

MALATTIE EMORRAGICHE E TROMBOTICHE

Dr. M. Poidomani

EMOSTASI

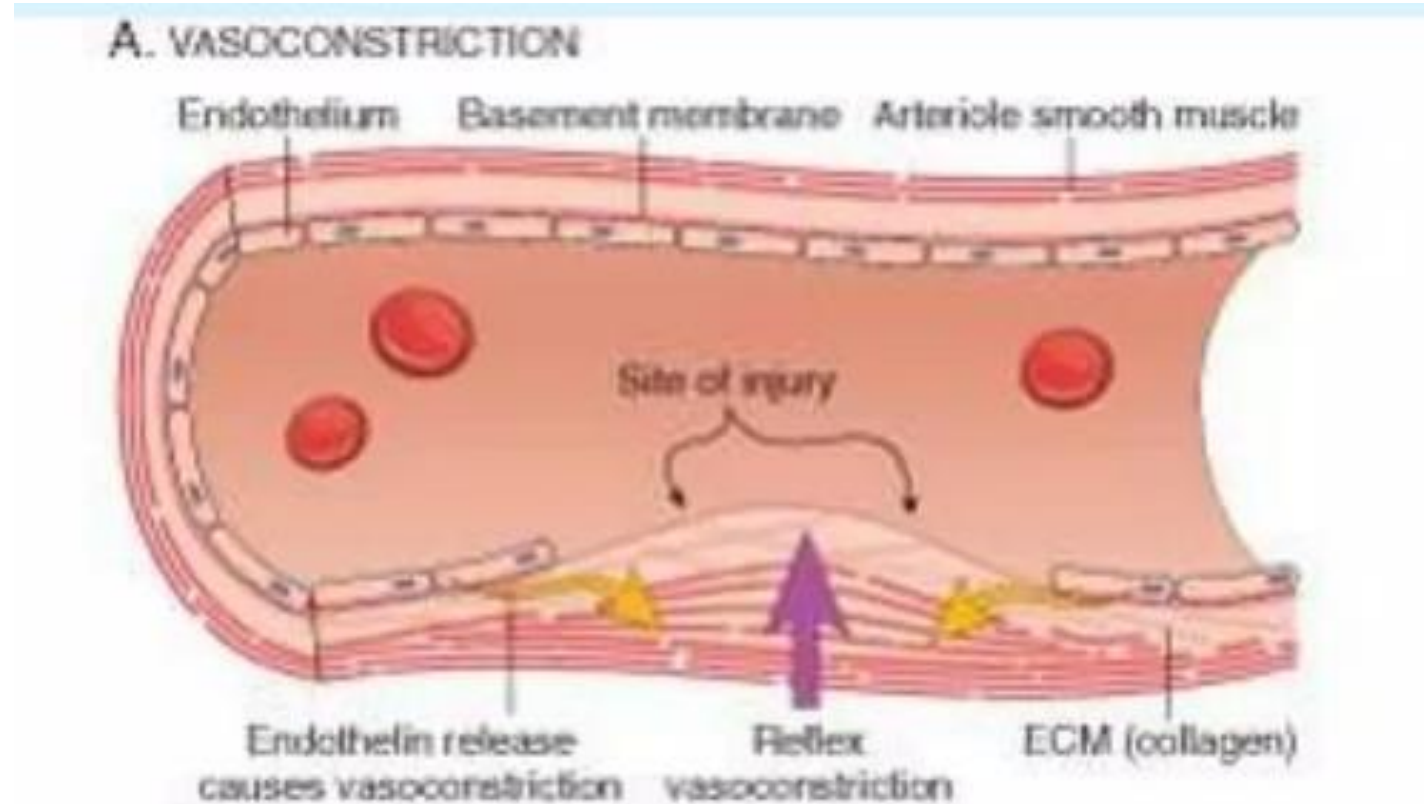
E' UN PROCESSO FINEMENTE REGOLATO CHE MANTIENE IL SANGUE FLUIDO QUANDO I VASI SONO NORMALI E INDUCE LA RAPIDA FORMAZIONE DI UN COAGULO LOCALIZZATO IN CASO DI LESIONE VASALE

IN CONDIZIONI NORMALI...IN ASSENZA DI DANNO VASCOLARE:

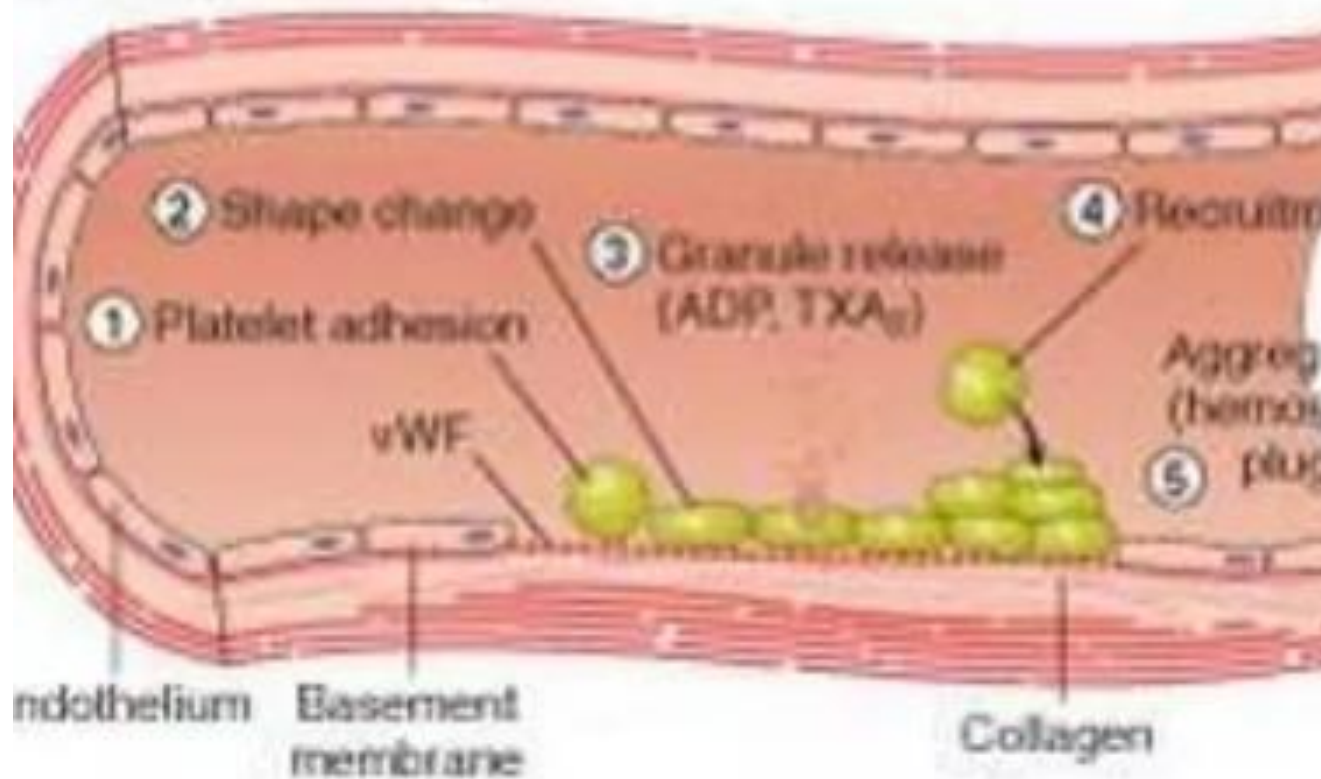
- LE PIASTRINE SI RESPINGONO TRA LORO E VENGONO RESPINTE DALL'ENDOTELIO
- L'ENDOTELIO SECERNE PROSTACICLINE E OSSIDO NITRICO (NO) CHE AGISCE COME VASODILATATORE E INIBISCE L'AGGREGAZIONE PIASTRINICA
- LE CELLULE ENDOTELIALI SULLA LORO MEMBRANA CONTENGONO UN ENZIMA CHE INATTIVA ADP CHE è UN FORTE INDUCENTE L'ADESIONE PIASTRINICA

IN CASO DI DANNO VASALE....

- AVVIENE LA VASOCOSTRIZIONE- AL FINE DI RIDURRE L'AFFLUSSO DI SANGUE E FAVORIRE L'ADESIONE PIASTRINICA

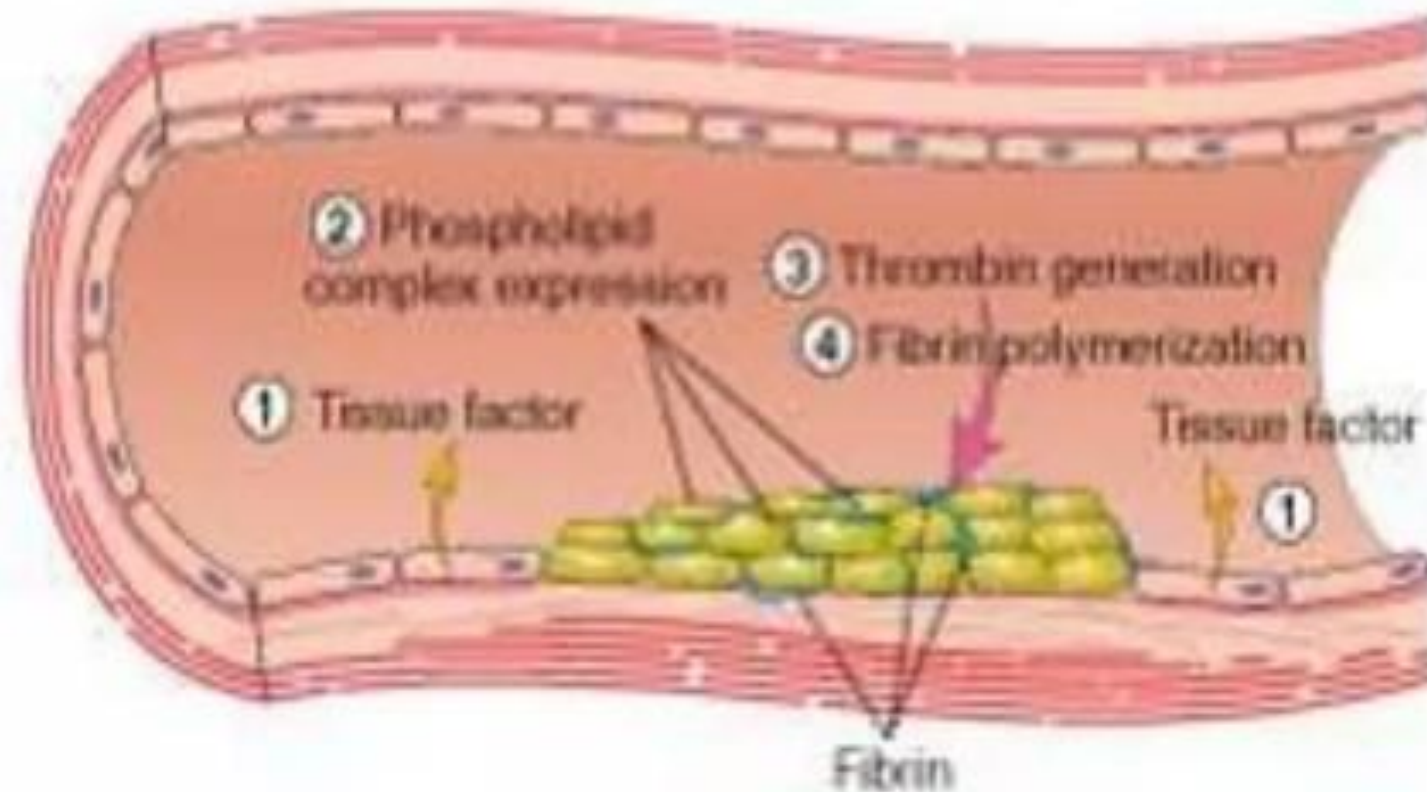


PRIMARY HEMOSTASIS



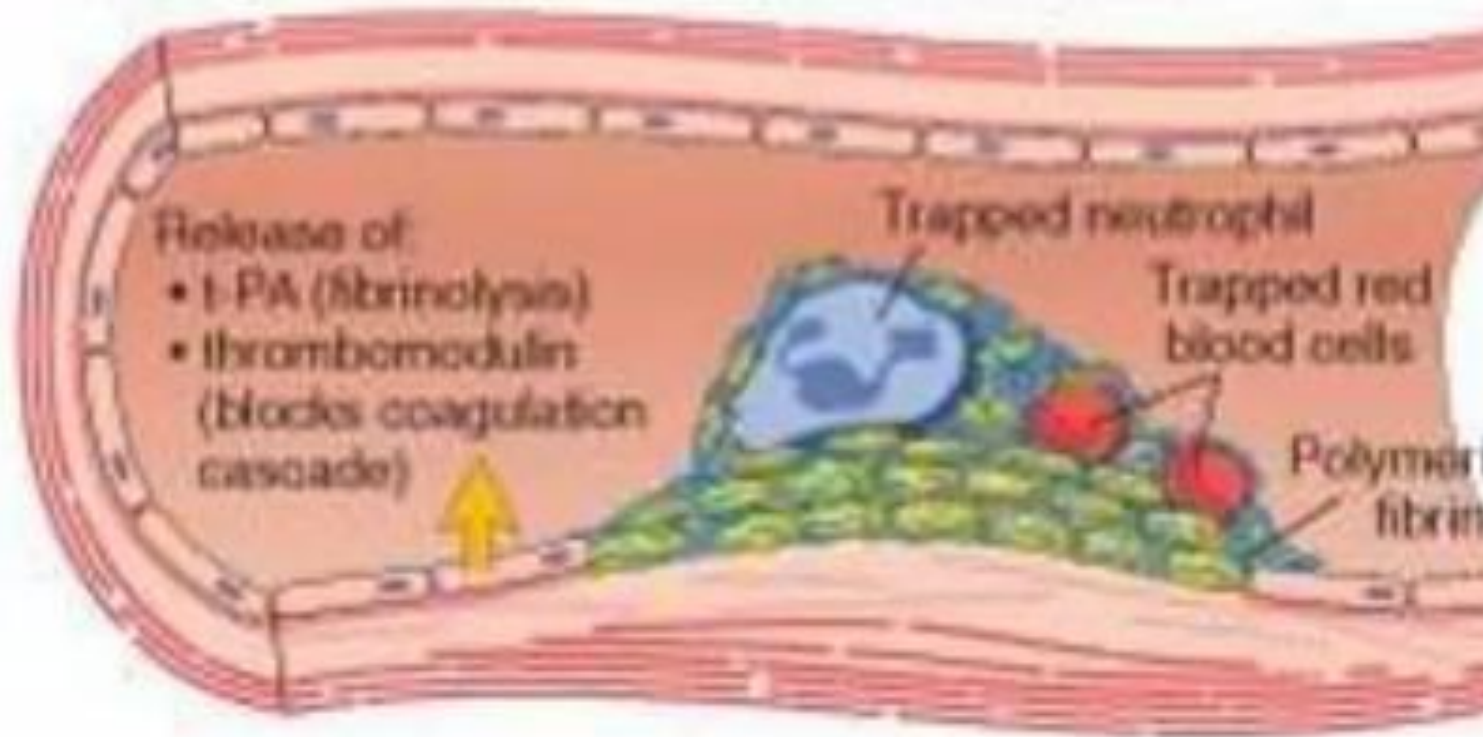
viene esposto IL FATTORE VON WILLEBRAND SOTTO L'ENDOTELIO . LE PIASTIRNE ROTOLANDO INCONTRANO IL VON WILLEBRAND E tramite il recettore GPIB lo legano

C. SECONDARY HEMOSTASIS



TRAMITE IL
GPIIb-IIIa- E IL
FIBRINOGENO SI
LEGANO TRA DI
LORO.
IL RILASCIO DEL
FATTORE
TISSUTALE
ATTIVA LA
CASCATA
COAGULATIVA

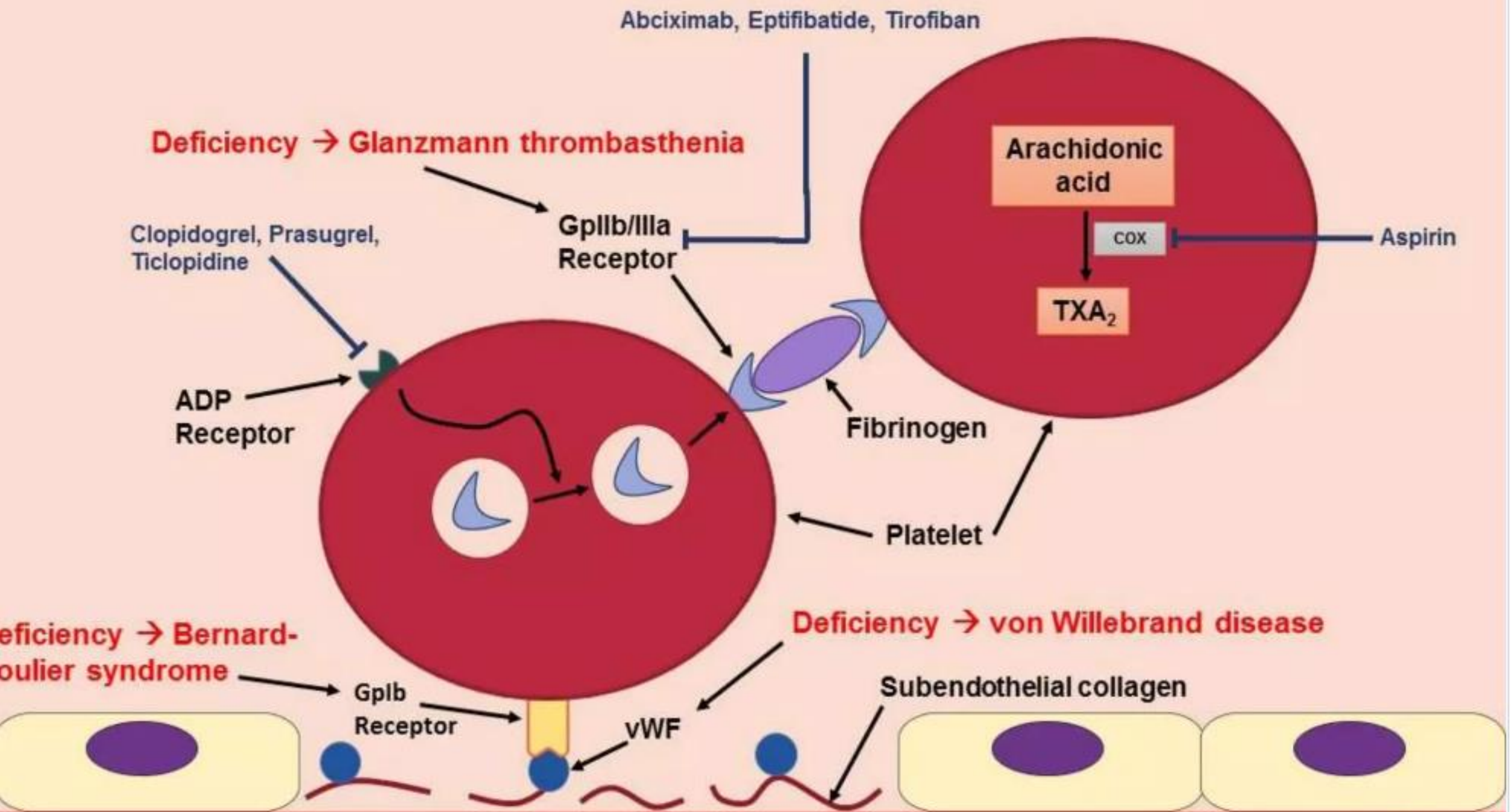
D. ANTITHROMBOTIC COUNTER-REGULATION



FORMATO IL
COAGULO, VIENE
AUTOLIMITATO
NEL SITO DI
DANNO TRAMITE
L'ATTIVAZIONE DEL
SISTEMA
regolatorio e
FIBRINOLITICO
(plasmina -PC-PS-
ATIII-
TROMBOMODULIN
A)

LE MALATTIE EMORRAGICHE

- ABBRACCIANO UN AMPIO RANGE DI PATOLOGIE CHE COMPORTANO UN SANGUINAMENTO CONTINUO E UNO SCARSO CONTROLLO NELLA FORMAZIONE DEL COAGULO.
- SONO CARATTERIZZATI CLINICAMENTE DA UN SANGUINAMENTO SPONTANEO O DOPO TRAUMA



SISTEMI COINVOLTI NELL'EMOSTASI

- SISTEMA VASCOLARE
- SISTEMA PIASTRINICO
- SISTEMA COAGULATIVO
- SISTEMA FIBRINOLITICO


DISORDINI DELL'EMOSTASI

ALTERAZIONI VASCOLARI

1. DEFICIT DI VIT C
2. FRAGILITA' VASCOLARE
3. PORPORA DI SCHONLEN-HENOCH
4. DISORDINI DEL TESSUTO CONNETTIVO- (CONGENITI E ACQUISITI) -VASCULITI

DISORDINI DELL'EMOSTASI

• DISORDINI PIASTRINICI

1. QUANTITATIVI 
 - Congeniti: TAR syndrome- BSS- JACOBSEN.....E ALTRE 42 FORME
 - Acquisiti** : PIASTRINOPENIA
AUTOIMMUNE- malattie midollari-
sequestro
2. QUALITATIVI CONGENITI E **ACQUISITI**

TROMBOCITOPENIA

- RIDUZIONE DELLA CONTA PIASTRINICA <150.000
- IN REALTÀ $<100.000/\text{MMC}$

Table 4. Differential diagnoses of thrombocytopenia

Previously diagnosed or possible high risk for conditions that may be associated with immune thrombocytopenia (eg, infections [HIV, HCV, HBV]), autoimmune/immunodeficiency disorders (CVID, systemic lupus erythematosus, or APS), and malignancy (eg, lymphoproliferative disorders)
Liver disease (including cirrhosis or portal hypertension)
Splenomegaly
Drugs (prescription or nonprescription), including heparin, alemtuzumab, PD-1 inhibitors, abciximab, valproate, alcohol abuse, consumption of quinine (tonic water), exposure to environmental toxins, or chemotherapy
Bone marrow diseases, including myelodysplastic syndromes, leukemias, other malignancies, metastatic disease, myelofibrosis, aplastic anemia, megaloblastic anemia, myelophthisis, and Gaucher disease
Recent transfusions (rare possibility of posttransfusion purpura) and recent vaccinations
Inherited thrombocytopenia: TAR syndrome, radioulnar synostosis, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Wiskott-Aldrich syndrome, MYH9-related disease, Bernard-Soulier syndrome, type IIB VWD, or platelet-type VWD
Other thrombocytopenic disorders (DIC, TTP, HUS, Evans syndrome)

This table lists frequent examples of differential diagnoses of ITP and possible alternative causes of thrombocytopenia identified by patient history.

APS, antiphospholipid syndrome; CVID, common variable immunodeficiency; DIC, disseminated intravascular coagulation; HUS, hemolytic-uremic syndrome; MYH9, myosin heavy chain 9; PD-1, programmed cell death protein 1; TAR, thrombocytopenia-absent radius; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; VWD, von Willebrand disease.

CAUSE
MIDOLLARI: **RIDOTTA**
PRODUZIONE:
APLASIA-
MIELODISPLASIA-
MIELOFIBROSI-
MIELOFTISI-DANNO
POLMONARE

AUMENTATA DISTRUZIONE:
SU BASE IMMUNOLOGICA:
ITP-LES- FARMACI-
INFEZIONI-VACCINI
NON IMMUNOMEDIATA:
SEPSI- TTP-CID-

TROMBOCITOPENIA

SEQUESTRO
-splenico
-emangiomi

Table 6. Consensus-based recommendation for target platelet counts for surgery or medical therapy in adults

Type of surgery	Target platelet count, $\times 10^9/L$
Dental prophylaxis (descaling, deep cleaning)	≥ 20 to 30
Simple extractions	≥ 30
Complex extractions	≥ 50
Regional dental block	≥ 30
Minor surgery*	≥ 50
Major surgery	≥ 80
Major neurosurgery	≥ 100
Splenectomy	See "Subsequent therapy: surgical"
Obstetrics	See "Thrombocytopenia presenting during pregnancy"
Single antiplatelet agent or anticoagulant (ie, 1 antiplatelet agent, warfarin, or TSOAC)	≥ 30 to 50
Dual antiplatelet or anticoagulant (ie, 2 antiplatelet agents or 1 antiplatelet agent plus warfarin or TSOAC)	≥ 50 to 70

Evidence level IV. Adult patients with ITP considered to be at "typical" bleeding risk from surgery. Target platelet count depends on the clinical situation and urgency and need for procedure.

TSOAC, target-specific oral anticoagulants.

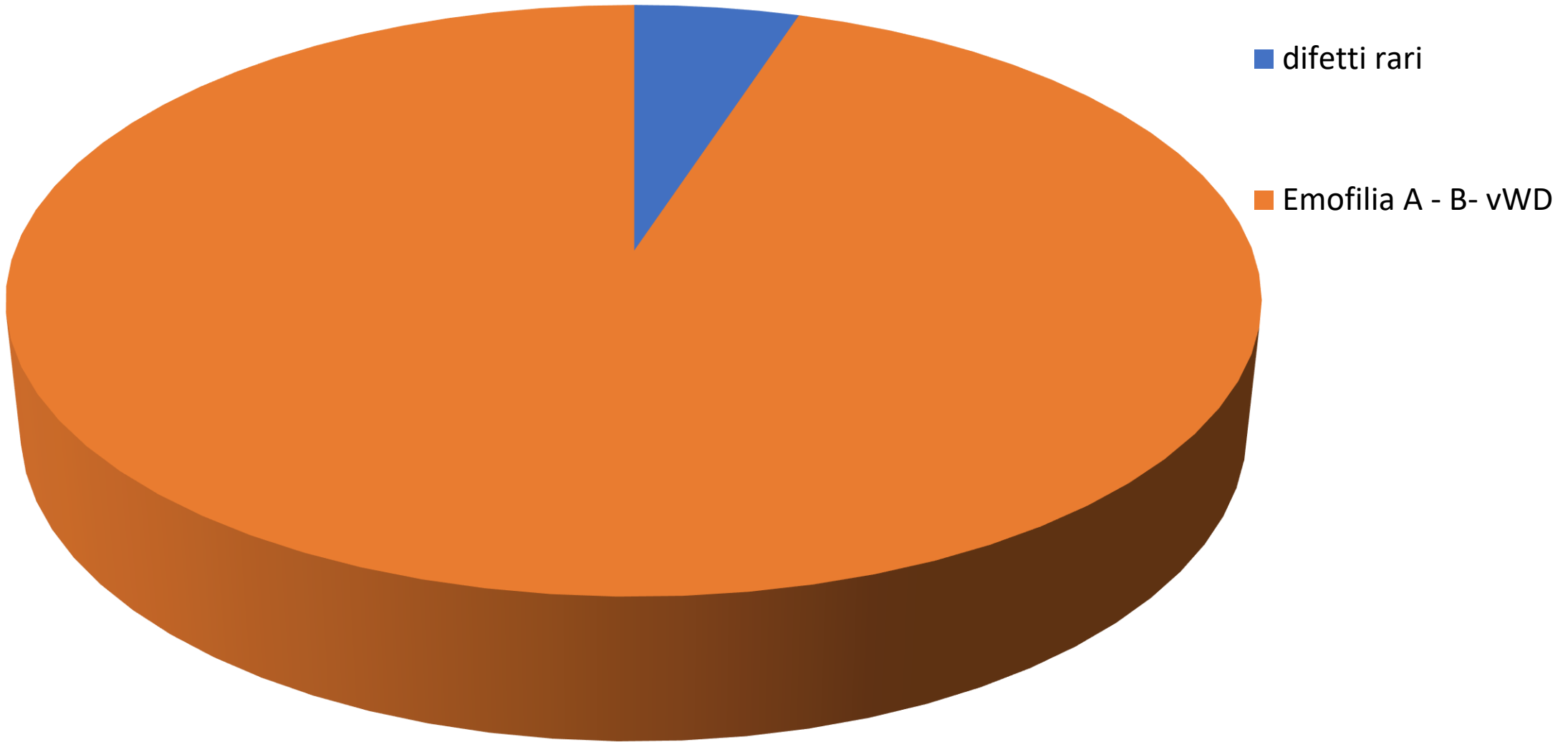
*Cataract surgery with laser technique has no bleeding risk.

DISORDINI DELL'EMOSTASI

ALTERAZIONE DEL SISTEMA COAGULATIVO

- CONGENITI (EMOFILIA A-B- vWD + DEFICIT RARI
- ACQUISITI: EPATOPATIE- AUTOIMMUNI

difetti rari della coagulazione 3-5%



Ma quali sono?

- DEFICIT DI FIBRINOGENO (FI)
- DEFICIT DI PROTROMBINA (FII)
- DEFICIT DI FV
- DEFICIT DI FVII
- DEFICIT FV+ FVIII (MCFD2 and LMAN1)
- DEFICIT F X
- DEFICIT F XI
- DEFICIT FXII-DEFICIT DI PREKALLICREINA -HMWK???
- DEFICIT F XIII
- DEFICIT COMBINATO II-VII-IX-X –PC-PS (VKCFDs)
- ANTITRIPSINA PITTSBURG
- EAST TEXAS BLEEDING DISORDER
- DEFICIT PAI-1
- DEFICIT DI ALFA 2 ANTIPLASMINA



EPIDEMIOLOGIA

Estimated prevalences for the individual deficiencies are as follows [2-4]:

- Factor XIII – 1 in 2,000,000 (higher in southeastern Iran)
- Factor X – 1 in 1,000,000
- Factor VII – 1 in 500,000
- Factor V – 1 in 1,000,000
- Factor II (prothrombin) – 1 in 2,000,000
- Factor V and VIII combined – 1 in 2,000,000 (higher in Mediterranean countries, Middle Eastern Jews, and non-Jewish Iranians)



INHERITED BLEEDING DISORDERS

Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment

Roberta Palla,¹ Flora Peyvandi,¹ and Amy D. Shapiro^{2,3}

¹A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, and Luigi Villa Foundation, Milan, Italy; ²Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Indianapolis, IN; and ³Pediatrics, Michigan State University, East Lansing, MI

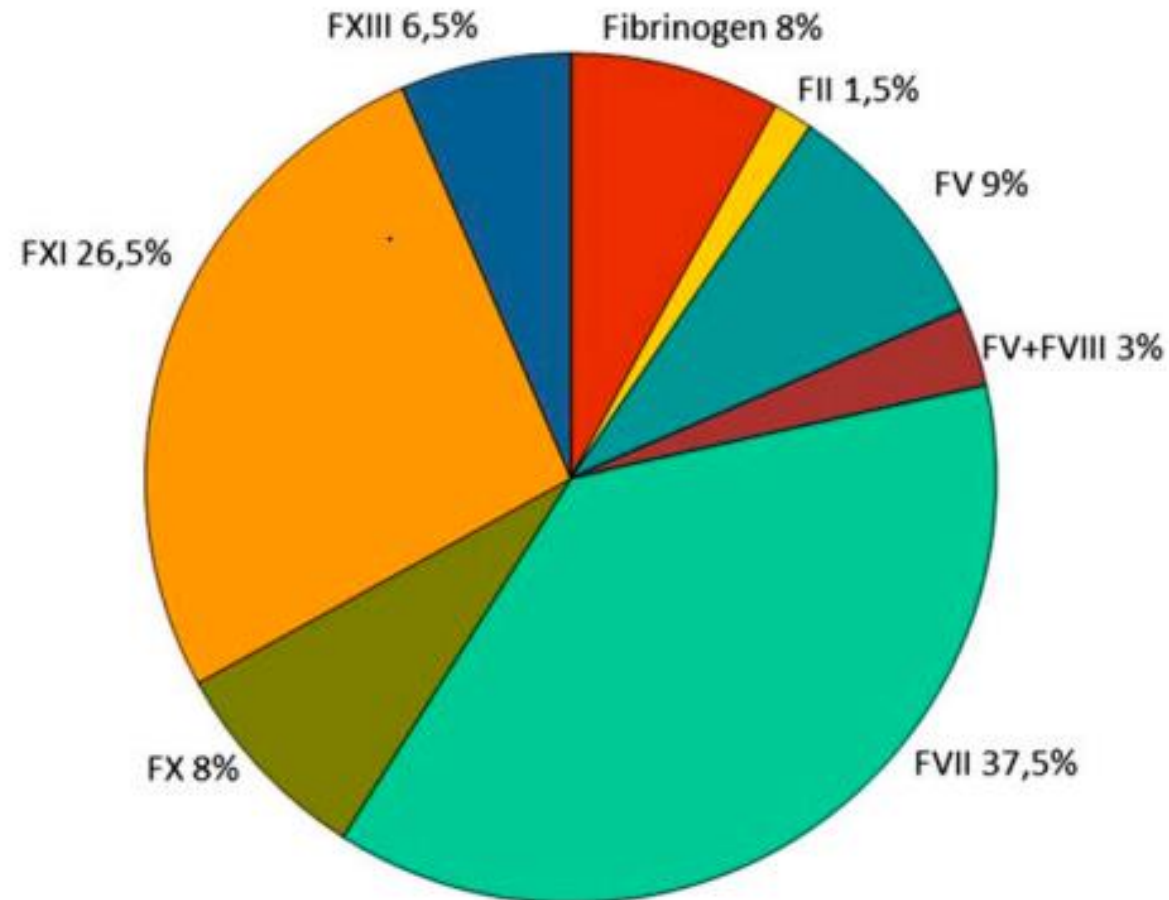
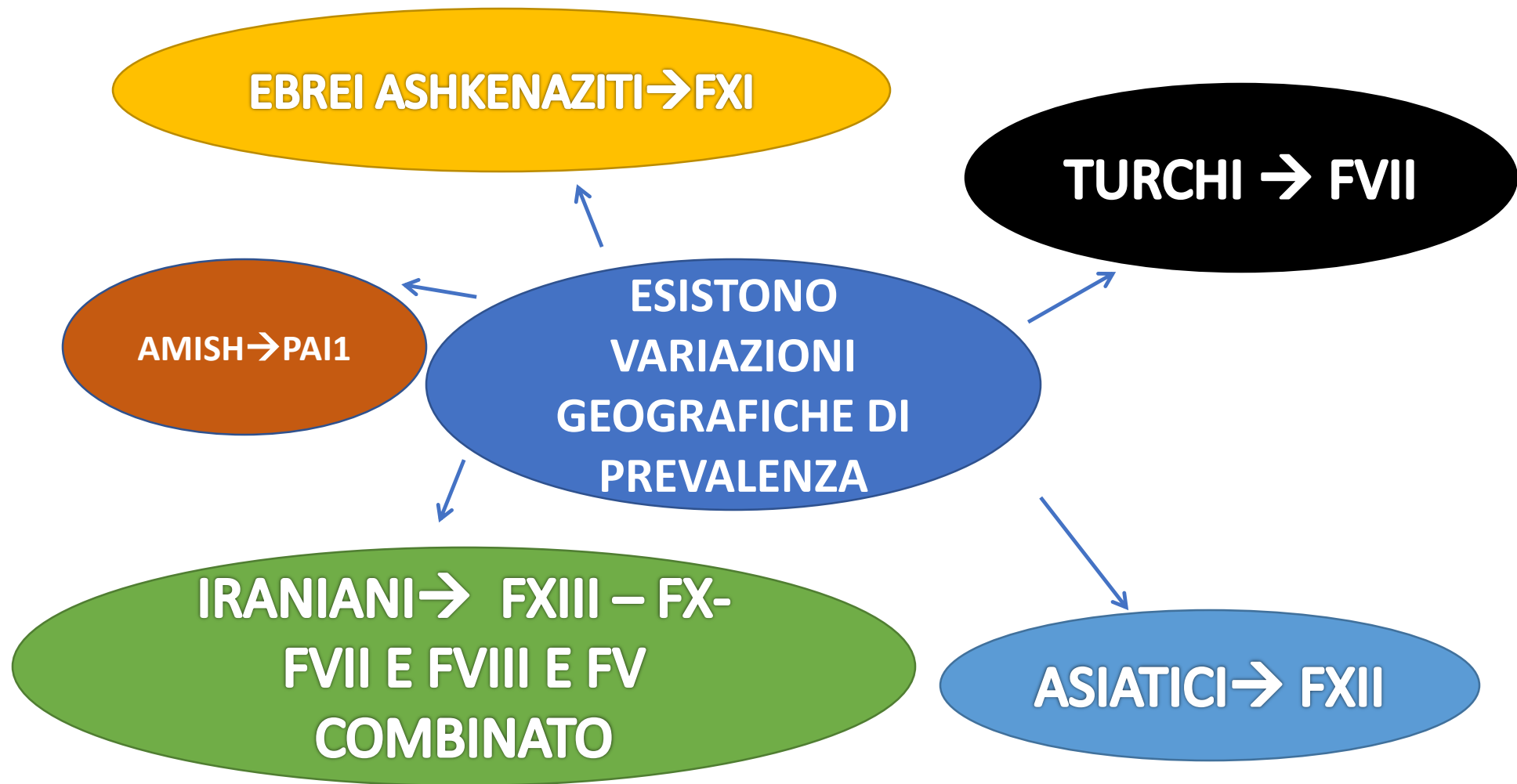


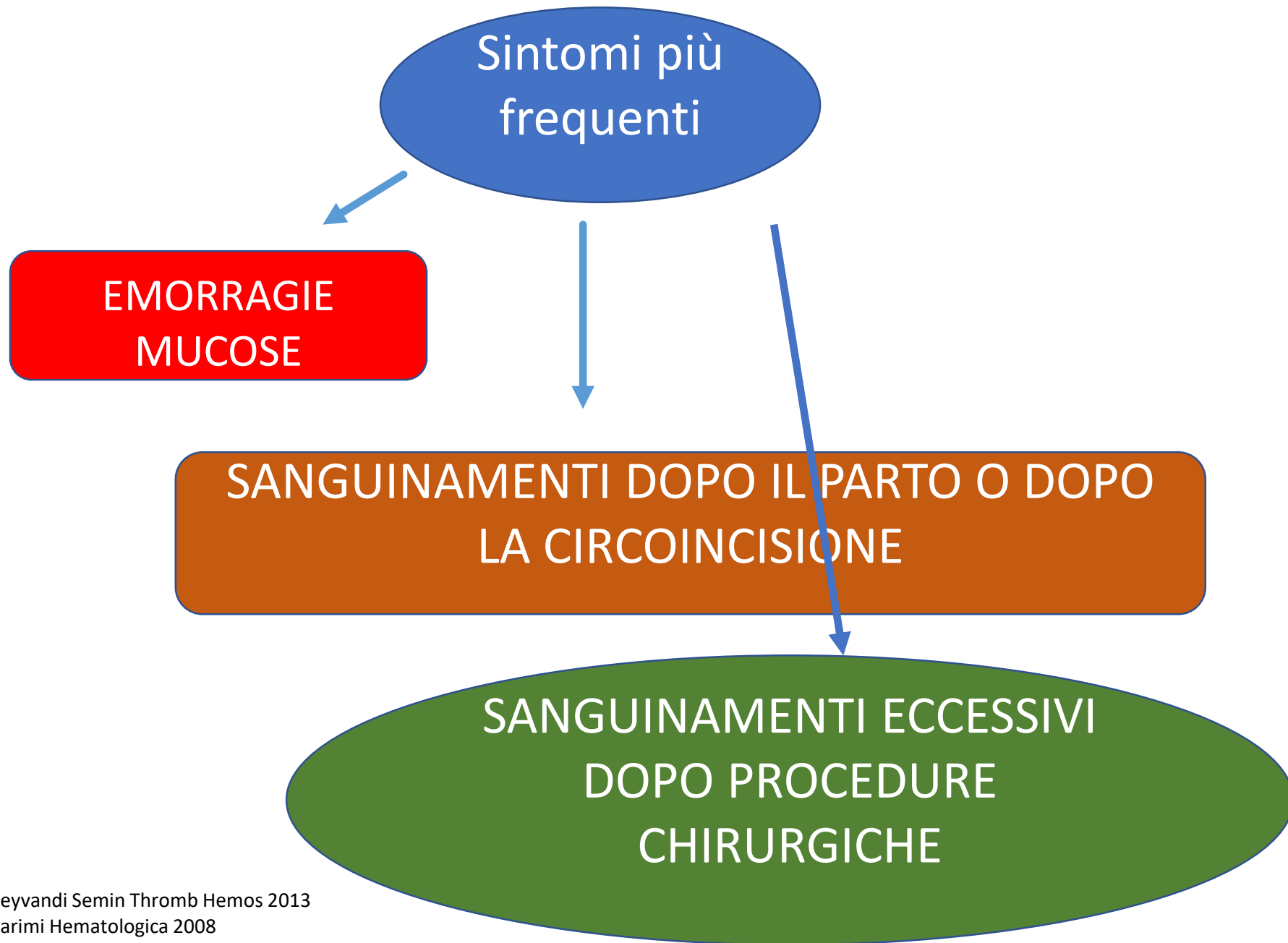
Figure 1. Worldwide distribution of RBDs derived from the WFH and EN-RBD.



[Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015; 125:2052.](#)

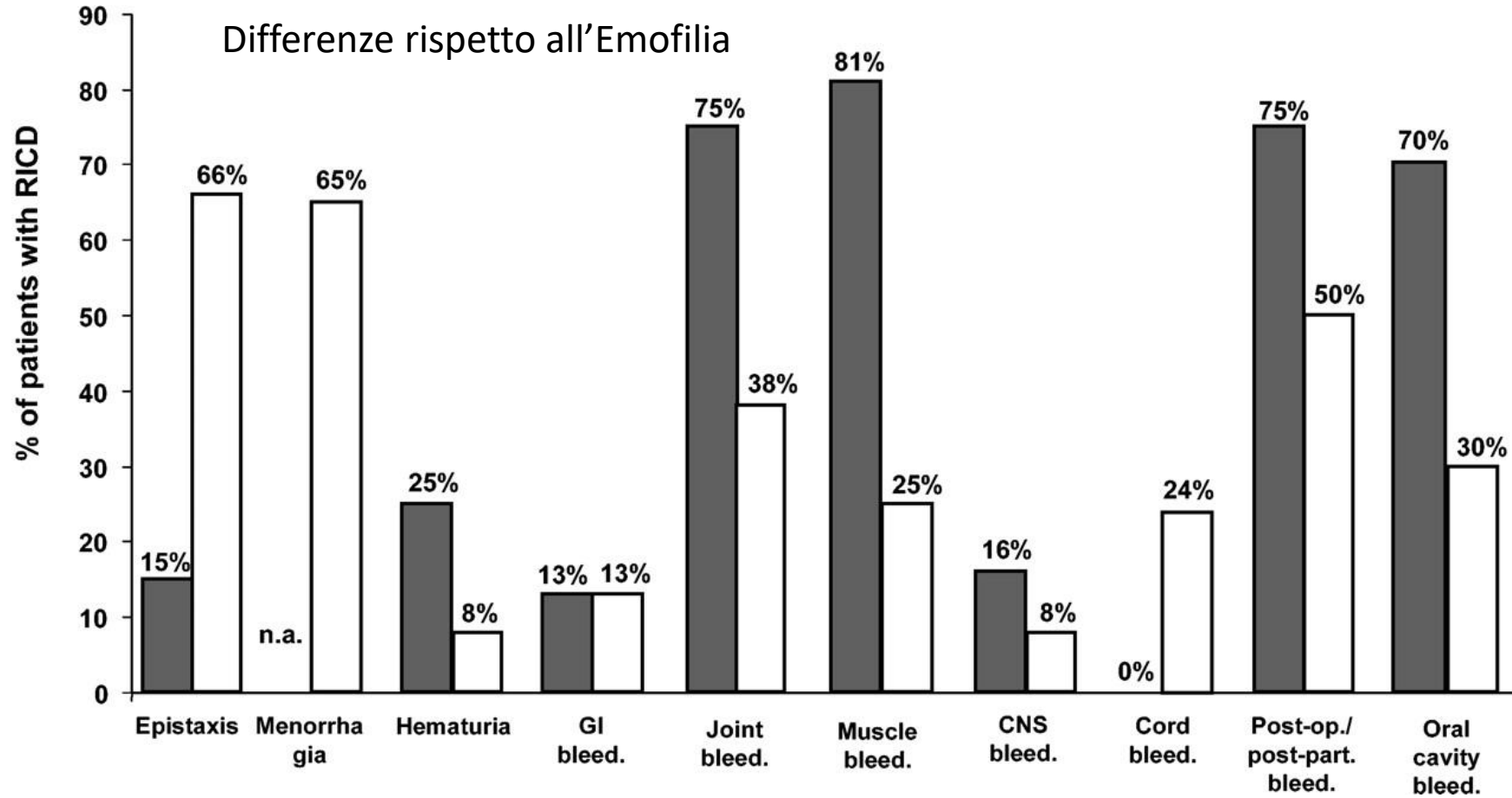
[Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood 2019; 133:415](#)

[Bolton-Maggs PH. The rare inherited coagulation disorders. Pediatr Blood Cancer 2013; 60 Suppl 1:S37.](#)



Peyvandi Semin Thromb Hemos 2013
Karimi Hematologica 2008
Mariani Thromb Hemostasi 2005

Recessively inherited coagulation disorders



Pier Mannuccio Mannucci, Stefano Duga, Flora Peyvandi, Recessively inherited coagulation disorders, *Blood*, 2004, Figure 1.

DISORDINI DELL'EMOSTASI

- **ALTERAZIONI DEL SISTEMA FIBRINOLITICO**

- Congeniti (rari, deficit di antiplasmina, PAI-1)
- Acquisiti (CID)

Test di screening RBD

Thrombin time	Platelets count	PT	APTT	Alteration	Abnormal factor
Normal	Normal	Abnormal	Normal	Coagulation	FVII
Normal	Normal	Normal	Abnormal	Coagulation	FXI
Normal	Normal	Abnormal	Abnormal	Coagulation	FII, FV, FV+VIII, FX ETBD
Abnormal	Normal	Abnormal	Abnormal	Coagulation	Antitrypsin Pittsburgh Fibrinogen
Normal	Normal	Normal	Normal	Coagulation	ALFA2-ANTIPLAMINA FXIII PAI-1

Palla R. Blood 2015 + modif.

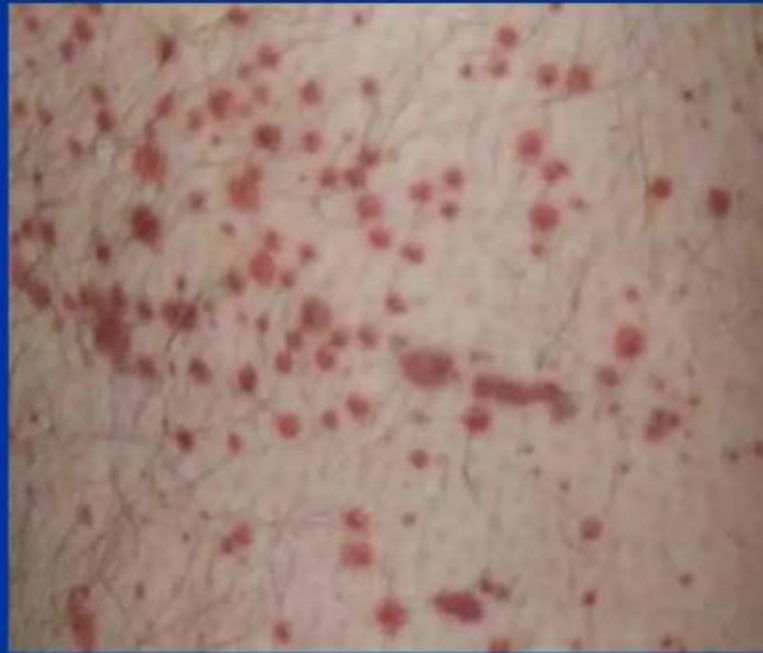
Further reccomenda



Petechiae
(1 – 2 mm)



Purpura
(≥ 3 mm)



Ecchymosis
(> 1 – 2 cms)





TROMBOFILIA

Dal greco *θρομβοφιλία*, letteralmente affinità per i coaguli ematici.

Condizione caratterizzata da

un'incrementata tendenza a sviluppare trombosi venose e/o arteriose, secondaria all'interazione di multipli fattori di rischio ereditari e acquisiti.

TROMBOFILIA CONGENITA: tendenza, geneticamente determinata, allo sviluppo di patologia tromboembolica venosa che in modo caratteristico insorge in giovane età (< 50 anni), si manifesta senza una causa apparente e ha tendenza a recidivare. [De Stefano et al. 1996, Blood]

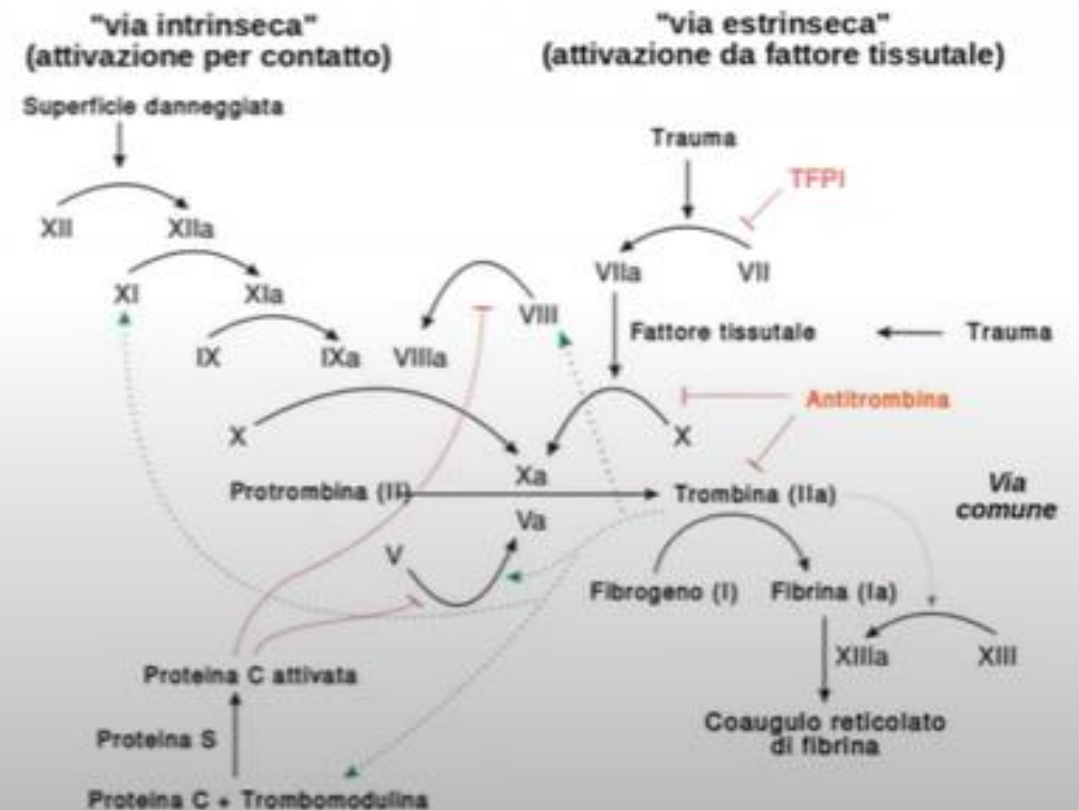
In questi pazienti il 50% degli episodi trombotici venosi sono idiopatici, il 20% secondari a chirurgia e il 30% si manifestano in corso di gravidanza o di assunzione di estroprogestinici.

TROMBOFILIA CONGENITA

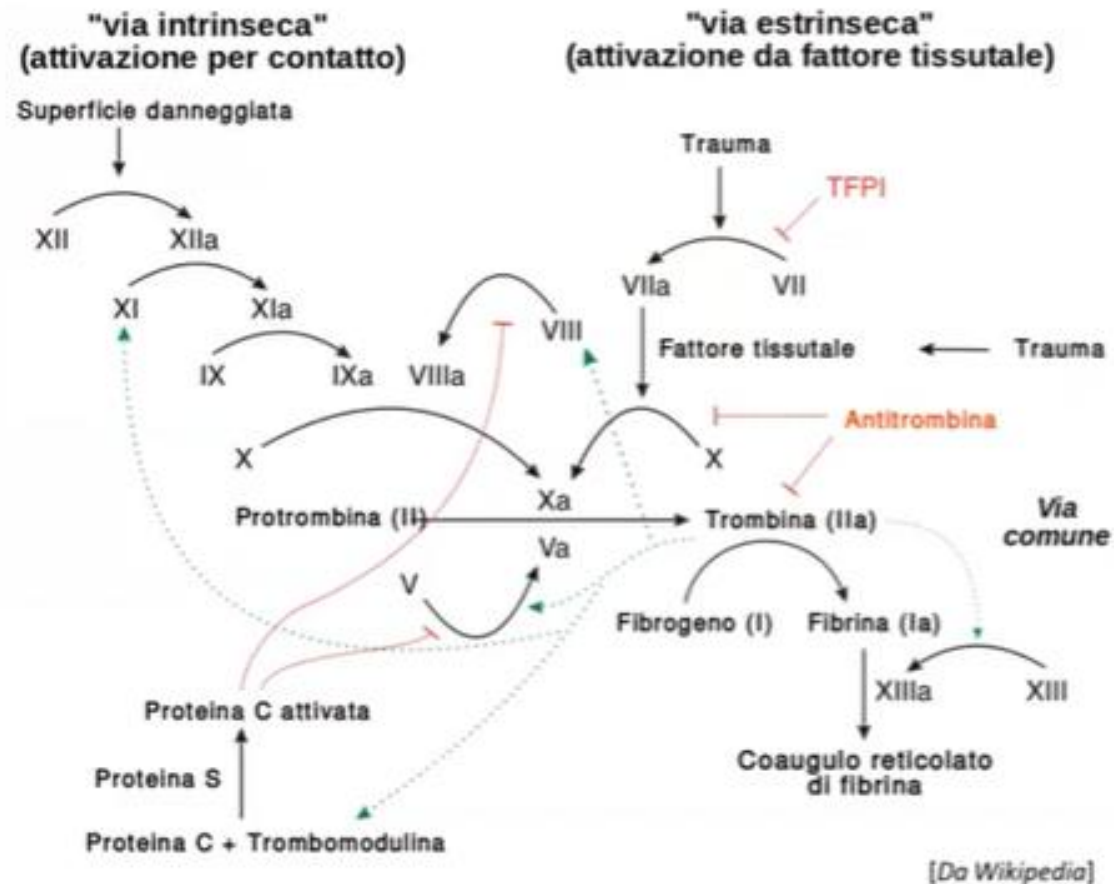
Lo studio di famiglie ad elevata incidenza di manifestazioni trombotiche ha portato al riconoscimento di mutazioni genetiche a carico dei fattori della coagulazione che predispongono allo sviluppo di trombosi.

Le anomalie congenite del sistema della coagulazione si riscontrano nel 25-35% dei pazienti affetti da malattia tromboembolica venosa.

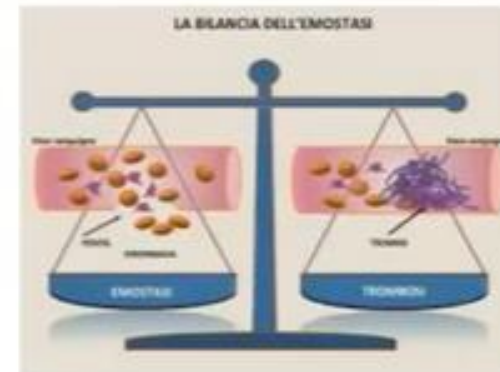
[Lein et al. 1996]



LA CASCATA COAGULATIVA: UN PERFETTO EQUILIBRIO

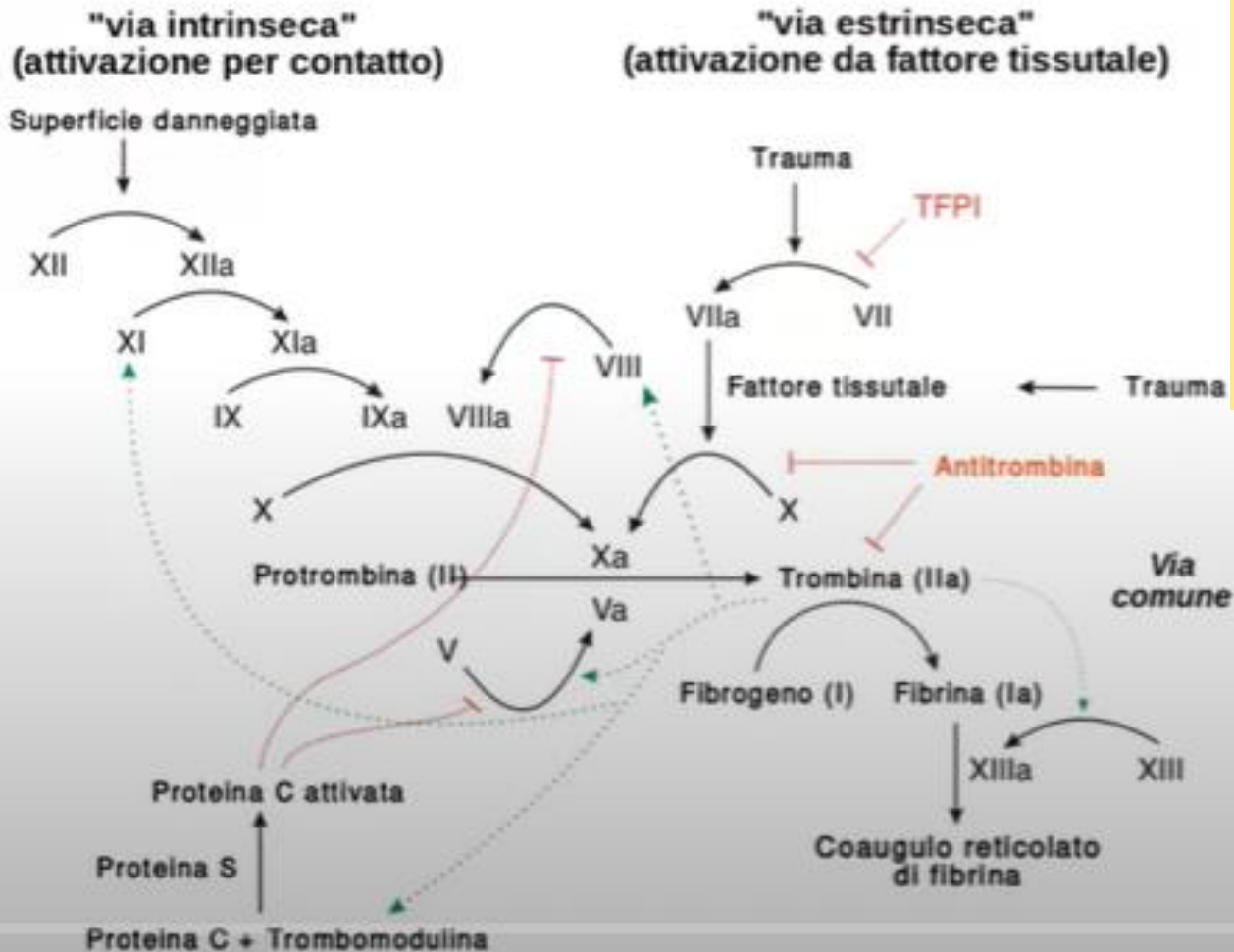


In condizioni fisiologiche vi è equilibrio tra i fattori **↓ anti** e **↑ procoagulanti**



Lo sbilanciamento di tale equilibrio verso uno stato **protrombotico** può manifestarsi clinicamente sotto forma di **malattia tromboembolica**.

TROMBOFILIA CONGENITA



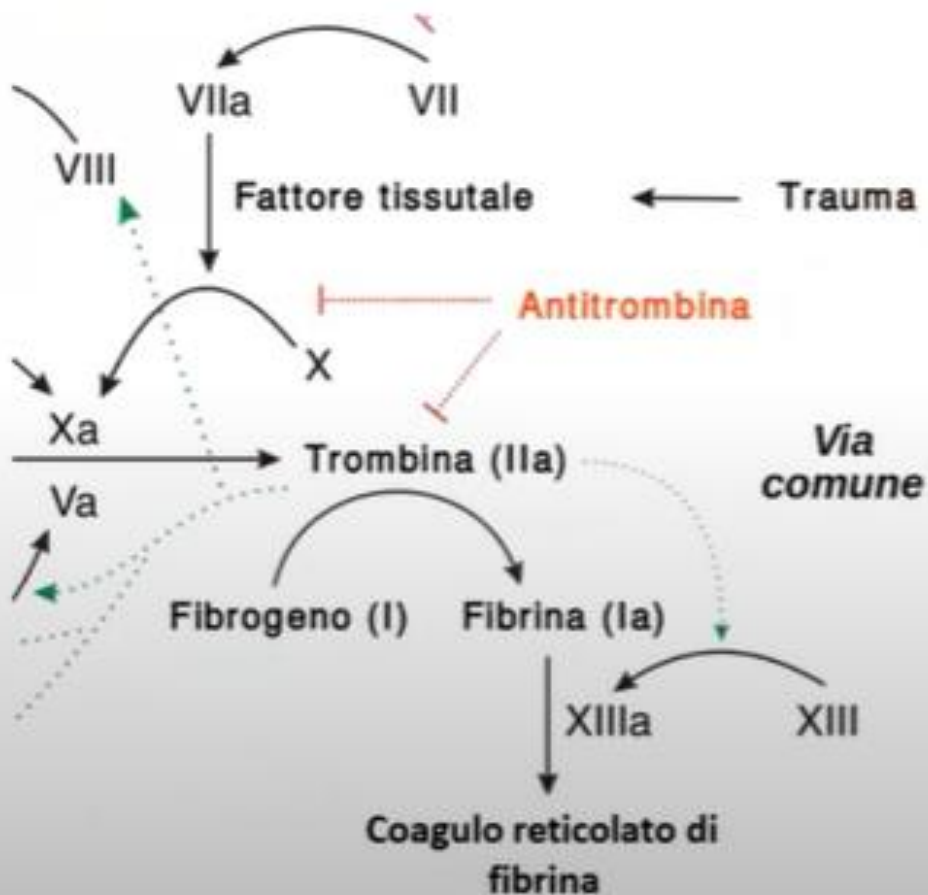
MUTAZ. CON PERDITA DI FUNZIONE

- DEFICIT DI ANTI-TROMBINA III
- DEFICIT DI PROTEINA C
- DEFICIT DI PROTEINA S

MUTAZ. CON GUADAGNO DI FUNZIONE

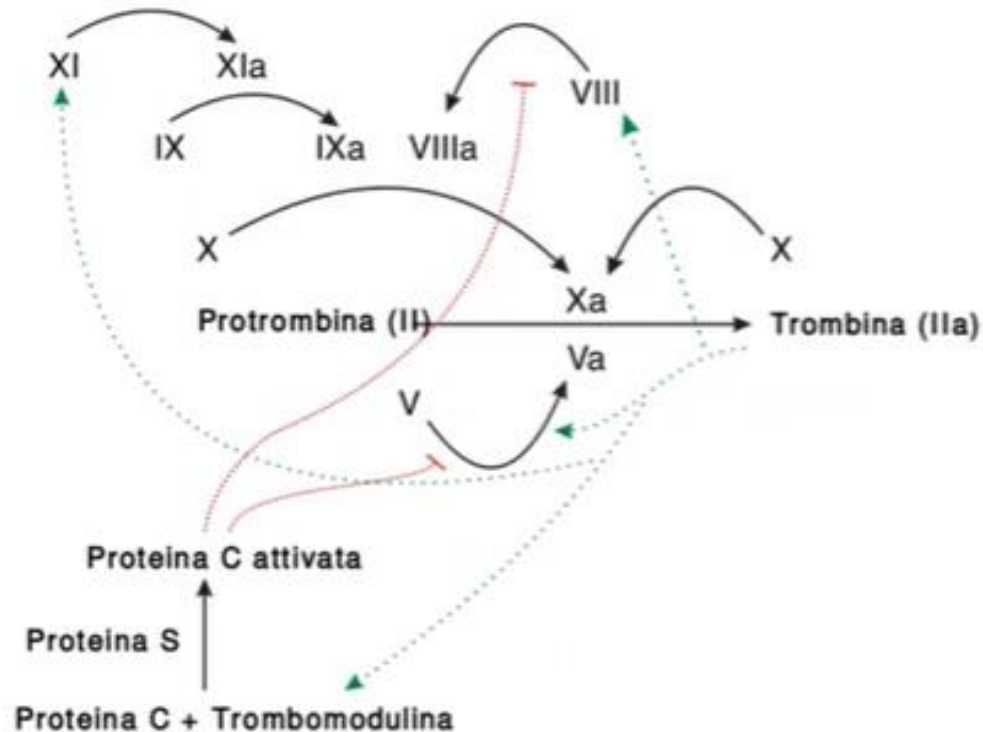
- FV LEIDEN
- MUTAZIONE G20210A

DEFICIT CONGENITO DI ATIII



- Autosomico dominante
- Cromosoma 1
- Sintesi epatica
- **0,02-0,2%** nella popolazione generale
- Tipo 1: deficit quantitativo
- Tipo 2: deficit qualitativo

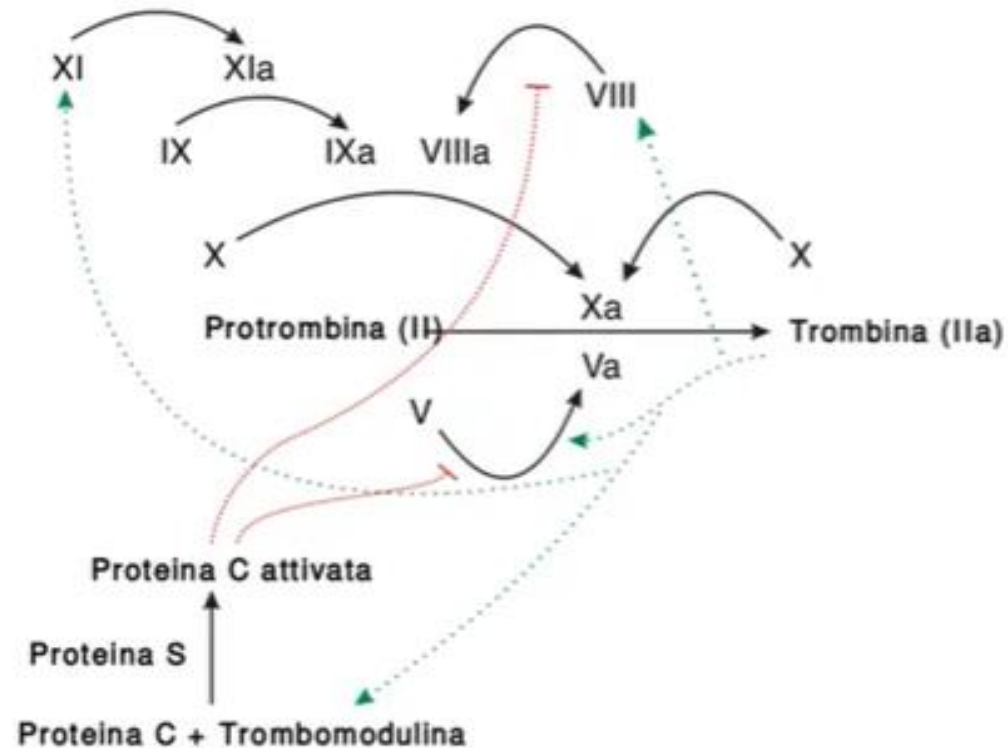
DEFICIT CONGENITO DI PC



- Autosomico dominante
- Cromosoma 2
- Sintesi epatica vitamina K dipendente
- **0,2-0,4%** nella popolazione generale
- Tipo 1: deficit quantitativo
- Tipo 2 deficit qualitativo
- Omozigosi potenzialmente fatale (purpura fulminans neonatale)

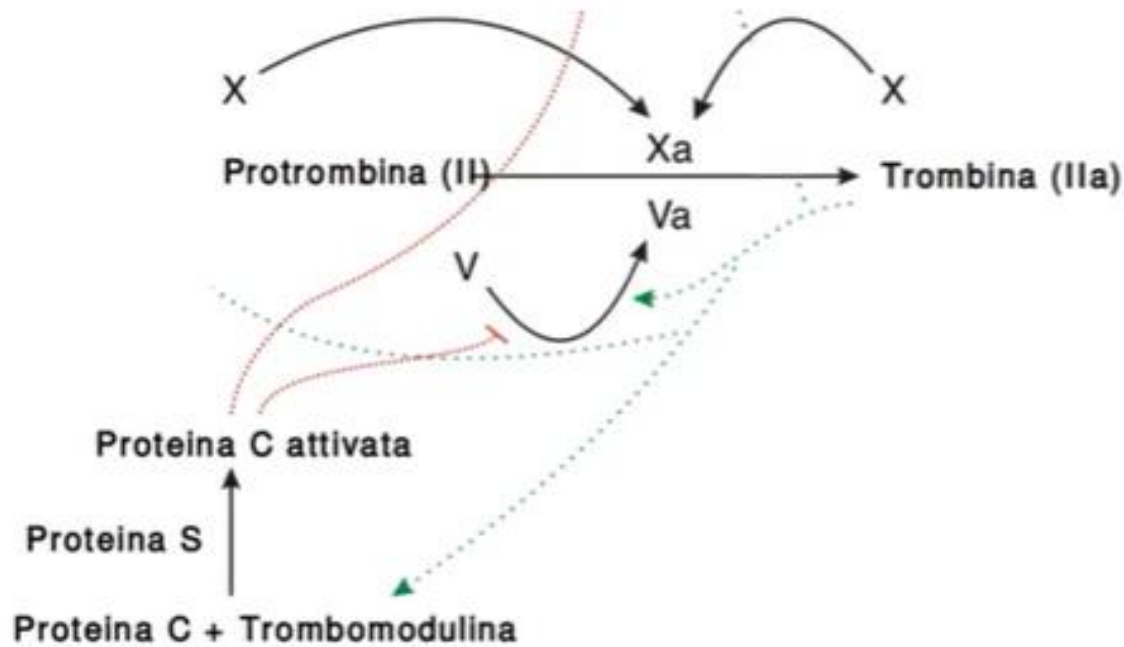
[Griffin JH, 1981, J Clin Invest.]

DEFICIT CONGENITO DI PS



- Autosomico dominante
- Cromosoma 3
- Sintesi epatica. Vitamina K dipendente
- **0,03-0,5%** nella popolazione generale
- Legame con un carrier, solo la forma libera è attiva
- Tipo 1: deficit quantitativo
- Tipo 2 deficit qualitativo
- Tipo 3: riduzione frazione libera

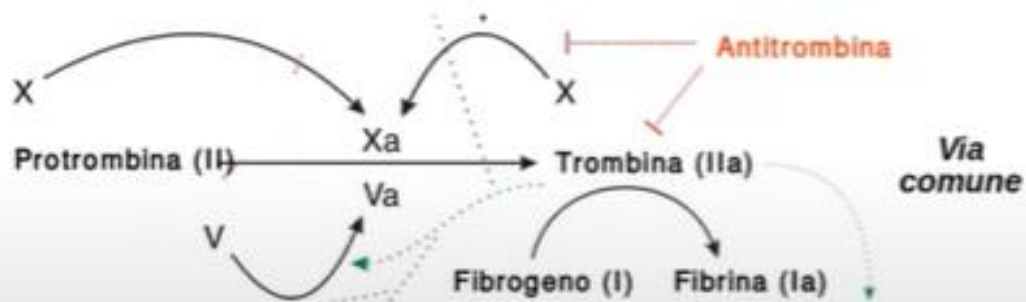
FATTORE V LEIDEN



- G1691A
- Resistenza alla proteina C attivata
- Eterozigosi: **3-7%** nella popolazione generale
- Omozigosi: **0,02%** nella popolazione generale

[Bertina RM, 1994, Nature]

MUTAZIONE DELLA PROTROMBINA G20210A



- Mutazione G20210A
- Eterozigosi: **2-3%** nella popolazione generale
- **0,7-4%** nella popolazione generale

- Doppia eterozigosi (FV Leiden/FIIG20210A): **<0,1%** nella popolazione generale



Il rischio trombotico varia a seconda delle mutazioni

Thrombophilia	Prevalence in the general population (%)	Relative risk of first VTE ^a	Prevalence in unselected VTE patients (%)	Relative risk of VTE recurrence ^a	Relative risk of first VTE among OC users ^b	Relative risk of first VTE during pregnancy ^c
FVL, heterozygous	2-7	4-6	20	1.6	2-15	8
FVL, homozygous	0.06-0.25	4-41	1.5	1.2-2.7	(?)	34
PT G20210A, heterozygous	1-2	3-5	6	1.5	4-9	7
PT G20210A, homozygous	Rare	(?)	<1	(?)	(?)	26
FVL/PT G20210A compound heterozygous	0.1	11-36	(?)	1.0-4.8	4-76	40
AT deficiency	0.02	13-59	1	2.5 (?)	1.4-116	4.7
PC deficiency	0.2-0.5	13-42	3	2.5 (?)	1.7-24	4.8
PS deficiency	0.1-0.7	26-55	2	2.5 (?)	1.4-17	3.2

Forme severe vs forme moderate

TEST PER LA TROMBOFILIA CONGENITA

Table 3. Thrombophilia Tests and Prevalence of Risk Factors.¹⁰

Thrombophilia Type	Assay	Prevalence
Inherited		
Increased procoagulant activity (common)		
Factor V Leiden	APCR and PCR	White, 5.0% Hispanic, 2.2% Black, 1.2% Native American, 1.2% Asian, 0.4%
Prothrombin gene mutation	PCR	White, 3%
Decreased anticoagulant activity (uncommon)		
Protein C	Activity assay	<0.5%
Protein S	Activity assay	<0.5%
Antithrombin	Activity assay	<0.5%
Acquired		
Lupus anticoagulants†	In vitro clotting assay: PTT-LA, dRVVT, silica clotting time ELISA: ACL IgG and IgM, beta-2 glycoprotein 1 IgG and IgM	Overall, 0–5% Patients with VTE, 10–12% Patients with SLE, 35%

TEST DA NON FARE PER TROMBOFILIA CONGENITA

- DOSAGGIO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE



- MTHFR



- IPEROMOCISTEINEMIA



La supplementazione con vitamina B12 e acido folico non riduce il rischio tromboembolico

CHI DEVE ESSERE SOTTOPOSTO A SCREENING

Table 1. Clinical Characteristics Suggestive of Inherited Thrombophilia in Patients with Venous Thromboembolism (VTE).

Thrombosis at a young age (<50 yr), especially in association with weak provoking factors (minor surgery, combination oral contraceptives, or immobility) or unprovoked VTE

Strong family history of VTE (first-degree family members affected at a young age)

Recurrent VTE events, especially at a young age*

VTE in unusual sites such as splanchnic or cerebral veins†

CHI NON SOTTOPORRE A SCREENING

Table 7 Situations when a thrombophilia screening should not be performed

Young women with a negative personal and familial history, before prescribing oral contraceptive

Patient with tumor (active or inactive)

Patient with VTE after surgery and/or trauma

Patient > 60 years

Patient > 50 years with 1 or multiple strong risk factors

Relative 1. or 2. grades with VTE > 60 years

Patient without descendents or 1st degree relatives

Thrombophilia screening should not be performed in the acute phase after VTE diagnosis

E' NECESSARIO SOTTOPORRE A SCREENING LE DONNE PRIMA DELL'ESTROPRGESTINICO?

NOOOO!



NO!

Vanno sottoposte a screening soltanto le pazienti con storia familiare di eventi tromboembolici ad esordio giovanile

«... più di 10.000 donne dovrebbero essere sottoposte a screening, 500 donne dovrebbero evitare la terapia estroprogestinica per prevenire 1 evento trombotico»

QUANDO SOTTOPORRE A SCREENING

Mai in fase acuta!

Mai in gravidanza!

Mai durante l'assunzione di estroprogestinici!



Attenzione all'interferenza della terapia anticoagulante orale

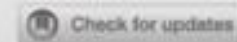
LO SCREENING TROMBOFILICO SERVE PER VALUTARE LA DURATA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE?

- Le linee guida internazionali (2021) non prendono in considerazione la trombofilia ereditaria per definire la durata della terapia anticoagulante nella trombosi venosa, distinguendo unicamente tra trombosi provocata e idiopatica o associata da fattori di rischio non removibili

[Pulmonary Vascular Guidelines and Consensus Statements]



Executive Summary



Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report

Scott M. Stevens, MD; Scott C. Woller, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Henri Bounameaux, MD; Kevin Doerschug, MD; Geert-Jan Geersing, MD, PhD; Menno V. Huisman, MD; Clive Kearon, MD, PhD; Christopher S. King, MD; Andrew J. Knighton, PhD; Erica Lake, MLS; Susan Murin, MD; Janine R. E. Vintch, MD; Philip S. Wells, MD; Lisa K. Moores, MD;

Endorsed by the American Association for Clinical Chemistry, the American College of Clinical Pharmacy, the International Society on Thrombosis and Haemostasis, and the American Society of Health-System Pharmacists.

SCREENING TROMBOFILICO: *un'arma a doppio taglio?*

UNO SCREENING TROMBOFILICO NEGATIVO
NON ESCLUDE LO STATO TROMBOFILICO
DEL PAZIENTE SOPRATTUTTO IN CHI
HA FAMILIARITÀ PER
TROMBOEMBOLISMO GIOVANILE

TROMBOFILIA E VACCINAZIONE COVID

Raccomandazioni FCSA dicembre 2021

- ➔ 2. I pazienti con storia di trombosi arteriose o venose e i pazienti con trombofilie ereditarie non hanno un rischio aumentato di complicazioni da vaccino. La vaccinazione deve essere effettuata il prima possibile, secondo il calendario vaccinale stabilito per la popolazione generale.
- ➔ 3. Non ci sono indicazioni ad effettuare test di laboratorio per la ricerca di marcatori di trombofilia o dosaggi del D-dimero prima di effettuare la vaccinazione. Tali test in questo contesto sono inutili e possono comportare ritardi nella esecuzione della vaccinazione, con aumento del rischio di contrarre l'infezione, oltre a comportare un inutile spreco di risorse sanitarie.
- 4. Il rilievo casuale di elevati valori di D-dimero di per sé non controindica la vaccinazione.