



ESAMI DIAGNOSTICI PER DISTURBI DELL'EMOSTASI

Diatesi emorragica e trombofilia

www.synlab.ch



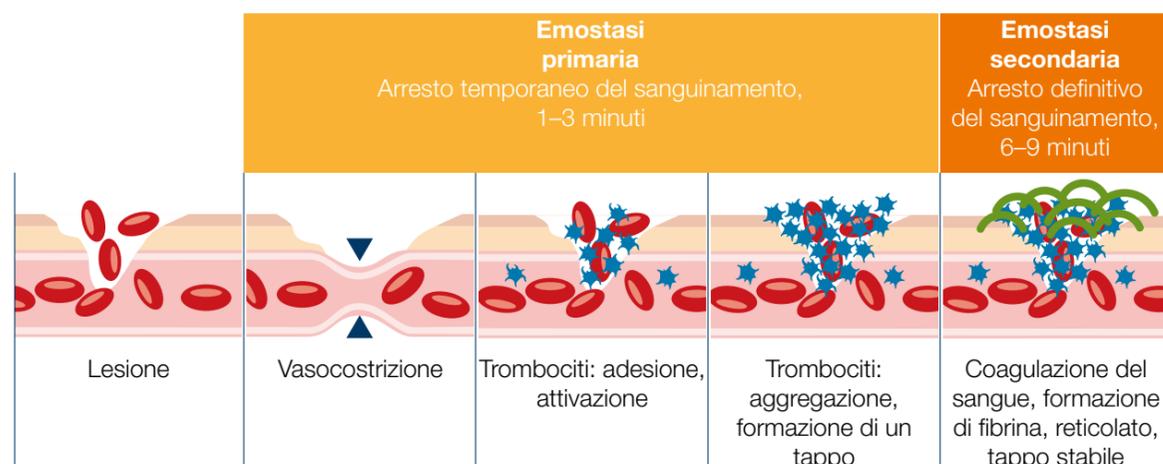
Diatesi emorragica

Se è presente una diatesi emorragica patologica, il sanguinamento dura troppo a lungo, è troppo intenso o si verifica senza causa specifica. Alla base vi sono disturbi dell'emostasi, un sistema in cui intervengono tre componenti: vasi sanguigni, trombociti e fattori della coagulazione plasmatica.

La normale emostasi

L'emostasi avviene in due fasi. Nell'emostasi primaria, la vasocostrizione e il risultante tappo piastrinico consentono di arrestare temporaneamente il sanguinamento. Nella successiva emostasi secondaria, la coagulazione del sangue, il tappo piastrinico viene stabilizzato da filamenti di fibrina.

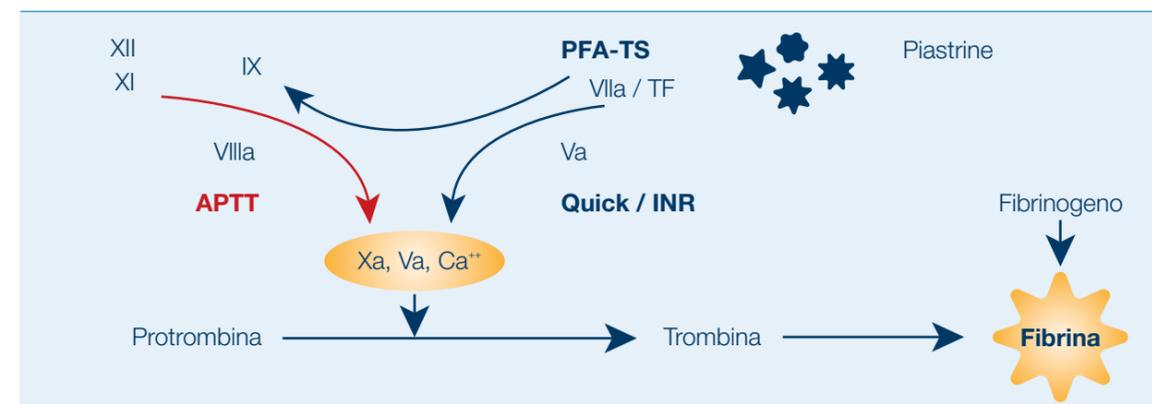
Il processo dell'emostasi



La normale coagulazione del sangue

Generalmente innescata dal cosiddetto Tissue Factor (TF), la coagulazione del sangue è un processo complesso, in cui vari fattori della coagulazione solubili (enzimi) interagiscono con strutture cellulari e si attivano reciprocamente a cascata. Il modello classico della coagulazione, che riproduce soprattutto la sequenza di reazioni dei fattori della coagulazione ed è sempre utile per comprendere gli esami di laboratorio, descrive due vie di attivazione: quella estrinseca (inizio con TF, percorso principale) e quella intrinseca (principalmente come supporto).

La cascata della coagulazione secondo il modello classico¹



Vista classica della cascata della coagulazione con rappresentazione della via estrinseca (freccia blu) e intrinseca (freccia rossa). I fattori della coagulazione sono indicati in numeri romani. APTT: tempo di tromboplastina parziale attivata, Quick: tempo di tromboplastina, INR: «International normalized ratio», TS: tempo di sanguinamento, PFA: «Platelet Function Analyser», test della funzione piastrinica

Cause di diatesi emorragica

In circa il 70% dei casi, la diatesi emorragica ha carattere trombocitario (trombopenia, trombopatia), nel 20% dei casi è dovuta a un disturbo della coagulazione plasmatica e nel 10% ha cause vascolari.

I disturbi dell'emostasi possono essere congeniti o acquisiti. Le cause congenite comprendono generalmente un singolo difetto nel sistema dell'emostasi, mentre i disturbi acquisiti sono spesso riconducibili a diverse anomalie.²

Le più comuni sono le forme acquisite di diatesi emorragica, dovute a medicinali/anticoagulanti; la sindrome di von Willebrand è la più diffusa di questo gruppo.

Accertamento di una diatesi emorragica

Viene raccolta un'anamnesi emostasiologica, con esame obiettivo e analisi di laboratorio, queste ultime dal laboratorio centrale.

Anamnesi

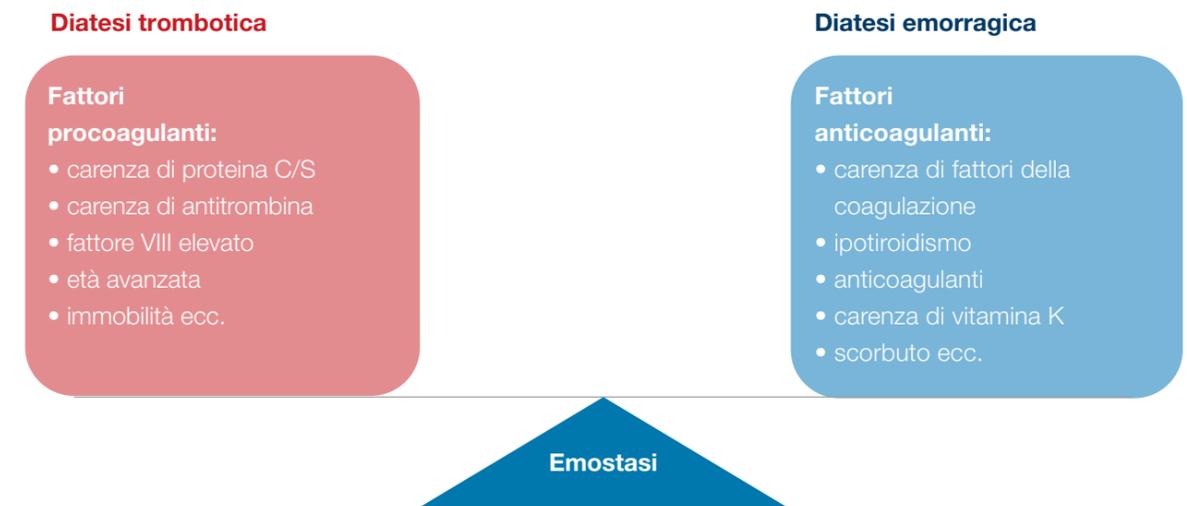
Per l'anamnesi si consiglia di procedere in maniera sistematica sulla base di un questionario definito (cfr. tabella).

Questionario mirato sulla diatesi emorragica ¹	
• Dermatorragia, predisposizione alla formazione di ematomi	• Emorragie nel post-partum
• Epistassi (frequenza, intensità)	• Sanguinamenti articolari e/o muscolari
• Ciclo mestruale (durata, intensità)	• Incidenza familiare
• Emorragie dopo interventi chirurgici	

Trombofilia

Due importanti sistemi di controllo lavorano per prevenire un eccesso di attività del sistema della coagulazione (un componente dell'emostasi): gli inibitori della coagulazione e la fibrinolisi. Il loro ruolo, nell'eventualità di una lesione vascolare, è delimitare localmente la formazione di coaguli e neutralizzare i processi minimi della coagulazione sempre attivi nell'intera circolazione. A livello fisiologico ciò produce un equilibrio tra fattori pro- e anticoagulanti. Se prevalgono i primi, emerge una tendenza alla formazione di coaguli patologici intravascolari. Questo disturbo congenito o acquisito, noto come trombofilia o diatesi trombotica, è principalmente dovuto a fattori della coagulazione iperattivi, inibitori della coagulazione carenti o disfunzionali o difetti nel sistema della fibrinolisi, con formazione di trombosi ed embolie nelle vene e/o nelle arterie.

Emostasi in equilibrio



Trombofilia venosa

Una trombofilia venosa indica una tendenza a sviluppare una trombosi venosa profonda (TVP), in sedi tipiche e atipiche, ed embolia polmonare.

Se in presenza di una tromboembolia venosa (TEV) non si rilevano fattori di rischio, si tratta di TEV «non provocata» (idiopatica). Se i fattori di rischio sono pronunciati, sono detti «provocativi», se deboli «non provocativi». Inoltre, i fattori di rischio per la TEV si suddividono in «transitori», ad esempio un intervento di chirurgia maggiore, e «persistenti», ad es. un quadro di trombofilia congenita. Questa classificazione influenza la durata dell'anticoagulazione.

Esame obiettivo

I sanguinamenti freschi possono presentarsi nei tessuti come petecchie (macchie delle dimensioni di una testa di spillo), ecchimosi (macchie delle dimensioni di una moneta), soffusioni (sanguinamenti diffusi su un'area ampia) o ematomi (sanguinamenti circoscritti).³

Il tipo di sanguinamento non è sufficientemente informativo della causa sottostante. I disturbi vascolari si manifestano perlopiù con ematomi, sanguinamenti cutanei o gastrointestinali. I difetti trombotici causano petecchie, sanguinamenti gengivali, epistassi, sanguinamenti gastrointestinali o emorragie cerebrali. I disturbi della coagulazione plasmatica si manifestano spesso con ematomi nei compartimenti muscolari, dermatorragie, sanguinamenti intra-articolari o a seguito di trauma.⁴

Diagnostica di laboratorio

Nel sospetto di una diatesi emorragica ereditaria o acquisita, è necessario procedere a una diagnostica di base che include emocromo ed esami globali della coagulazione e della funzione piastrinica (PFA). A integrazione, vengono determinati il fattore di von Willebrand e il fattore XIII perché non rilevati dagli esami globali.

La diagnostica di base serve a individuare i disturbi dell'emostasi sia frequenti che rari. Nello specifico, l'emocromo consente di individuare una trombocitopenia, nel qual caso occorrono successivi accertamenti. A seconda di quanto emerso dagli esami globali, si procede nell'accertamento con analisi specifiche come ad es. la determinazione mirata dei fattori della coagulazione o della funzione piastrinica mediante aggregazione piastrinica e/o immunofenotipizzazione.

Diagnostica di base per la diatesi emorragica ¹	Analisi specifiche più estese Diatesi emorragica ¹
<p>Anamnesi</p> <p>Valutazione clinica</p> <p>Diagnostica di laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emocromo • Quick/INR • APTT • Fibrinogeno • Fattore VIII • Fattore di von Willebrand • Fattore XIII • Test della funzione piastrinica PFA 	<p>in caso di risultati anomali al tempo di Quick/INR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinazione dei fattori II, V, VII, X e del tempo di trombina <p>In caso di prolungamento dell'APTT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinazione dei fattori VIII, IX, X, XI, XII e del tempo di trombina • Lupus anticoagulans, anticorpi antifosfolipidi • Autoanticorpi contro i fattori della coagulazione

APTT: tempo di tromboplastina parziale attivata, Quick: tempo di tromboplastina, INR: «International normalized ratio», PFA: «Platelet Function Analyser», test della funzione piastrinica

Se è in atto un'anticoagulazione con antagonisti della vitamina K (VKA) o anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), il Quick/INR è prolungato; con la somministrazione di eparine o DOAC, l'APTT è ritardato.

Fattori di rischio per tromboembolie venose congenite e acquisite⁵



Tra i fattori di rischio congeniti accertati figurano una carenza di proteine anticoagulanti (carenza di antitrombina, carenza di proteina C, carenza di proteina S) o una mutazione del fattore II (protrombina G20210A) o V (R506Q, mutazione di Leiden).⁶

Trombofilia arteriosa

La trombofilia arteriosa di solito non si presenta in forma isolata ma in associazione con la trombofilia venosa. Le trombosi arteriose causano infarti e molti ictus. Originando dall'aterosclerosi, sono pertanto associate ai classici fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, diabete mellito, età. La trombofilia arteriosa congenita o acquisita aumenta il rischio di eventi aterotrombotici, soprattutto nelle arterie che evidenziano modificazioni aterosclerotiche.

Fattori di rischio per la trombofilia venosa e arteriosa acquisita	
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia ormonale (estro-/progestinica) • Policitemia vera • Trombocitemia essenziale 	<ul style="list-style-type: none"> • Emoglobinuria parossistica notturna • Purpura trombotica trombocitopenica • Trombocitopenia indotta da eparina

Accertamento

L'accertamento per la trombofilia include l'anamnesi (anche familiare), la valutazione clinica e la diagnostica di laboratorio.

Diagnostica di laboratorio

Poiché le trombofilie sono piuttosto rare nella popolazione generale e anche in persone che hanno avuto eventi tromboembolici, gli esami di laboratorio sono consigliabili solo in presenza di indicazioni cliniche. Da qui le seguenti indicazioni per l'esecuzione di questi accertamenti.

Indicazioni anamnestiche per l'accertamento

Nelle persone con trombosi	Nelle persone senza trombosi
<ul style="list-style-type: none"> • Età < 55 anni • Pazienti con trombosi venosa profonda o embolia polmonare non provocata • Pazienti con recidiva di trombosi venosa profonda o embolia polmonare non provocata • Trombosi in gravidanza • Nessun accertamento per le trombosi distali • Nessun accertamento per le trombosi superficiali 	<ul style="list-style-type: none"> • Età < 55 anni • Paziente con trombofilia grave in famiglia • Carenza di antitrombina, proteina C, proteina S, mutazione omozigote di FII o FV • Donne che assumono contraccettivi ormonali combinati in famiglia e recidive di trombosi o trombosi in > 2 familiari • Donne che assumono contraccettivi ormonali combinati e trombofilia ereditaria nota in famiglia

Accertamento completo della trombofilia⁷

- Emocromo
- Quick/INR
- APTT
- Fibrinogeno
- D-Dimero
- Proteina C funzionale, proteina S funzionale, antitrombina funzionale
- Resistenza alla proteina C attivata (resistenza ad APC)
- Lupus anticoagulans
- Autoanticorpi contro β -2-glicoproteina I (IgG + IgM) e anticardiolipina (IgG + IgM)
- Mutazione genica responsabile della protrombina G20210A e mutazione responsabile della malattia di Leiden (R506Q)

APTT: tempo di tromboplastina parziale attivata, Quick: tempo di tromboplastina, INR: «International normalized ratio»

L'emocromo consente di documentare o escludere la presenza di malattie predisponenti alle trombosi, ad es. neoplasie mieloproliferative.



Buono a sapersi

L'accertamento della trombofilia non deve essere effettuato nella fase acuta di una trombosi. Sarebbe preferibile attendere un mese dopo la fine dell'anticoagulazione. Sarebbe anche possibile un esame nella fase stabile dell'anticoagulazione, ma richiede un'interpretazione cauta di certi parametri artificialmente modificati dagli anticoagulanti. L'accertamento non deve essere effettuato durante la gravidanza, bensì ad almeno sei mesi dal parto (due eccezioni: determinazione dell'antitrombina nella trombosi durante la gravidanza e determinazione immediata della proteina C in un quadro di porpora fulminante del neonato).⁷



SYNLAB è al vostro fianco nell'accertamento dei disturbi dell'emostasi

SYNLAB offre una serie completa di esami di laboratorio per l'individuazione delle diatesi emorragiche e delle trombofilie. I nostri esperti in emostasiologia vi aiutano a definire una strategia di accertamento efficiente e mirata.

Contatto:

Per eventuali domande contattate i nostri esperti nel settore medico in servizio, disponibili dal lunedì al venerdì dalle 8 alle 18, al numero 058 400 15 10 o all'indirizzo e-mail info.ticino@synlab.com.

Riferimenti bibliografici: **1.** Leoncini L, Tsakiris D. Blutungsneigung, Basisdiagnostik erster Schritt. Der informierte @rzt. 2021; 11: 12. **2.** Alli N, et al. Acquired bleeding disorders. S Afr Med J. 2018; 108(3): 159-165. **3.** Larsen R. Blutgerinnung. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 2016; 276-281. **4.** Alli N, et al. Inherited bleeding disorders. S Afr Med J. 2018; 108(1): 9-15. **5.** Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(8): 808-820. **6.** Stevens SM, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41(1): 154-164. **7.** Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilie. SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM. 2020; 20(5-6): 73-78.

SYNLAB

SYNLAB Suisse SA
Sternmatt 6
6010 Kriens

www.synlab.ch

© 2022 SYNLAB Suisse SA. Tutti i diritti riservati. Si declina ogni responsabilità per eventuali sviste, errori o prezzi inesatti nella misura massima consentita dalla legge. I testi, le immagini e i contenuti sono soggetti ai diritti d'autore di SYNLAB Suisse SA.

Edizione 04/2022