

# Malattie emorragiche

- **Fattori vasali**
- **Fattori piastrinici**
  - Piastrinopatie
  - Piastrinopenie
- **Fattori della coagulazione**

# Fattori vasali

## 1. Insufficiente costrizione del lume vasale

- **Telangectasia emorragica:** alterata organizzazione dei tessuti vascolari, in particolare delle CML → permanente dilatazione (ectasia), specialmente dei piccoli vasi, e mancata risposta a stimoli vasocostrittori.
- **Elastosi:** eccessiva quantità di elastina nella parete dei vasi che rende inefficace la vasocostrizione.
- **Amiloidosi:** deposizione di sostanza amiloide negli spazi perivasali → parete rigida e lume vasale non modificabile.

## 2. Alterazioni di altre componenti del vaso

- **Sindrome di Ehlers-Danlos e osteogenesi imperfetta:** alterazioni del collagene sotto-endoteliale (tipo IV) → non è permessa l'adesione piastrinica

# Fattori vasali

## 3. Alterazioni della funzione delle cellule endoteliali

- **Malattia di Von Willebrand**: sindrome emorragica relativamente frequente; malattia AD con numerose varianti risultanti in **deficit di vWF**.

Principali manifestazioni cliniche: tendenza a **emorragia per traumi leggeri e sanguinamento spontaneo delle mucose** con allungamento del tempo di emorragia.

- **Alterato turn-over delle cellule endoteliali in corso di:**
  - **ipovitaminosi C** (scorbuto)
  - **Attivazione del complemento sulla superficie delle cellule endoteliali, per es. danno da IC**
  - **azione necrotica sull'endotelio di alcune citochine (es.  $\text{TNF-}\alpha$ )**

# Piastrinopatie: ridotta adesività

Emorragie post-traumatiche, tempo di emorragia allungato, risposte alterate a stimoli aggreganti *in vitro*.

## Alterazioni genetiche

- Sindrome di Bernard-Soulier: assenza o alterazioni del gpIb, componente del recettore per il vWF.

## Alterazioni acquisite

La rimozione della causa riporta a normalità.

- Uremia: accumulo di metaboliti del ciclo dell'urea che interferiscono con il vWF.
- Malattie epatiche gravi: deficit di fibrinogeno
- Sindromi mieloproliferative: alterazioni del megacariocita coinvolto nella neo-proliferazione → modificazioni della membrana piastrinica (es. molecole dell'adesione, recettore per il vWF)

# Piastrinopatie: alterazioni di modificazione di forma e aggregazione primaria

**Alterazioni genetiche** di componenti del citoscheletro o di molecole che con essi interagiscono.

- **Atrombia essenziale:** deficit di  $\alpha$ -actinina che rappresenta il sistema di ancoraggio per l'actina.
- **Malattia di Glanzmann:** alterazioni della gpIIb/IIIa, recettore per il fibrinogeno.  
→ mancata modificazione di forma con inibizione della aggregazione

# Piastrinopatie: alterazioni della secrezione dei granuli e della aggregazione secondaria

## Alterazioni genetiche

- Alterazioni dei granuli: può mancare geneticamente un tipo di granuli o un loro componente
- Deficienze enzimatiche della sintesi di  $\text{TXA}_2$ : può interessare uno dei 3 enzimi: 1) fosfolipasi  $A_2$ ; 2) ciclossigenasi; 3) trombossanosintetasi.

## Alterazioni acquisite

Dovute a farmaci (acido acetilsalicilico, **FANS**) che inibiscono la cicloossigenasi-1 (cox-1) enzima della sintesi del  $\text{TXA}_2$ .

# Piastrinopenie/trombocitopenie

## Diminuita produzione

- Assenza congenita della cellula staminale del megacariocita
- Deficit di trombopoietina o altri fattori di crescita (es. IL-3)
- Infiltrazioni tossiche midollari: tumori, TBC, farmaci, radiazioni
- Deficit di vit. B<sub>12</sub>, folati

## Aumentata distruzione o perdita

- Porpora trombocitopenica idiopatica cronica: autoimmune da auto-anticorpi contro Ag piastrinici.
- Piastrinopenia immune da farmaci: il farmaco agisce da aptene legandosi ad una proteina piastrinica e inducendo una risposta immune (ipersensibilità di II tipo).
  - attivazione del complemento → lisi da MAC.
  - opsonizzazione delle PLT → fagocitosi prevalentemente a livello splenico (→ splenomegalia).

# Alterazioni della coagulazione su base genetica

## Deficit di proteine coagulative

- **Emofilia A:** la più comune malattia emorragica genetica. **Deficit del fattore VIII**, con diverse varianti genetiche responsabili di deficit da parziale a completo. Carattere recessivo legato al cromosoma X: nelle femmine eterozigoti è presente il 50% del livello normale del fattore così che la malattia non si manifesta.
- **Emofilia B:** deficit del fattore IX, con diverse varianti genetiche, legato al cromosoma X. Clinicamente indistinguibile dall'emofilia A. Sia nell'emofilia A che nella B è interessato solo il sistema intrinseco, mentre quello estrinseco può essere normalmente attivato
- **Deficit isolati dei fattori X, V, XI:** malattie AR

# Alterazioni della coagulazione su base immunitaria

**Inattivazione dei fattori della coagulazione da parte di specifici anticorpi neutralizzanti**

**Meccanismi autoimmuni possono essere scatenati in seguito a trasfusioni multiple o somministrazione di concentrati ematici dei fattori della coagulazione geneticamente deficitari: vengono così prodotti anticorpi (IgG e/o IgM) che risultano neutralizzanti verso i fattori somministrati.**

**L'inattivazione che ne consegue è causa di emorragie, come nella "Emofilia A con inibitore", nella quale l'inibitore è uno specifico anticorpo contro il fattore VIII somministrato terapeuticamente.**

## Alterazioni acquisite della coagulazione

- **Deficit di sintesi dei fattori della coagulazione nelle epatopatie gravi: sindrome emorragica grave**
- **Deficit di sintesi di fattori maturi per carenza di vit. K in seguito a carenze alimentari (vit.K1) o per ridotta produzione da parte della flora batterica intestinale (vit.K2) in corso di terapia antibiotica prolungata o di malattie intestinali.**

Ridotta carbossilazione dei fattori della coagulazione neosintetizzati che non possono così legarsi, per mezzo di ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , alle membrane piastriniche.

La sindrome emorragica che si manifesta può essere grave ma **regredisce in seguito a somministrazione terapeutica di vit.K.**

# Alterazioni acquisite della coagulazione

- **Malattie emorragiche da sostanze anticoagulanti:** in corso di tromboembolismo vengono somministrati due classi di farmaci che possono provocare **eccessiva azione anticoagulante con conseguenti manifestazioni emorragiche:**
  - **Composti cumarinici (warfarin)** bloccano la formazione di vitamina K<sub>2</sub> determinando una diminuzione della produzione di fattori della coagulazione maturi.
  - **Eparina** che si lega da una parte la superficie delle cellule endoteliali e dall'altra all'antitrombina III (AT-III) attivandola. L'AT-III attivata inattiva diversi fattori della coagulazione: trombina, fattori IXa e Xa.