



G. Muleo
R. Santoro
P. Iannaccaro

Centro Emofilia, Servizio
Emostasi e Trombosi,
Azienda Ospedaliera
"Pugliese-Ciaccio",
Catanzaro

Le carenze dei fattori solubili della coagulazione

Semiotica delle malattie emorragiche

Ogni medico in presenza di un paziente che si rivolge a lui lamentando delle manifestazioni emorragiche è in grado con l'accurata raccolta di alcuni dati anamnestici e senza alcun esame di laboratorio di operare un primo filtro nell'individuazione di un soggetto portatore di alterazioni dell'emostasi. In particolare nella pratica come si procede? È innanzitutto importante stabilire l'*età di insorgenza* dei sintomi emorragici e la loro *incidenza familiare*. Infatti la presenza di sintomi dalla nascita o dalla prima infanzia e la loro familiarità orientano, anche se in maniera non esclusiva, verso le sindromi emofiliche, mentre i più frequenti difetti della fase vaso-piastrinica (piastrinopenie) sono in genere acquisiti e sporadici. Indagando sul *tipo* e sulla *sede* delle manifestazioni emorragiche, un importante elemento è la molteplicità o l'unicità delle sedi delle emorragie: è difficile che in presenza di un alterazione dell'emostasi la sede dell'emorragia sia unica. Le epistassi, le menorragie, le gastroenterorragie, le emorragie endoculari e del sistema nervoso centrale, anche se recidivanti, quando si presentano

isolate e non si accompagnano ad emorragie in altre sedi, sono in genere dovute a cause locali e sono raramente sostenute da alterazioni emostatiche. In base all'indagine anamnestica, in accordo all'esame obiettivo, occorre stabilire se le emorragie sono a carattere prevalentemente cutaneo (ecchimosi, petecchie, ematomi superficiali) oppure profonde con interessamento dei vari organi. Nel primo caso si dovrà sospettare in particolare una malattia del sistema piastrinico, nel secondo caso è più probabile un difetto plasmatico e in presenza di ematomi muscolari e di ematomi il pensiero va all'emofilia. Nei pazienti trombocitopenici è necessario indagare sulla cosiddetta *anamnesi farmacologica* cioè su tutti quei medicinali che il paziente ha assunto prima della comparsa della sintomatologia emorragica e per lo stesso motivo bisogna escludere la possibile responsabilità eziopatogenetica di una malattia virale o infettiva. La possibile presenza di emorragia e trombosi può avvenire in sequenza o essere concomitante; la trombosi può essere presente in un paziente immobile a letto per un'emorragia importante e nello stesso tempo manifestazioni trombotiche ed emorragiche si intrecciano nel paziente con CID,

in trattamento con anticoagulanti orali, nelle HIT, nelle porpore trombotiche trombocitopeniche. Infine qualche domanda sul comportamento dell'emostasi dopo estrazioni dentarie e dopo eventuali interventi chirurgici può dare informazioni essenziali sulla funzionalità in vivo del sistema emostatico. Non è quindi paradossale affermare che la raccolta della storia clinica, che è alla portata di ogni medico, deve precedere qualsiasi indagine di laboratorio. Il clinico, analizzati i dati raccolti con l'anamnesi e con l'esame obiettivo, può avere a questo punto la necessità di confermare o di escludere in maniera definitiva il sospetto che esista un'alterazione dell'emostasi. In questa fase ogni laboratorio, senza ricorrere a tests specifici, può intervenire e, attraverso esami di screening, dare una risposta, con buona approssimazione, identificando anche il tipo di alterazione dell'emostasi. I tests di screening devono pertanto essere semplici, sensibili, capaci di dare il maggior numero di informazioni possibili tramite il minor numero di metodiche.

Esame obiettivo

Secondo la nostra esperienza i seguenti sintomi sono peculiari di alterazioni dell'emostasi.

Porpora cutanea: è l'insieme delle lesioni emorragiche e dipende dal numero dei vasi interessati e dall'entità del difetto emostatico.

Petecchie: sono le emorragie più caratteristiche e tipiche delle porpore trombocitopeniche; sono piccole emorragie rotondeggianti, non rilevate, non pruriginose, non dolenti, di estensione variabile, confluenti o isolate, della grandezza di un punto o di una capocchia di spillo. Pur essendo presenti su tutto l'ambito cutaneo, di preferenza interessano gli arti inferiori.

Ecchimosi: sono emorragie più vaste, hanno dimensioni, forma e colori diversi; si trovano in qualsiasi parte del corpo, in prevalenza nei territori più esposti a traumatismi, oppure,

dopo puntura intramuscolare, in sede glutea.

Ematomi: sono emorragie localizzate a livello muscolare e sono frequenti nei difetti congeniti (Emofilia a e B).

Emartri: si tratta di versamenti ematici nelle cavità articolari, sono frequenti (80%) nei deficit congeniti (Emofilia A e B).

Ematuria e melena: la presenza di sangue nelle urine o nelle feci è una complicanza frequente sia nei deficit coagulativi congeniti (Emofilia A e B) sia nei deficit di emostasi acquisiti (piastrinopenie, terapia anticoagulante orale). Bisogna indagare per verificare l'esistenza di una causa locale favorente l'emorragia.

Bleeding score: la registrazione delle manifestazioni emorragiche e l'assegnazione di un punteggio consente di ottenere uno score che può correlare con l'entità delle manifestazioni stesse e la probabilità che esista un difetto congenito dell'emostasi.

Test di screening emocoagulativo nella routine ospedaliera

Nel nostro laboratorio eseguiamo il seguente pannello:

- PTT
- PT
- Fibrinogeno
- Conta delle piastrine
- Tempo di emorragia

In caso di paziente emorragico:

- Se PTT lungo, si esegue Tempo di Trombina e/o Trombin Coagulasi (Eparina) e successivo dosaggio dei fattori della via intrinseca. Fare miscela 1:1 (plasma del paziente + plasma normale) e ripetere PTT (individuazione inibitore).
- Se PT lungo dosare il Fattore VII.
- Se PTT e PT lunghi dosare Fattori V, X, II.

Con paziente con storia di trombosi e PTT lungo pensare a lupus anticoagulant.

Il tempo di emorragia lungo depone per una Piastrinopatia (M. di Willebrand, Glanzmann, Bernard-Soulier).

Inibitori: loro presentazione clinica e specificità di laboratorio

Gli inibitori schematizzati in tabella sono gli inibitori autoimmuni; accanto a quelli bisogna ricordare gli inibitori isoimmuni cioè quelli che compaiono nei pazienti con deficit emocoagulativi congeniti in seguito al loro trattamento: i meglio studiati sono quelli del Fattore VIII:C (15-20% dei pazienti emofilici) ma in letteratura sono descritti inibitori verso tutte le situazioni: Fattore V, IX e le glicoproteine del Bernard-Soulier e del Glanzmann.

Il dato di laboratorio essenziale per la diagnosi è che il test coagulativo alterato rimanga tale anche dopo miscela 1:1 con plasma normale.

- 1) Fare test emocoagulativo (APTT- PT-TT)
- 2) Fare miscela 1:1 (PP + PN) e ripetere TEST ALTERATO → se il valore del test si avvicina a quello del paziente o è superiore di 8 secondi al valore del normale, vi è un inibitore, altrimenti è un deficit di fattore. In caso di anticorpi “deboli” è preferibile fare miscela 4.1 (4 PP + 1 PN).

Come fenomeno generale l'inibitore può essere specifico (diretto contro un singolo fattore) o aspecifico (diretto contro elementi del test→LAC). Possono essere isoimmuni (da terapia di supporto in pazienti carenti) o autoimmuni (LAC, Emofilia acquisita).

Disordini congeniti della coagulazione

Come tutte le malattie congenite, anche i disordini della coagulazione tendono a mettersi in evidenza nei primi anni di vita: questo è soprattutto vero per i deficit gravi (quando cioè il tasso di fattore mancante è tra 0 e 2%); situazioni con percentuali più alte possono rimanere anche sconosciute e mettersi in evidenza soltanto per situazioni esterne favorevoli la sintomatologia emorragica (estrazioni dentarie, interventi chirurgici, traumi). Da quanto detto si capisce come, in generale, tutti i deficit possono essere classificati in base alla quantità di fattore presente e quindi avremo: carenza grave 0-2%; carenza moderata 2-4%; carenza lieve 5%.

In letteratura sono state descritte carenze congenite a carico di tutti i fattori della coagulazione. La più frequente è la Malattia di Von Willebrand riferita essere 1:3000, nella quale

CLINICA	PATOLOGIA	SPECIFICITÀ ANTICORPALE
EPISODI EMORRAGICI	<ul style="list-style-type: none"> • Post-partum • Malattie neoplastiche • Malattie autoimmuni • Infezioni e trattamento con antibiotici • Isoniazide • TTP • Varie 	Fattore VIII Fattore V Fattore XIII ADAMTS 13 Fattori II, V, Eparinlike
TEST COAGULATIVO ALTERATO SENZA EMORRAGIA MA CON TROMBOSI E ABORTI RICORRENTI	<ul style="list-style-type: none"> • SLE, APS 	Anticoagulante Lupico
DISPROTIDEMIE	<ul style="list-style-type: none"> • Mielomi • Macroglobulinemia • Amiloidosi 	Monomeri di Fibrina Fase di contatto (FXII, FXI) Fattore Von Willebrand Fattore X

si associa il difetto piastrinico al deficit coagulativo. Si hanno poi emofilia A (1.8000), emofilia B (1:20000), e poi tutti gli altri (carenze congenite di Fattori V, X, II, VII, XIII, afibrinogenemia).

Una volta fatta la diagnosi, è importante come detto dosare la percentuale di fattore che ci potrà far predire il futuro clinico del paziente ma che, nel contempo, in situazioni favorevoli (M. di Von Willebrand, emofilia A) ci permetterà di usare una terapia alternativa all'emoderivato (pensiamo all'uso della DDAVP). La diagnosi di tali deficit congeniti, sempre o quasi monofattoriali, si fa utilizzando in maniera corretta i tests di screening che ci permetteranno di restringere le successive indagini, la sostituzione con plasma carente, e infine il dosaggio della percentuale del fattore carente.

Riepilogando

A. I deficit coagulativi congeniti tendono a dare sintomatologie emorragiche nei primi anni di vita o alla nascita.

B. La gravità del quadro è in relazione con il livello di attività del fattore.

C. Posta la diagnosi di deficit coagulativo congenito è opportuno estendere lo studio a tutti i familiari (vedere le varie possibilità di trasmissione).

D. Spesso, a seconda del difetto in questione, vi è consanguineità tra i genitori.

E. Mediamente la percentuale di fattore utile a superare il problema "emorragia" è del 30%.

F. Il paziente con deficit coagulativo può affrontare qualsiasi tipo di intervento chirurgico purchè adeguatamente preparato e seguito durante tutto l'iter operativo.

G. Al paziente con deficit congenito occorre fornire un programma educativo capace di evitare comportamenti a rischio e ad intuire le prime avvisaglie di emorragia.

Disordini acquisiti della coagulazione

Il difetto emostatico si mette in evidenza in singoli individui che non hanno precedente storia di emorragia come accompagnamento di un processo patologico che può accadere per:

a. Difetto di sintesi: malattia epatica (Cirrosi, Epatite). Ricordarsi come nella malattia epatica i valori coagulativi sono importanti anche per il possibile valore prognostico da essi rivestito.

b. Aumentata perdita o consumo: coagulazione intravascolare; malassorbimento di Vitamina K: manifestazione emorragica per carenza di fattori K dipendenti (II, VII, IX, X); terapia anticoagulante orale; sindrome nefrosica (malattia trombotica da riduzione di ATIII per perdita).

c. Insorgenza di inibitori che interferiscono con il processo emostatico:

Inibitore specifico = Emofilia acquisita; malattia di Von Willebrand acquisita; inibitori del fattore V-X, inibitori della fase di contatto; inibitori della Trombina; PTT

Inibitore aspecifico = Anticoagulante Lupico

POSSIBILITA' DI SUPPORTO NEI DEFICIT COAGULATIVI EMORRAGICI

EMOFILIA A:

Fattore VIII plasmatico-monoclonale-ricombinante
Emofilia moderata o lieve= DDAVP (dopo test infusionale)
Mediamente il tasso di fattore deve essere portato al 50%, più alto in situazioni più gravi
In situazioni particolari (Emofilia con inibitori o Emofilia acquisita) usare complesso protrombinico attivato-Fattore VII ricombinante.

EMOFILIA B:

Fattore IX ricombinante o plasma derivato

FATTORE V:

Plasma fresco congelato 20 cc/kg p.c. o Plasma Commerciale virus-inattivato
In caso di tempo di emorragia lungo (1/3 delle carenze) associare concentrato piastrinico.

M. di VON WILLEBRAND:

DDAVP nei casi rispondenti o concentrato plasmatico di Fattore VIII.

La disponibilità di Fattore VIII o IX ricombinante e plasma derivato sicuro (da decenni non si registrano più sier conversionsi per HIV, HBV e HCV) ha permesso di percorrere due strade terapeutiche molto importanti in auge in tutti i centri Emofilia italiani: a) la profilassi; b) l'immunotolleranza.

Nelle epatopatie o nei pazienti in trattamento con dicumarolici usare plasma fresco congelato – complesso protrombinico.

Nelle afibrinogenemie concentrato di fibrinogeno 100 mg/kg p.c.

CID: nella terapia di questa patologia bisogna fare notevole attenzione alla terapia di supporto. Trovano posto: 1. I concentrati piastrinici da singolo donatore; 2. I concentrati di antitrombina III; 3. I concentrati di Proteina C in determinate situazioni; 4. Terapia eparinica a basso dosaggio e ad infusione continua; 5. La terapia antifibrinolitica se l'impronta emorragica trova nella iperfibrinolisi la causa principale; 6. La sostituzione con PFC in caso di necessità.

Non è assolutamente detto che in ogni singolo CID trovino posto tutte queste terapie; deve essere il laboratorio a potere e dovere suggerire la migliore terapia possibile.

EMIVITA DEI FATTORI TRASFUSI

Fibrinogeno	4 giorni
Protrombina	3 giorni
Fattore V	10-12 ore
Fattore VII	4-6 ore
Fattore VIII	10-12 ore
Fattore IX	12-15 ore
Antitrombina III	24-36 ore
	(in situazioni di grave coagulopatia anche meno di 24 ore)

FATTORE	Concentrazione minima di Fattore richiesta in Chirurgia (in %)
---------	--

V	20
II	35
VII	20
VIII	>35
IX	>35
X	20
FIBRINOGENO	80 mg/dl

Bibliografia

1. Girolami A, Luzzatto G, Varvarikis C, et al. Main clinical manifestations of a bleeding diathesis; an often disregarded aspect of medical and surgical history taking. *Haemophilia*. 2005;11:193–202.
2. barlow JH, Stapley J, Ellard DR, Gilchrist M. Information ad self-management needs of people living with bleeding disorders: a survey. *Haemophilia*. 2007;13:264–270.
3. Aledort LM, Lee CA. Coagulation deficiencies: a look to the future. *Haemophilia* 2006; 12: 531–540.
4. Federici AB, Berntorp E, Lee CA. The 80th anniversari of Von Willebrand Disease: history, management and research. *Haemophilia*: 2006; 12:563–572.
5. Peyvandi F, Jayandharian G, Chandy M, et al. Genetic diagnosis of Haemophilia and other bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12: 82–89.
6. Mannucci PM, Gorini S. Alterazioni della coagulazione: metodi di studio. Piccin ed, 1974.
7. Muleo G, Santoro R, Iannaccaro Pg, Papaleo G, Leo F. The use of recombinant activated Factor VII in congenital and acquired Factor VII deficiencies. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*: 1998; 9:389–390.
8. Tuddenham EGD, Cooper DN. The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders. 1994; Oxford Monography on Medical Genetics n. 25.