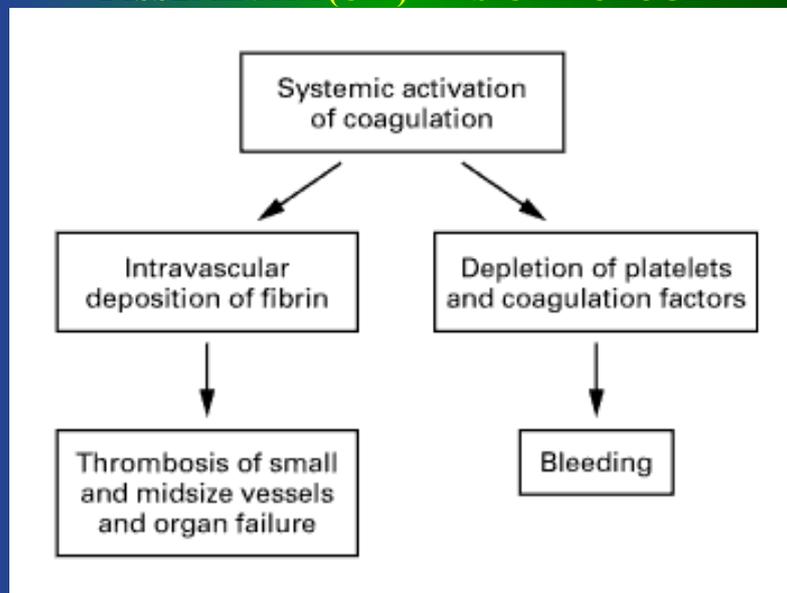
**Genesis of the schistocyte** Scanning electron microphotograph shows a red cell (white arrow) about to be "guillotined" by a fibrin strand (yellow arrow), which will result in the formation of a schistocyte.

## EMOLISI MICROANGIOPATICA-STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO



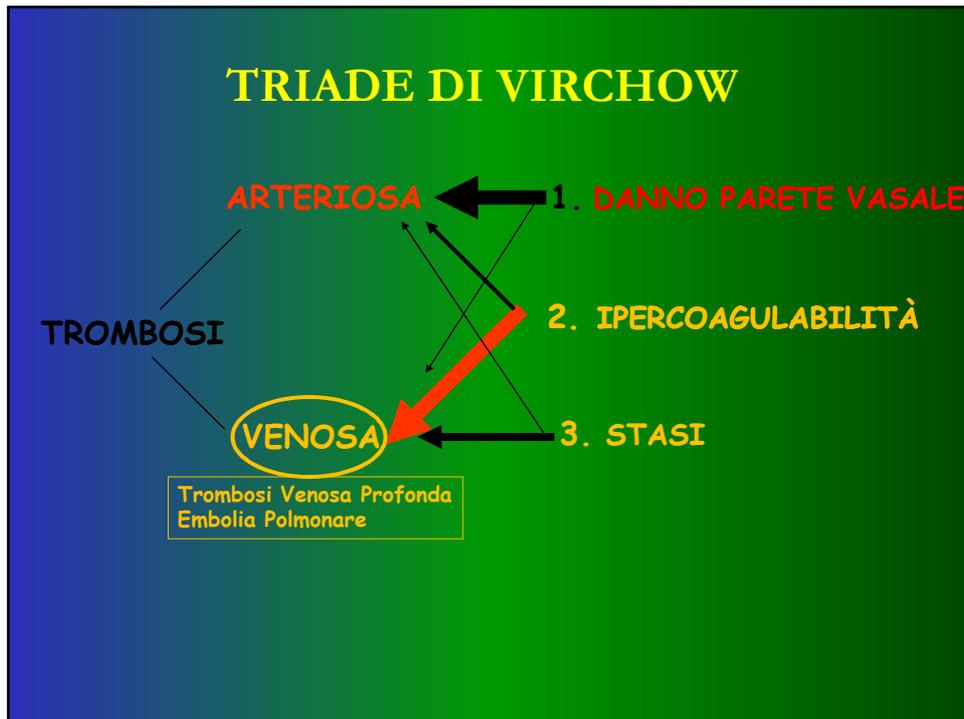
presenza di emazie frammentate (cellule ad "elmetto" o SCHISTOCITI)

## SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID) – FISIOPATOLOGIA

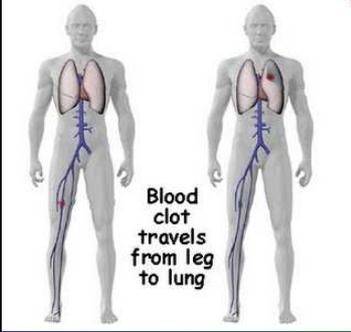


## EMOSTASI vs. TROMBOSI

- **EMOSTASI:** processo  fisiologico  di attivazione della coagulazione → arresta l'emorragia dopo un trauma tissutale o un danno vascolare.
- **TROMBOSI:** attivazione  patologica  del processo coagulativo all'interno di un vaso → formazione di un trombo che occlude il vaso, con danno ischemico dei tessuti nel territorio di irrorazione.



## FISIOPATOLOGIA



Blood clot travels from leg to lung

Formazione di un **TROMBO** all'interno di una vena, di solito agli arti inferiori (**TVP**), per effetto di una stasi o comunque di un rallentamento del flusso ematico.

il **TROMBO**:

- tende a propagarsi secondo la direzione del flusso
- può staccarsi (**EMBOLO**) e migrare  
→ vena cava inferiore → cuore destro  
→ occlusione arterie polmonari → **EMBOLIA POLMONARE**.

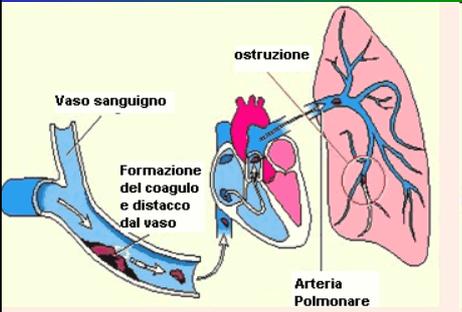
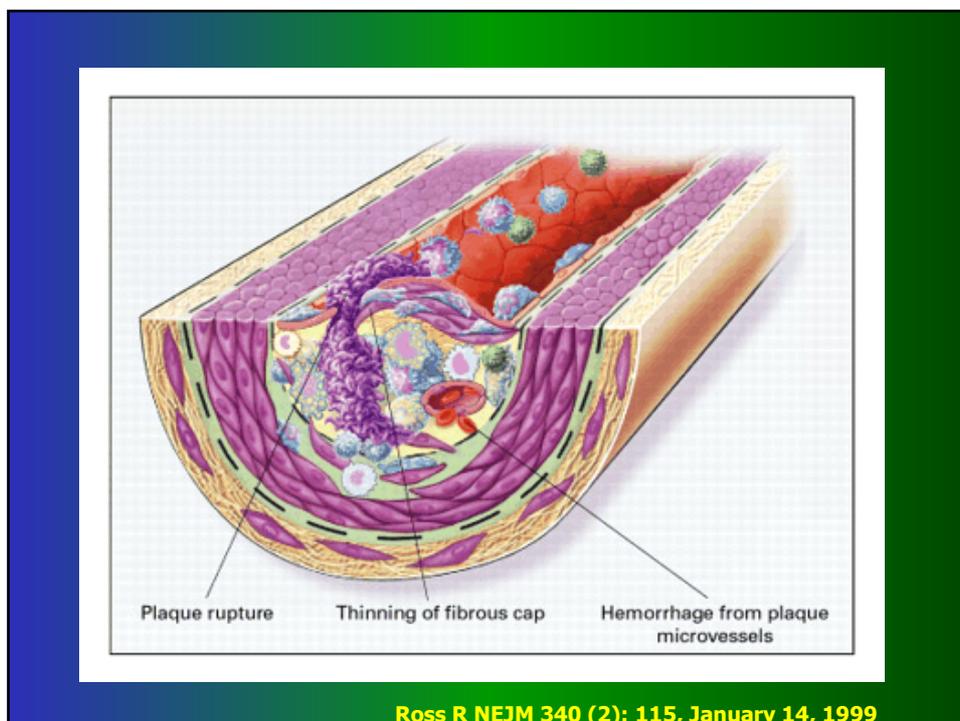
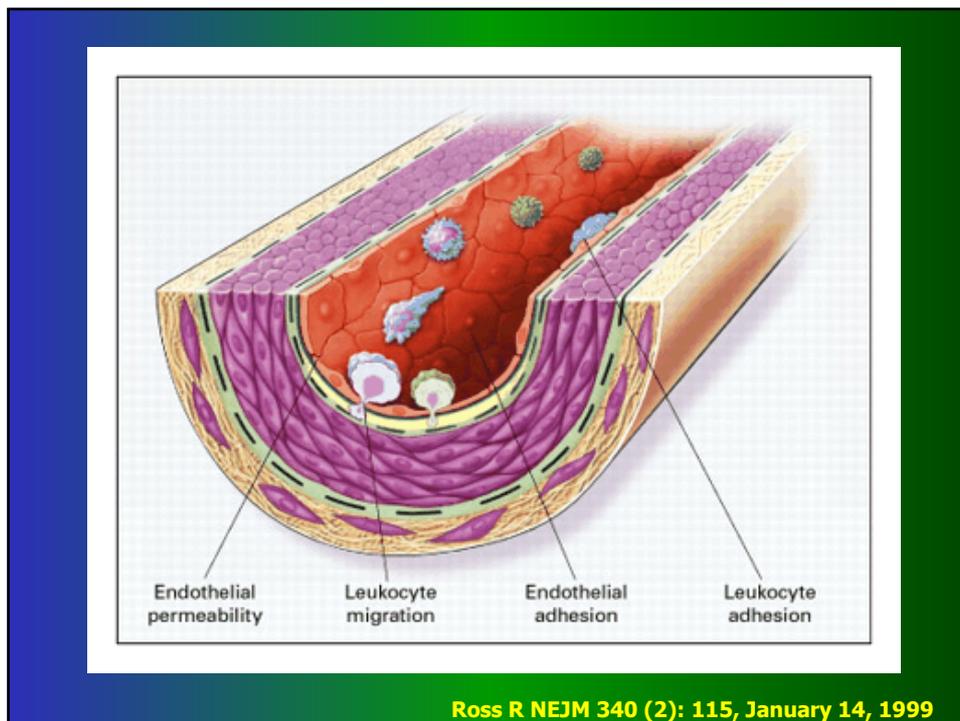
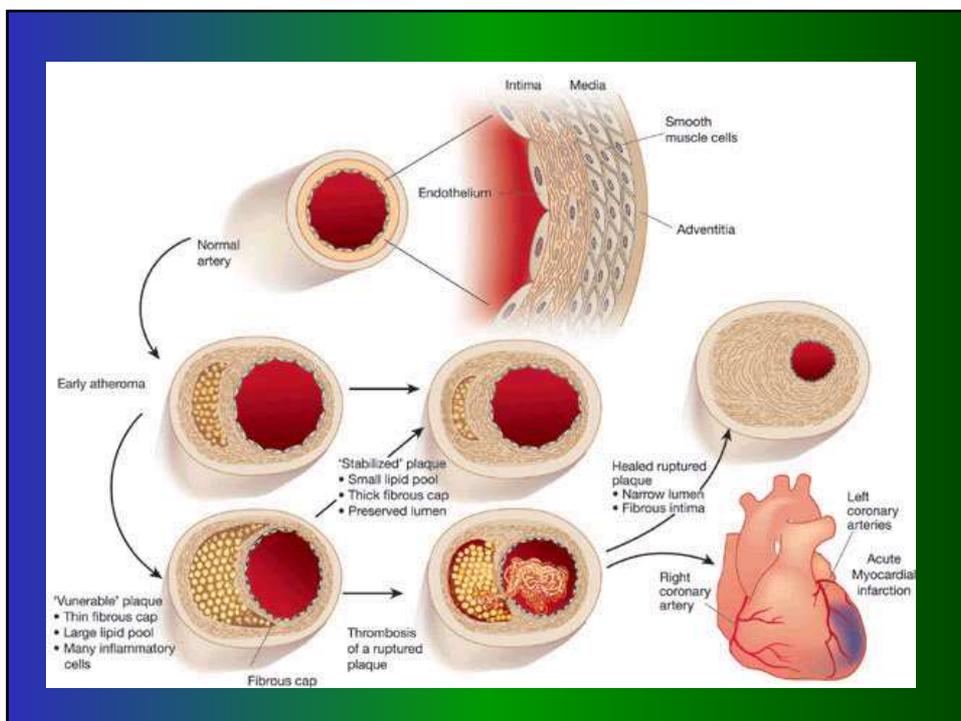
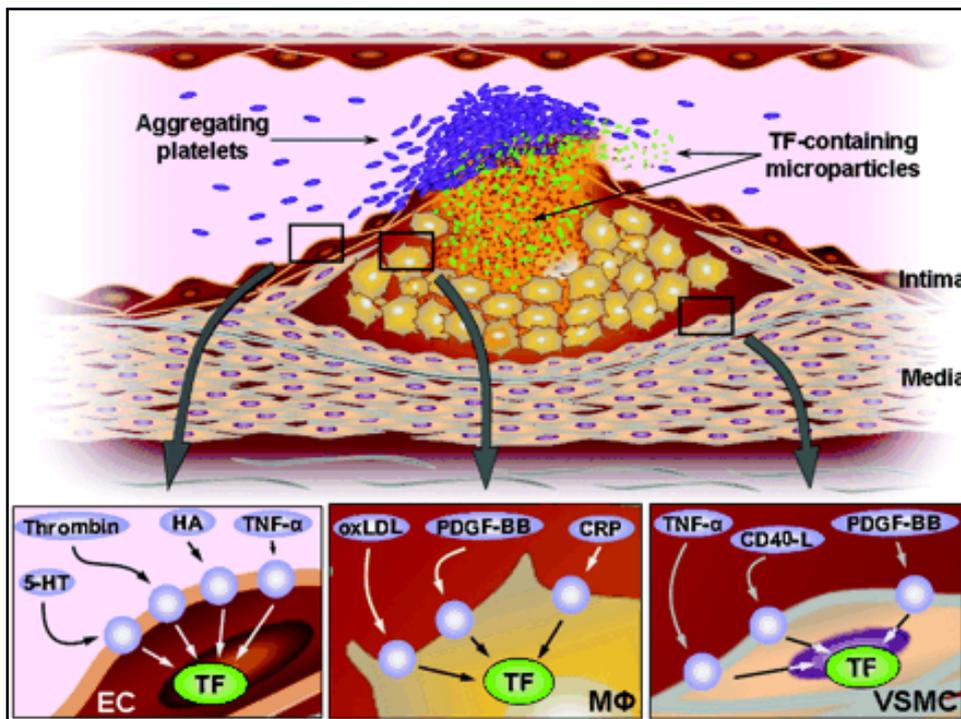


Diagram labels: Vaso sanguigno, ostruzione, Formazione del coagulo e distacco dal vaso, Arteria Polmonare.

## EVOLUZIONE DEL CONCETTO DI ATEROTROMBOSI

RICERCA DI BASE	RICERCA CLINICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• teoria della risposta al danno: ruolo di cellule endoteliali e macrofagi nello sviluppo dell'aterosclerosi, ruolo di processi ossidativi</li> <li>• aterosclerosi come processo infiammatorio cellule infiammatorie nella placca instabile, ruolo delle metalloproteasi, espressione di TF in macrofagi come causa di trombosì</li> <li>• ruolo di piastrine e leucociti circolanti nell'aterotrombosì</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• disfunzione endoteliale (vasodilatazione NO-mediata, P-selectina)</li> <li>• presenza di marcatori di infiammazione nelle sindromi coronariche acute e nei soggetti a rischio (PCR-citochine)</li> <li>• presenza di complessi piastrine-leucociti nelle sindromi coronariche acute, attivazione dei granulociti</li> </ul>





### INFARTO MIOCARDICO CON SOPRASLIVELLAMENTO ST



- Arresto del flusso
- Morte cellulare  
(progressione dall'endocardio all'epicardio, 3-6 ore)
- Alterazioni ECG
- Alterazione enzimi

### ANGINA INSTABILE INFARTO SENZA SOPRASLIVELLAMENTO ST



- Riduzione del flusso
- Limitati eventi di morte cellulare  
(per eventuale embolizzazione a valle)
- Alterazioni ECG reversibili
- Alterazione enzimi non sempre presente

### **Fattori di rischio maggiori per malattia cardiovascolare**

- Dislipidemia ( $\uparrow$ colesterolo LDL e  $\downarrow$ colesterolo-HDL)
- Ipertensione arteriosa (PA  $\geq$ 140/90 mmHg)
- Diabete mellito
- Familiarità per eventi ischemici (infarto miocardico o ictus)
- Fumo
- Obesità (IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) e sindrome metabolica

### **Fattori di rischio minori per malattia cardiovascolare**

- Ipertrigliceridemia
- $\uparrow$  Lp (a)
- $\uparrow$  omocisteinemia
- Polimorfismi genici (cromosoma 9)
- $\uparrow$  fattori della coagulazione (?)

### **Sindrome metabolica**

- **Tre fattori su cinque dei seguenti:**
- Incremento della circonferenza vita (Caucasici:  $\geq$ 94 cm negli uomini e  $\geq$  80 cm nelle donne)
- Riduzione del colesterolo-HDL ( $<$ 50 mg dL nelle donne;  $<$ 40 mg/dL negli uomini)
- Pressione arteriosa normale-alta o ipertensione arteriosa ( $\geq$ 130/85 mmHg o farmaci antipertensivi)
- Intolleranza glucidica o alterata glicemia a digiuno ( $>$ 140 mg/dl all'OGTT;  $>$ 100 mg/dL o farmaci specifici)
- Ipertrigliceridemia ( $\geq$  150 mg/dL o farmaci specifici)