36. Fisiopatologia dell'emostasi

III edizione print edition

Luigi Barbieri, Gianandrea Pasquinelli


(vedi singoli sotto-capitoli)

36. Fisiopatologia dell'emostasi....1149
36.1. Il processo emostatico fisiologico 1151
36.1.1. Funzioni dell'emostasi normale....1151
36.1.2. Formazione del tappo emostatico: schema riassuntivo....1152
36.1.3. Emostasi primaria e secondaria....1154
36.1.4. Localizzazione della coagulazione....1154
36.1.5. Principali attori dell'emostasi....1154
36.2. Emostasi primaria 1155
36.2.1. Caratteristiche generali delle piastrine o trombociti....1157
36.2.2. Fenomeni piastrinici....1159
36.2.3. Adesione piastrinica....1159
36.2.4. L'attivazione delle piastrine adese....1160
36.2.5. Aggregazione piastrinica....1161
36.3. Emostasi secondaria 1162
36.3.1. La cascata coagulativa....1163
36.3.2. I fattori della coagulazione....1164
36.3.3. Fattori vitamina K-dipendenti....1165
36.3.4. Formazione della fibrina polimerizzata....1167
36.3.5. Via intrinseca....1168
36.3.6. Via estrinseca....1168
36.3.7. Via comune: la formazione della fibrina....1169
36.3.8. Ruolo della trombina....1171
36.4. Inibitori della coagulazione 1172
36.4.1. Sostanze ad azione anticoagulante....1173
36.5. Fibrinolisi 1174
36.6. Patologia della coagulazione 1177
36.6.1. Diatesi trombotica e diatesi emorragica....1177
36.6.2. Bilancio tra attività anti-coagulative e pro-coagulative....1178
36.6.3. Classificazione delle alterazioni della coagulazione....1179
36.7. Condizioni con diatesi emorragica 1180
36.7.1. Piastrinopatie....1180
36.7.2. Patologie dei fattori della coagulazione....1181
36.7.3. Malattia di von Willebrand ed emofilia....1184
36.8. Manifestazioni cliniche associate a deficit dell'emostasi 1187

36.9. Condizioni con diatesi trombotica: la trombofilia 1188
36.9.1. Stati iper-coagulativi e morte....1188
36.9.2. La triade di Virchow....1189
36.9.3. Danno all'endotelio....1190
36.9.4. Alterazioni nel flusso ematico....1190
36.9.5. Iper-coagulabilità....1191
36.9.6. Trombofilie ereditarie....1192
36.9.7. Associazioni di fattori trombogenici....1196
36.10. Destino del trombo 1197
36.10.1. Farmaci trombolitici....1198
36.10.2. Terapia anti-coagulante orale (TAO)....1199
36.11. Embolia 1200
36.11.1. Tipi di emboli....1200
36.11.2. Destino degli emboli....1201
36.11.3. Trombo-embolia polmonare....1202
36.11.4. Storia naturale dei trombo-emboli polmonari....1203
36.11.5. Infarto ed emorragia polmonare....1203
36.11.6. Sorgenti degli emboli polmonari....1204
36.11.7. Trombo-embolia sistemica....1205
36.11.8. Conseguenze dell'embolia arteriosa....1206
36.11.9. Embolia lipidica....1207
36.11.10. Embolia gassosa....1207
36.11.11. Embolia di liquido amniotico....1208
36.12. Coagulazione intra-vascolare disseminata 1209
36.13. Principali fonti utilizzate 1213



36.1. Il processo emostatico fisiologico

Definizione di emostasi

L'emostasi è il processo che blocca lo stravaso di sangue a seguito di un danno vascolare

Definizione di coagulazione

La coagulazione è il processo attraverso il quale il sangue passa, in un organismo vivente, dallo stato liquido allo stato solido

36.1.1. Funzioni dell'emostasi normale

☞ L'emostasi normale è il risultato di una serie di processi controllati con precisione e svolge tre funzioni:

- mantenere attivamente il sangue in uno stato fluido senza coaguli nei vasi normali
- riparare le continue fisiologiche micro-lesioni alla parete endoteliale dei vasi dovute allo scorrimento stesso del sangue senza provocare una coagulazione massiva con blocco della circolazione
- indurre la formazione rapida di un tappo emostatico (coagulazione) localizzato nel sito di una rottura del vaso, bloccando la fuoriuscita del sangue (emorragia)

☞ In caso di alterazione dell'omeostasi vasculo-ematica tre sono i fenomeni principali che avvengono nei vasi:

- la vasocostrizione reattiva
- la formazione del coagulo (coagulazione)
- l'attivazione del sistema di riparazione

36.1.2. Formazione del tappo emostatico: schema riassuntivo

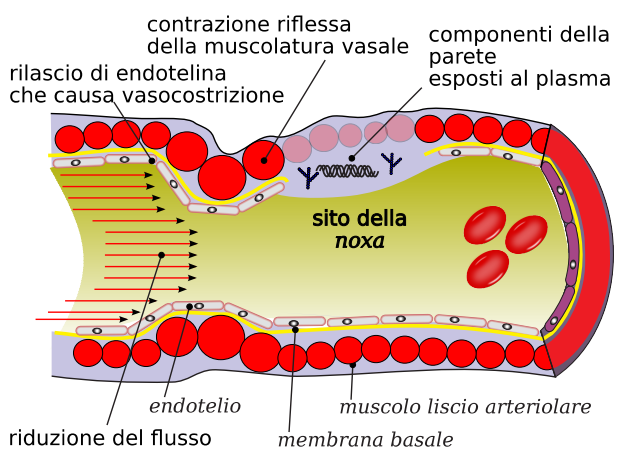


Figura 36.1. Vasocostrizione

Dopo un danno vascolare, fattori neuro-umorali locali inducono una vasocostrizione momentanea che riduce il flusso di sangue e la conseguente emorragia

Liberamente tratto da Cotran (1999)

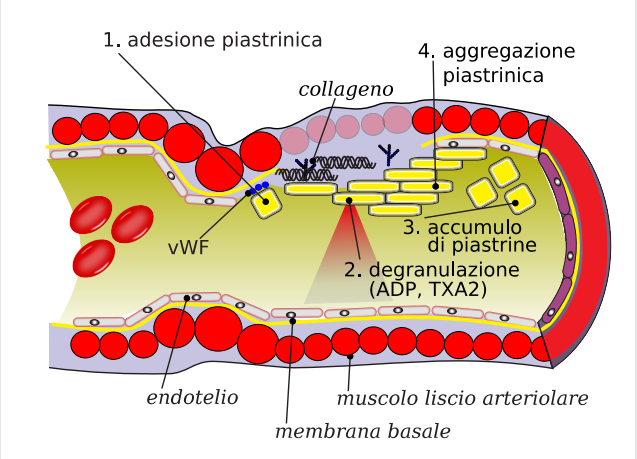


Figura 36.2. Emostasi primaria (piastrinica)

Le piastrine aderiscono alla matrice extra-cellulare esposta attraverso il vWF (fattore di von Willebrand); si attivano, si modificano si degranulano. ADP (adenosina di fosfato) e trombossano (TX) A2 rilasciati provocano un'ulteriore aggregazione piastrinica formando il tappo emostatico primario

Liberamente tratto da Cotran (1999)

continua nel quadro seguente

continua dal quadro precedente

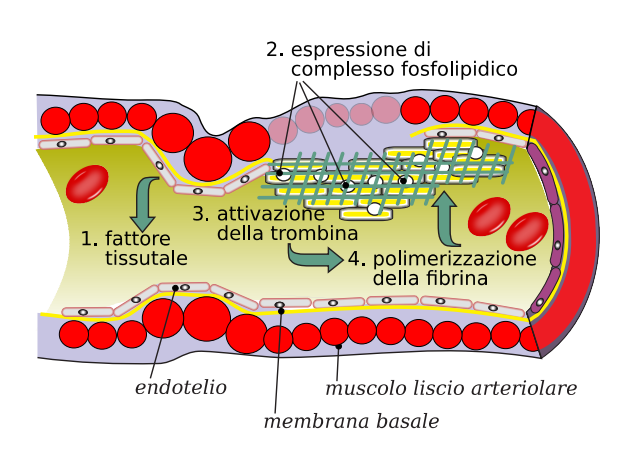


Figura 36.3. Emostasi secondaria

Attivazione locale della cascata della coagulazione con

- *polimerizzazione della fibrina*
- *cementazione delle piastrine in un tappo emostatico secondario definitivo*

Liberamente tratto da Cotran (1999)

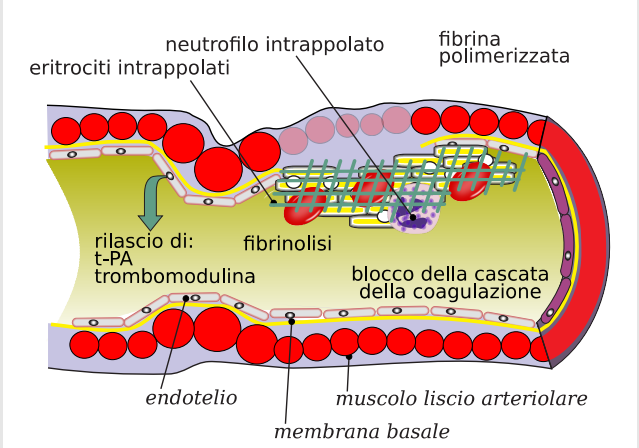


Figura 36.4. Trombo e fenomeni anti-trombotici

Meccanismi contro-regolatori (anti-trombotici) come il rilascio di

- *attivatore del plasminogeno (t-PA) (fibrinolitico)*
- *trombomodulina (proteina integrale di membrana espressa sulle cellule endoteliali che interferisce con la cascata della coagulazione in multipli siti)*

limitano il processo emostatico

Liberamente tratto da Cotran (1999)

36.1.3. Emostasi primaria e secondaria

☞ Il processo emostatico inizia quando il sangue viene a contatto con sostanze diverse da quelle presenti sulla superficie endoteliale delle pareti dei vasi: è costituito da una fase primaria e da una fase secondaria

- l'emostasi primaria consiste nella rapida formazione di un agglomerato di piastrine, chiamato tappo emostatico primario, nella zona della lesione; avviene in pochi secondi ed è fondamentale per arrestare la fuoriuscita di sangue dai vasi capillari e dalle venule e per riparare le micro-lesioni
- l'emostasi secondaria porta, per attivazione del sistema della coagulazione, alla formazione della fibrina, i cui filamenti rafforzano il tappo emostatico primario, dando origine al tappo emostatico secondario; richiede alcuni minuti ed è importante soprattutto per bloccare la fuoriuscita del sangue dai vasi di calibro maggiore

36.1.4. Localizzazione della coagulazione

☞ La coagulazione del sangue è un fenomeno che deve essere innescato da una emergenza

Evolutivamente premia il fatto che il suo innesco non sia tanto dovuto ad una azione positiva, che richiede l'integrità del sistema di innesco stesso, ma dalla cessata funzione di un sistema inibitorio danneggiato

Là dove si verifica un danno quindi cessa localmente di funzionare il sistema di blocco della coagulazione e questa si avvia, mentre dove il danno non c'è essa è inibita attivamente: la coagulazione è auto-limitata ai siti danneggiati

36.1.5. Principali attori dell'emostasi

☞ L'emostasi sia fisiologica che patologica dipende da tre componenti principali che insieme danno origine al fenomeno della coagulazione:

- la parete vascolare
- le piastrine
- la cascata dei fattori plasmatici della coagulazione

36.2. Emostasi primaria

☞ L'emostasi primaria è caratterizzata dalla formazione del tappo emostatico primario, costituito principalmente da piastrine (dette anche trombociti)

La reazione piastrinica viene attivata dal contatto delle piastrine stesse con la matrice extra-cellulare esposta a seguito della perdita di cellule endoteliali

La reazione piastrinica può essere schematizzata in tre fasi principali:

- adesione
- attivazione
- aggregazione

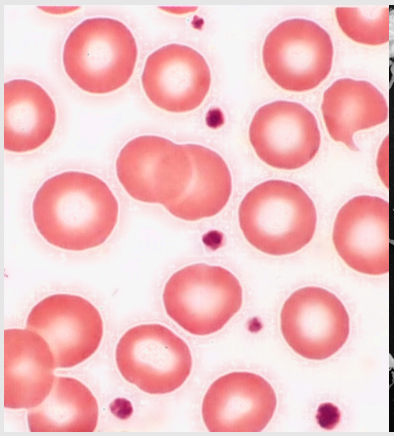


Figura 36.5. Morfologia delle piastrine

Sn.: al microscopio ottico, striscio di sangue colorato con ematossilina/eosina

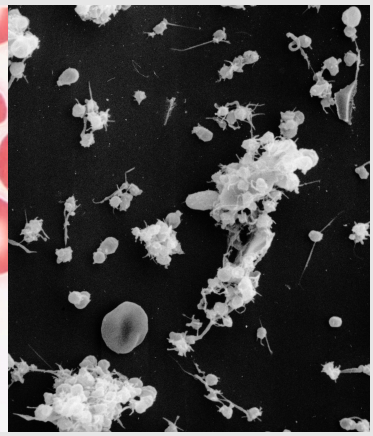


Figura 36.6. Morfologia delle piastrine, microfotografia al microscopio elettronico scansione

Piastrine normali umane attivate per contatto su una superficie di vetro

L'immagine illustra le varie fasi di attivazione delle piastrine; a riposo le piastrine hanno una forma discoidale; in seguito ad attivazione esse emettono sottili proiezioni citoplasmatiche, trasformandosi così in cellule dendritiche; si osservano piccoli aggregati piastrinici (microtrombi)

Immagine elaborata da un originale di G. Pasquinelli

Da Pasquinelli (2014)

Morfologia al microscopio elettronico a scansione di elementi del sangue

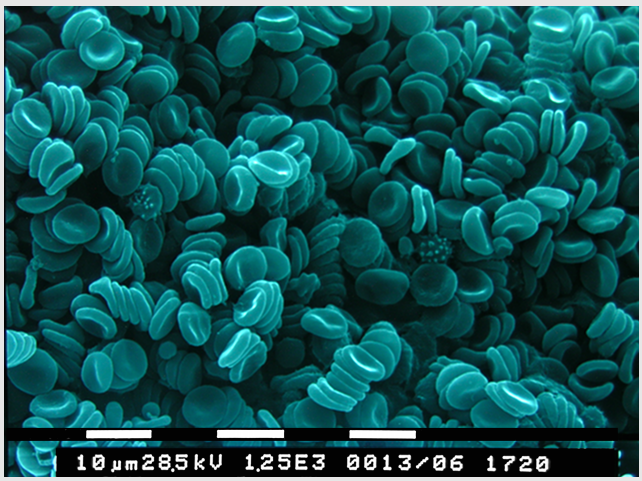


Figura 36.7. Morfologia al microscopio a scansione di eritrociti. Immagine elaborata da un originale di G. Pasquinelli

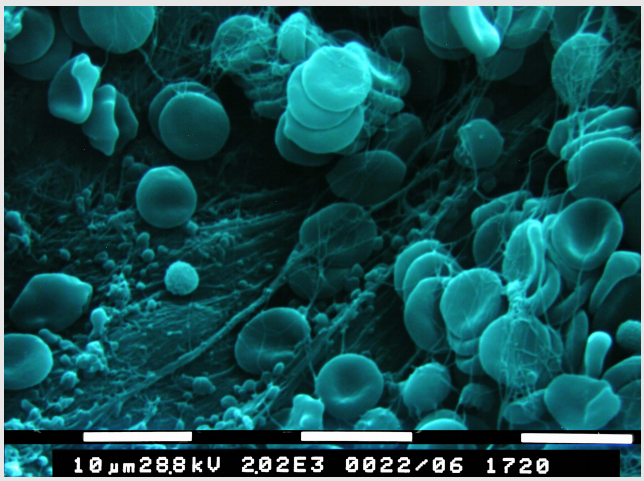


Figura 36.8. Morfologia al microscopio a scansione di eritrociti, piastrine e fibrina. Immagine elaborata da un originale di G. Pasquinelli

36.2.1. Caratteristiche generali delle piastrine o trombociti

☞ **Derivazione**

- frammentazione dei megacariociti: sono costituite da porzioni di citoplasma con strutture annesse circondati da membrana citoplasmatica

☞ **Numero**

- tra 150,000 e 400,000 per mm^3

☞ **Distribuzione**

- 2/3 circolanti ed 1/3 sequestrato in un pool splenico
- vita media: 10-12 d, dopo di che si ha la rimozione da parte dei fagociti mononucleati del sistema reticolo-endoteliale particolarmente nella milza: patologie spleniche si associano a variazioni piastriniche

☞ **Morfologia**

- diametro tra 1 e 4 µm e spessore 1 µm
- presenza di un sistema canalicolare aperto: costituito dalla membrana plasmatica tri-laminare che, invaginandosi profondamente all'interno della cellula, aumenta notevolmente la superficie di contatto con l'ambiente esterno; il sistema è avvolto da un un glico-calice contenente specifiche glicoproteine recettoriali (Gp)
- presenza di un sistema tubulare denso: costituito dal reticolo endoplasmatico liscio derivato da quello del megacariocito di origine, in stretto contatto con il sistema canalicolare aperto, all'interno del quale si svolgono funzioni biochimiche fondamentali quali il trasporto del calcio ed il metabolismo dell'acido arachidonico e dell'AMP ciclico
- presenza di un complesso sistema citoscheletrico costituito da microtubuli e microfilamenti localizzati principalmente nella regione equatoriale
- presenza di granuli: corpi densi (o granuli δ) e granuli α

Contenuto dei granuli piastrinici

☞ I corpi densi (granuli δ) contengono:

- calcio
- fosforo
- ATP/ADP
- serotonina

☞ I granuli α contengono:

- proteine adesive: vWF (fattore di von Willebrand), fibronectina, trombospondina
- fattori della coagulazione: fibrinogeno, fattore V, HMWK (*high molecular weight kininogen*, chininogeno ad alto peso molecolare)
- inibitori della fibrinolisi: PAI-1 (*platelet-activator inhibitor*, inibitore dell'attivatore delle piastrine), α2-anti-plasmina
- sostanze ad azione anti-eparinica: β-tromboglobulina, fattore piastrinico 4
- modulatori di crescita: PDGF (*platelet derived growth factor*, fattore di crescita derivato dalla piastrine), TGF-β (*transforming growth factor*, fattore di crescita trasformante)

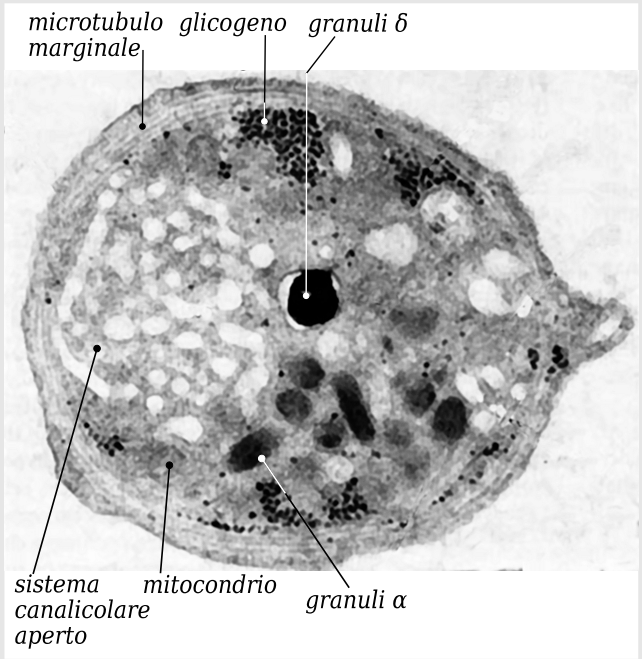


Figura 36.9. Morfologia delle piastrine. Immagine di public domain *al microscopio elettronico a trasmissione*

36.2.2. Fenomeni piastrinici

☞ Le piastrine giocano un ruolo centrale nell'emostasi normale

Quando circolano normalmente sono dei discoidi lisci ricoperti da membrana ed esprimono un certo numero di recettori glicoproteici della famiglia delle integrine alla loro superficie

Le piastrine contengono due tipi di granuli specifici contenenti mediatori della coagulazione e della flogosi

Dopo danno vascolare le piastrine incontrano la matrice extra-cellulare: collageno, proteoglicani, fibronectina

☞ Ne conseguono tre reazioni principali:

- adesione e modificazione di forma
- secrezione
- aggregazione

36.2.3. Adesione piastrinica

☞ L'adesione piastrinica è fortemente condizionata dal fattore di von Willebrand

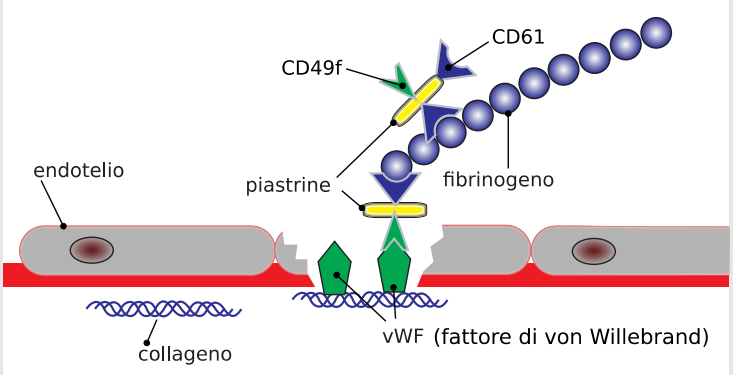


Figura 36.10. Adesione piastrinica: il fattore di von Willebrand

vWF: fattore di von Willebrand; CD49f o Gp IIb/IIIa; CD61 o Gp IIb/IIIa

Liberamente tratto da Cotran (1999)

36.2.4. L'attivazione delle piastrine adese

☞ L'attivazione delle piastrine è indotta dal contatto di collagene, trombossano A2 (TXA2) e trombina con specifici recettori della membrana piastrinica

L'attivazione ha come esito la liberazione di una serie di sostanze contenute nei granuli piastrinici o neosintetizzate dalle piastrine stesse:

- molecole ad attività vasocostrittrice e/o pro-aggregante (serotonina, TXA2, ADP, Ca^{++})
- fattori della coagulazione (fibrinogeno, fattore V)
- inibitori della fibrinolisi (PAI-1 (*platelet-activator inhibitor*), α2-anti-plasmina)

In questa fase si ha anche l'espressione in superficie del complesso fosfolipidico (FP3) che fornisce il sito di nucleazione critico per il legame del calcio e dei fattori della coagulazione

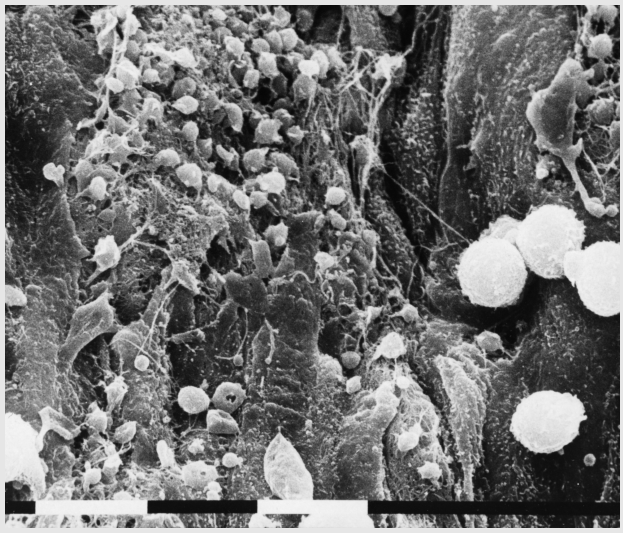


Figura 36.11. Parete arteriosa con lesione denudante endoteliale

Nelle zone di esposizione del sub-endotelio sono presenti piastrine aderenti e colte in varie fasi di attivazione; alla periferia della lesione si osservano numerosi leucociti richiamati sul sito della lesione

La barra indica segmenti di 10 µm

Immagine al microscopio elettronico a trasmissione di Gianandrea Pasquinelli, Alma Mater Università di Bologna

36.2.5. Aggregazione piastrinica

Ruolo dell'ADP

☞ L'aggregazione piastrinica è mediata principalmente dall'ADP liberato dai corpi densi

- l'ADP modifica infatti la conformazione del complesso recettoriale glicoproteina (Gp) IIb/IIIa, rendendolo in grado di legare il fibrinogeno
- Alcuni farmaci, clopidogrel e ticlopidina, inibiscono il recettore piastrinico che lega l'ADP, limitando l'aggregazione
- Il fibrinogeno è un cofattore importante di questa fase in quanto si interpone a ponte tra i complessi GpIIb/IIIa consentendo la formazione di grandi aggregati piastrinici; il legame tra fibrinogeno e complessi recettoriali GpIIb/IIIa viene poi stabilizzato dal *cross-linking* della trombospondina liberata dai granuli delle piastrine

Ruolo del trombossano TXA2

☞ Il trombossano A2 (TXA2) è

- un potente agente vasocostrittore
- un importante attivatore della aggregazione piastrinica

I trombossani derivano dalla via ciclo-ossigenasica del metabolismo dell'acido arachidonico che si libera dalla membrana delle piastrine per azione delle fosfolipasi attivate dal legame tra ADP e lipidi di membrana

L'enzima ciclo-ossigenasi viene inibito dall'acido acetilsalicilico e da tutti gli altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

L'inibizione della sintesi di TXA2 da parte di questi farmaci è una causa comune di sanguinamento nei pazienti trattati e rappresenta il presupposto per l'azione di alcuni farmaci antiaggreganti piastrinici

36.3. Emostasi secondaria

☞ A seguito del danno vascolare, le cellule endoteliali sintetizzano fattori che, in sinergia con fattori piastrinici, attivano la cascata coagulativa

☞ La cascata coagulativa culmina con formazione della trombina che riconosce selettivamente come substrato il fibrinogeno (proteina plasmatica solubile) trasformandolo in polimero insolubile: la fibrina

Trombina e fibrina consolidano il tappo emostatico piastrinico formando il tappo emostatico secondario, conferendogli stabilità e resistenza alle sollecitazioni pressorie

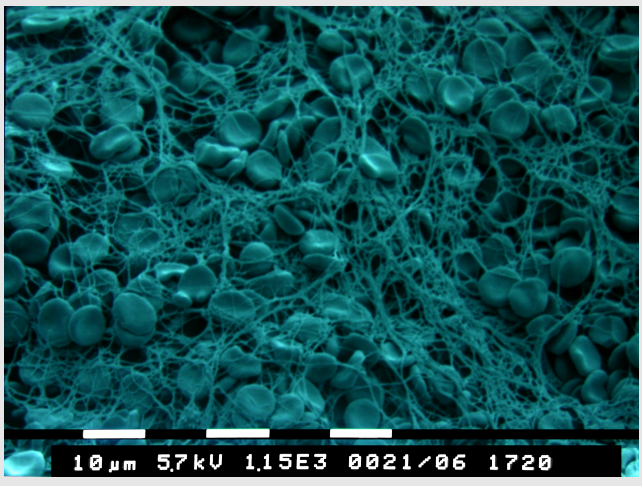


Figura 36.12. Morfologia al microscopio a scansione di coagulo con eritrociti, piastrine e fibrina. Immagine elaborata da un originale di G. Pasquinelli

36.3.1. La cascata coagulativa

☞ I fattori plasmatici della coagulazione (denominati con numeri romani da I a XIII) costituiscono una cascata di enzimi che si attivano e si inattivano in sequenza

In condizioni normali la velocità di questa cascata è relativamente ridotta ma non assente: quindi la vita media dei fattori della coagulazione è generalmente bassa (da alcune ore ad alcuni giorni)

La velocità di questa cascata di reazioni viene accelerata in modo esponenziale dal danno tissutale con produzione di forme attive dei fattori, denominate dalla lettera a

☞ Si possono distinguere due vie principali di attivazione della coagulazione: intrinseca ed estrinseca che innescano una via finale comune

☞ La cascata coagulativa consiste in una serie di conversioni di pro-enzimi inattivi in enzimi attivi secondo il seguente schema:

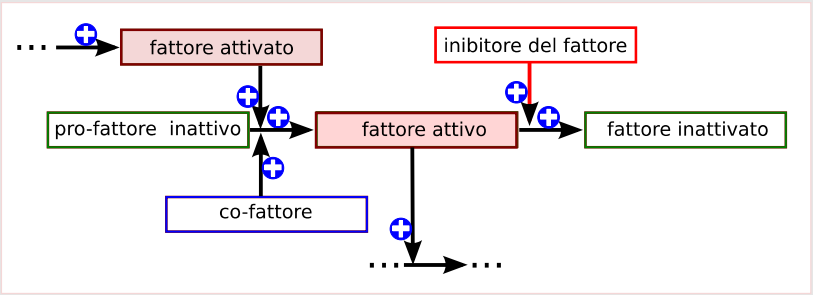
- *un enzima (il fattore attivato) agisce su un substrato (il fattore successivo nella forma non attiva) in presenza di un cofattore che accelera la reazione*

Figura 36.13. Schema processo di attivazione a cascata dei fattori della coagulazione

I 3 componenti basilari di uno step della cascata coagulativa

- *un enzima (il fattore attivato)*
- *substrato (il fattore successivo nella forma non attiva)*
- *un cofattore che accelera la reazione*

sono assemblati sul complesso fosfolipidico (FP3) espresso sulla superficie delle piastrine e tenute assieme dagli ioni calcio



36.3.2. I fattori della coagulazione

Tabella 36.1. Fattori della coagulazione: caratteristiche principali. HMWK: high molecular weight kininogen

fattore	denominazione	emivita (h)	concentrazione plasmatica (mg/100mL)	percentuale richiesta per l'emostasi	peso molecolare (kDa)
I	fibrinogeno	90	200-400	30	340
II	protrombina	60	20	40	70
III	fattore tissutale				46
V	pro-accelerina o fattore labile	18	0.5-1	10-15	330
VII	pro-convertina	6	0.2	5-10	48
VIII	fattore anti-emofilico A	14	0.05-0.15	10-40	300
IX	fattore anti-emofilico B (di Christmas)	25	0.3-0.4	10-40	54
X	fattore di Stuart	40	0.6-0.8	10-15	55
XI	precursore plasmatico della tromboplastina	50	0.4	20-30	180
XIII	fattore stabilizzante la fibrina	96	2.5	1-5	320
XII	fattore di Hageman	55	0.3	0	75
HMWK	chininogeno ad alto peso molecolare	168	0.7	0	110
PK	precallicreina (fattore di Fletcher)		0.15-0.5	0	85

36.3.3. Fattori vitamina K-dipendenti

☞ I fattori II, VII, IX e X sono chiamati vitamina K-dipendenti in quanto necessitano della vitamina K per la sintesi della loro forma attiva

☞ I fattori vitamina K-dipendenti sono sintetizzati nel fegato

- una carbossilasi vitamina K-dipendente catalizza un'unica modificazione post-traduzionale che aggiunge un secondo gruppo carbossilico a determinati residui di acido glutammico
- a coppie, questi residui di acido carbossi-glutammico legano il calcio
- consentendo ai fattori suddetti di ancorarsi ai fosfolipidi piastrinici carichi negativamente e di poter svolgere, quindi, la loro funzione

Carbossilazione dell'acido glutammico

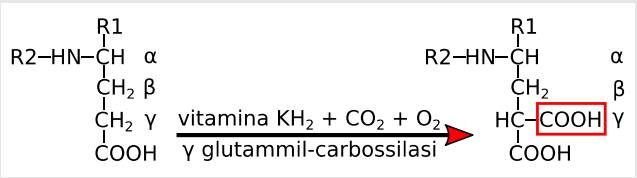


Figura 36.14. Carbossilazione dell'acido glutammico. La vitamina K agisce da substrato per l'enzima γ-glutammil-carbossilasi che catalizza l'aggiunta di un gruppo carbossilico al carbonio dell'acido glutammico presente nei precursori dei fattori vitamina K dipendenti; R1 e R2 rappresentano gli altri amminoacidi della sequenza

Da Pasquinelli (2013)

Ciclo della vitamina K

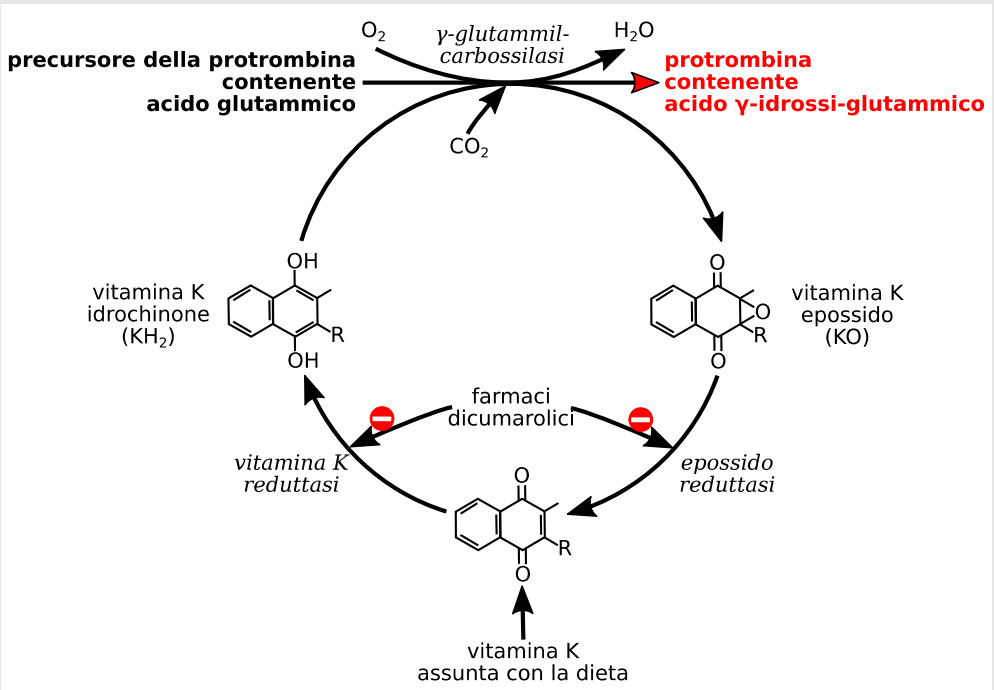


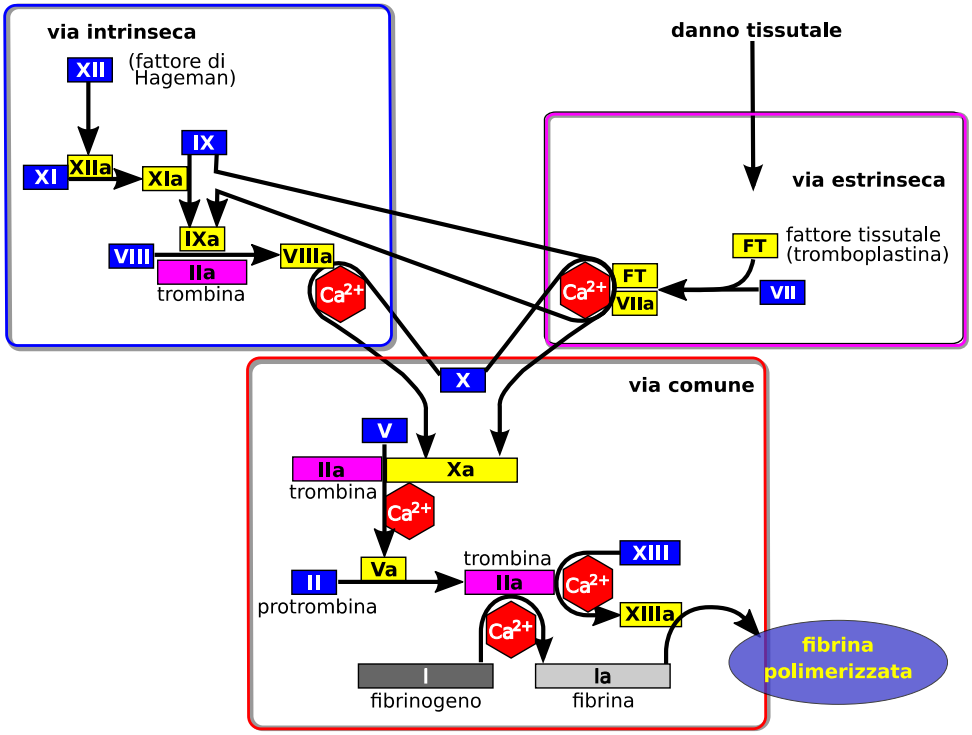
Figura 36.15. Il ciclo della vitamina K

Da Pasquinelli (2014)

36.3.4. Formazione della fibrina polimerizzata

Figura 36.16. Schema della coagulazione

- *Due sono le vie di attivazione della trombina, l'enzima finale della coagulazione, la via intrinseca e la via estrinseca che hanno una parte terminale in comune (via comune)*
- *Il substrato della trombina è il fibrinogeno*
- *Il prodotto finale della coagulazione è la fibrina*



36.3.5. Via intrinseca

☞ La via intrinseca della coagulazione

- è chiamata così perché i fattori che la compongono sono sempre circolanti nel sangue
- viene attivata quando il sangue incontra una superficie anomala diversa dalla membrana della cellula endoteliale (fanno eccezione alcuni distretti capillari fenestrati in cui cellule non epiteliali si affacciano direttamente sulla corrente ematica, come quello epatico, splenico, midollare osseo, ed anche distretti derivati dalla neo-angiogenesi nell'ambito di neoplasie maligne, particolarmente di origine connettivale, che hanno strutture anomale)
- la formazione del coagulo attraverso questa via richiede alcuni minuti
- questa via inizia con l'attivazione del fattore XII di Hageman

36.3.6. Via estrinseca

☞ La via estrinseca della coagulazione

- viene attivata dal danno tissutale con la liberazione di un fattore tissutale (componente strutturale dei tessuti, normalmente non in contatto con il plasma) che forma un complesso con il fattore VIIa attivando così il fattore X di Stuart
- questa via conduce alla formazione del coagulo in un tempo valutabile in pochi secondi

36.3.7. Via comune: la formazione della fibrina

☞ Dopo l'attivazione del fattore X (di Stuart), le vie intrinseca ed estrinseca convergono in una via comune che porta alla formazione della trombina, l'ultimo enzima della cascata che agisce sul fibrinogeno (substrato ultimo) producendo fibrina (prodotto ultimo)

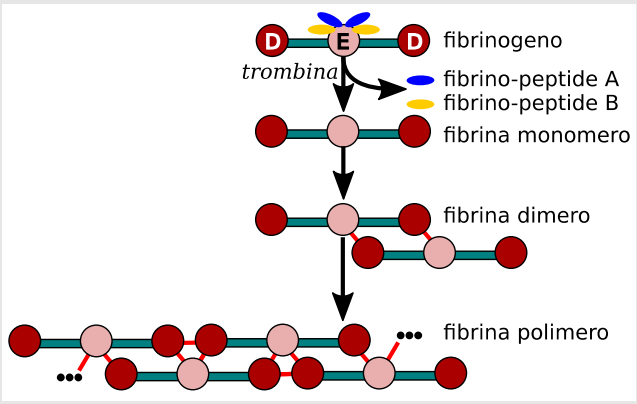


Figura 36.17 (a sn.). Formazione della fibrina

Il fattore XIII (FSH: fibrin stabilizing factor*) e gli ioni calcio stabilizzano i polimeri di fibrina con formazione di legami covalenti tra due dominii D adiacenti e tra i dominii D ed E*

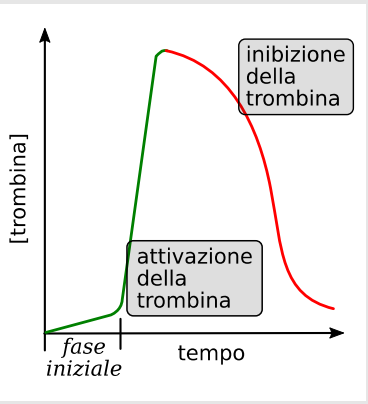


Figura 36.18 (a dx.). Auto-regolazione del processo trombinico

Liberamente tratto da Tripodi (2011)

☞ La formazione di fibrina porta a due effetti:

- *la formazione di un tappo emostatico*
- *l'attivazione della flogosi con conseguente avvio della riparazione*

Eventi sulla superficie fosfolipidica delle piastrine

Il complesso iniziale di reazione consiste in

- enzima: il fattore IXa
- substrato: fattore X
- un acceleratore della reazione: fattore VIIIa
- ioni calcio che tengono insieme i componenti del complesso e sono essenziali per la reazione

Il fattore attivato Xa diviene parte di un secondo complesso:

- enzima: il fattore Xa
- substrato: il fattore II protrombina
- acceleratore della reazione il fattore Va
- ioni calcio che tengono insieme i componenti del complesso e sono essenziali per la reazione

Il prodotto finale è il fattore IIa (trombina)

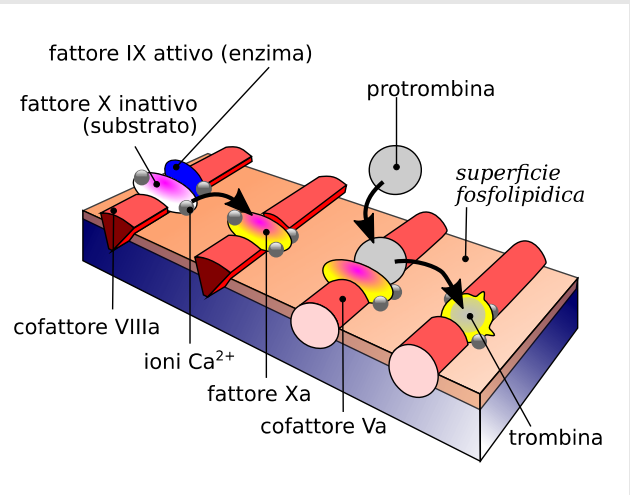
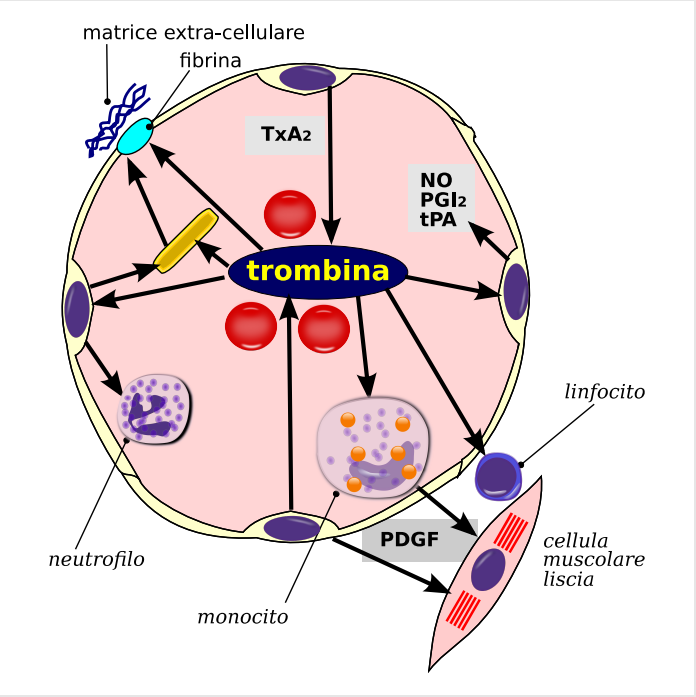


Figura 36.19. Eventi sulla superficie delle piastrine

Liberamente tratto da Mann (1984)

36.3.8. Ruolo della trombina

Figura 36.20. Ruolo della trombina nell'emostasi e nell'attivazione cellulare. Tx: trombossano; PG: prostaglandina; tPA: attivatore tissutale del plasminogeno; PDGF: platlet derived growth factor *(fattore di crescita derivato dalle piastrine). Liberamente tratto da Cotran (1999)*



Oltre ad un ruolo critico nel

- *generare la fibrina polimerizzata*

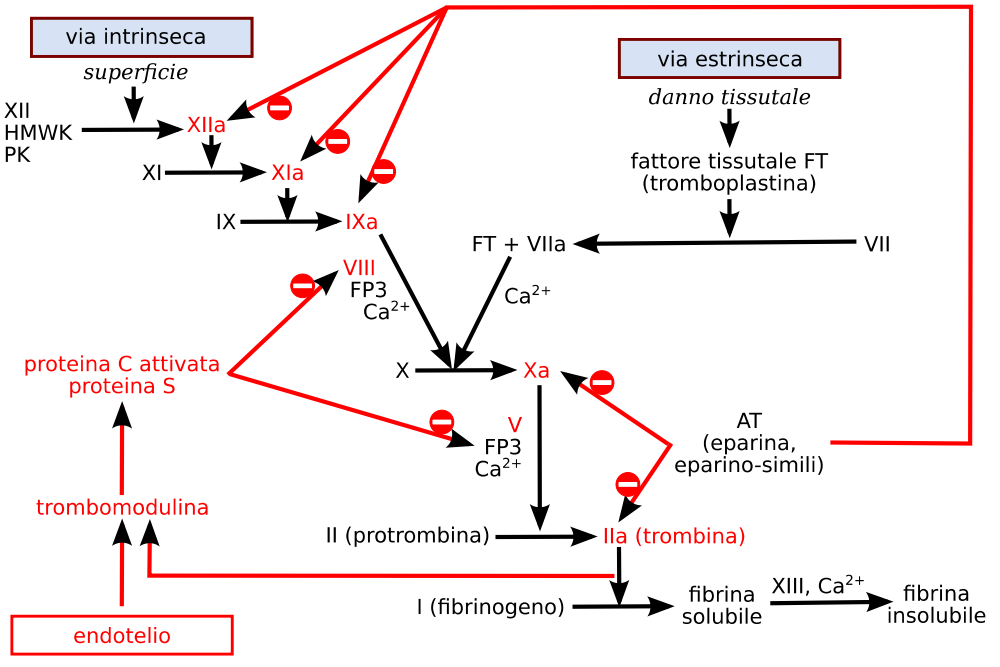
La trombina:

- *induce direttamente l'aggregazione e la secrezione piastrinica*
- *attiva l'endotelio che a sua volta genera molecole di adesione leucocitaria, ed una varietà di mediatori:*
  - fibrinolitici: tPA (attivatore del plasminogeno tissutale)
  - vasoattivi: NO, PGI_2
  - citochine: PDGF (*platlet derived growth factor*)
- *attiva direttamente cellule infiammatorie mononucleate*

36.4. Inibitori della coagulazione

Figura 36.21. Inibitori della coagulazione

Praticamente ogni singolo passaggio del processo coagulativo può venire controllato dalla produzione di specifici inibitori



36.4.1. Sostanze ad azione anticoagulante

Tipi di sostanze anticoagulanti

☞ Al di fuori del circolo il sangue può essere mantenuto liquido rimuovendo tutto il fibrinogeno oppure aggiungendo sostanze anticoagulanti

Si distinguono due gruppi di sostanze ad azione anticoagulante:

- sostanze chelanti il calcio, che di fatto sottraggono il calcio alla cascata coagulativa
- inibitori della trombina

Sostanze chelanti il calcio

Tabella 36.2. Utilizzo delle sostanze chelanti il calcio. Diverse molecole ad attività anticoagulante vengono utilizzate per impedire la formazione del coagulo in vitro *a seconda del tipo di analisi che si vuol compiere. VES: velocità di eritrosedimentazione; EDTA: acido etilendiamminotetracetico. Da Pasquinelli (2014)*

sostanza	caratteristiche peculiari	utilizzo	codice colore
citrato	azione reversibile non tossico	trasfusioni determinazione della VES conta delle piastrine quantificazione dei fattori della coagulazione	provetta con tappo blu chiaro
fluoruro di sodio		glicemia	provetta con tappo grigio per glicemia contenente inibitore della glicolisi
EDTA	azione irreversibile soluzione di sali di Na e K	emocromo	provetta con tappo viola/lavanda
eparina	esalta l'attività dell'anti-trombina	non può essere usata per emocromo perché induce aggregati di leucociti e piastrine	provetta con tappo verde

36.5. Fibrinolisi

☞ Il sistema fibrinolitico è una cascata proteasica che conduce alla formazione di plasmina (anche detta fibrinolisina)

- *la plasmina idrolizza la fibrina*

☞ La cascata fibrinolitica è strettamente controllata da

- fattori che portano alla sua attivazione
- fattori che ne rallentano la velocità

La funzione della plasmina è duplice:

- bloccare l'espansione indefinita dell'evento coagulativo
- sciogliere piccoli coaguli insorti senza una forte pressione pro-coagulativa limitando gli eventi coagulativi efficaci alle situazioni realmente significative

L'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA)

☞ L'affinità di t-PA (attivatore tissutale del plasminogeno) per la fibrina lo rende un efficientissimo agente terapeutico in quanto indirizza l'attività fibrinolitica sui coaguli di recente formazione

☞ L'importanza del t-PA per la fibrinolisi è confermata dal successo delle terapie con t-PA ricombinante nell'infarto miocardico acuto, dove la somministrazione sistemica di questo composto è in grado di riaprire la coronaria occlusa dal trombo, riducendo l'estensione e la gravità dell'infarto

Il sistema fibrinolitico ed i suoi attivatori ed inibitori

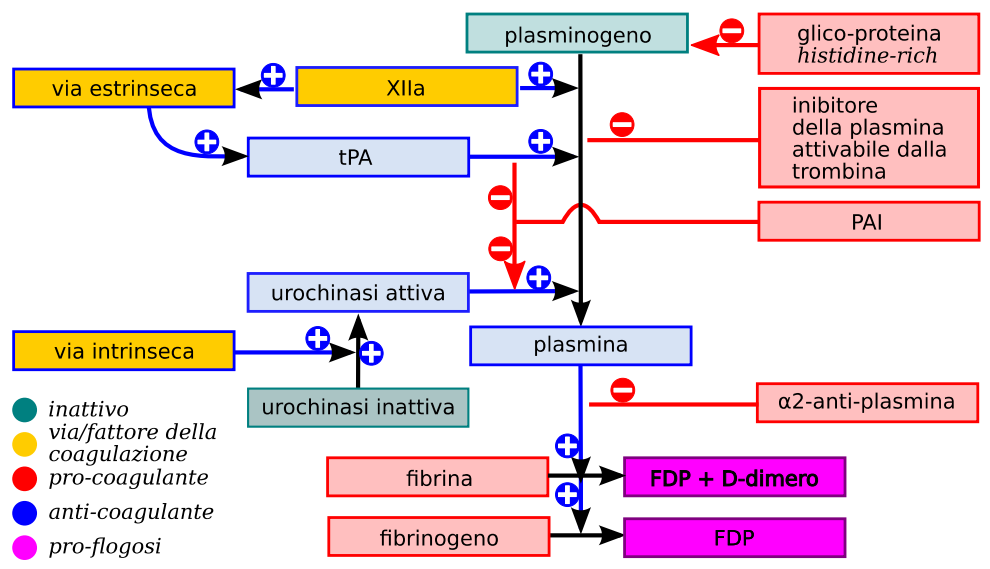


Figura 36.22. Il sistema fibrinolitico ed i suoi attivatori ed inibitori

Via estrinseca: via estrinseca della coagulazione; via intrinseca: via intrinseca della coagulazione; tPA: tissue plasminogen activator *(attivatore tissutale del plasminogeno); PAI:* plasminogen-activator inhibitor *(inibitore dell'attivatore del plasminogeno); FDP:* fibrin degradation products *(prodotti di degradazione della fibrina); XIIa: fattore XII di Hageman attivato. Liberamente tratto da Tripodi (2011)*

● *Il PAI è prodotto dalle cellule endoteliali e dalle piastrine*

La plasmina

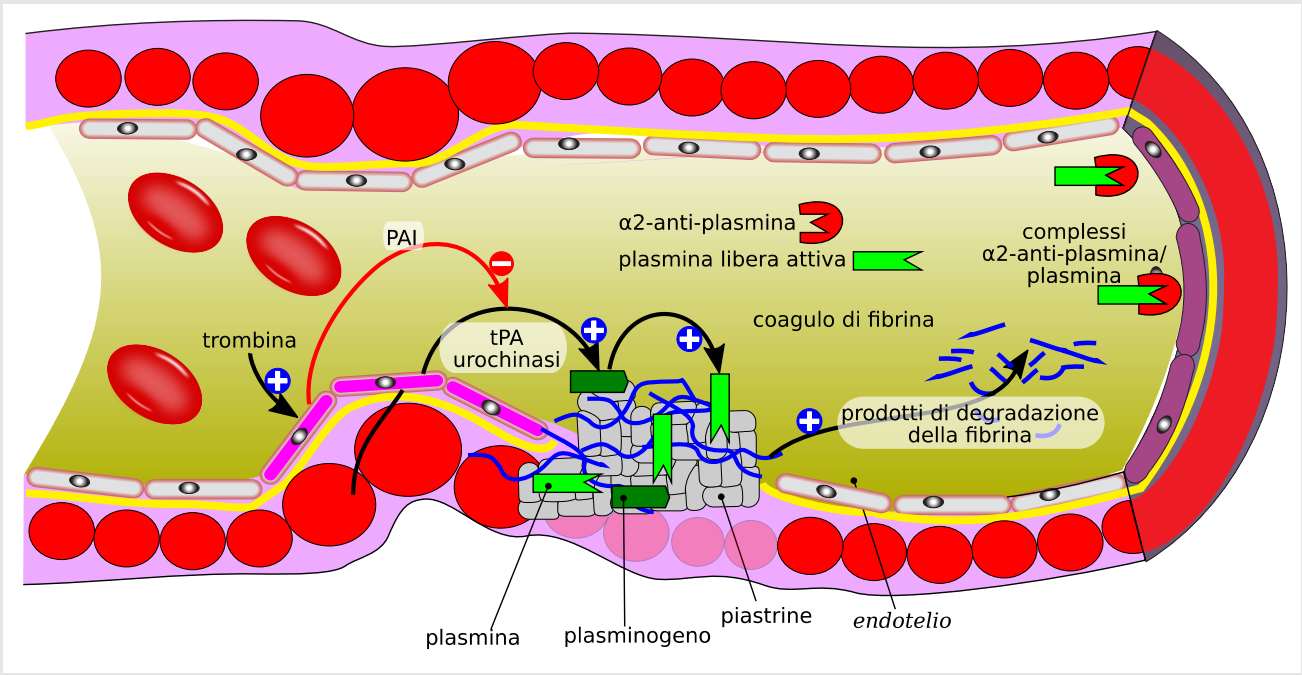


Figura 36.23. La plasmina e la sua regolazione. PAI: plasminogen activator inhibitor *(inibitore dell'attivatore del plasminogeno); tPA:* tissue plasminogen activator *(attivatore tissutale del plasminogeno)*

36.6. Patologia della coagulazione

36.6.1. Diatesi trombotica e diatesi emorragica

☞ Grazie alla funzione emostatica l'organismo può fare cessare il sanguinamento di una ferita, pur mantenendo nello stesso tempo la necessaria fluidità del sangue nel compartimento intra-vascolare:

- un'insufficiente emostasi porta alla emorragia
- l'incapacità di mantenere il sangue fluido porta alla trombosi

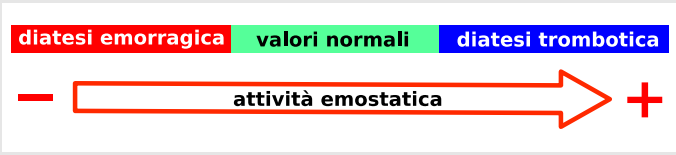


Figura 36.24. Rapporti emostasi/patologie correlate

- *I sistemi di innesco della coagulazione non sono mai bloccati completamente: hanno una velocità di base in equilibrio con i sistemi di eliminazione dei loro prodotti*
- *Nel caso quindi di diatesi emorragica questa velocità è rallentata; nel caso di diatesi trombotica è aumentata*

☞
- la trombosi può essere considerata l'attivazione per causa patologica dei processi emostatici normali, con conseguente formazione di un coagulo intra-vascolare che è esso stesso causa di patologia
- la diatesi emorragica è la incapacità di attivare in modo adeguato i meccanismi dell'emostasi in seguito ad uno stimolo appropriato

36.6.2. Bilancio tra attività anti-coagulative e pro-coagulative

☞ Il bilancio tra le attività anti-coagulative e pro-coagulative dell'endotelio è un fattore critico nel determinare la formazione del coagulo, la sua propagazione, la sua dissoluzione

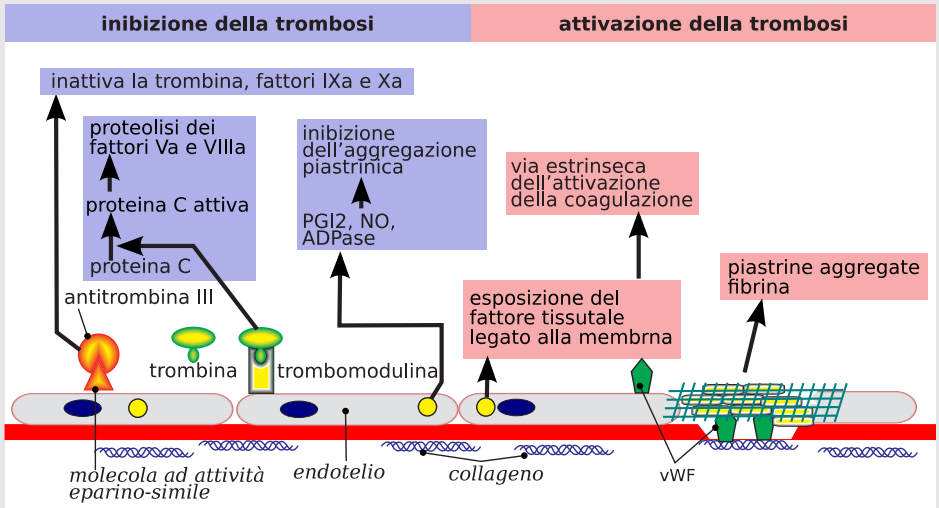
Figura 36.25. Endotelio e coagulazione

vWF: fattore di von Willebrand; PG: prostaglandina

Liberamente tratto da Cotran (1999)

L'endotelio può essere attivato da:

- agenti infettivi
- fattori emodinamici
- mediatori plasmatici
- citochine



36.6.3. Classificazione delle alterazioni della coagulazione

☞ Le alterazioni della coagulazione si distinguono essenzialmente in:

- *condizioni con diatesi emorragica*
  - alterazioni dell'attività piastrinica (numero e/o funzionalità)
  - alterazioni della cascata dei fattori della coagulazione
  - alterazioni delle cellule endoteliali (porpore vascolari)
- *condizioni con diatesi trombotica*
  - danno all'endotelio (aterosclerosi *in primis*)
  - stasi o turbolenza del flusso ematico
  - iper-coagulabilità del sangue
- *alterazioni complesse (si hanno manifestazioni miste)*
  - coagulazione intra-vascolare disseminata

36.7. Condizioni con diatesi emorragica

36.7.1. Piastrinopatie

Disturbi congeniti della funzione piastrinica

☞ *Sindrome di Bernard-Soulier:*
- autosomica recessiva
- deficit del recettore Ib/IX (lega il vWF)

con conseguente
- alterata adesione piastrinica

☞ *Trombo-astenia di Glanzmann:*
- autosomica recessiva
- deficit del recettore IIb/IIIa (lega il fibrinogeno)

con conseguente
- deficit di aggregazione

☞ Storage Pool disease:
- rara: si caratterizza per assenza dei granuli densi

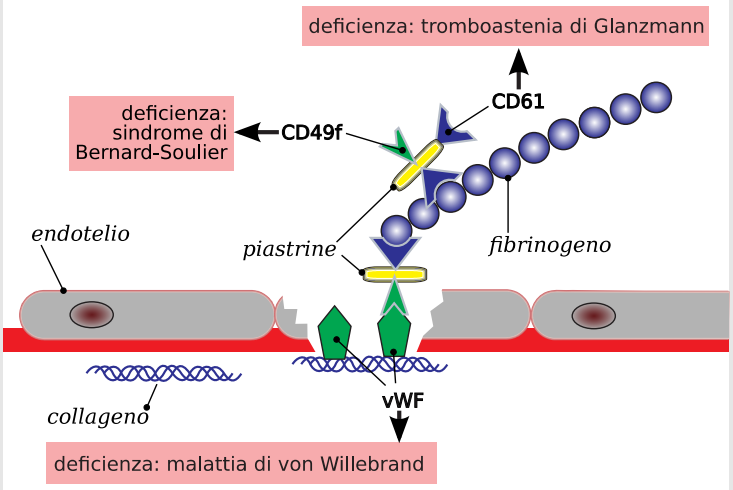


Figura 36.26. Il fattore di von Willebrand. vWF: fattore di von Willebrand
Liberamente tratto da Cotran (1999)

36.7.2. Patologie dei fattori della coagulazione

☞ Le due classi di patologie comuni dovute a deficiente funzionamento dei fattori della coagulazione sono legate a:

- *vitamina K*
- *alterazioni genetiche*

Fattori vitamina K-dipendenti

☞ I fattori vitamina K-dipendenti sono sintetizzati nel fegato

In assenza di vitamina K, i fattori II, VII, IX e X vengono ugualmente sintetizzati dal fegato, ma risultano funzionalmente inattivi

☞ Il deficit di vitamina K produce una sintomatologia emorragica, sebbene anche le proteine inibitrici la cascata coagulativa C ed S siano vitamina K-dipendenti

Principali condizioni cliniche associate a deficit dei fattori vitamina K-dipendenti

Tabella 36.3. Deficit di vitamina K

nel neonato	**meccanismo patogenetico**
prematurità	deficit di vitamina K, ridotte riserve, immaturità dei meccanismi di carbossilazione
assunzione di anticoagulanti o anti-convulsivanti da parte della madre	inibizione dell'enzima vitamina K epossido reduttasi
nell'adulto	**meccanismo patogenetico**
deficienza dietetica di vitamina K	malnutrizione, nutrizione parenterale, ridotte riserve in pazienti portatori di malattie croniche e/o epatopatici
ostruzione delle vie biliari	ittero colestatico con ridotta escrezione dei sali biliari e del secreto pancreatico
sindromi da malassorbimento	malattie infiammatorie croniche dell'intestino, fibrosi cistica, sprue tropicale, morbo celiaco, coliti batteriche
epatopatie	difetto di sintesi dei fattori, difetto dei meccanismi di carbossilazione, difetto dell'enzima vitamina K epossido reduttasi, ridotte riserve
pancreatiti acute o croniche	ridotta produzione del secreto pancreatico
assunzione di dicumarolici a scopo terapeutico, suicida o accidentale	inibizione dell'enzima vitamina K epossido reduttasi
terapie antibiotiche protratte	distruzione della flora anaerobica intestinale, inibizione dell'enzima vitamina K epossido reduttasi da parte di alcune cefalosporine
sindrome nefrosica	eliminazione dei fattori per via urinaria

Patologia genetica dei fattori della coagulazione

Tabella 36.4. Principali difetti genetici nei fattori della coagulazione con diatesi emorragica

fattore deficiente	incidenza	cromosoma	eredità
fibrinogeno	1:1 milione	4	autosomica recessiva
protrombina	1:2 milioni	11	autosomica recessiva
fattore V	1:1 milione	1	autosomica recessiva
fattore VII	1:500,000	13	autosomica recessiva
fattore VIII	1:10,000	X	legata all'X recessiva
fattore IX	1:60,000	X	legata all'X recessiva
fattore X	1:1 milione	13	legata all'X recessiva
fattore XI	1:1 milione	4	legata all'X recessiva
fattore XIII	1:1 milione	6 (subunità A) 1 (subunità B)	autosomica recessiva

36.7.3. Malattia di von Willebrand ed emofilia

Il fattore VIII e il fattore vW

☞ **Il fattore VIII**

- è una importante proteina della via intrinseca della coagulazione
- è sintetizzato nel fegato dall'endotelio dei sinusoidi e dalle cellule di Kupffer e nel rene dall'endotelio dei glomeruli renali e dall'epitelio tubulare renale
- in circolo è associato a multimeri di vWF formando complessi di elevato PM
- la emivita (12 h) è strettamente dipendente dai livelli di vWF

☞ **Il fattore vWF**

- è prodotto dall'endotelio, dai megacariociti ed è presente nei granuli α delle piastrine
- interagisce con il recettore Ib/IX delle piastrine e con il collagene
- forma multimeri che si complessano al fattore VIII
- favorisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica

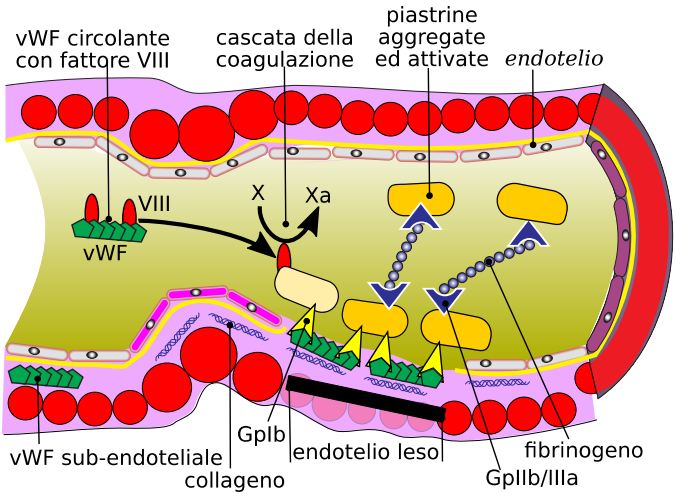


Figura 36.27. Meccanismo d'azione del fattore VIII e del fattore di von Willebrand. vWF: fattore di von Willebrand; Gp: glicoproteina

Malattia di vW (von Willebrand)

☞ Nella malattia di vW le carenze fattoriali portano ad un allungamento dell'aPTT (*activated partial thromboplastin time*, tempo di tromboplastina parziale attivata)

☞ **caratteristiche comuni**

- comune (1% della popolazione)
- trasmissione genetica autosomica dominante (95% dei casi)
- deficit quantitativo (75%)
- deficit qualitativo (25%) del vWF

clinica

- sanguinamento per traumi modesti
- sanguinamento delle mucose
- eccessivo sanguinamento delle ferite
- menorragie

☞ **malattia di von Willebrand da alterazioni quantitative (tipo I e tipo III)**

malattia di vW tipo I (classica)

- comune
- autosomica dominante
- deficit quantitativo del vWF per ridotta sintesi
- lieve sintomatologia

malattia di vW tipo III

- rara
- autosomica recessiva
- deficit quantitativo importante
- sintomatologia grave

☞ **malattia di von Willebrand da alterazioni qualitative (tipo II)**

- rara
- autosomica dominante
- deficit qualitativo del vWF per alterata sintesi (mutazione non-senso)
- i multimeri non si assemblano correttamente e il legame con il fattore VIII non è funzionale
- il fattore VIII non legato viene degradato
- sintomatologia intermedia

Emofilia

☞ **Emofilia A (malattia della regina Victoria)**	**Emofilia B (malattia di Christmas)**
comune (1% della popolazione)	rara
X-linked (maschi e femmine omozigoti)	X-linked (maschi e femmine omozigoti)
deficit quantitativo e qualitativo del fattore VIII	deficit quantitativo e/o qualitativo del fattore IX
ecchimosi per traumi modesti; emartro; sanguinamento eccessivo post-chirurgico	ecchimosi per traumi modesti; emartro; sanguinamento eccessivo post-chirurgico
allungamento del aPTT; dosaggio della proteina	allungamento del aPTT; dosaggio del singolo fattore
terapia con fattore VIII ricombinante	terapia con fattore IX ricombinante

Figura 36.28. La regina Victoria. Immagine di public domain



36.8. Manifestazioni cliniche associate a deficit dell'emostasi

☞ Le conseguenze cliniche di deficit dell'emostasi possono andare da trascurabili a intrattabili con esito infausto

- petecchie: piccole emorragie capillari della cute e delle mucose con diametro di circa 1-2 mm di colorito rosso violaceo, frequenti nelle zone dove maggiore è la pressione idrostatica o dove c'è pressione o frizione esterna (piastrinopenia)
- porpore: emorragie con diametro 3 mm costituite da un insieme di petecchie (vasculite)
- ecchimosi: versamenti emorragici sottocutanei di diametro tra 1 e 2 cm, inizialmente di colore rosso-blu, poi verde-blu e quindi giallo-oro, mano a mano che l'emoglobina si degrada
- ematomi: versamenti emorragici profondi che spesso dissecano le fasce muscolari; possono avere esiti clinicamente insignificanti (lividi) così come gravissimi, finanche mortali (versamento retro-peritoneale da dissecazione di un aneurisma dell'aorta)
- versamenti ematici in cavità dell'organismo: emotorace, emopericardio, emoperitoneo, emartro
- sanguinamenti da determinati distretti dell'organismo: gengivorragia, epistassi (emissione di sangue dal naso), ematemesi (emissione di sangue con il vomito), melena (emissione di sangue con le feci), ematuria, menorragia (sanguinamento mestruale eccessivo) e metrorragia (sanguinamento al di fuori della fase mestruale)

36.9. Condizioni con diatesi trombotica: la trombofilia

Definizione di trombofilia

Per trombofilia si intende una condizione clinica in cui il paziente, di età inferiore ai 45 anni, dimostra una inusuale predisposizione al trombo-embolismo artero-venoso ed una tendenza alle recidive, anche in assenza di cause scatenanti evidenti; tale condizione viene anche chiamata stato iper-coagulabile o di iper-coagulabilità

Definizione di trombosi

La trombosi è l'attivazione impropria della coagulazione in sede intra-vascolare

36.9.1. Stati iper-coagulativi e morte

☞ Gli stati di iper-coagulabilità hanno un rilevanza clinica importante: studi post-mortem eseguiti su pazienti ospedalizzati hanno infatti indicato che il trombo-embolismo rappresenta il 10% delle cause di morte ed è una concausa in un ulteriore 15% dei casi

36.9.2. La triade di Virchow

Tre principali fattori (triade di Virchow) predispongono alla formazione della trombosi:

- danno all'endotelio
- stasi o turbolenza del flusso ematico
- iper-coagulabilità (trombofilia) del sangue (aumento della velocità di base della cascata proteasica della coagulazione)

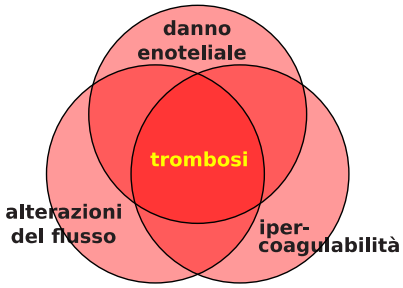


Figura 36.29. Triade di Virchow

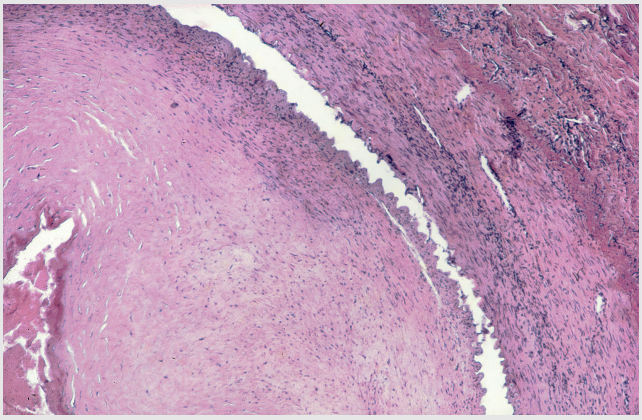


Figura 36.30. Trombosi in un'arteria. La parte esterna è già parzialmente organizzata. Verso il centro il trombo è ancora giovane

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

36.9.3. Danno all'endotelio

☞ Il danno all'endotelio fornisce l'influenza dominante e può da sola causare trombosi

Indipendentemente dalla causa di danno endoteliale si ha esposizione del collageno sub-endoteliale, aderenza delle piastrine, esposizione del fattore tissutale e locale deplezione di prostaciclina ed attivatore del plasminogeno

36.9.4. Alterazioni nel flusso ematico

☞ La turbolenza contribuisce alla trombosi arteriosa e cardiaca causando disfunzione e danno endoteliale e sacche di stasi

La stasi è il fattore principale nello sviluppo di trombi venosi

Stasi e turbolenza alterano il normale flusso laminare concentrico del sangue provocando:

- contatto delle piastrine con l'endotelio
- prevenzione della diluizione da parte del flusso normale dei fattori attivati della coagulazione
- ritardato arrivo di fattori inibitori della coagulazione e permettono quindi l'innesco della formazione del coagulo
- promozione dell'attivazione endo-cellulare

36.9.5. Iper-coagulabilità

☞ Contribuisce meno frequentemente agli stati trombotici. Può avere molte cause diverse: le principali sono elencate nella tabella sottostante

Tabella 36.5. Principali cause di iper-coagulabilità

cause genetiche	fattore V mutato (10-15% della popolazione bianca caucasica)
	deficienza di anti-trombina III
cause acquisite ad alto rischio	immobilizzazione prolungata a letto
	infarto del miocardio
	danno tissutale grave (fratture, ustioni, chirurgia)
	neoplasie maligne
	valvole cardiache artificiali
cause acquisite a basso rischio	sindrome nefrosica
	contraccettivi orali
	fumo

36.9.6. Trombofilie ereditarie

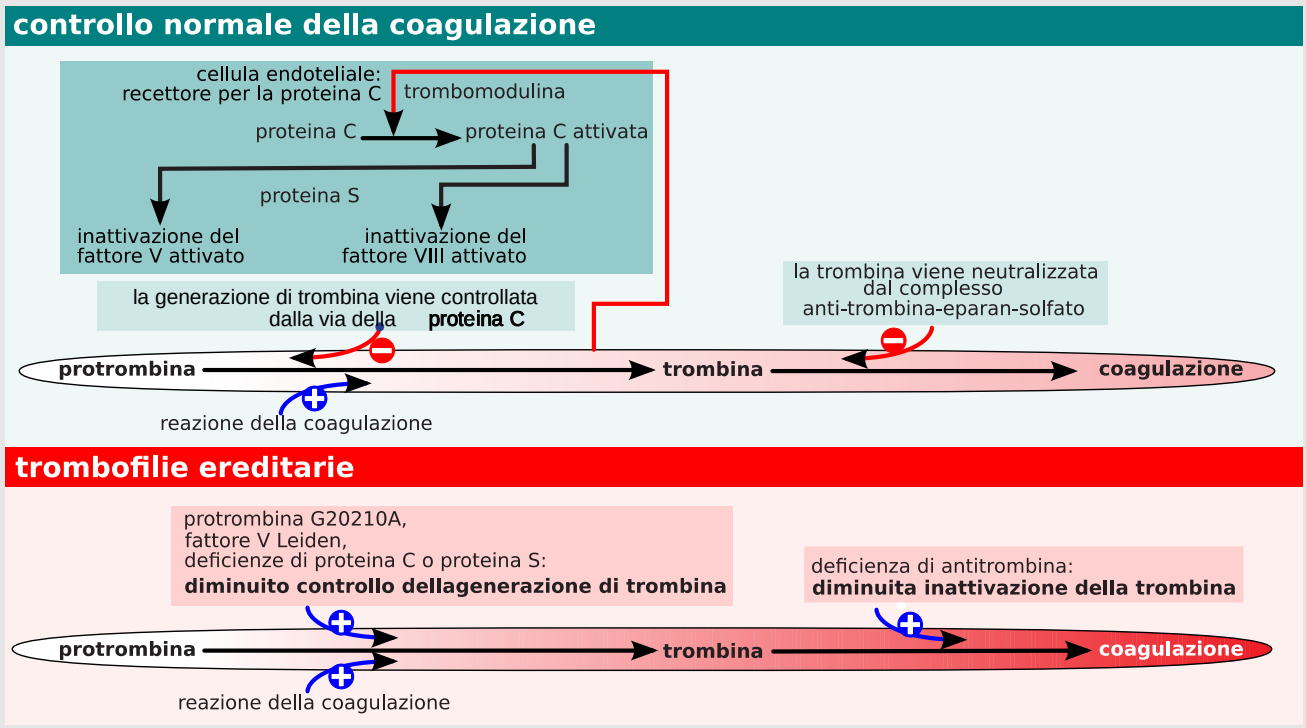


Figura 36.31. Trombofilie ereditarie. Liberamente tratto da Seugsohn (2001)

Mutazioni del gene del fattore V

- In una percentuale di pazienti di razza bianca variabile tra il 2 ed il 15% si riscontra una mutazione del gene che codifica per il fattore V; tale mutazione è detta di Leiden dalla città Olandese in cui è stata identificata per la prima volta
  - La mutazione (G1691A) determina la sostituzione della arginina con la glutammina in posizione 506 ed abolisce un sito di clivaggio della proteina C nel fattore V, prolungando in questo modo l'effetto trombogenico del fattore V e determinando, pertanto, uno stato di iper-coagulabilità
- I soggetti eterozigoti hanno un rischio relativo di trombosi 3 volte superiore a quello della popolazione che non presenta la mutazione, mentre nei soggetti omozigoti (2% circa dei pazienti affetti) il rischio è da 50 a 80 volte superiore
- Il fattore V di Leiden rende conto del 25% dei pazienti con trombosi venosa profonda ricorrente o embolia polmonare

Mutazioni del gene della protrombina

- Il rischio di trombosi venosa profonda risulta essere aumentato anche in pazienti con una specifica mutazione puntiforme nel gene della protrombina. La prevalenza della mutazione nella popolazione generale oscilla tra l'1 ed il 2%; i soggetti eterozigoti hanno un rischio relativo di trombosi venosa 2,8 volte superiore a quello che si riscontra nella popolazione che non presenta la mutazione: essi rappresentano circa il 18% dei pazienti con storia familiare di trombosi venosa e il 6% dei pazienti con un primo episodio di trombosi venosa profonda
  - La mutazione più comune consiste nella conversione di G in A in posizione 20210 (G20210A)
  - La mutazione si localizza nella regione 3' non tradotta (3'UT) del gene, e determina un aumento del 30% dei livelli plasmatici di protrombina attraverso una traduzione più efficiente o una maggiore stabilità dell'mRNA

Omocisteinemia

☞ L'omocisteina è un amminoacido solforato che deriva dalla demetilazione della metionina

L'omocisteina viene poi

- rimetilata formando metionina
- trans-solforata a costituire cisteina

La trasformazione dell'omocisteina avviene ad opera di tre enzimi la cui funzione è condizionata dall'acido folico e dalle vitamine B_6 e B_{12}

☞ L'innalzamento dei livelli plasmatici di omocisteina, conseguente ad un blocco delle vie di trasformazione, è associato ad una aumentata incidenza di aterosclerosi e di trombosi venosa

L'iper-omocisteinemia contribuisce

- alla aterosclerosi attraverso un effetto tossico sulle cellule endoteliali e l'ossidazione delle LDL
- alla trombosi venosa inducendo la liberazione del fattore tessutale da parte dei monociti ed inibendo l'espressione e l'attività della trombomodulina

Circa il 10% dei pazienti con trombosi hanno aumentati livelli ematici di omocisteina, condizione che si riscontra nel 4,8% della popolazione

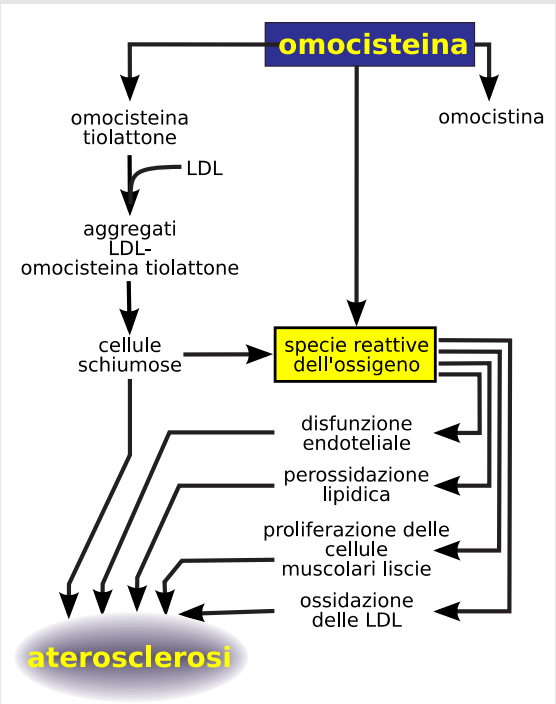


Figura 36.32. Omocisteina ed aterosclerosi. Liberamente tratto da Ross (1999)

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

☞ La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS, *anti-phospholipid syndrome*) è una condizione acquisita caratterizzata da

- episodi di trombosi arteriosa e (più frequentemente) venosa
- perdita fetale ricorrente
- piastrinopenia

Può essere

- primitiva
- secondaria ad una malattia autoimmune sistemica (solitamente il lupus eritematoso sistemico)

☞ Responsabili sono un gruppo di auto-anticorpi detti anticorpi anti-fosfolipidi

Gli anticorpi anti-fosfolipidi

- sono immunoglobuline appartenenti alle classi IgG o IgM dirette contro complessi proteici-fosfolipidici di varia natura e sono capaci di interferire con il normale processo di coagulazione del sangue
- I bersagli più comuni sono la β2-glicoproteina I (apo-lipoproteina H) e la cardiolipina

☞ La APS ha un ampio impatto sanitario:

- l'incidenza della APS nella popolazione di razza bianca è del' 1-2%
- i pazienti con anticorpi anti-fosfolipidi hanno un rischio di trombosi ricorrenti dal 22 al 69% più alto rispetto ai pazienti che non presentano gli auto-anticorpi

36.9.7. Associazioni di fattori trombogenici

☞ Dal punto di vista epidemiologico è importante ricordare la spesso evidente coesistenza, nello stesso paziente, di più fattori trombogenici

In questi casi, il rischio di trombosi è molto più che additivo

- es.: se il fattore V di Leiden è associato al deficit di anti-trombina, di proteina C o di proteina S, l'incidenza di trombosi venose ricorrenti aumenta, rispettivamente, il 92%, il 73% ed il 72%
- es.: se uno dei fattori precedentemente descritti si associa ad un'altra condizione predisponente la trombosi, quale la gravidanza, l'assunzione di contraccettivi orali, la terapia estrogenica sostitutiva, la presenza di una neoplasia, l'immobilità o il decorso post-operatorio, il rischio di trombosi aumenta in maniera molto significativa

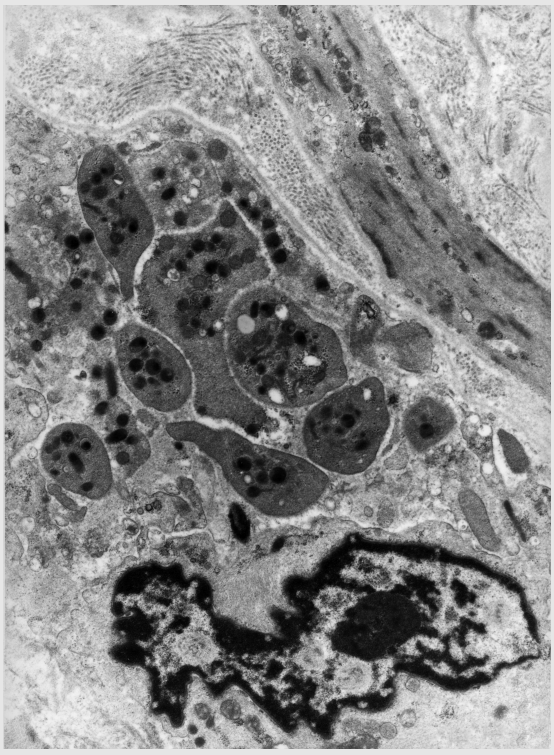


Figura 36.33. Arteria di piccolo calibro (arteriola) con lume occluso dalla presenza di un micro-trombo piastrinico

Immagine al microscopio elettronico a trasmissione di Gianandrea Pasquinelli, Alma Mater Università di Bologna

36.10. Destino del trombo

Se il paziente sopravvive agli effetti immediati dell'ostruzione, il trombo va incontro a una combinazione dei 4 eventi seguenti:

- dissoluzione
- propagazione: il trombo cresce alle sue estremità
- embolizzazione: si stacca dalla parete e si muove seguendo la corrente circolatoria
- organizzazione e ricanalizzazione (frutto dell'attivazione del processo riparativo): neo-angiogenesi all'interno del trombo e possibile ricanalizzazione e/o trasformazione in tessuto cicatriziale fibroso

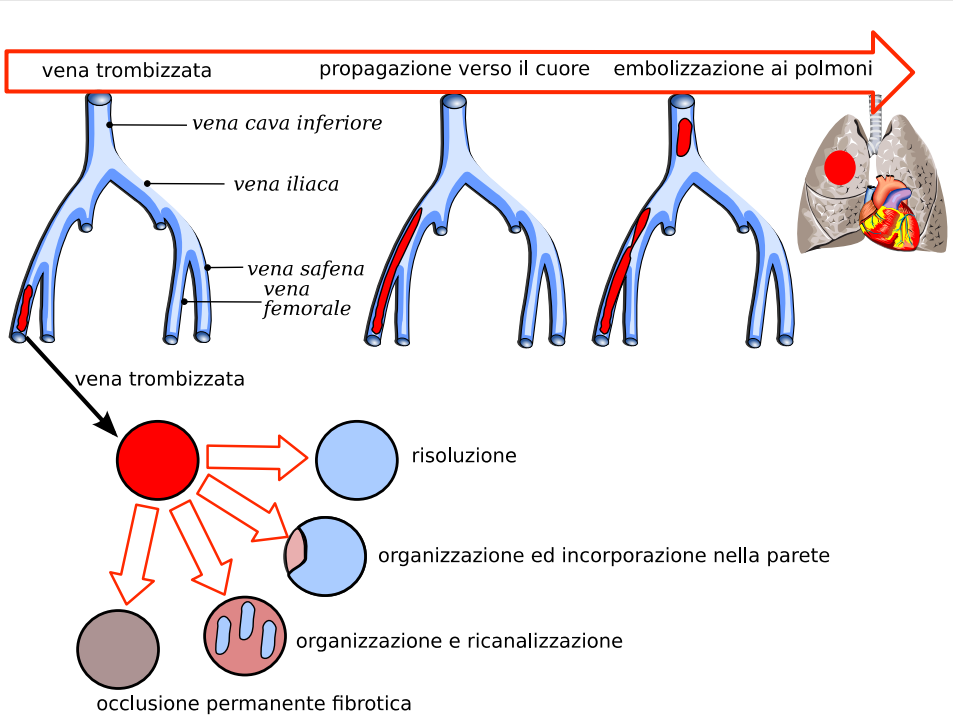


Figura 36.34. Conseguenze della trombosi venosa. Liberamente tratto da Cotran (1999)

36.10.1. Farmaci trombolitici

☞ I principali farmaci trombolitici sono farmaci che attuano la conversione del plasminogeno in plasmina accelerando così la dissoluzione del trombo

- streptochinasi
- urochinasi
- attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante
- altri

☞ Applicazioni (massimo beneficio entro 4 h):

- infarto del miocardio
- *stroke* (*ictus* ischemico)
- embolia polmonare massiva
- ischemia di arto

36.10.2. Terapia anti-coagulante orale (TAO)

☞ I pazienti con una indicazione ad una terapia ipo-coagulante per la prevenzione di eventi trombo-embolici sono molti. Rientrano in questa categoria i pazienti:

- con fibrillazione atriale parossistica o cronicamente
- con protesi valvolari cardiache non biologiche
- con trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare (almeno per un periodo di 3-6 mesi)

☞ La terapia anti-coagulate orale (TAO) viene tradizionalmente effettuata mediante l'assunzione di farmaci antagonisti della vitamina K (warfarin o dicumarolo): questi agiscono inibendo la sintesi epatica di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (fattori II, VII, IX, X)

☞ Per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (il gruppo più numeroso di candidati alla TAO) sono disponibili dal 2013 altri farmaci detti NAO (nuovi anti-coagulanti orali)

- dabigatran (inibitore diretto della trombina, fattore II)
- rivaroxaban, apixaban (inibitori diretti del fattore Xa)

☞ Vantaggi dei NAO

Il principale vantaggio dei NAO è dato dalla possibilità di predeterminare la dose, mentre warfarin e dicumarolo richiedono controlli periodici dell'attività protrombinica per l'aggiustamento continuo della dose efficace che risulta diversa da paziente a paziente, e nel tempo varia anche nello stesso paziente per le numerose interferenze farmacologiche ed alimentari (es.: apporto alimentare di vitamina K)

☞ Svantaggi dei NAO

Costo molto elevato e mancanza di antidoti che potrebbe rappresentare un problema in caso di incidenti emorragici o emergenze chirurgiche

36.11. Embolia

Definizione di embolia

L'embolo è una massa intra-vascolare solida, liquida o gassosa, non miscibile con il plasma che viene trasportata dal sangue in una sede lontana dal suo punto di origine

36.11.1. Tipi di emboli

☞ Il 99% degli emboli è costituito da

- frammenti di trombi

da cui il termine di trombo-embolia

Rare forme di emboli sono rappresentati da

- gocciole di grasso (emboli di midollo osseo giallo in persone anziane a seguito di fratture)
- bolle di aria o di azoto
- detriti di placche aterosclerotiche (emboli di colesterolo)
- frammenti tumorali
- frustoli di midollo osseo
- corpi estranei

36.11.2. Destino degli emboli

☞ In base alla loro sede di origine gli emboli possono essere trasportati in qualunque punto dell'albero vascolare; le conseguenze cliniche dipendono dalla loro localizzazione nella circolazione polmonare o sistemica

Gli emboli bloccano i vasi di calibro troppo piccolo per permetterne il passaggio, determinando un'occlusione parziale o totale del vaso stesso

La conseguenza più seria di un episodio trombo-embolico è la necrosi ischemica (infarto) del tessuto irrorato dal vaso occluso

Gli infarti trombo-embolici dei polmoni (embolia polmonare) e dell'encefalo (ictus ischemico) sono tra le cause principali di morbidità e mortalità nei paesi industrializzati

Definizione di infarto

L'infarto è una zona di necrosi dovuta a blocco della circolazione locale

Per una completa definizione di infarto del miocardio vedi Pasquinelli (2014)

36.11.3. Trombo-embolia polmonare

☞ La trombo-embolia polmonare costituisce il 10-15% delle morti in pazienti ospedalizzati

In oltre il 95% dei casi, gli emboli originano dalle vene profonde della gamba al di sopra del ginocchio

Essi vengono trasportati dal flusso ematico attraverso canali di calibro sempre maggiore alle sezioni cardiache di destra e da qui nel circolo polmonare

Un paziente che ha già avuto una embolia polmonare ha un alto rischio di averne altre: questa è la ragione per istituire una terapia anticoagulante

Raramente un embolo può passare attraverso un difetto inter-atriale o inter-ventricolare e raggiungere la circolazione sistemica (embolia paradossa)

In base alle dimensioni, un embolo può:

- *occludere l'arteria polmonare principale*
- *bloccarsi in un punto di biforcazione (embolo a sella)*
- *arrivare sino alle arteriole*
- *frammentarsi e dare origine ad embolie multiple*

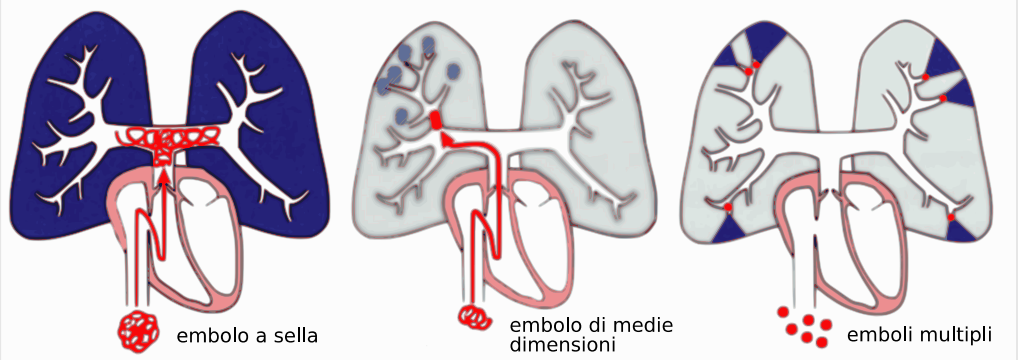


Figura 36.35. Trombo-emboli di varie dimensioni nei polmoni. Liberamente tratto da Lakhani (2003)

36.11.4. Storia naturale dei trombo-emboli polmonari

☞ La maggior parte degli emboli polmonari (60-80%) sono clinicamente silenti grazie alle loro piccole dimensioni

Col tempo:

- vanno incontro ad organizzazione
- vengono incorporati nella parete del vaso

☞ Quando il 60%-70% o oltre del circolo polmonare è occluso da emboli si verificano:

- morte improvvisa
- insufficienza acuta del ventricolo destro (cuore polmonare)
- collasso cardiovascolare

36.11.5. Infarto ed emorragia polmonare

☞ L'ostruzione di arterie di medio calibro può dar luogo ad emorragia polmonare e non ad infarto se la zona di parenchima colpito continua ad essere irrorata dalla circolazione bronchiale

Nel contesto di un'insufficienza ventricolare sinistra, con conseguente rallentamento del flusso dell'arteria bronchiale sinistra, tale situazione può provocare un vasto infarto

☞ L'ostruzione delle arteriole polmonari terminali, invece, da luogo ad infarto polmonare

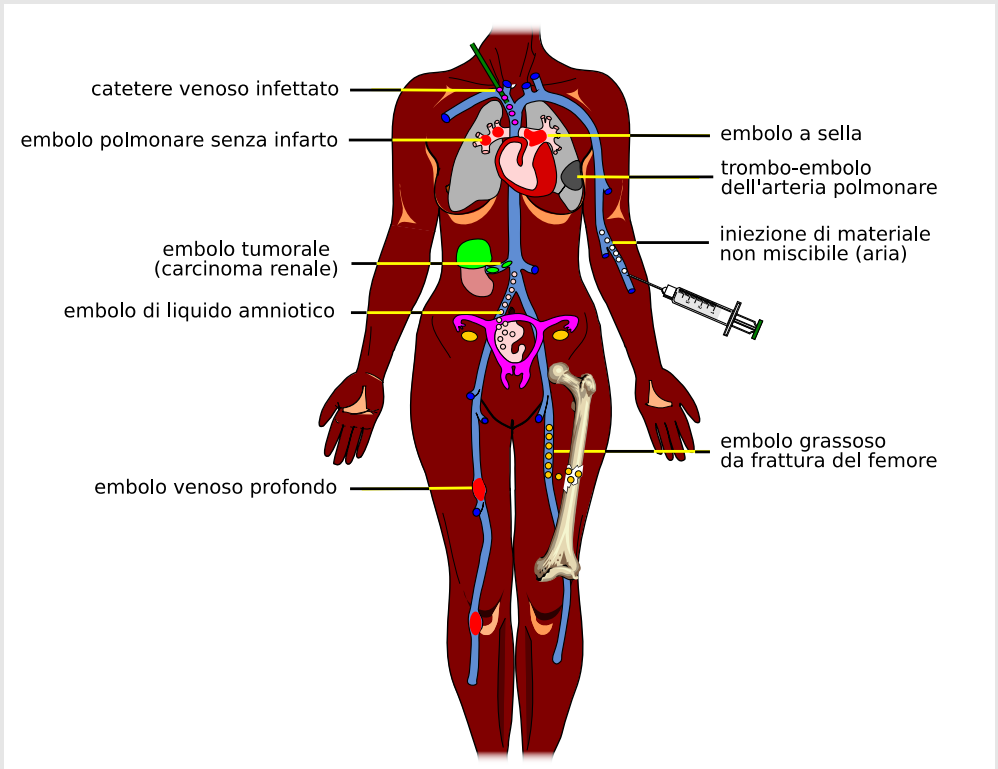
☞ L'instaurarsi di embolie multiple nel tempo, provoca:

- ipertensione polmonare
- scompenso del cuore destro

36.11.6. Sorgenti degli emboli polmonari

Figura 36.36. Embolia venosa: sorgenti più comuni degli emboli

Liberamente tratto da Rubin (1994)



36.11.7. Trombo-embolia sistemica

☞ Questo termine si riferisce agli emboli trasportati dal circolo arterioso

La maggior parte (80%) prende origine dai trombi murali intra-cardiaci, mentre i rimanenti originano da trombi associati a placche aterosclerotiche ulcerate o ad aneurismi aortici, o dalla frammentazione di vegetazioni valvolari

Rari gli emboli paradossi

(vedi cap. 36.6.3)

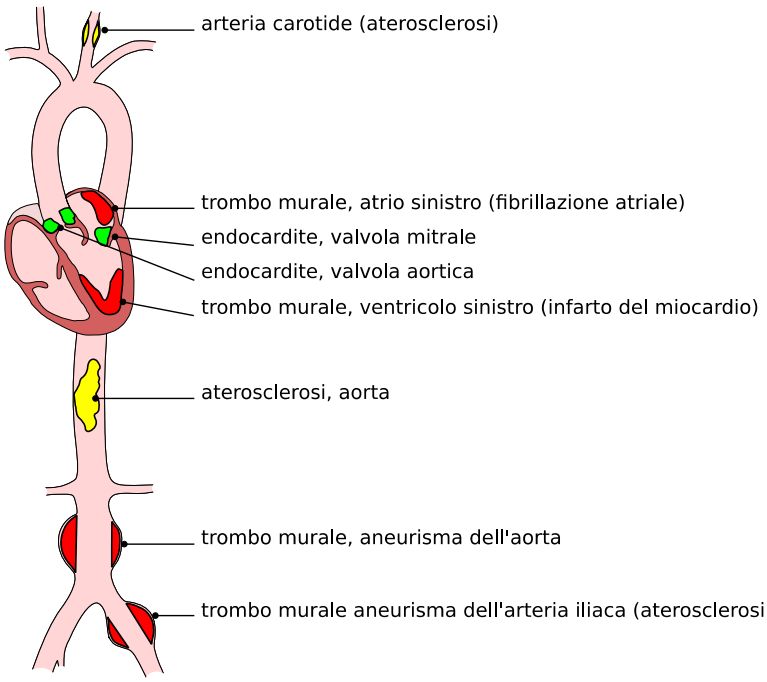


Figura 36.37. Embolia arteriosa: sorgenti degli emboli
Liberamente tratto da Rubin, (1994)

36.11.8. Conseguenze dell'embolia arteriosa

☞ Gli emboli arteriosi possono localizzarsi in sedi varie; il punto di arresto dipende dalla sede di origine del trombo e dall'anatomia dei vasi arteriosi

Le sedi più frequentemente interessate sono le estremità inferiori e l'encefalo e, in minore misura, l'intestino, i reni e la milza

Le conseguenze degli emboli sistemici dipendono

- dalla presenza e dalle condizioni di un circolo collaterale nel tessuto colpito
- dalla vulnerabilità del tessuto all'ischemia
- dal calibro del vaso occluso

Si noti che il fegato è raramente colpito in quanto riceve sangue dalla doppia vascolarizzazione portale ed arteriosa

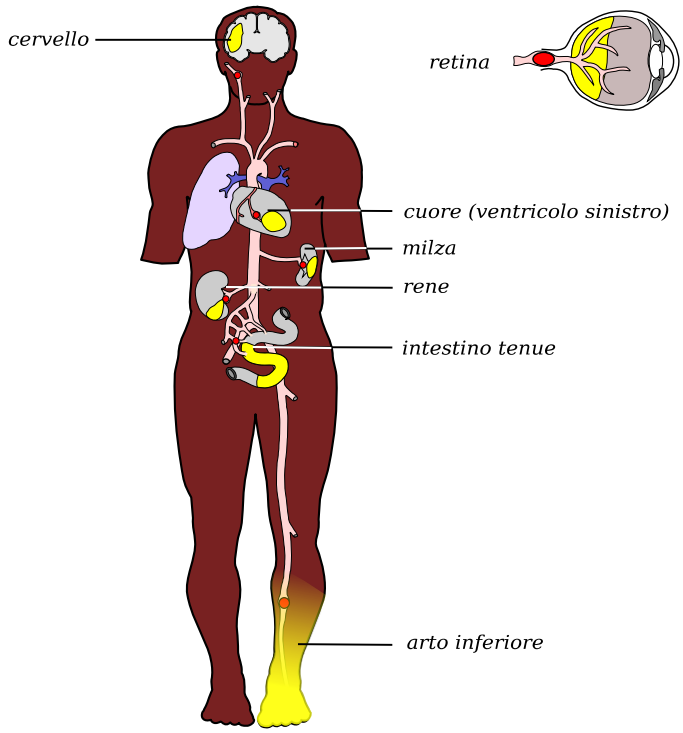


Figura 36.38. Embolia arteriosa: infarti
Liberamente tratto da Rubin (1994)

36.11.9. Embolia lipidica

☞ Microscopiche gocciolane di grasso possono essere evidenziate nel sangue circolante in seguito a

- fratture delle ossa lunghe e delle ossa piatte che contengono midollo osseo (ricco di lipidi, specie nel paziente anziano)
- traumi dei tessuti molli (es.: liposuzione)
- sindrome da schiacciamento

36.11.10. Embolia gassosa

☞ La presenza di bolle di gas in circolo determina una ostruzione al flusso (con ischemia dei tessuti a valle) paragonabile a quella determinata da masse trombotiche

Sono necessari almeno 100 mL di aria per provocare una sintomatologia clinica; le bolle gassose si comportano come masse fisiche, e possono fondersi tra loro per dare origine a masse gassose sufficientemente grandi da occludere un vaso principale

L'aria può entrare in circolo in seguito a

- manovre ostetriche
- traumi della parete toracica, dove si generano pressioni negative che possono risucchiare aria all'interno dell'albero venoso
- malattia da decompressione rapida (malattia dei cassoni)

36.11.11. Embolia di liquido amniotico

☞ L'embolia di liquido amniotico è una grave ma rara complicanza del travaglio e dell'immediato *post-partum*

- ha una frequenza di 1 su 50.000 nascite
- presenta una mortalità di oltre l'80%
- rappresenta una delle cause principali di mortalità materna gravidico/perinatale, dato che altre complicanza ostetriche, quali l'eclampsia (ipertensione e convulsioni) e l'embolia polmonare, sono oggi per lo più controllabili

☞ Eventi fisiopatologici che rendono severa l'embolia da liquido amniotico

- la causa fondamentale è il passaggio di liquido amniotico, con tutti i suoi componenti, nella circolazione materna attraverso una lacerazione delle membrane placentari ed una rottura delle vene uterine
- l'esordio è caratterizzato da dispnea grave e improvvisa, cianosi e *shock* ipotensivo, seguiti da convulsioni e coma

Se la paziente sopravvive alla crisi iniziale, si sviluppa edema polmonare e, in circa la metà dei casi, coagulazione intra-vascolare disseminata (CID), dovuta al rilascio di sostanze trombogeniche dal liquido amniotico

36.12. Coagulazione intra-vascolare disseminata

☞ La CID, nota anche come coagulopatia da consumo o sindrome da defibrinazione (o DIC, *disseminated intravascular coagulopathy*), è una alterazione trombo-emorragica provocata dalla attivazione sistemica della cascata coagulativa che porta simultaneamente

- alla formazione intravascolare di trombi
- all'esaurimento delle piastrine e dei fattori della coagulazione

☞ La CID può quindi manifestarsi con segni e sintomi di

- infarti causati dai microtrombi
- malattia emorragica dovuta alla deplezione dei fattori richiesti all'emostasi

La presentazione clinica può variare in misura notevole, e ciò può rendere difficoltosa l'identificazione delle strategie diagnostiche e terapeutiche adeguate

☞ La CID provoca diffusi danni delle cellule endoteliali (attivazione, oltre che della via estrinseca, delle piastrine e della via intrinseca della coagulazione)

Eziologia

☞ La CID è sempre secondaria ad una condizione patologica che attiva la cascata coagulativa a qualsiasi livello

- attivazione piastrinica
- attivazione della via intrinseca
- attivazione della via estrinseca
- deficit dei meccanismi di inibizione (anti-trombina III, proteina C, proteina S)

Schema generale della coagulazione intra-vascolare disseminata

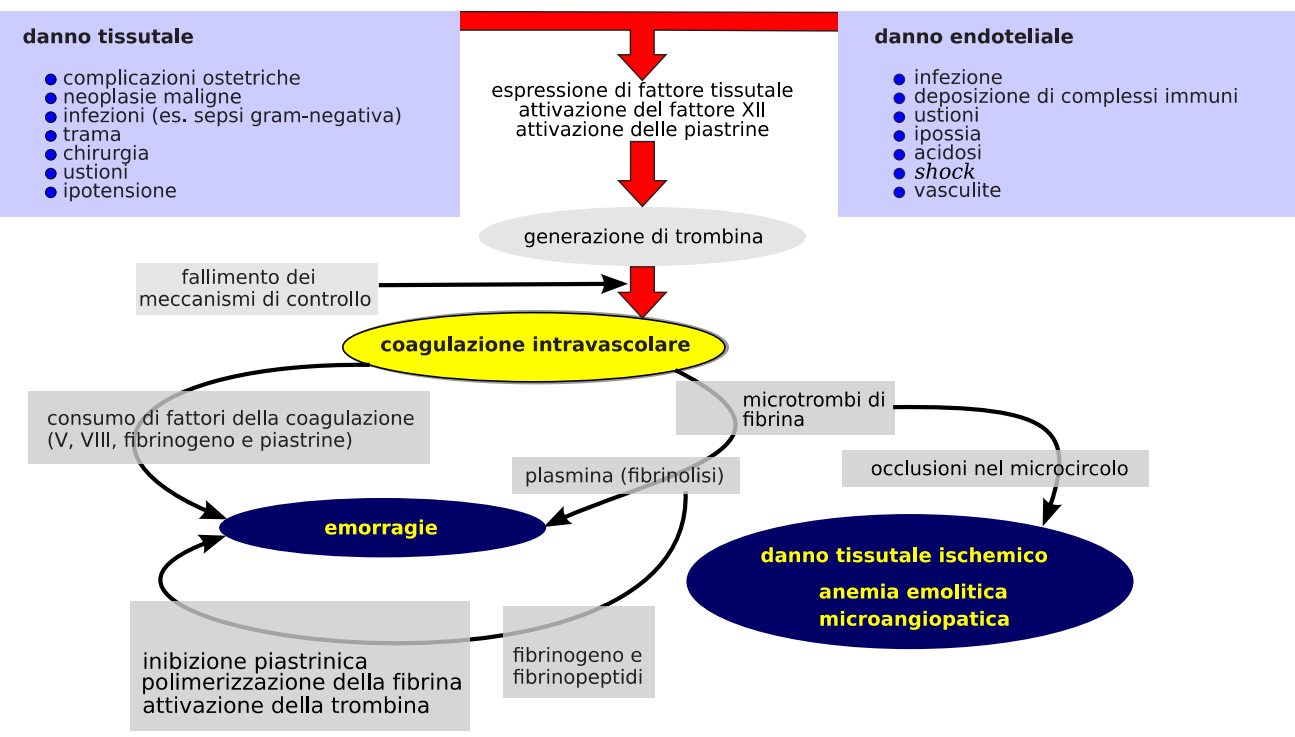


Figura 36.39. Patogenesi della coagulazione intra-vascolare disseminata (CID)

CID da liberazione di fattore tessutale (attivazione della via estrinseca della coagulazione)

☞	incidenti ostetrici:	distacco di placenta embolia di liquido amniotico ritenzione di feto morto aborto nel secondo trimestre di gravidanza
	neoplasie epiteliali	carcinomi del polmone, del pancreas, del colon e dello stomaco
	neoplasie ematologiche	leucemia pro-mielocitica acuta
	danno tissutale esteso	ustioni congelamenti traumi ferite d'arma di fuoco
	sepsi da batteri gram-negativi	endotossina
	embolia adiposa	
	emolisi intra-vascolare acuta	trasfusione di sangue incompatibile interventi in circolazione extra-corporea malaria emoglobinuria parossistica notturna

CID da diffusi danni alle cellule endoteliali (attivazione delle vie estrinseca ed intrinseca della coagulazione e delle piastrine)

☞	immuno-complessi circolanti	LES (lupus eritematoso sistemico)
	Infezioni batteriche	meningococco, rickettsie
	Infezioni virali	arbovirus, varicella, vaiolo, rosolia
	colpo di calore, ustioni	in particolare settico
	shock	
	vasculiti	
	anossia	
	acidosi	

CID da immissione in circolo di sostanze ad azione diretta

☞	veleni da serpente	il veleno della vipera Russel attiva direttamente il fattore X altri veleni attivano il fattore II
	pancreatiti acute	la tripsina attiva direttamente i fattori X e II

36.13. Principali fonti utilizzate

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) Robbins pathologic basis of disease. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease. III ed. Arnold, London

Mann, K.G. (1984) The biochemistry of coagulation. Clin. Lab. Med. 4, 207-220

Muth, C. M., Shank, E. (2000) Gas embolism. N. Engl. J. Med. 342, 476-482

Pasquinelli, G., Barbieri, L. (2014) Lezioni di medicina di laboratorio. In preparazione

Ross, R. (1999) Atherosclerosis. an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340, 115-126

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) Pathology. II ed. Lippincott, Philadelphia

Seugsohn, U., Lubetsky, A. (2001) Genetic susceptibility to venous trombosis. N. Engl. J. Med. 244, 1222-1231

Tripodi, A., Mannucci, P.M. (2011) The coagulopathy of chronic liver disease. N. Engl. J. Med. 365, 147-156







