

Alterazioni congenite e acquisite della coagulazione

Quando nel sistema esiste un difetto di fattori che normalmente sono coinvolti nel sistema procoagulante o ci sia una prevalenza di fattori che si oppongono all'emostasi, si determina la **diatesi emorragica**.

Mentre l'occlusione di un vaso, in particolari situazioni patologiche, determina ischemia distrettuale dell'organo interessato (trombosi arteriosa) o stasi (trombosi venosa). Nelle malattie emorragiche da difetti plasmatici, si riconoscono forme *congenite* (malattia di von Willebrand, sindromi emofiliche), e forme *acquisite* (varianti acquisite di malattia di von Willebrand e di emofilia, ipovitaminosi K, insufficienza epatica, coagulazione intravascolare disseminata, anticoagulante lupico).

La clinica è caratterizzata da emorragie tissutali (ematomi muscolari, intraparenchimali), ematridi, sanguinamenti post-chirurgici e post-traumatici. La malattia di von Willebrand presenta aspetti clinici e di laboratorio duplici, associando un difetto di adesione piastrinica a un difetto coagulativo; analogamente i gravi deficit di fibrinogeno presentano un disturbo della coagulazione associato a un deficit di aggregazione. Per l'esplorazione del processo emocoagulatorio, alcuni test di laboratorio di facile esecuzione e sufficiente sensibilità eseguibili su plasma povero di piastrine, sono utili per lo screening delle sindromi emorragiche.

Il **tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT)** esplora elettivamente i fattori antiemofilici della via intrinseca dell'attivazione del FX (FXII, FXI, FIX e FVIII), oltre ai FII, FV, FX e al fibrinogeno della via comune. L'interpretazione dei risultati è qui riassunta:

- ↳ l'APTT è un test sensibile ai difetti coagulativi del sistema intrinseco, in particolare alla carenza del F VIII;
- ↳ è sensibile al deficit di alcuni fattori implicati nella fase di contatto del sistema intrinseco quali la precalleina e l'HMW chininogeno;
- ↳ rappresenta uno dei metodi per il controllo della terapia eparinica;
- ↳ è sensibile all'azione degli anticoagulanti circolanti, "tipo lupus", ad azione inibente sul sistema intrinseco della coagulazione.

Il **tempo di protrombina (PT)** è sensibile ai difetti della via di attivazione estrinseca del FX e della via comune della coagulazione (FII, FV, FVII, FX). Il PT ha un importante valore diagnostico nei seguenti casi:

- ↳ carenze congenite di fattori del complesso protrombinico. In genere questa carenza è di un singolo fattore;
- ↳ carenze acquisite di fattori del complesso protrombinico. In genere uno o più fattori associati, in seguito ad epatopatie o deficienze di vitamina K;
- ↳ per il monitoraggio della terapia anticoagulante orale, in quanto sensibile ai fattori della vitamina K dipendenti indotta dalla terapia stessa.

Il PT viene, oggi, espresso in **INR**, ossia in *International Normalized Ratio*, che è il rapporto tra il tempo di coagulazione del plasma in esame e il tempo del plasma o del pool di plasmi normali di controllo, elevato all'ISI (*International Sensitivity Index*). L'effetto innovatore dell'INR consiste nel fatto che, pur permettendo ad ogni laboratorio di scegliere la tromboplastina da usare, permette di compensare la diversa sensibilità delle tromboplastine commerciali, di considerare dei risultati di riferimento standard e quindi di indicare degli intervalli terapeutici uguali per tutti. Il monitoraggio dell'INR viene oggi utilizzato per assicurare al paziente sottoposto a terapia anticoagulante un adeguato dosaggio

terapeutico. Secondo recenti studi, è emerso che il monitoraggio della variabilità dell'INR è indicata per anticipare un rischio emorragico nel paziente durante trattamento con cumarinici, più che un rischio tromboembolico. (Haematologica-Vol. 84, N°8; August 1999- p.753)

Il **tempo di trombina (TT)** esplora la fase finale della coagulazione ed è allungato nelle deficienze organiche o funzionali del fibrinogeno, oltre che in presenza di anticoagulanti antitrombotici naturali o terapeutici e di prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP).

L'approccio diagnostico delle malattie emorragiche mediante il PT, APTT e TT, può essere schematizzato nella seguente tabella:

PT	APTT	TT	Significato
Normale	Allungato	Normale	Carenza di FXII, FXI, FIX, FVIII
Allungato	Normale	Normale	Carenza di FVII
Allungato	Allungato	Normale	Carenza di fibrinogeno, protrombina, FV, FX
Allungato	Allungato	Allungato	Carenza di fibrinogeno, presenza di FDP o di anticoagulanti antitrombinici.

Il **fibrinogeno** ha un'importanza notevole sia nel sistema coagulativo sia in quello fibrinolitico. La sua determinazione è indispensabile nella coagulazione intravascolare disseminata (CID) e nelle condizioni pretrombotiche. In generale le alterazioni del fibrinogeno si suddividono in:

- ↳ alterazioni quantitative (afibrinogenemia, iperfibrinogenemia, ipofibrinogenemia);
- ↳ alterazioni qualitative (disfibrinogenemia).

Un aumento del fibrinogeno si può avere, quando è in corso un processo infiammatorio.

La **malattia emorragica da anticoagulanti circolanti** è dovuta alla comparsa di un anticorpo neutralizzante diretto contro un fattore della coagulazione in pazienti precedentemente coagulopatici. In genere si tratta di un anticorpo diretto contro il fattore VIII che può sporadicamente comparire nel post-partum o in associazioni a patologie autoimmuni (LES, artrite reumatoide), ematologiche (mieloma multiplo e gammopatie monoclonali) e neoplasie. La comparsa dell'inibitore comporta una diagnosi emorragica spesso grave. Più raramente sono segnalati anticorpi diretti contro altri fattori (IX, XI, V, XIII).

La **malattia da anticoagulante tipo lupico (LA)** è una condizione caratterizzata dalla presenza di un anticorpo che interferisce con le reazioni della coagulazione in cui sono coinvolti i fosfolipidi, determinando un prolungamento di tutti i test in vitro dipendenti da questi, in associazione ad una diatesi di tipo trombofilico in vivo (per attivazione piastrinica, danno endoteliale). Indicativo della presenza di LA è un prolungamento dell'APTT: test più sensibili sono il kaolin clotting time (KCT) e il PTT modificato eseguito con il veleno di vipera di Russel.

Oltre all'LA, esistono altre situazioni di anomalie dell'emostasi in cui si riscontra una predisposizione alla trombosi. Sono indicate come cause di trombosi condizioni geneticamente determinate come la **carenza di antitrombina III (ATIII)**, la **carenza di proteina C** e la **carenza di proteina S**.

Un **deficit di AT III** si riscontra nei seguenti casi:

- ⇒ deficit ereditari: la carenza ereditaria è trasmessa con un meccanismo di tipo autosomico dominante. Si manifesta con trombosi fin dall'età giovanile
- ⇒ deficit acquisiti: epatopatie
- ⇒ coagulazione intravascolare disseminata (CID): in cui si verifica una coagulopatia da consumo e ipereattività trombinica, con una diminuzione dei livelli di AT III.

Un'alterazione **quantitativa o qualitativa della proteina C** è associata ad una storia di episodi tromboembolici ricorrenti in alcuni pazienti. La maggioranza dei pazienti ha livelli pari a circa la metà del normale, e il difetto è trasmesso dai genitori ai figli di entrambi i sessi. La prevalenza del difetto di proteina C tra pazienti di età inferiore ai 45 anni con manifestazioni trombotiche a genesi sconosciuta è compresa tra il 5% e l'8%.

La carenza di proteina C è decisamente più frequente della carenza di ATIII, e uno studio eseguito nei donatori di sangue ha permesso di calcolare una prevalenza pari a 1 su 300 individui. Da ciò si deduce che solo una parte dei soggetti con ridotti livelli di proteina C manifesta disordini trombotici.

Nelle forme acquisite di deficit di proteina C, la manifestazione peculiare è la necrosi cutanea indotta da cumarinici, caratterizzata da trombosi progressive nella microcircolazione della cute. E' necessario eseguire test sia funzionali sia immunologici per lo screening di questi soggetti.

Soggetti con **carenza di proteina S** presentano un rischio significativo di sviluppare episodi tromboembolici venosi. La prevalenza del deficit di proteina S nella popolazione generale (1 su 20.000), e la frequenza in pazienti con trombosi venose giovanili (5-8%), sono simili a quelle della carenza di proteina C.

La deficienza di proteina C o di proteina S, per mancata inattivazione dei fattori V e VIII attivati, rappresenta un importante fattore di rischio per la trombosi venosa.

La **mutazione del gene del fattore V (G1691→A)** e la **mutazione del fattore V (fattore V Leiden)**, induce uno stato di resistenza all'APC (APC-R), condizione piuttosto frequente, con una prevalenza stimata intorno al 5% nella popolazione generale europea, e un rischi di trombosi di circa cinque-dieci volte per gli eterozigoti e di circa 50-100 volte per gli omozigoti. Un problema che ricorre con frequenza nella diagnosi di carenza di proteina C e proteina S è che i livelli delle due proteine sono ridotti dagli antagonisti della vitamina K, e la maggior parte dei pazienti con trombosi venose ricorrenti è in trattamento con anticoagulanti orali a lungo termine. Nella pratica clinica, si considera diagnostico nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K il riscontro di una riduzione del rapporto proteina C o proteina S con i fattori II o X. Infine una condizione relativamente frequente, circa l'1% della popolazione è l'eterozigosi per il gene dell'omocisteinuria. Ne consegue l'**iperomocisteinemia moderata** che si associa ad una aumentata incidenza di trombosi venose e arteriose probabilmente dovute ad una danno endoteliale che promuove l'aterogenesi e attiva la coagulazione, e inibizione della fibrinolisi.