

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

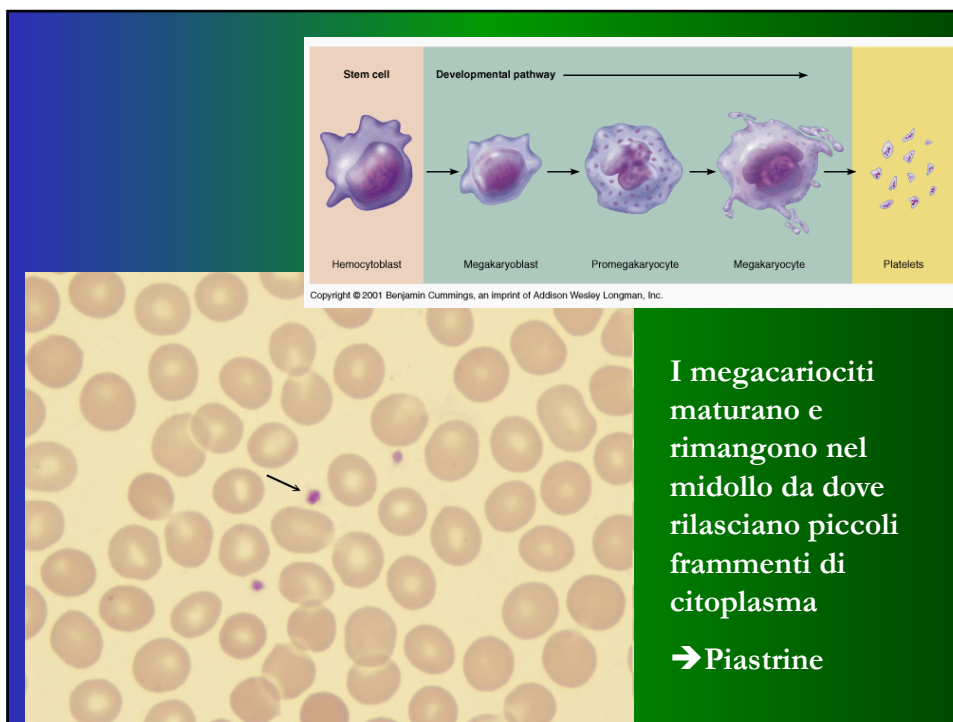
EMOSTASI

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

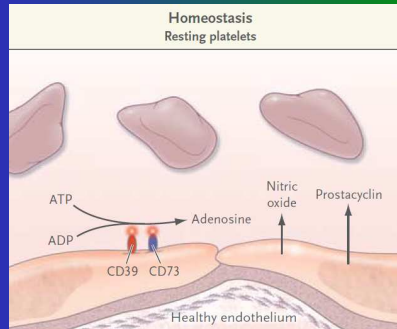
1. vasocostrizione immediata (deviazione del flusso)
2. (15-20") adesione e aggregazione piastrine → "tappo" (5') e supporto per...
3. attivazione della coagulazione → fibrina → stabilizzazione del coagulo
4. Fibrinolisi al tempo giusto:
non troppo presto → risanguinamento
non troppo tardi → trombosi/ischemia

Piastrine

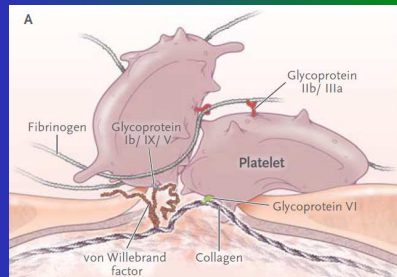
- Sono piccoli frammenti cellulari derivanti da megacariociti nel midollo osseo,
- Hanno vita media di: 7-10 giorni
- 150.000 – 400.000/ μ L
- Intervengono: a costringere i vasi danneggiati, a formare aggregati emostatici, a fornire fattore III, XIII ed il fattore piastrinico 3 (PF3) che accelerano coagulazione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



COAGULAZIONE: PIASTRINE



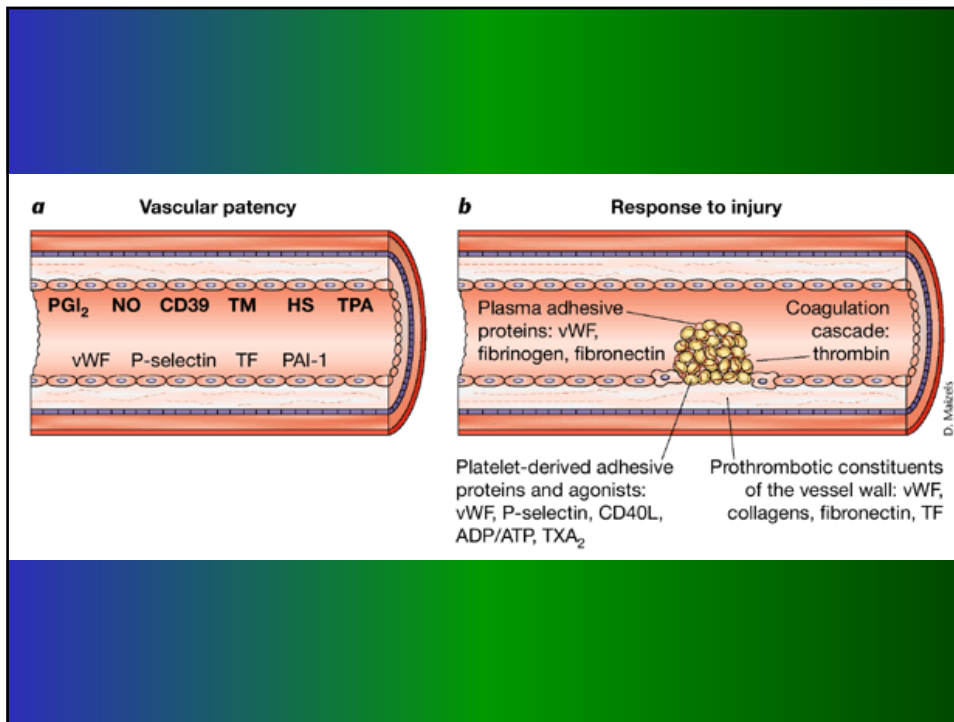
Le piastrine si attivano dopo adesione con il **fattore di von Willebrand (VWF)** e al collagene esposti dal subendotelio dopo il danno endoteliale. Altre forze che favoriscono l'attivazione piastrinica sono lo "shear stress" e lo stato infiammatorio.



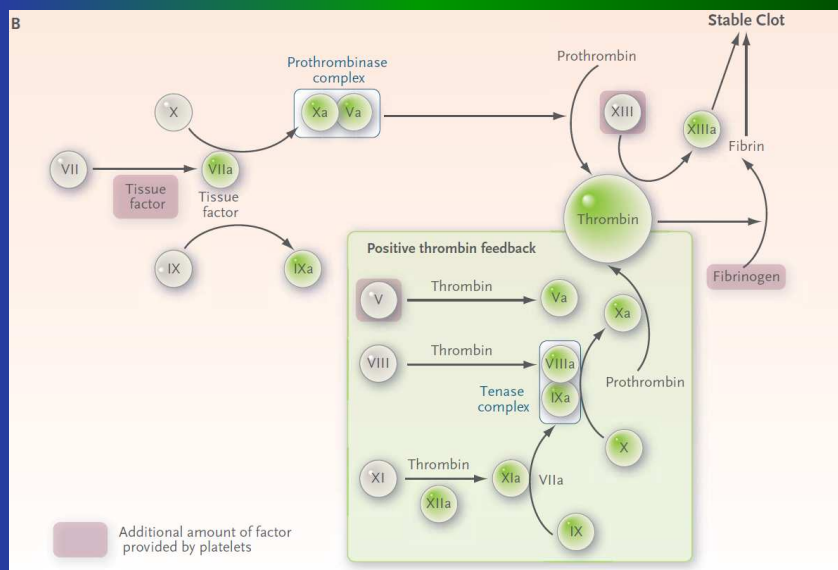
Le piastrine inoltre favoriscono l'emostasi secondaria:

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





LA CASCATA COAGULATIVA

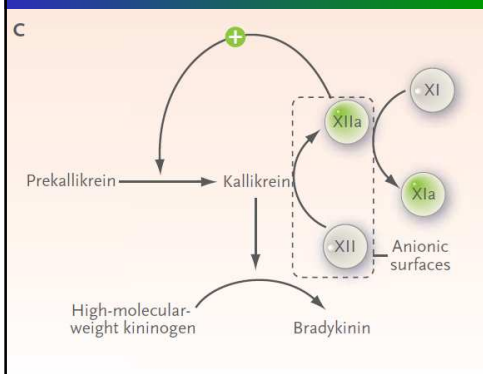


Via del fattore tissutale (TF).

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.

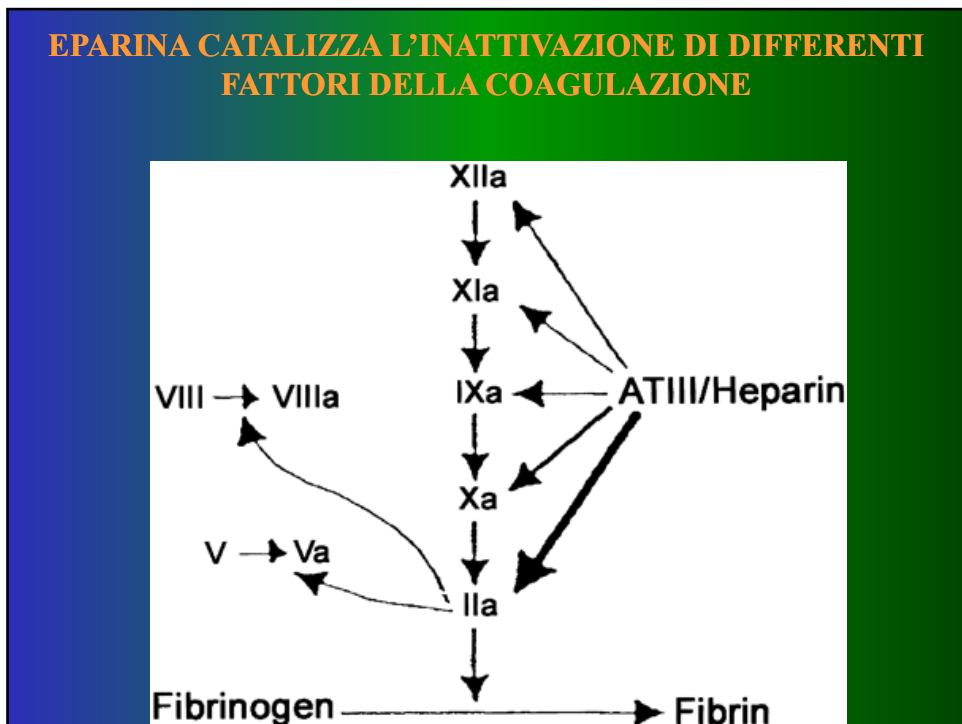
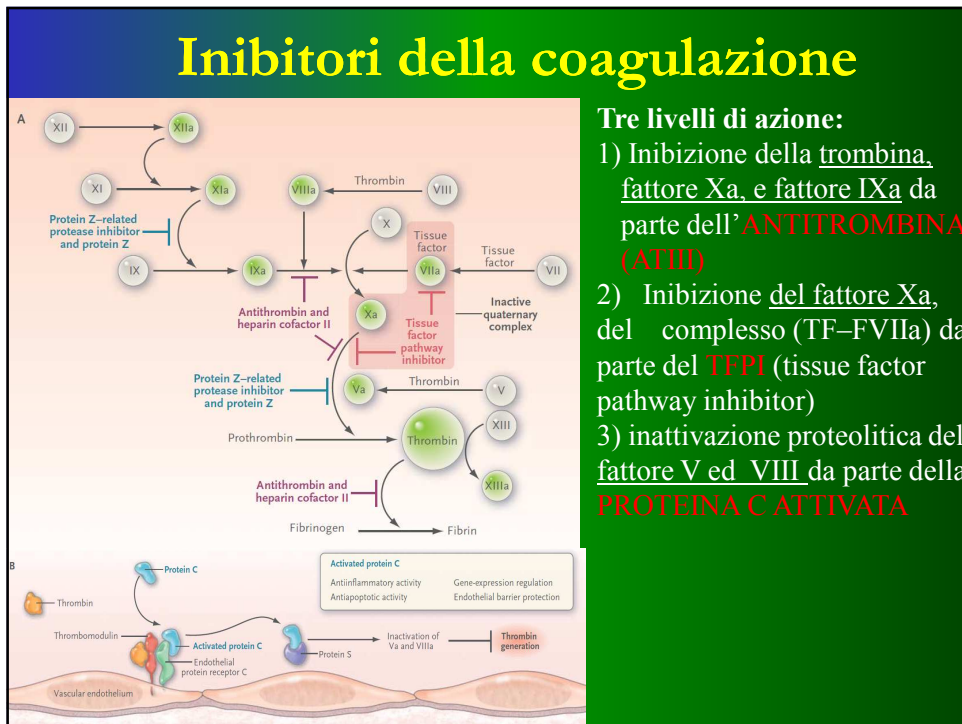
Via intrinseca di attivazione della coagulazione

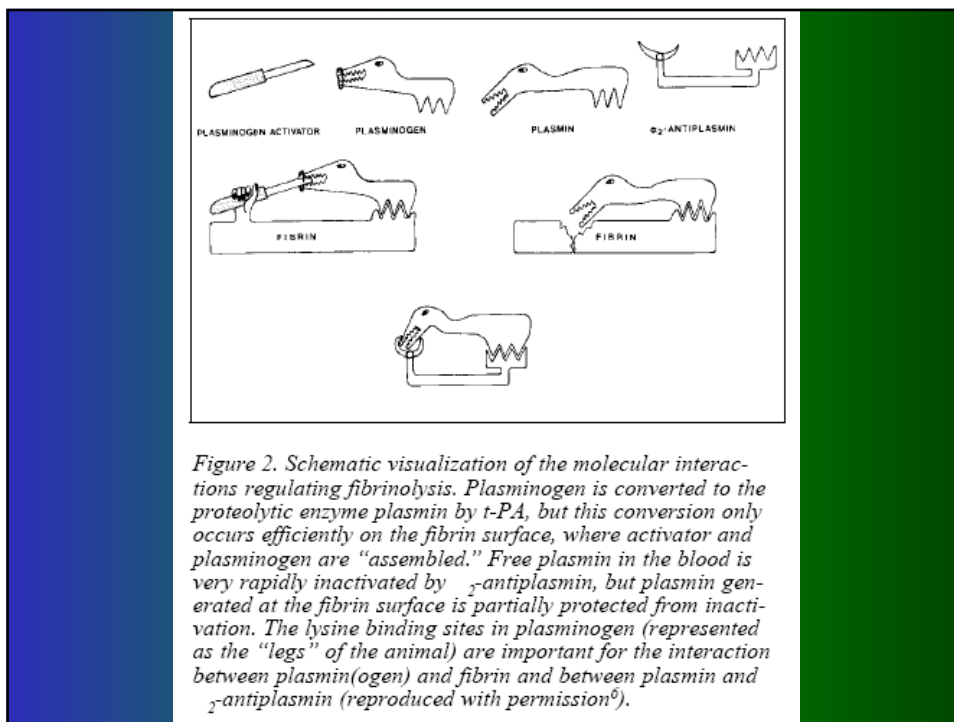


(non essenziale per la coagulazione ma per la trombosi):

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**



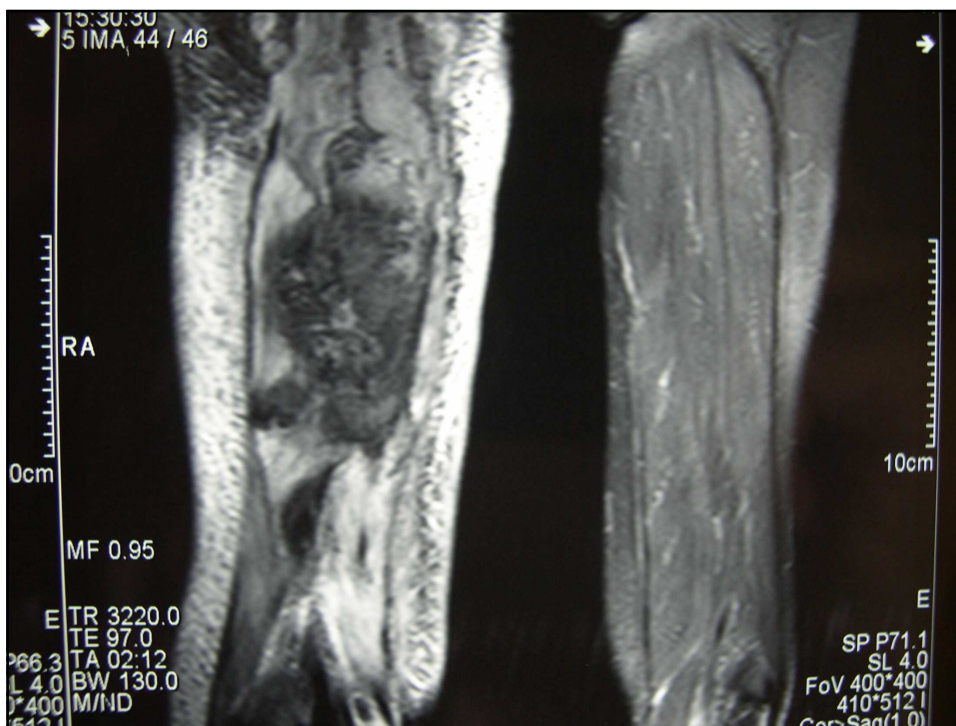
PETECCHIE IN UN PAZIENTE CON TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE



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

©2007 UpToDate® • www.uptodate.com

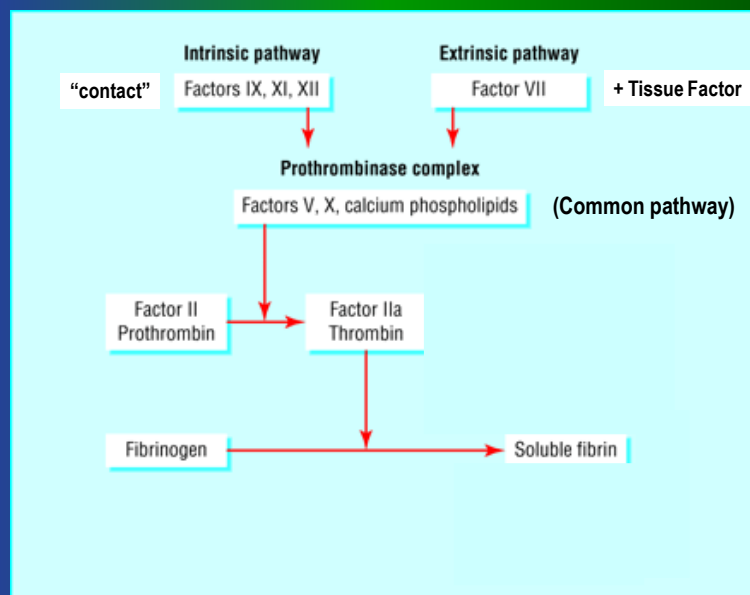




ESAMI DI LABORATORIO DI I LIVELLO

- (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/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
 - 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...

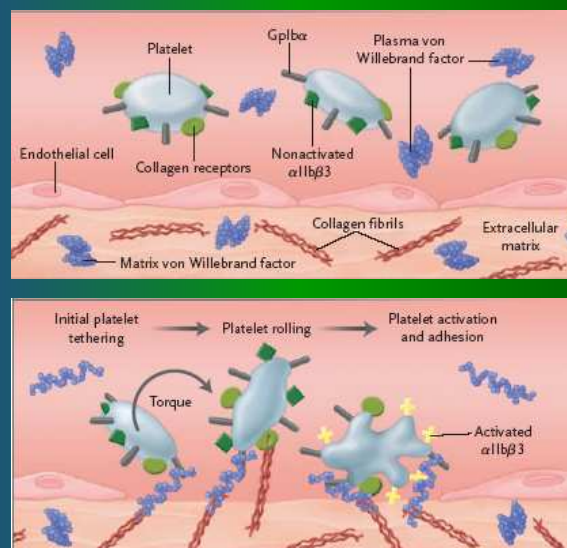
Terapia sostitutiva con FVIII ricombinante



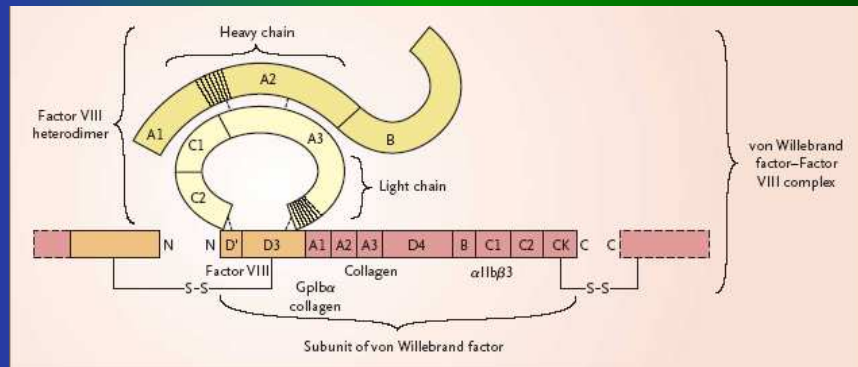
M. di von Willebrand

- 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



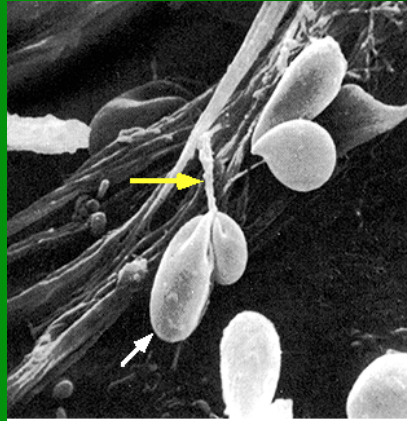
SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

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)

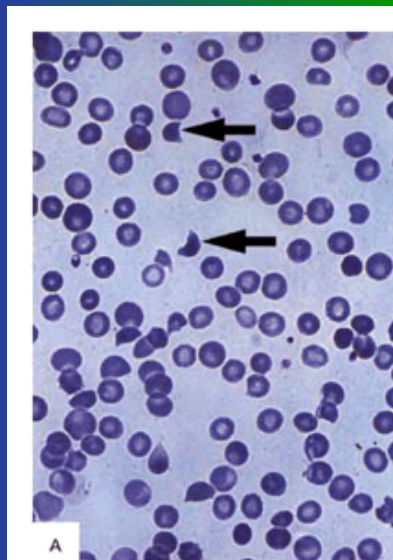
EMOLISI DURANTE C.I.D.

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.



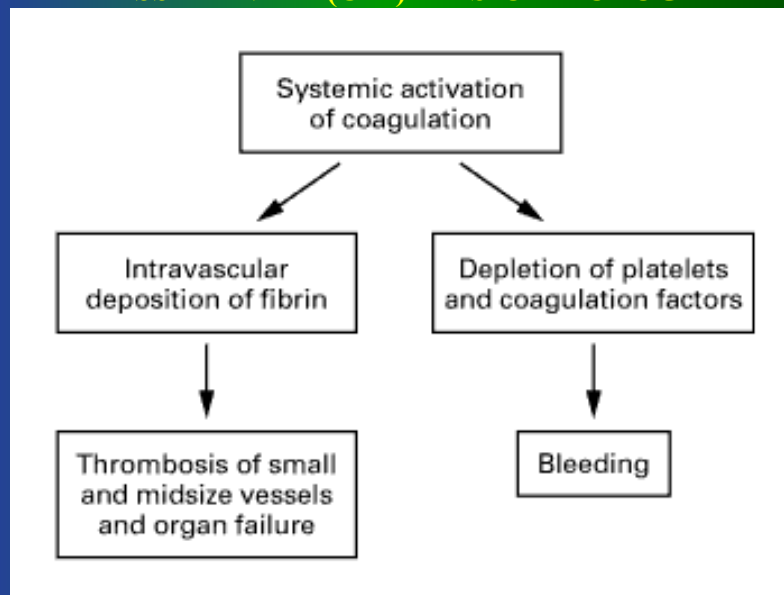
Genesis of the schistocyte Scanning electron microphotograph shows a red cell (white arrow) about to be "guillotined" by a fibrin strand (yellow arrow), which will result in the formation of a schistocyte.

EMOLISI MICROANGIOPATICA-STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO



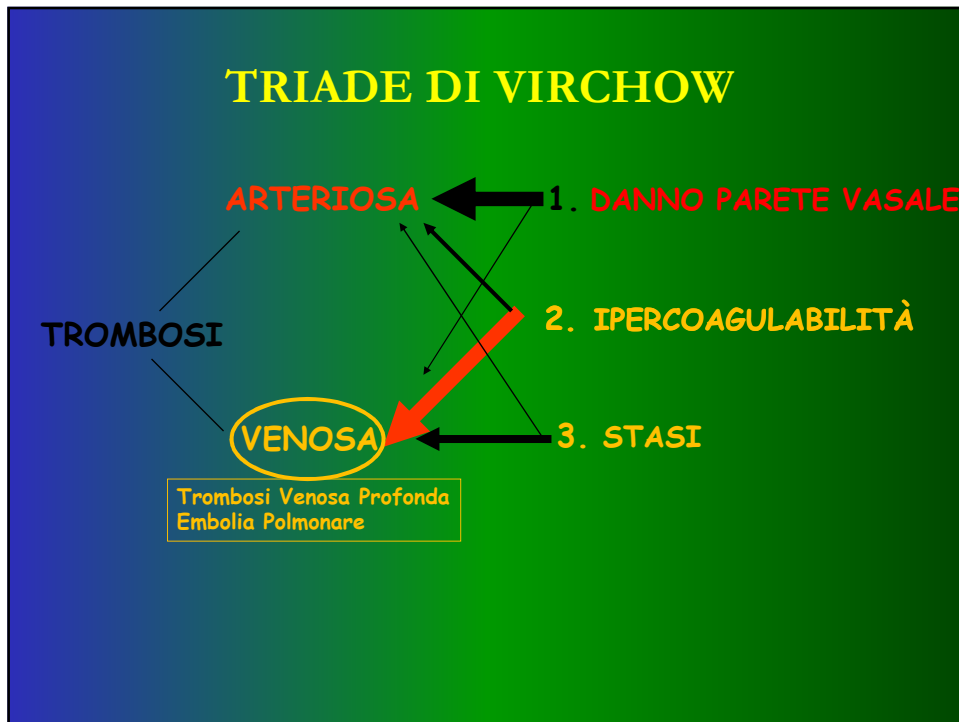
presenza di emazie frammentate (cellule ad "elmetto" o SCHISTOCITI)

SINDROMI DA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID) – FISIOPATOLOGIA

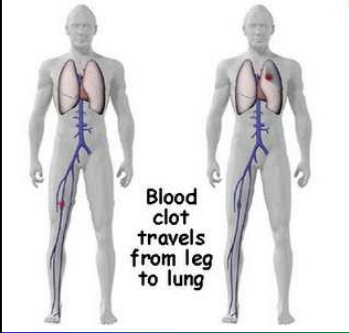


EMOSTASI vs. TROMBOSI

- **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

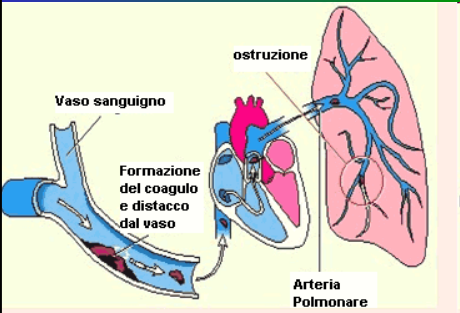


Blood clot travels from leg to lung

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.

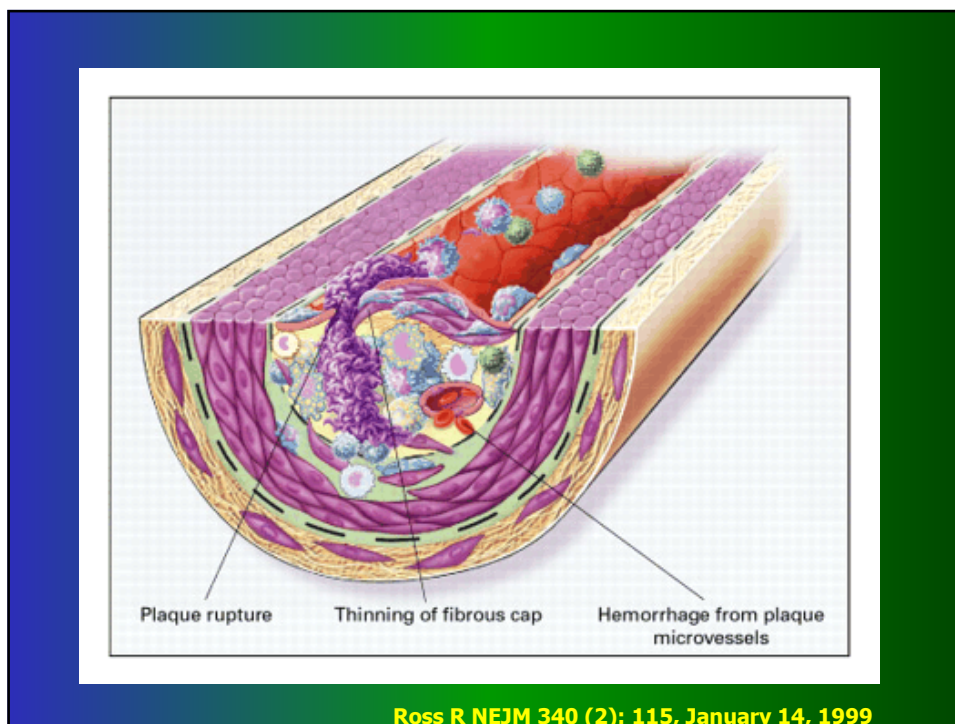
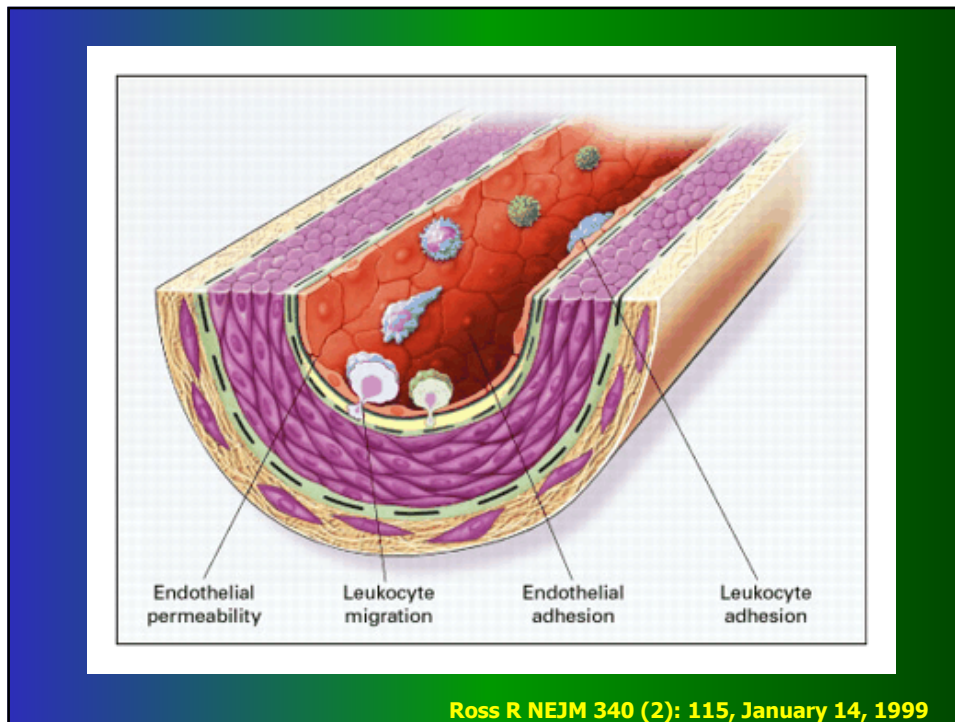
il **TROMBO**:

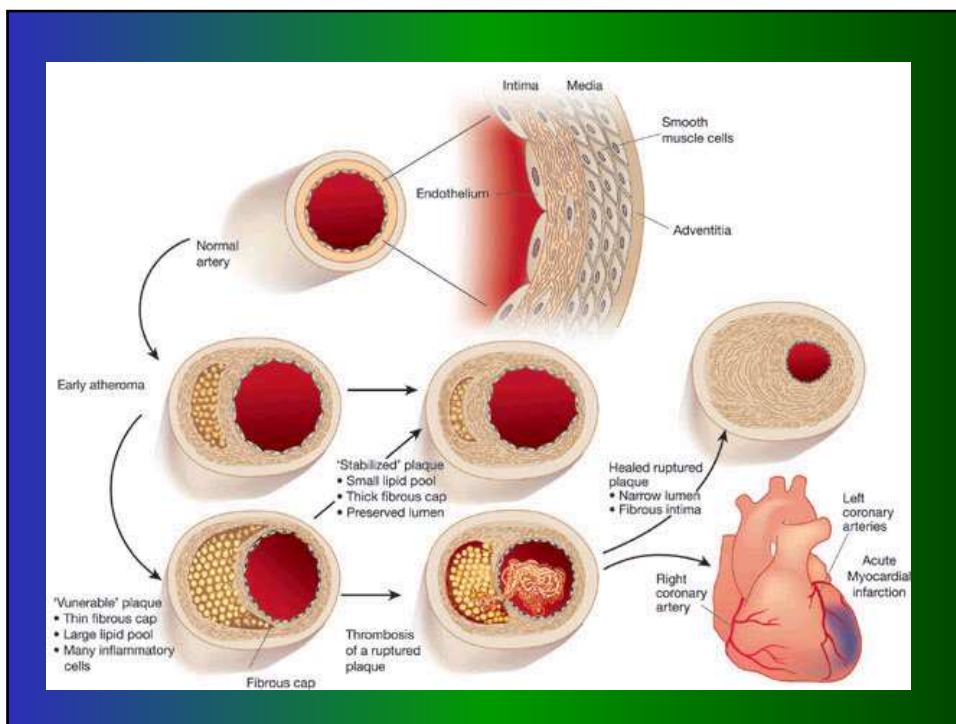
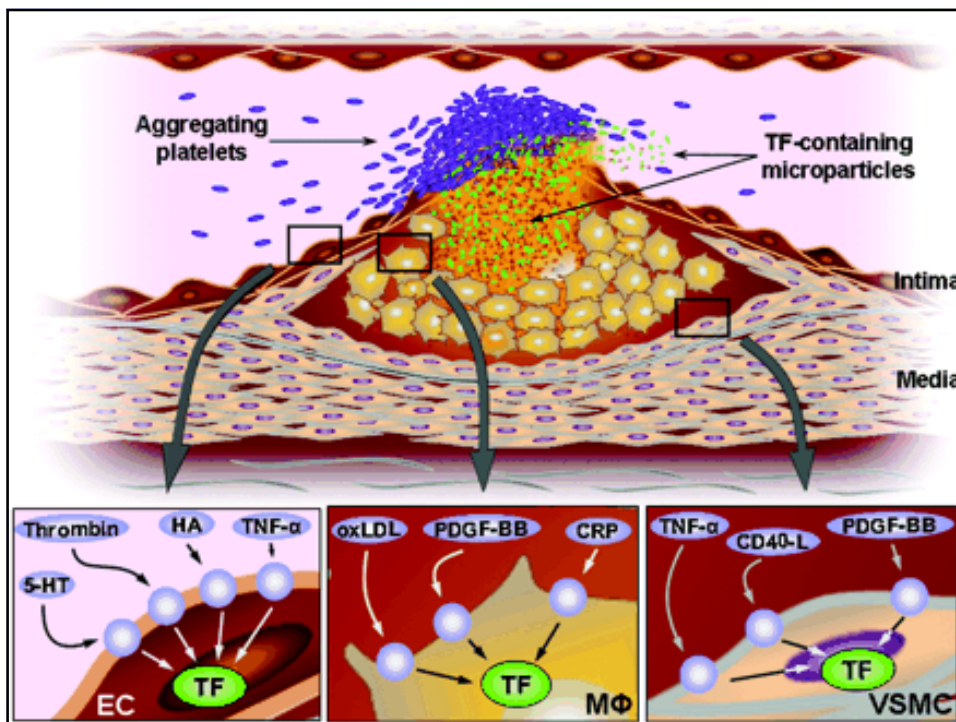
- tende a propagarsi secondo la direzione del flusso
- può staccarsi (**EMBOLO**) e migrare
→ vena cava inferiore → cuore destro
→ occlusione arterie polmonari → **EMBOLIA POLMONARE**.



EVOLUZIONE DEL CONCETTO DI ATEROTROMBOSI

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






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/m²) 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)