

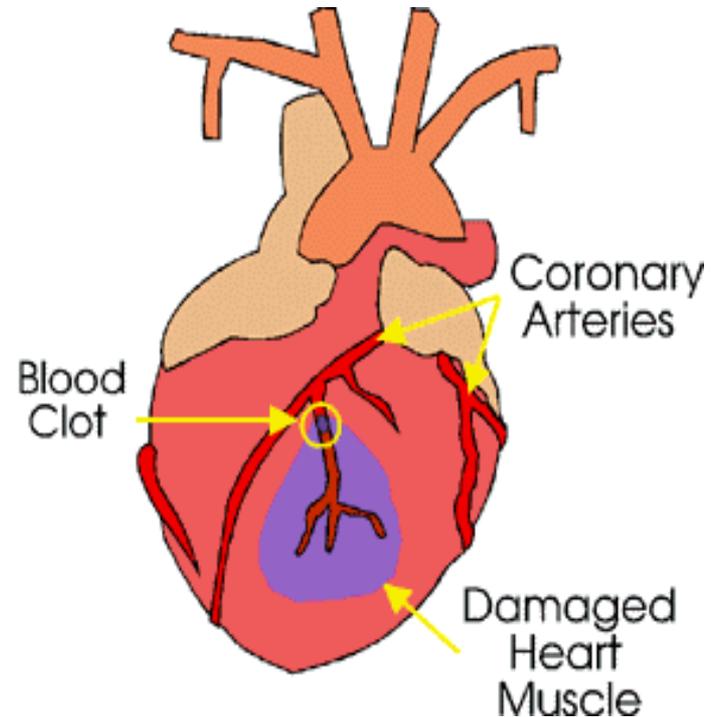
il mio corpo: crea un
crosta sopra la ferita
io: tolgo la crosta

il mio corpo:



Emostasi & Coagulopatie

dal gr. θρόμβωσις,
derivato di θρόμβος, "grumo, trombo"



Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

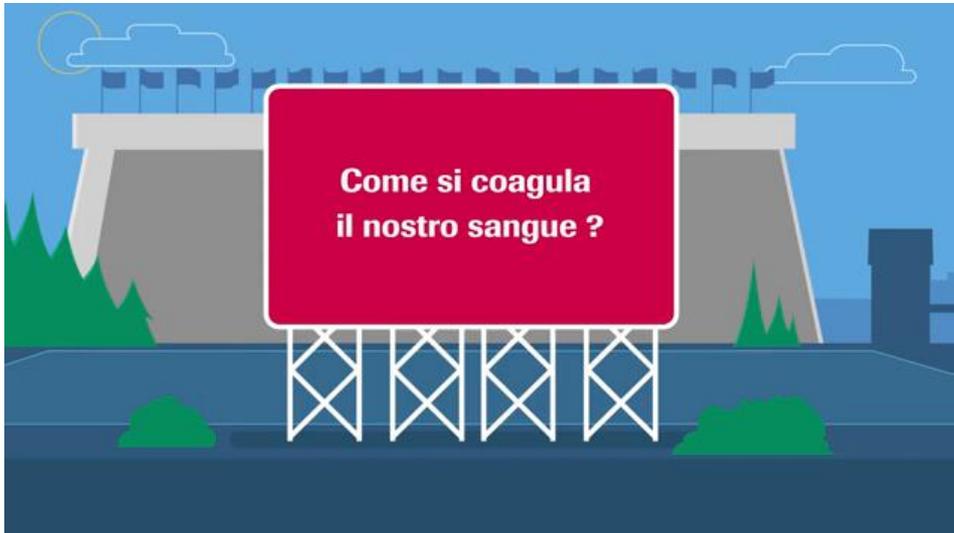
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

EMOSTASI

EMOSTASI

- ❖ Arresto, spontaneo o provocato mediante medicazione o manovre chirurgiche, della fuoriuscita di sangue da una lesione di continuo di un vaso.
- ❖ Protegge integrità dell'albero vascolare.
- ❖ Limitare le perdite ematiche in sede di lesione.
- ❖ Evita ingresso agenti estranei.
- ❖ Emostasi strettamente regolata: importante che sia attiva solo localmente (evitando coagulazione inappropriata - trombosi).
- ❖ Alterazioni congenite o acquisite possono comportare:
 - disordini emorragici
 - disordini trombotici

<https://youtu.be/6ic8uPgl2kc?si=4VlrjZjGV7ECJdi1>



FIBRINOLISI

- ❖ Meccanismo fisiologico che concorre al mantenimento della normale fluidità del sangue all'interno dei vasi.
- ❖ Interviene nelle fasi tardive dell'emostasi limitando la formazione del coagulo di fibrina e determinandone la disgregazione quando il coagulo ha esaurito la sua funzione emostatica.
- ❖ In condizioni normali, il processo della fibrinolisi garantisce la regolare canalizzazione dei vasi sanguigni.

Principali attori del sistema coagulativo

ENDOTELIO

- ❖ Attività Procoagulante (FT, Fatt. V, Fatt. vW)
- ❖ Attività Anticoagulante (ATIII, Proteoglicani, Proteine C-S)
- ❖ Sistema Fibrinolitico (t-PA)
- ❖ Regolazione attivazione piastrinica

PIASTRINE

- ❖ Granuli alfa (Fibrinogeno, fattori coagulazione - Tromboplastina)
- ❖ Granuli delta (Fattori Aggregazione e Vasocostrizione)
- ❖ Granuli lambda (Enzimi idrolitici, dissoluzione coagulo)

Fattori della COAGULAZIONE

Fattori della FIBRINOLISI

- ❖ Plasminogenesi
- ❖ Prodotti di degradazione della Fibrina

Fattori Inibitori della coagulazione

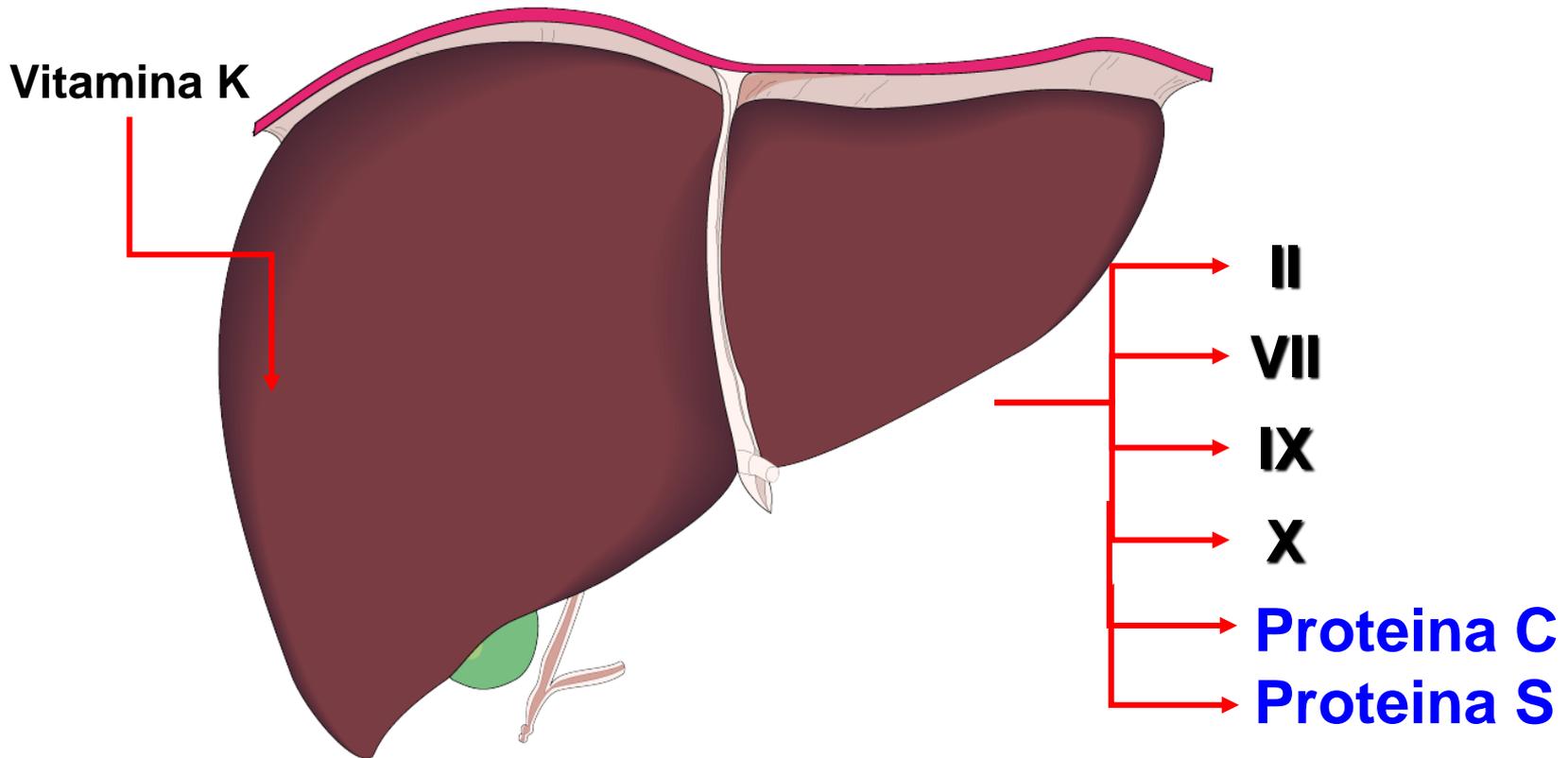
Fattori della Coagulazione

Numerazione	Denominazione	Forma attivata
I	Fibrinogeno	Fibrina
II	Protrombina	Trombina
III	Fattore tissutale o tromboplastina	
IV	Calcio	
V	Proaccelerina	
VI	Accelerina	
VII	Proconvertina	Convertina
VIII	Fattore antiemofilico A	
IX	Fattore di Christmas	
X	Fattore di potenza di Stuart	
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina	
XII	Fattore di Hageman	
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	

- ❖ **Fattori della Coagulazione: sono 13**
- ❖ **Alcuni sono delle proteasi, altri dei cofattori**
- ❖ **PRODOTTI NEL FEGATO**

Vitamina K

Vitamina K: coenzima nel processo di **carbossilazione dell'acido glutammico**, permettendo l'**attivazione di alcune proteine della coagulazione**:

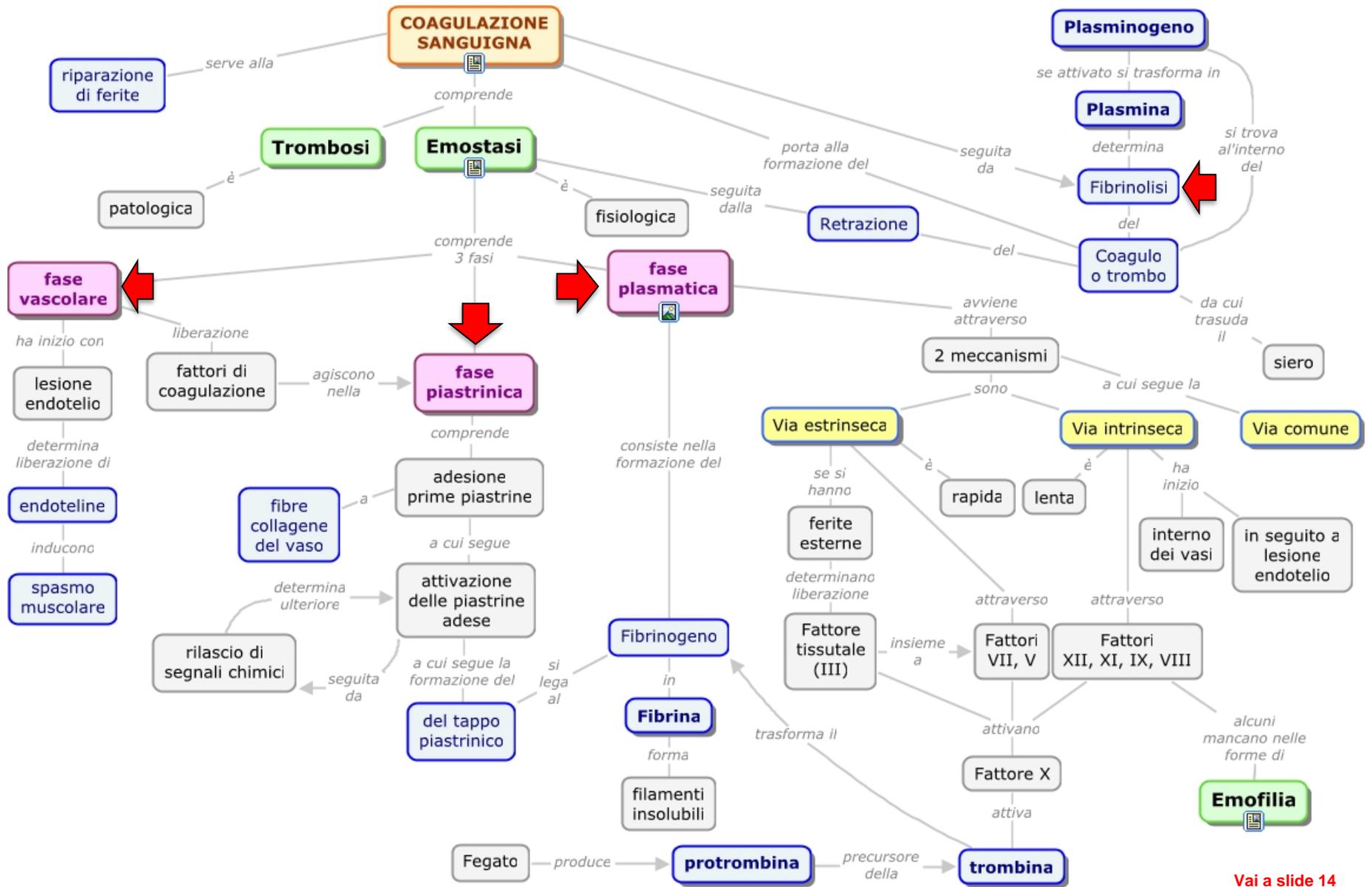


Anticoagulanti

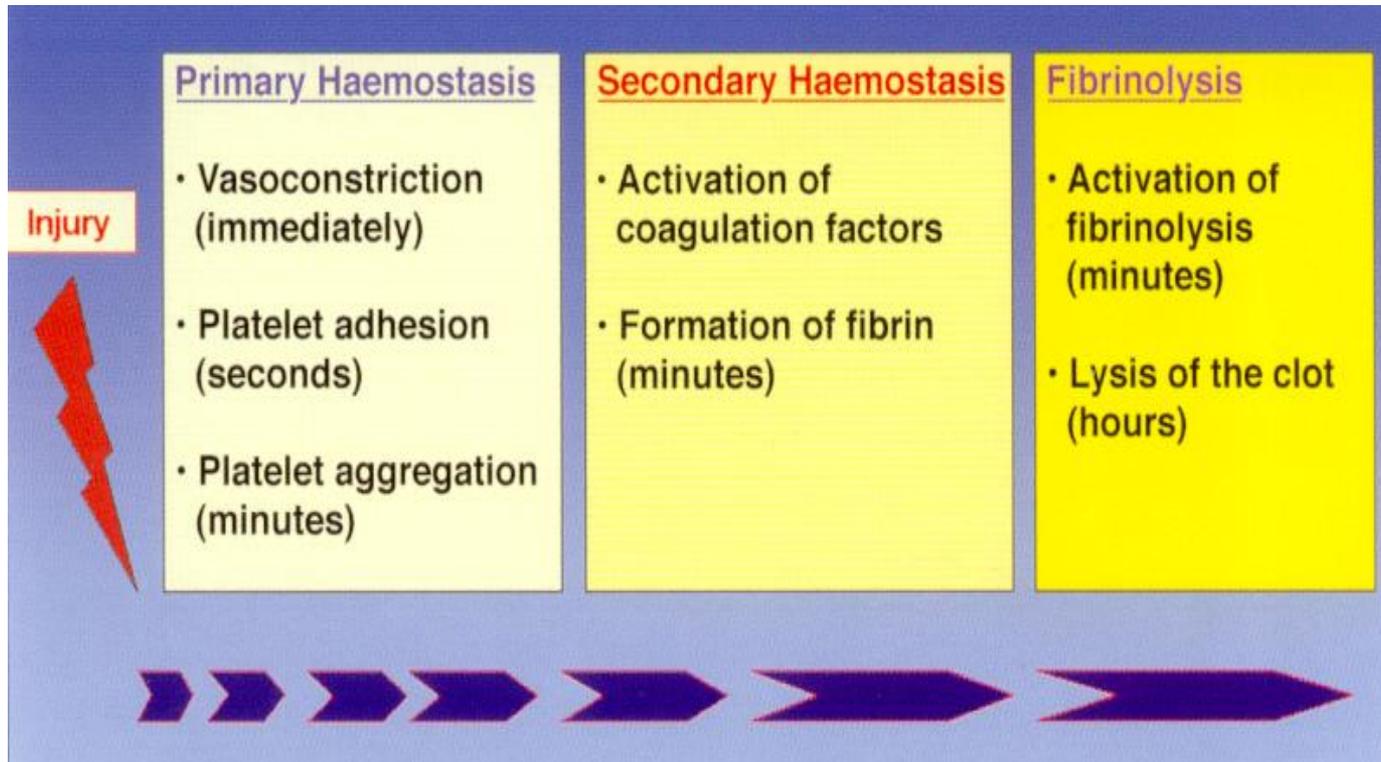
orali inibiscono l'azione vitamina K => Rendono il sangue meno coagulabile

Fattori inibitori della coagulazione

Inibitore	tessuto di produzione	meccanismo
ATIII	fegato	inibizione IIa e Xa
Cofattore eparinico II	fegato	inibizione IIa
Proteina C	fegato	inibizione Va e VIIIa
Proteina S	fegato	cofattore proteina C
Trombomodulina	endotelio	cofattore attivazione proteina C
TFPI	fegato	inibizione complesso TF/VIIa



Cronologia dell'Emostasi



Tre fasi nella coagulazione fisiologica:

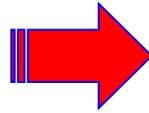
- **Emostasi primaria:**
- **Emostasi secondaria:**
- **Fibrinolisi**

VASI - PIASTRINE
FATTORI COAGULAZIONE

EMOSTASI PRIMARIA

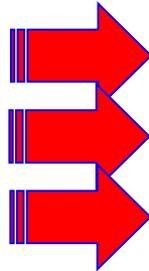
Insieme dei fenomeni fisiologici che permettono l'arresto di un'emorragia mediante formazione di un tappo piastrinico.

FASE VASCOLARE



Vasocostrizione
diminuzione del flusso sanguigno

FASE PIASTRINICA



ADESIONE

ATTIVAZIONE

AGGREGAZIONE

Fattore
Von Willebrand (vWF)

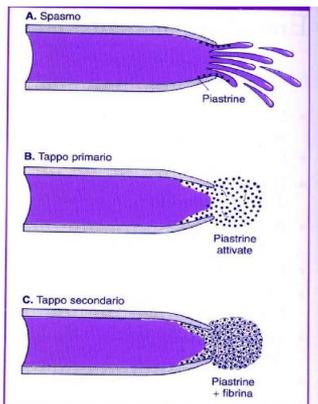


FIGURA 22.1 Le tre tappe dell'emostasi in una piccola arteria che è stata appena recisa. L'intera sequenza avviene in pochi minuti.

**FORMAZIONE TAPPO BIANCO
SOLUBILE E INSTABILE**

- Step 1: Adesione
- Step 2: Rilascio contenuto dei granuli (ADP, trombina, catecolamine)
- Step 3: Aggregazione

EMOSTASI SECONDARIA

Caratteristiche:

- ❖ Conosciuta anche come coagulazione o cascata della coagulazione.
- ❖ È un processo più complesso rispetto all'emostasi primaria.
- ❖ L'emostasi secondaria è essenziale per consolidare il tappo piastrinico e formare un coagulo stabile, garantendo la chiusura definitiva della lesione vascolare (fibrina).

Fasi:

- 1) **Attivazione delle Vie della Coagulazione:** inizia con la lesione dei vasi sanguigni che porta all'esposizione del collagene e di altre molecole procoagulanti. Questo induce l'attivazione delle vie intrinseche ed estrinseche della coagulazione.
- 2) **Formazione della Trombina:** le vie della coagulazione convergono nella formazione di trombina.
- 3) **Conversione del Fibrinogeno in Fibrina:** la trombina converte il fibrinogeno (una proteina solubile) in fibrina (una rete insolubile di filamenti proteici), che forma la struttura principale del coagulo.

Attori Principali:

- ❖ **Fattori di Coagulazione:** svolgono un ruolo chiave nella cascata della coagulazione.
- ❖ **Trombina:** enzima centrale nella coagulazione, **converte il fibrinogeno in fibrina.**
- ❖ **Fibrinogeno:** proteina solubile che viene trasformata in fibrina durante il processo di coagulazione.
- ❖ **Fibrina:** rete insolubile di filamenti proteici che forma il coagulo e stabilizza il tappo piastrinico.

Via Intrinseca

EMOSTASI SECONDARIA

Via Estrinseca

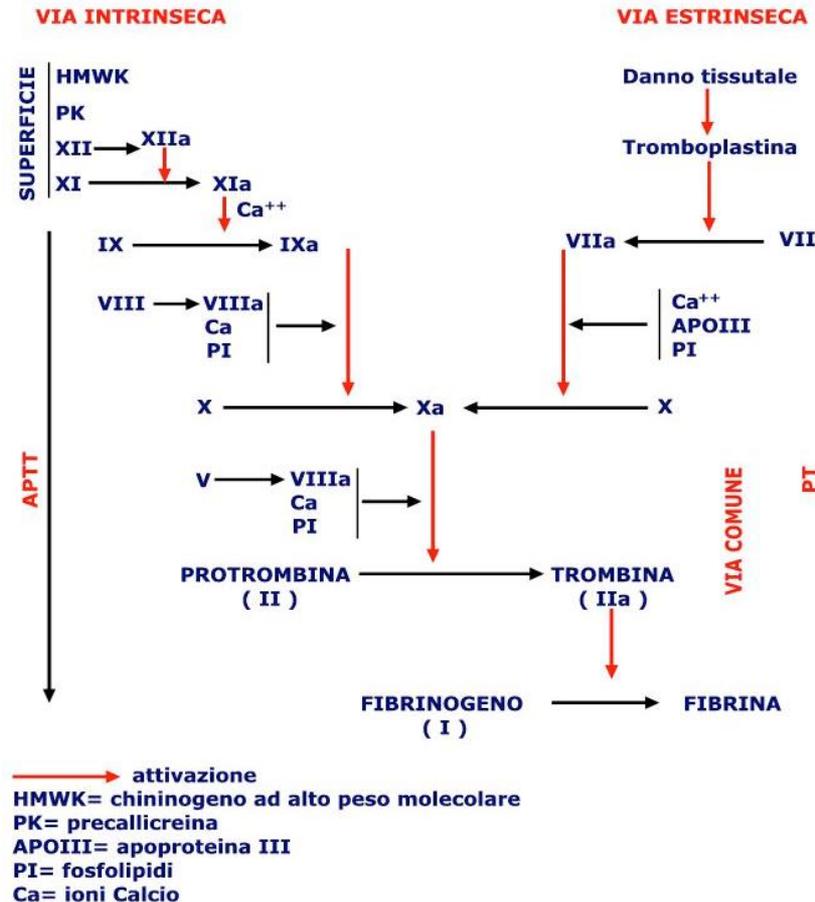
FASE PLASMATICA

Via "intrinseca" (lenta).

- Lesioni vascolari
- Infiammazione endoteliale
- Ischemia
- Traumi interni durante interventi chirurgici
- Malattie emorragiche ereditarie o acquisite

F XIIa
attiva **F XI**

attiva **F IX**
attiva **F X** per
confluire nella
via comune



Via "estrinseca" (veloce).

attivata da fattori esterni al sangue,
come il tessuto danneggiato

Via estrinseca:

elemento chiave è la **tromboplastina**, costituita da una parte proteica (**Tissue Factor**) e da una parte lipidica;

Tromboplastina, rilasciata dal vaso danneggiato, **attiva FVII**

=>

attiva il F X per convergere quindi nella via comune

INTRINSIC PATHWAY

VERSUS

EXTRINSIC PATHWAY

EMOSTASI SECONDARIA

Intrinsic pathway refers to multiple cascades of protein interactions activated by a trauma inside blood vessels	Extrinsic pathway refers to multiple cascades of protein interactions activated by damaged external surfaces
Activated by internal trauma	Activated by external trauma
Factors VIII, IX, XI, and XII are involved	Factor VII is involved
Slow	Fast
Takes about 15-20 seconds for the initiation of blood clotting	Takes about 2-6 minutes for the initiation of blood clotting
Requires ionized calcium for the activation of factor IX by factor IXa	Requires both calcium and tissue factor for the activation of factor IX by factor VIIa

Fibrinolisi

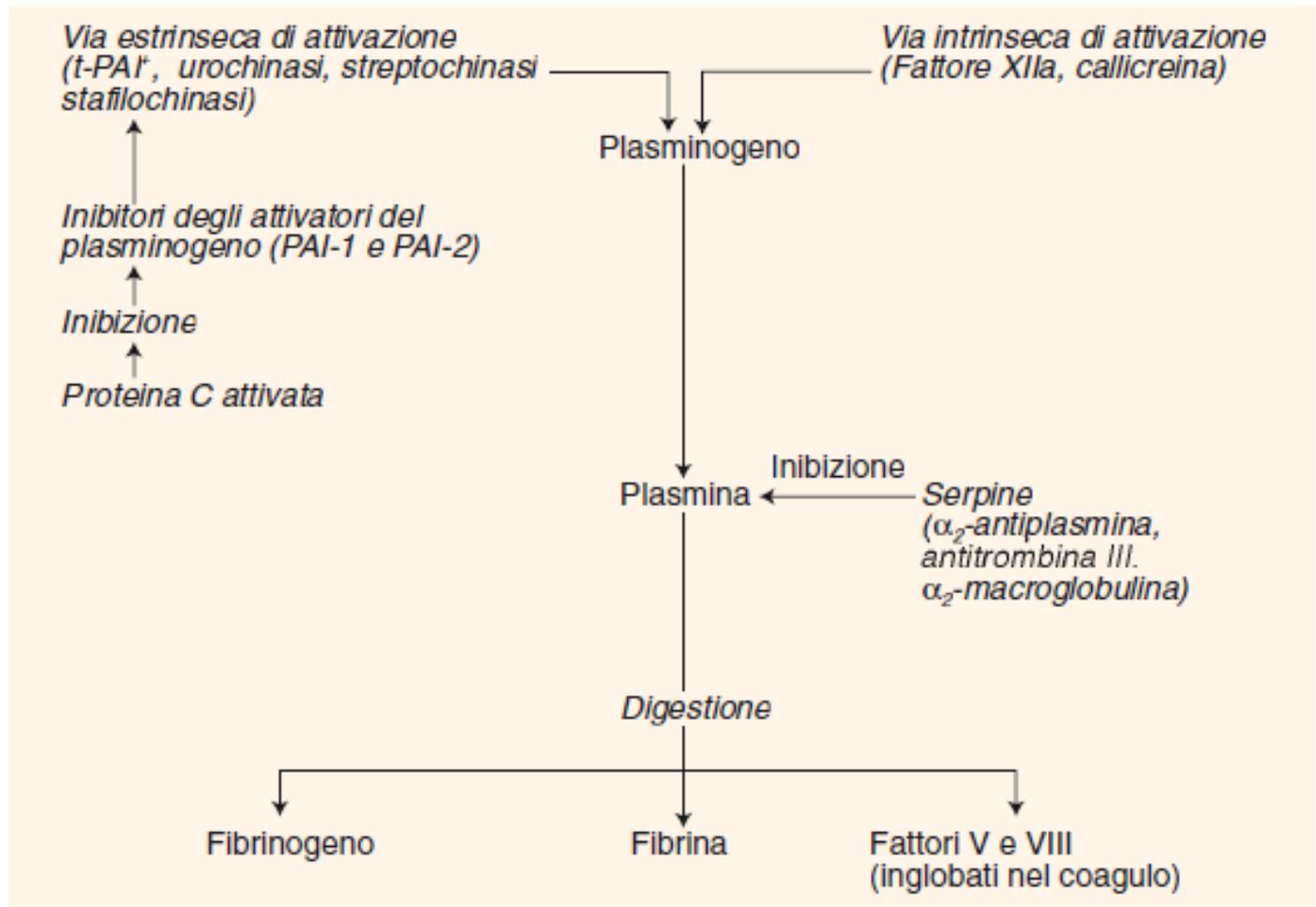


FIGURA 24.7

Schema illustrante il sistema fibrinolitico.

La plasmina si forma dal plasminogeno per azione degli attivatori del plasminogeno, la cui attività è modulata dagli inibitori degli attivatori del plasminogeno, che sono sotto il controllo della proteina C. Si forma anche per azione del fattore XIIa e della callicreina. L'azione della plasmina nella fibrinolisi consiste nella digestione della fibrina con formazione di vari prodotti di degradazione.

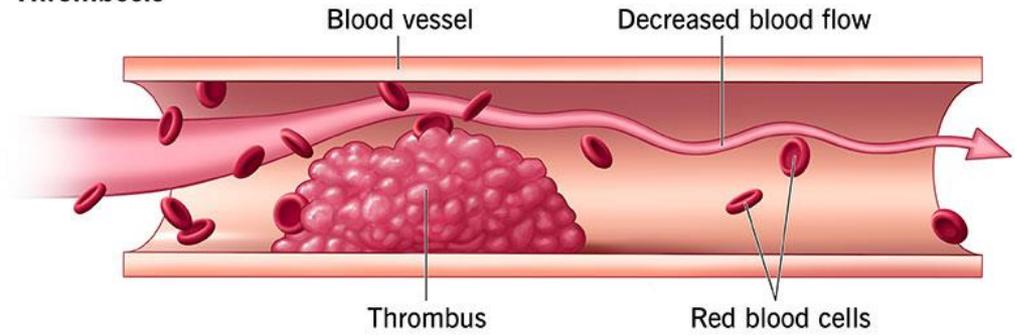
Video...Coagulazione

<https://youtu.be/ZqJg38385Ec>

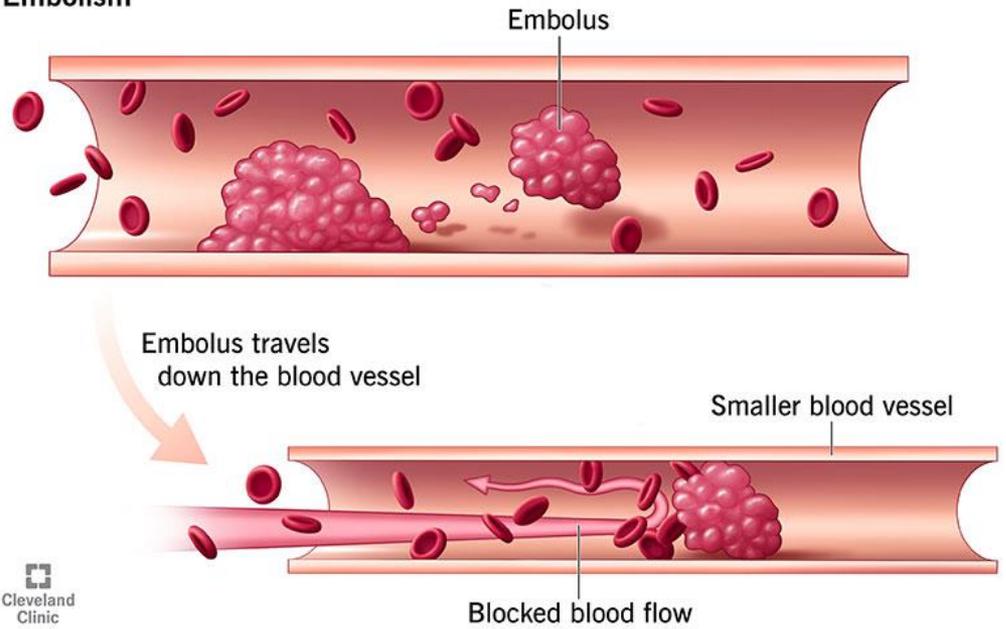


TROMBOSI

Thrombosis



Embolism



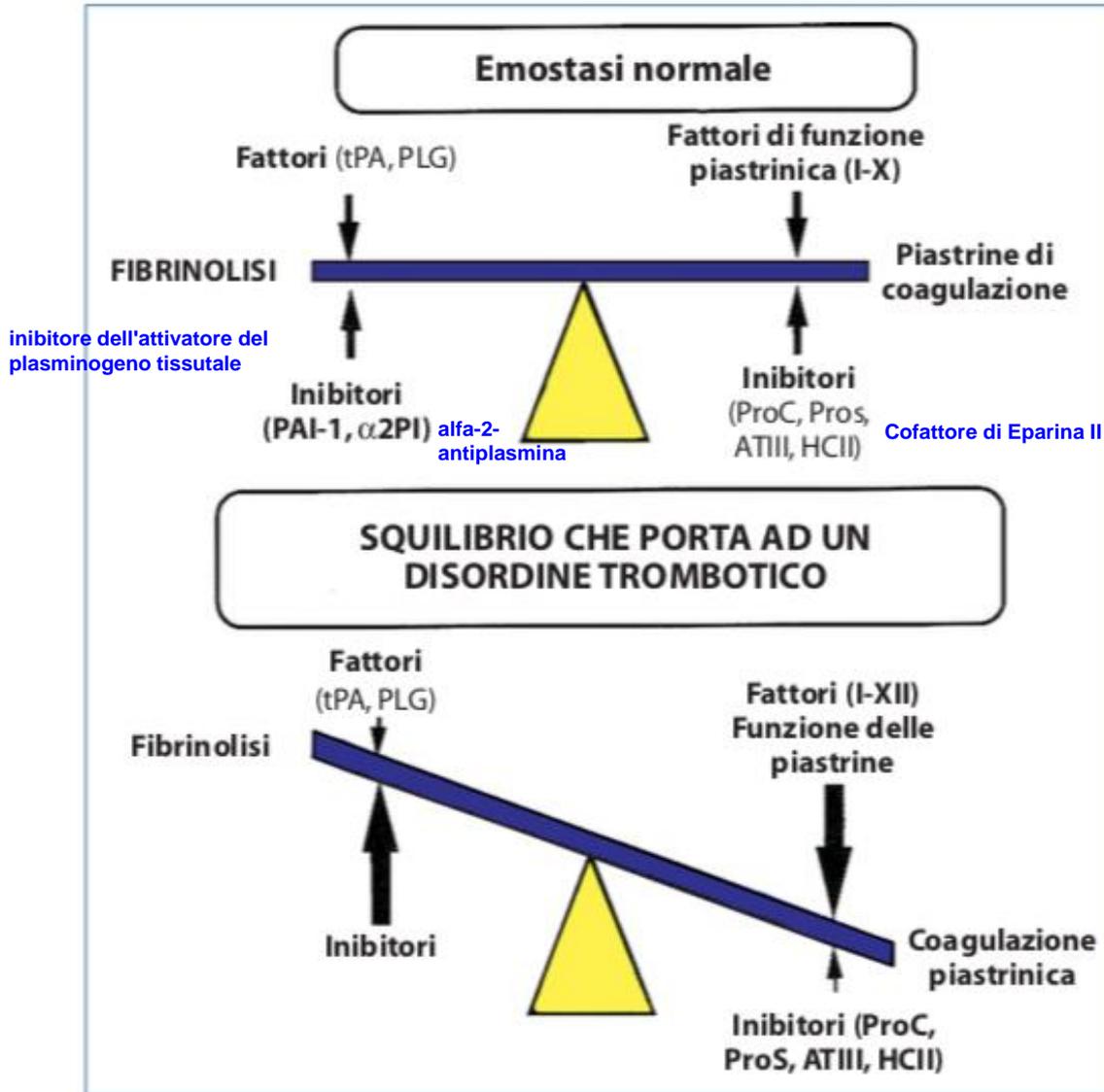
TROMBOSI

Emostasi in sede e in situazioni inopportune

Può interessare qualunque distretto della macrocircolazione (cavità cardiache, arterie, vene) ed anche della microcircolazione.

In questo caso, il processo si innesca quando il flusso diventa lento e quasi si arresta e le pareti endoteliali sono alterate.

Emostasi vs Trombosi



Processo Fisiologico vs. Condizione Patologica

Emostasi:

Processo fisiologico di controllo della perdita di sangue da un vaso danneggiato.

Trombosi:

Condizione patologica caratterizzata dalla formazione di coaguli all'interno di qualunque distretto della macrocircolazione (cavità cardiache, arterie, vene).

Ruolo delle Piastrine

Emostasi:

Le piastrine svolgono un ruolo chiave nella formazione del coagulo, aggregandosi per sigillare la lesione vascolare.

Trombosi:

Coinvolge solitamente un'alterazione dell'equilibrio tra procoagulanti e anticoagulanti nel sangue.

Risoluzione dell'Evento

Emostasi:

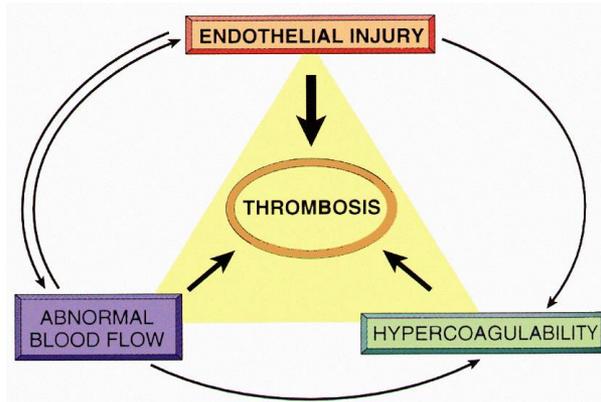
L'emostasi si risolve una volta che il danno vascolare è stato riparato e il coagulo si dissolve.

Trombosi:

I coaguli possono ostruire il flusso sanguigno, causando danni agli organi e aumentando il rischio di complicazioni gravi come ictus o infarto.

FATTORI PROMOVENTI

Triade di Virchow 1860



- ❖ **Danno endoteliale**
- ❖ **Alterazioni del flusso sanguigno**
- ❖ **Ipercoagulabilità**

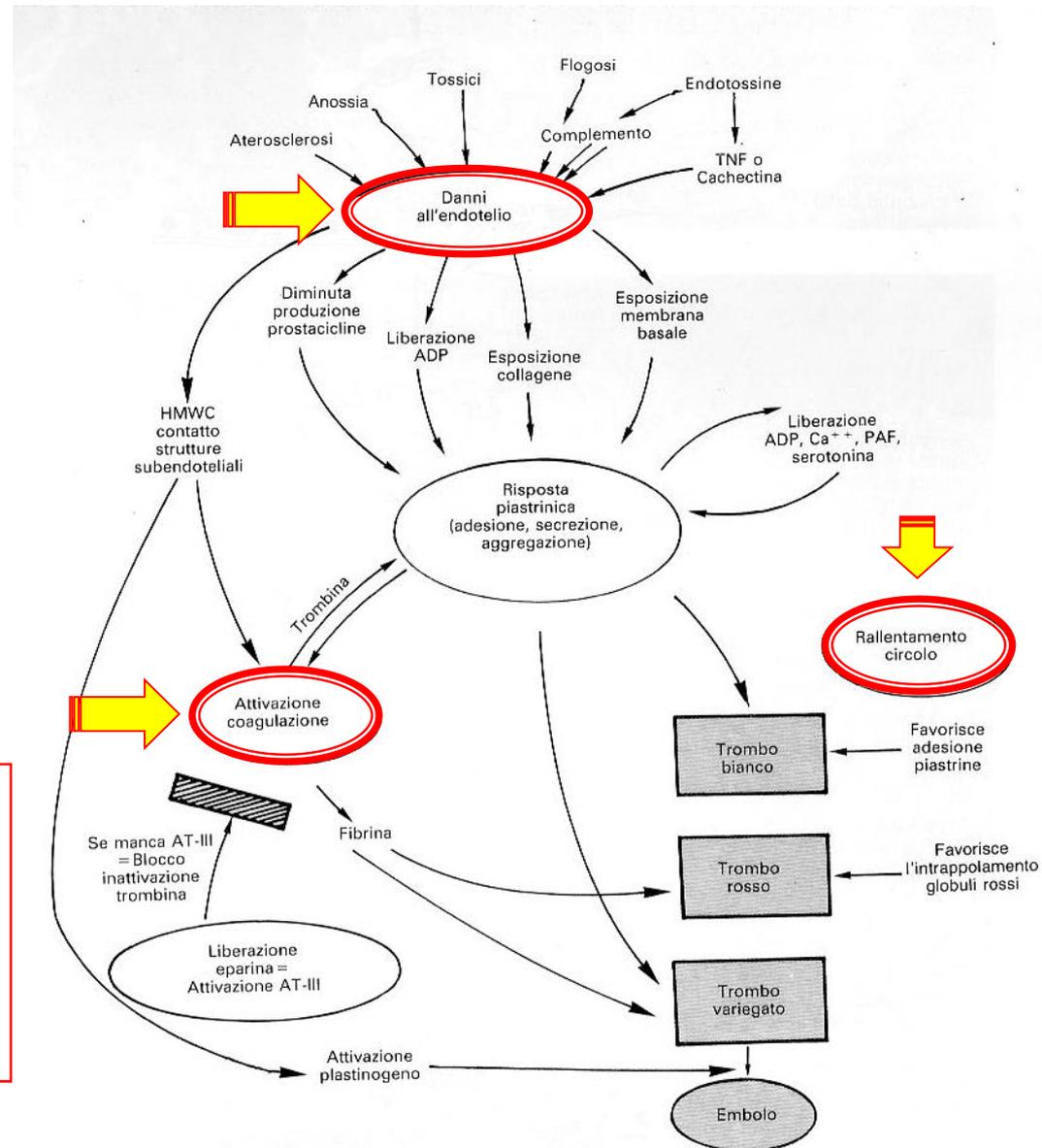
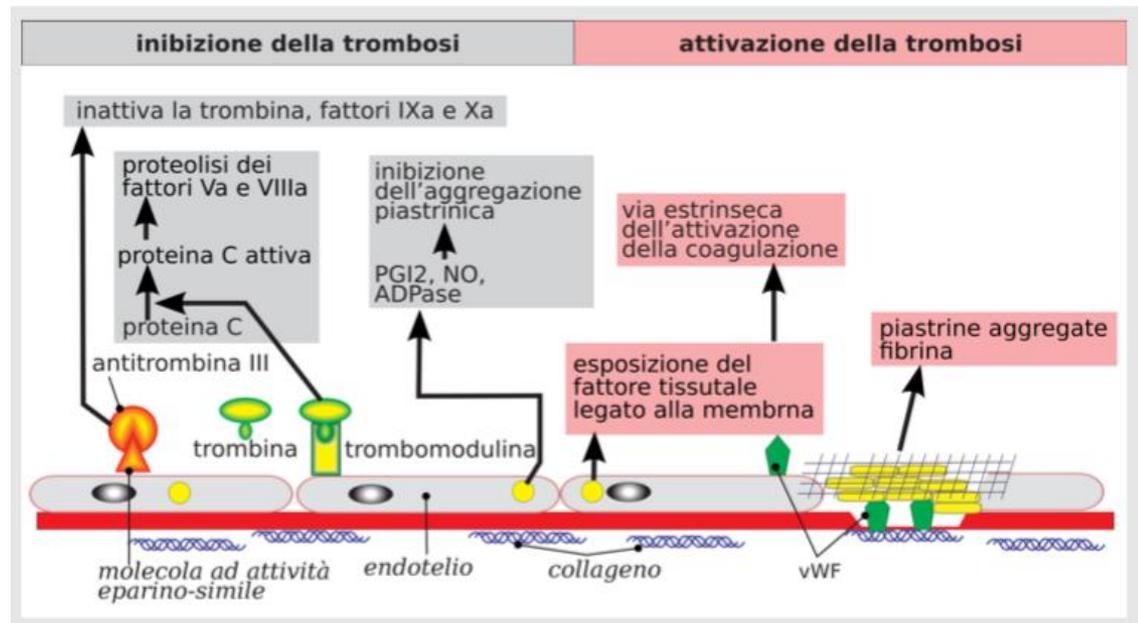


Fig. 37.33 - Formazione del trombo: sequenza e fattori coinvolti.

Danno endoteliale

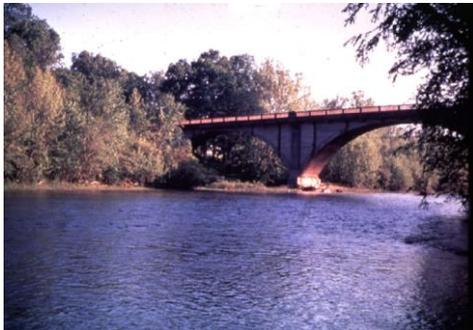
- Danno / disfunzione endoteliale =>
 - ❖ Esposizione del collagene subendoteliale
 - ❖ Adesione piastrinica & esposizione del fattore tissutale ->
 - ❖ Coagulazione con formazione del **trombo**

- ❖ Cause infettive
- ❖ Cause meccaniche
- ❖ Cause tossiche e chimiche
- ❖ Cause immunologiche



Alterazioni flusso sanguineo

- **Alterazioni flusso laminare ->**
 - **Contatto piastrine - endotelio**
 - **Mancata diluizione dei fattori della coagulazione attivati**
 - **Ritardato afflusso di inibitori della coagulazione**
 - **Attivazione delle cellule endoteliali**
- **Turbolenza:**
trombosi arteriosa e cardiaca da danno o disfunzione endoteliale
- **Stasi:**
causa principale di trombosi venosa.



Flusso Laminare

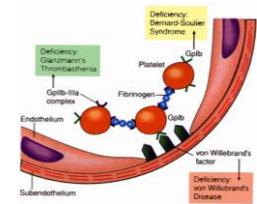


Stasi



Flusso Turbolento

Ipercoagulabilità



- Ipercoagulabilità ->
 - Forme primitive (genetiche): mutazioni del fattore V, deficienza di antitrombina III, difetti della fibrinolisi ecc.
 - Forme secondarie (acquisite): prolungata degenza a letto, infarto miocardico, danno tissutale (interventi chirurgici, traumi, ustioni), cancro, protesi valvolari cardiache ecc.

Alterazioni dei componenti del sangue:

- Aumento dell'attività dei fattori della coagulazione
- Condizione di controllo deficiente dell'attivazione dell'emostasi (mancanza degli inibitori - AT III, Proteina C, Proteina S)
- Deficiente attività fibrinolitica (carenze di plasminogeno o suoi attivatori)

Situazioni ereditarie associate a un aumentato rischio di trombosi:

- ❖ Difetto di Antitrombina III
- ❖ Difetto di Proteina C
- ❖ Difetto di Proteina S
- ❖ Resistenza all'azione della Proteina C
- ❖ Fattore V Leiden
- ❖ Alterazioni ereditarie della via fibrinolitica:
 - Alterazioni del Fibrinogeno
 - Alterazioni del Plasminogeno
 - Difettoso rilascio dell'Attivatore del plasminogeno

Alterazioni acquisite della coagulazione => aumentato rischio di trombosi:

- Contraccettivi orali*
- Tumori
- Sindrome nefrosica

*CONTRACCETTIVI ORALI

12S

U.H. Winkler / Contraception 62 (2000) 11S-20S

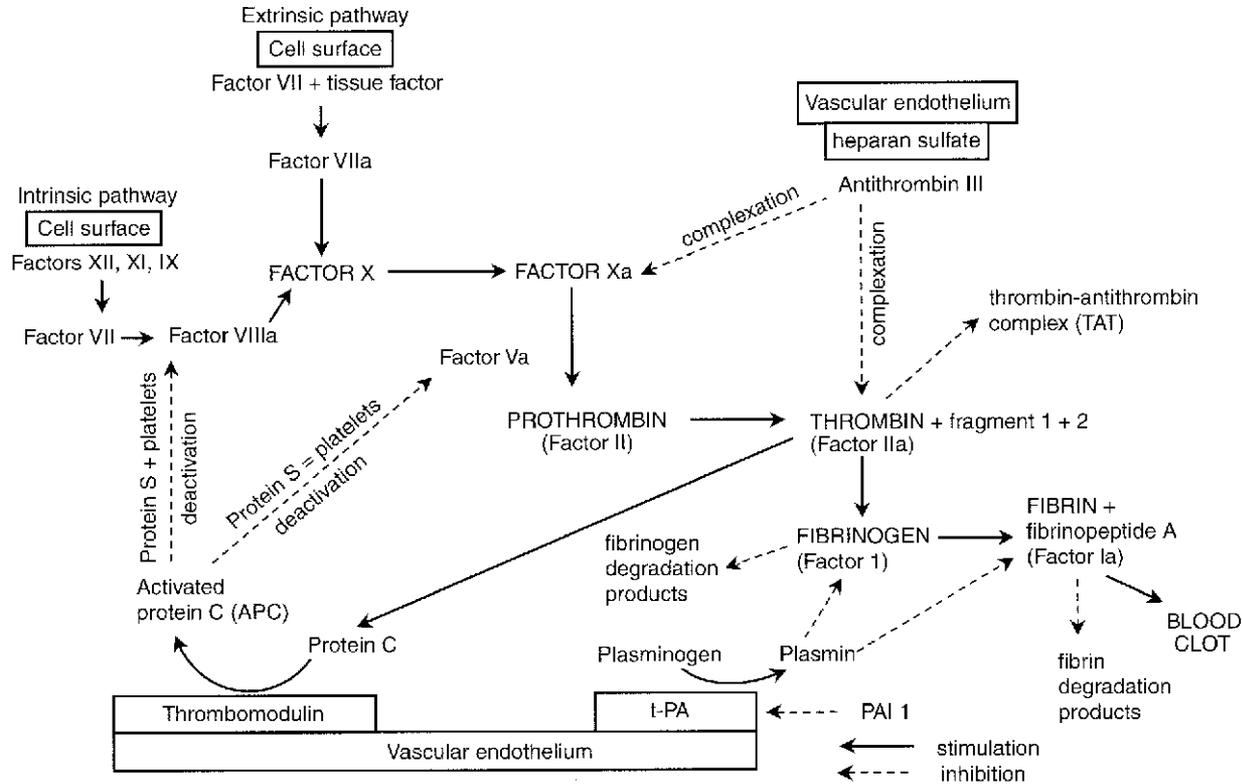


Fig. 1. Diagram of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. Adapted from Bauer [1]. t-PA: Tissue plasminogen activator; PAI 1: plasminogen activator inhibitor 1. Solid arrows represent stimulation or product of stimulation, dotted arrows represent inhibition or breakdown/inactivation product.

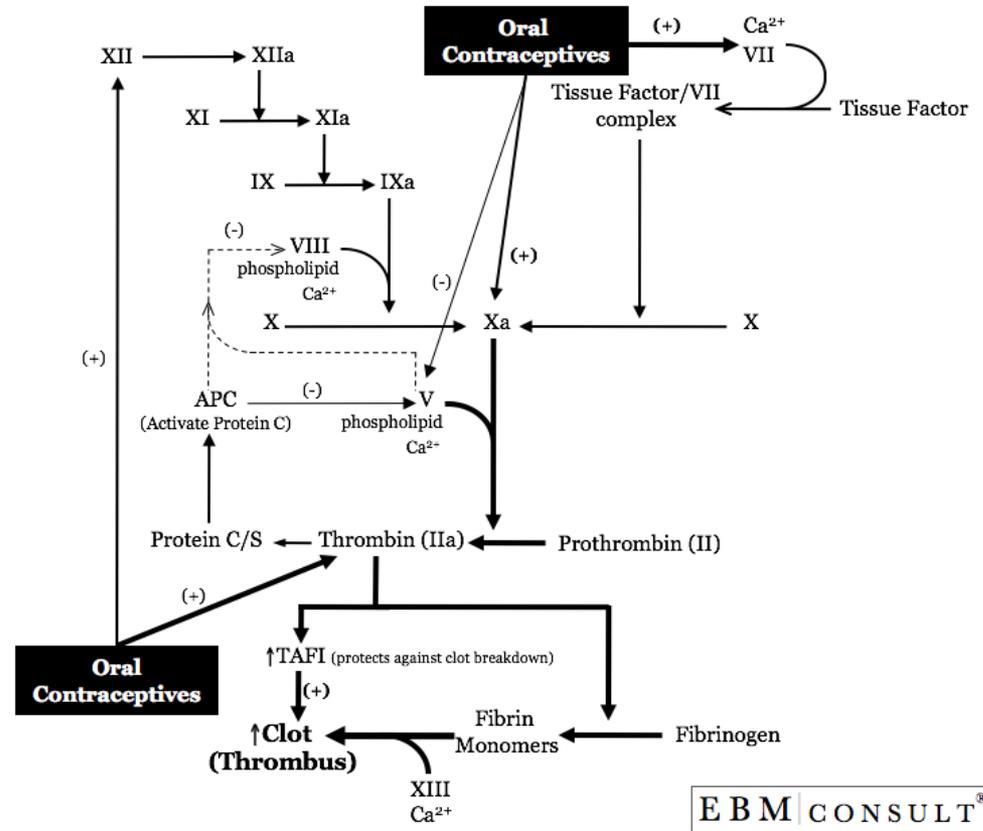
Contraccettivi orali e rischio trombosi

Donne in età fertile:

- ❖ **Senza CO:** incidenza stimata di trombosi venosa (TEV) => 1 su 10.000 all'anno.
- ❖ **Con CO:** aumenta rischio TEV di 3-5 volte rispetto a quelle che non li assumono.

❖ **AUMENTANO** la concentrazione plasmatica dei fattori di coagulazione **II, VII, X, XII, VIII e fibrinogeno***

❖ **DIMINUISCONO** livelli di anti-trombina III (ATIII) e proteina S e C, Plasminogeno



*Estrogeni influenzano la trascrizione genica di vari geni

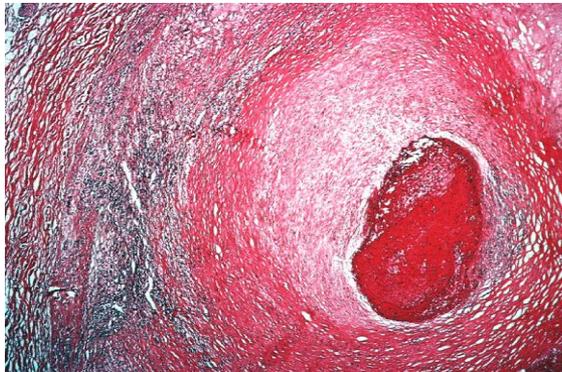
Classificazione della Trombosi

Tiene conto di:

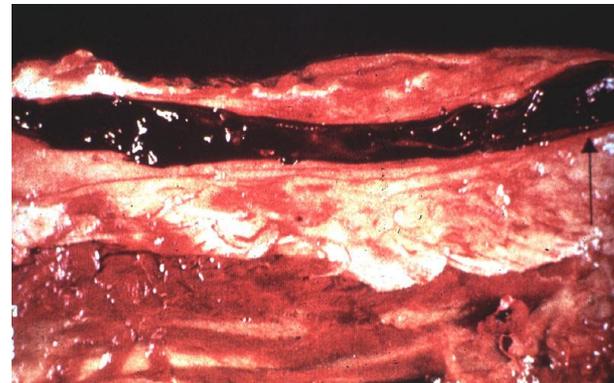
- Distretto vasale di formazione
- Caratteristiche morfologiche
- Grado di compromissione della canalizzazione

Classificazione sulla base del **distretto vasale di formazione**:

- ❖ **Trombosi cardiache**: in atri, su alterazioni dell'endocardio spesso di natura flogistica.
- ❖ **Trombosi arteriose**: su **lesioni endoteliali** talora di natura flogistica e, più spesso, su **lesioni aterosclerotiche ulcerate o sulle pareti di aneurismi**. Occludenti o parietali.
- ❖ **Trombosi venose**: su **lesioni endoteliali di natura flogistica (tromboflebiti) o non flogistica (flebotrombosi)**. In quest'ultimo caso, è importante il rallentamento del flusso sanguigno ed i trombi prendono origine da tratti venosi compressi da tendini/legamenti oppure dove le valvole alterano flusso laminare.



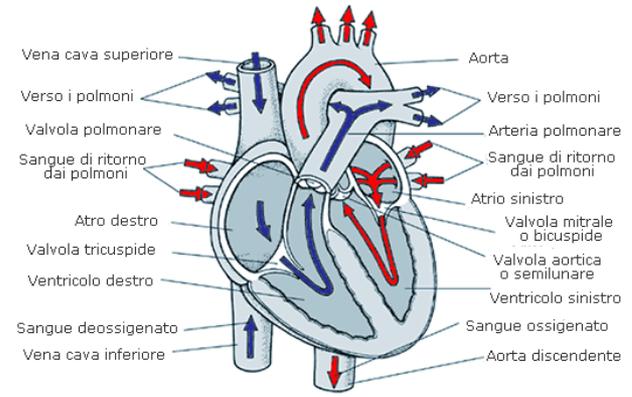
Trombosi coronaria



Trombosi della vena femorale

Trombosi cardiaca

- ❖ Distretto di formazione: **Atri e Ventricoli**.
- ❖ Tuttavia, le trombosi tendono a formarsi più comunemente negli atri, specialmente nell'atrio sinistro, soprattutto in condizioni patologiche come la fibrillazione atriale o la presenza di valvole cardiache danneggiate.
- ❖ Si impianta su alterazioni dell'endocardio, spesso di natura flogistica (endocarditi).
- ❖ Possono verificarsi **emboli*** che si distaccano e viaggiano attraverso il sistema circolatorio:
 - **Emboli polmonari:** cuore destro => **arteria polmonare** o i suoi rami (**embolia polmonare**).
 - **Emboli cerebrali:** cuore sinistro => **cervello**, causando embolie cerebrali (**ictus** ischemici).
 - **Insufficienza cardiaca:** la formazione di trombi nel cuore può compromettere la funzione cardiaca, portando a una ridotta capacità di pompare sangue (sintomi: dispnea, edema e affaticamento).
 - **Aritmie:** può disturbare il normale ritmo cardiaco, causando aritmie come fibrillazione atriale o altre forme di disturbi del ritmo.



- **Embolo:** corpo solido, liquido o gassoso che si forma in un luogo del sistema circolatorio e viaggia attraverso i vasi sanguigni fino a raggiungere un punto distante, dove può causare un'occlusione vascolare.
- "Embolo" deriva dal greco antico "ἔμβολος" (embolos), "qualcosa che è inserito o lanciato dentro".

Fattori di rischio nel tromboembolismo



Confronto Trombosi Arteriosa & Venosa

ARTERIOSA

- ❖ **Sovrapposta a placca aterosclerotica**
- ❖ Ruolo cellulare preminente
- ❖ Fatt. rischio **congeniti poco rilevanti**
- ❖ Fatt. rischio **acquisiti molto importanti**
- ❖ Fatt. rischio **aterogeno rilevanti**
- ❖ **Stasi irrilevante**

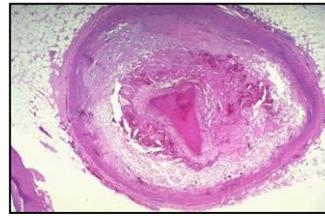
VENOSA

- ❖ **Indipendente da aterosclerosi**
- ❖ Ruolo cellulare trascurabile
- ❖ Fatt. rischio **congeniti importanti**
- ❖ Fatt. rischio **acquisiti importanti**
- ❖ Fatt. rischio **aterogeno irrilevanti**
- ❖ **Stasi importante**

<https://youtu.be/byvMAmA9YBw>



Trombosi arteriosa

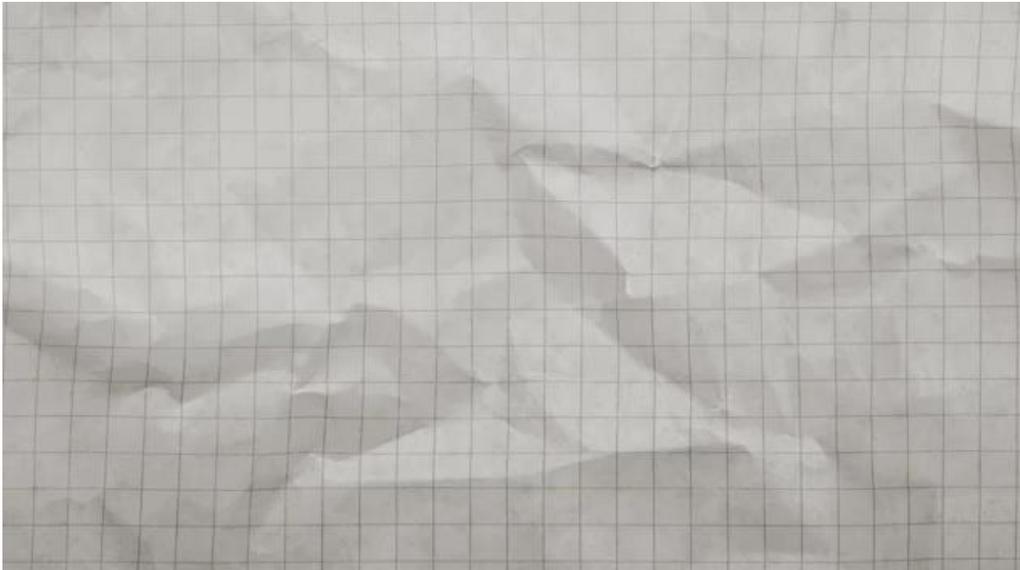


- ❖ Sono generalmente **occlusivi**.
- ❖ Sedi più colpite: **a. coronarie, a. cerebrali, a. femorali**
- ❖ Aderenti alla parete arteriosa danneggiata
- ❖ **Macro-istologia:** grigiastri, friabili
- ❖ **Micro-istologia:** piastrine, fibrina, eritrociti e leucociti in via di degenerazione

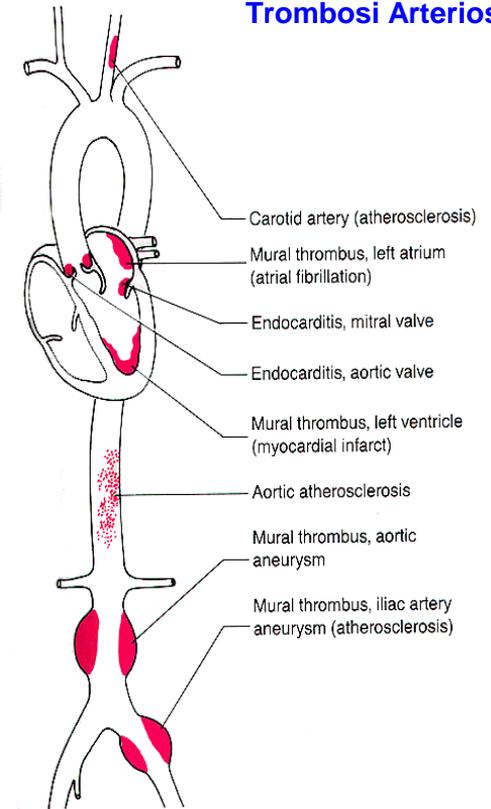
CAUSE di TROMBOSI ARTERIOSA (prevale il danno endoteliale):

- ❖ **Aterosclerosi**
- ❖ **Arteriti**
- ❖ **Aneurismi**
- ❖ **Traumi**

<https://youtu.be/FM0vJtKt60Y>



Sedi principali della Trombosi Arteriosa



Malattia venosa cronica

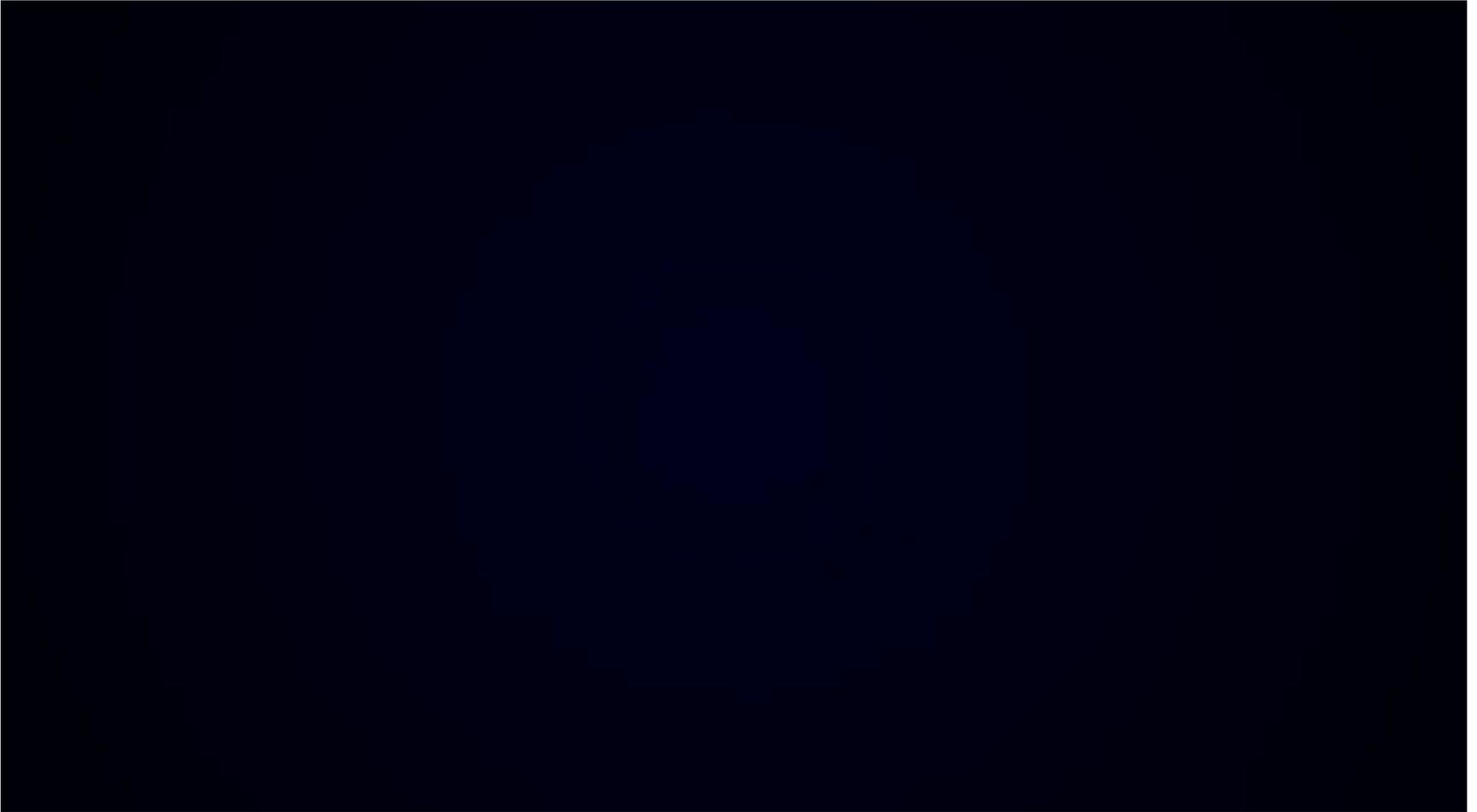
Malattia venosa cronica (MVC): condizione che coinvolge le vene delle gambe e, in alcuni casi, altre parti del corpo. Può progredire nel tempo e può causare una serie di sintomi e problemi di salute.

Principali caratteristiche della malattia venosa cronica:

- ❖ **Insufficienza venosa:** MVC è spesso associata a un malfunzionamento delle valvole venose, che normalmente aiutano il sangue a fluire in una sola direzione verso il cuore. Se le valvole sono danneggiate o indebolite, il sangue può refluirsi all'indietro e accumularsi nelle vene, causando un aumento della pressione venosa e una diminuzione del flusso sanguigno.
- ❖ **Vene varicose:** sono vene dilatate e tortuose che possono formarsi a causa dell'accumulo di sangue nelle vene a causa dell'insufficienza venosa. Possono essere visibili sotto la pelle e possono causare dolore, gonfiore, prurito e sensazione di pesantezza nelle gambe.
- ❖ **Edema:** gonfiore delle gambe e delle caviglie causato dall'accumulo di sangue nelle vene.
- ❖ **Alterazioni cutanee:** MVC può provocare cambiamenti nella pelle delle gambe, come ispessimento, pigmentazione, eczema e ulcere venose. Questi cambiamenti sono spesso il risultato di un insufficiente apporto di ossigeno e nutrienti alla pelle a causa del malfunzionamento venoso.
- ❖ **Complicazioni:** se non trattata, la MVC può portare a complicazioni più gravi come trombosi venosa profonda (TVP), che è la formazione di un coagulo di sangue all'interno di una vena profonda, e ulcere venose, che sono lesioni aperte e dolorose sulla pelle causate da una cattiva circolazione venosa.

Malattia venosa cronica

https://youtu.be/ZkeQj-_973k?si=xSqGhO-Z2H3qQuUI



Trombosi venosa

Trombosi venosa descritta con 2 termini, di significato in larga misura coincidente:

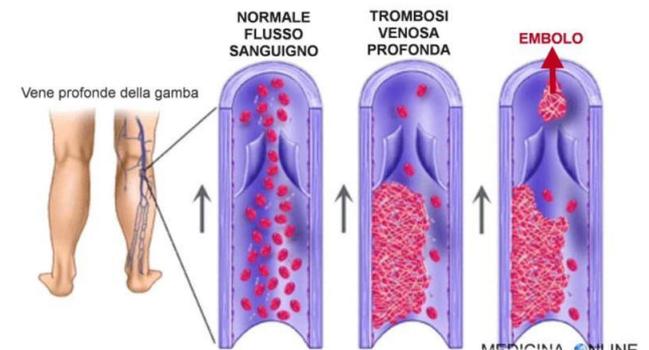
TROMBOFLEBITE e **FLEBOTROMBOSI**.

TROMBOFLEBITE:

- ❖ Genesi infiammatoria/infettiva (traumi meccanici o chimici, flogosi batteriche)
- ❖ Ampia area di adesione del trombo all'endotelio
- ❖ Minori probabilità di distacco embolico.
- ❖ **Trombosi venose superficiali** sono più facilmente di questo tipo

FLEBOTROMBOSI:

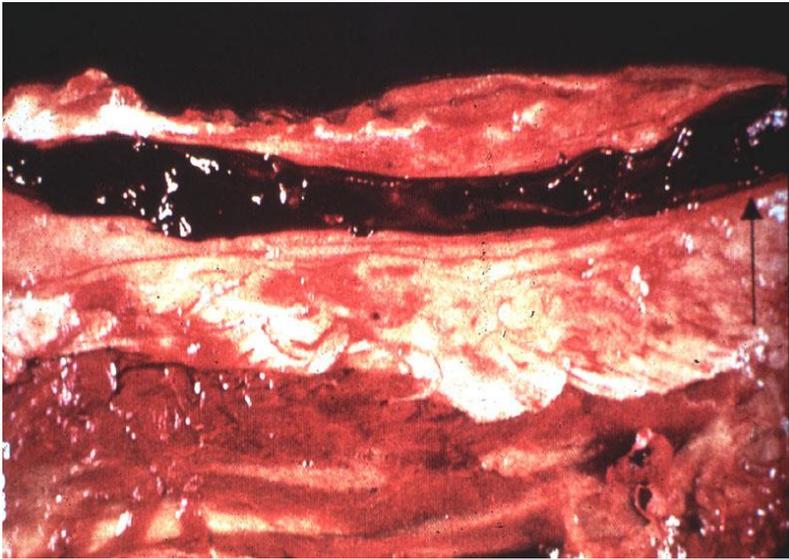
- ❖ Genesi da stasi circolatoria e/o a perturbazioni dell'emostasi
- ❖ Area di adesione più limitata rispetto all'estensione del trombo
- ❖ Maggiori probabilità di distacco embolico
- ❖ **Trombosi venose profonde (TVP)** sono più facilmente di questo tipo



Trombosi Venosa

- ❖ **Sedi più colpite: vene superficiali e profonde delle gambe.**
- ❖ **Trombi superficiali:** interessano la **safena** in presenza di **varici**, possono causare dolore congestione, rigonfiamento ma raramente embolizzano
- ❖ **Trombi profondi:** colpiscono le **vene poplitee, femorali, iliache**. Sono **asintomatici** nel 50% dei casi (dolore ed edema distale nei restanti casi). Possono embolizzare.

Trombosi della vena femorale



Si verifica nei casi di stasi e ipercoagulabilità dovuti a:

- ❖ **insufficienza cardiaca congestizia**
- ❖ **traumi, interventi chirurgici, ustioni (riduzione attività motoria, danno vascolare, rilascio di sostanze coagulanti)**

Aumentano il rischio di TEV

- ❖ **Età avanzata**
- ❖ **Immobilità a letto**
- ❖ **Ridotta attività fisica**

Trombosi Venosa

NELL'ARTO INFERIORE CI SONO DUE SISTEMI VENOSI

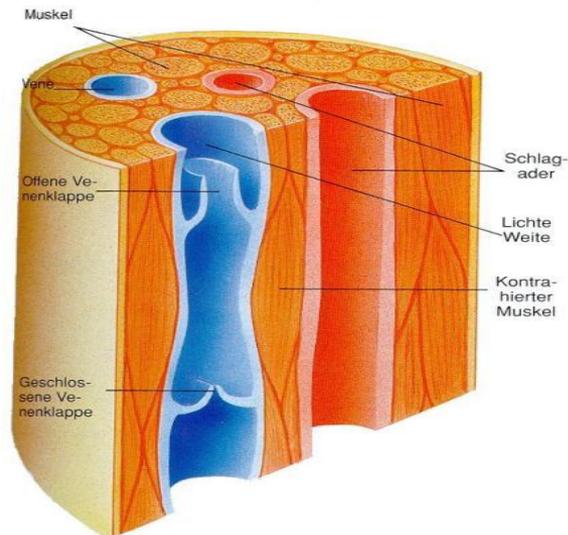
SUPERFICIALE

PROFONDO

(collegati tra loro dalle vene perforanti)

TUTTE LE VENE SONO MUNITE DI VALVOLE: HANNO IL COMPITO DI FAVORIRE IL RITORNO VENOSO.

FLUSSO VENOSO DI RITORNO È RESO FUNZIONALE OLTRE CHE DAL GRADIENTE PRESSORIO, ATTIVATO DALLA POMPA CARDIACA, ANCHE DALLA POMPA MUSCOLARE E PLANTARE



MALATTIA TROMBOEMBOLICA

condizione anatomo-clinica costituita da una trombosi del circolo venoso profondo degli arti inferiori (**Trombosi Venosa Profonda**) associata o meno ad **embolia polmonare (EP)**



Destino dei Trombi

Trombosi

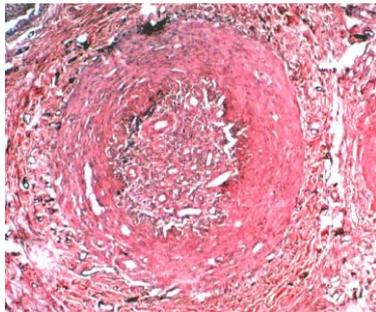


Infiltrato leucocitario (dopo 7gg)



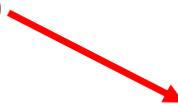
Lisi

45% dei casi



Occlusione

15% dei casi



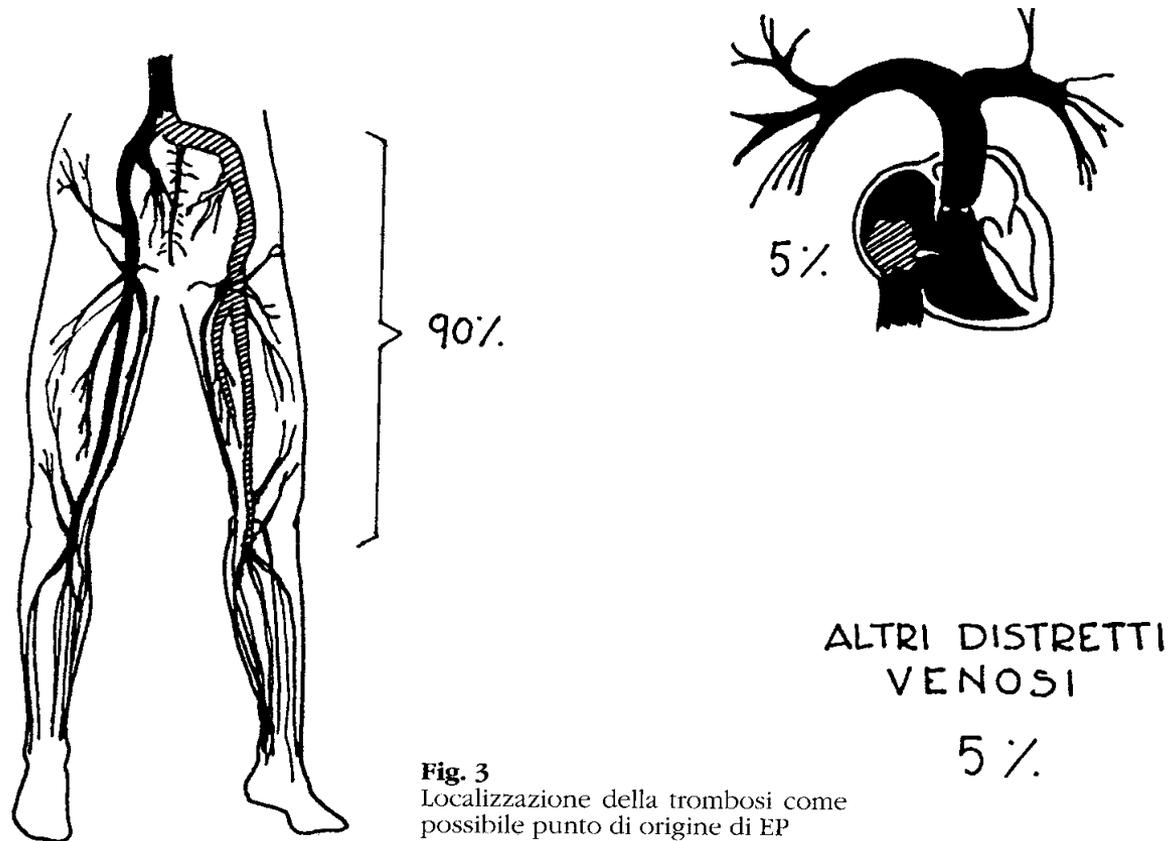
Organizzazione/Ricanalizzazione



90% nelle prime 6-12 settimane

Trombosi venosa profonda

LOCALIZZAZIONE DELLA TROMBOSI come origine di EMBOLIA POLMONARE



Trombosi venosa profonda - Tromboembolismo venoso (TEV)

- ❖ Trombo all'interno di una vena profonda (solitamente, gamba)
- ❖ Parti del trombo (emboli) possono staccarsi ed essere portate dal flusso sanguigno fino al polmone => **embolia polmonare**

Fattori di rischio per la trombosi venosa:

- sovrappeso
- familiarità
- situazioni che determinano una immobilità prolungata
- fratture agli arti inferiori
- interventi chirurgici (soprattutto ortopedici)
- politraumi
- precedenti eventi trombotici
- neoplasie maligne
- Pillola anticoncezionale
- **Gravidanza** (in particolar modo il secondo trimestre e il puerperio)



https://www.youtube.com/playlist?list=PLCCTRccl978daPfkZw_o8aGMX7hijgui6

<https://youtu.be/pHddAMauvFk>

Sintomi della trombosi venosa:

- Gamba o braccio in poche ore si gonfia e diventa più "grosso" dell'altro fa male magari anche a riposo e diventa più rosso e più caldo;
- Sensazione simile a quella di un crampo che non passa;
- Dolore al torace accompagnato da mancanza di respiro e tracce di sangue nell'espettorato.
- Possono passare alcuni giorni prima che provochi gravi conseguenze

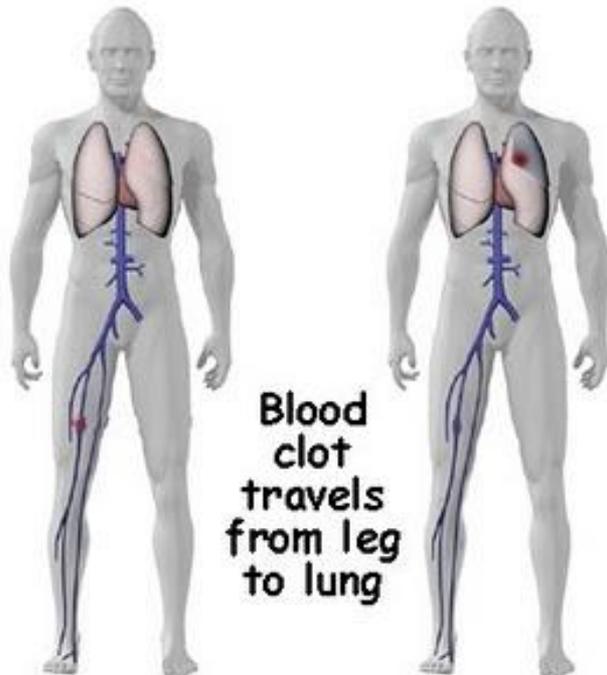
Tromboembolia polmonare (EP)

- ❖ Complicanza della trombosi venosa profonda
- ❖ Frammentazione del trombo con immissione in circolo di un embolo che dalle vene profonde della gamba arriva al circolo polmonare
- ❖ A seconda delle dimensioni, embolo può:
 - **occludere arteria polmonare principale**
 - **fermarsi a livello della biforcazione (embolo a sella)**
 - **procedere fino alle arteriole più piccole**



Conseguenze cliniche

- ❖ Se >60% del letto vascolare polmonare è ostruito (5% dei casi) => morte improvvisa per insufficienza acuta del cuore destro, ipossia, collasso cardio-vascolare
- ❖ Emboli di piccole dimensioni >> clinicamente silenti (60-80%) e vengono rimossi dall'attività fibrinolitica
- ❖ Emboli ostruenti arterie di piccolo e medio calibro >> infarto (10-15% dei casi)

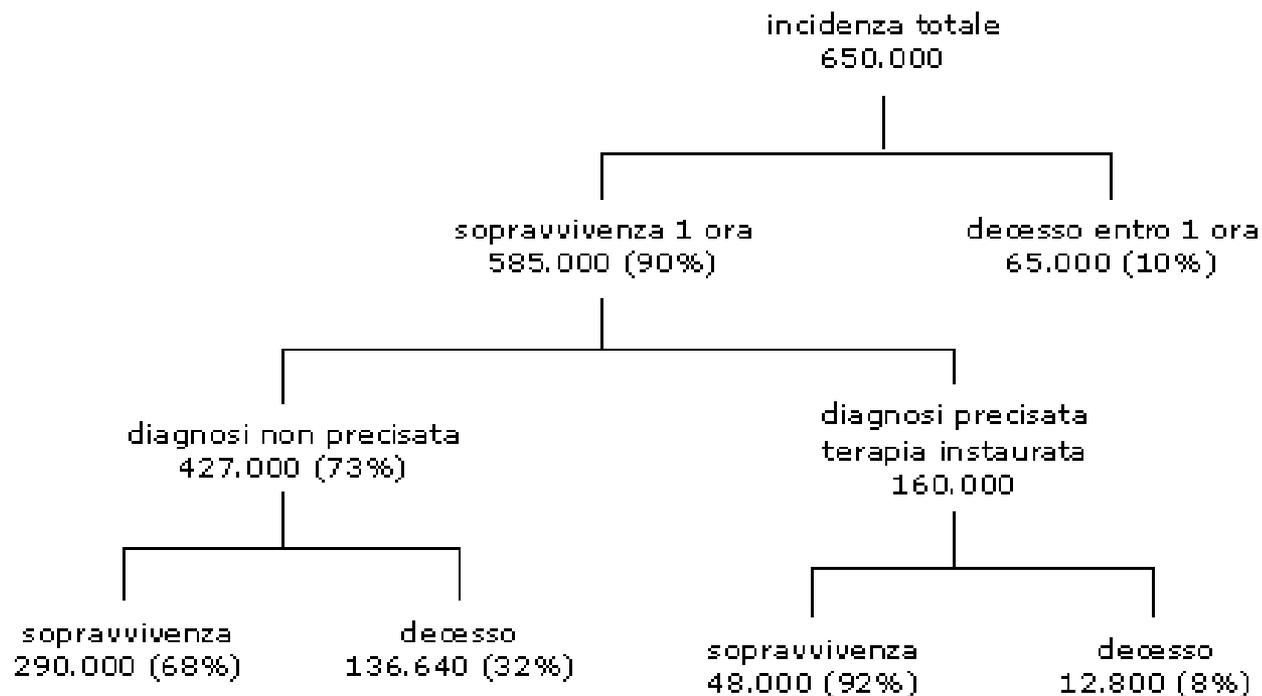


Embolia polmonare

- ❖ Mortalità per EP rimane molto elevata in assenza di un adeguato trattamento.
- ❖ Mortalità nei pazienti sopravvissuti almeno un'ora all'insulto embolico:
 - ~ **32% nei pazienti non diagnosticati**
 - ~ **8% nei pazienti trattati**

Conseguenze cliniche

- Se >60% del letto vascolare polmonare è ostruito (5% dei casi) - >> morte improvvisa per insufficienza acuta del cuore destro, ipossia, collasso cardiovascolare
- Emboli di piccole dimensioni >> clinicamente silenti (60-80%) e vengono rimossi dall'attività fibrinolitica
- Emboli ostruenti arterie di piccolo e medio calibro >> infarto (10-15% dei casi)



Trombosi venosa

https://youtu.be/RPJVRcrlX-A?si=pq1H5GC_rmXG8qfo



Disordini della Coagulazione

Emofilia
Trombofilia

Emofilia

Tipo: Malattia ereditaria trasmessa come carattere recessivo legato al **cromosoma X**.

Eziologia:

Mutazione sul gene del fattore VIII (**Emofilia A**) o IX (**Emofilia B**), causando un difetto nella sintesi e conseguente carenza di fattore VIII o IX plasmatico nei **maschi affetti**.

Femmine eterozigoti sono portatrici sane della mutazione.

Prevalenza:

Emofilia A: 1 maschio su 5.000

Emofilia B: 1 maschio su 30.000



Video...Emofilia

<https://youtu.be/6ic8uPgl2kc?si=t0l-IJBIPymAsl1z>



Video...Emofilia

<https://youtu.be/1pm1HTDWnQo?si=6VbAswlkDoG2Zi9n>



Trombofilie

Tendenza a sviluppare trombosi conseguenti ad alterazioni del sistema coagulativo o fibrinolitico su base **ereditaria o acquisita**

Trombofilie ereditarie

- ❖ **Fattore V Leiden:** mutazione che rende la proteina più resistente alla proteolisi mediata dalla proteina C attivata, aumentando così il rischio di coaguli di sangue. È una delle mutazioni più comuni e si stima che sia presente in circa il 5-7% della popolazione caucasica.
- ❖ **Protrombina G20210A:** mutazione nel gene della protrombina che porta a un aumento della produzione di protrombina. È meno comune del Fattore V Leiden, con una prevalenza che varia tra lo 0,5% e il 2% nella popolazione generale.
- ❖ **Deficit di antitrombina III:** condizione ereditaria in cui il corpo produce livelli inferiori di antitrombina III (inibitore della coagulazione). La sua prevalenza è molto bassa, con una stima che va dallo 0,02% allo 0,2% nella popolazione generale.
- ❖ **Deficit di proteina C:** condizione ereditaria in cui il corpo produce livelli inferiori di proteina C, importante inibitore della coagulazione. Anch'esso è abbastanza raro, con una prevalenza che va dallo 0,2% allo 0,5% nella popolazione generale.
- ❖ **Deficit di proteina S:** condizione ereditaria in cui il corpo produce livelli inferiori di proteina S, un co-fattore della proteina C. Ha una prevalenza simile al deficit di proteina C, con stime che vanno dallo 0,2% allo 0,5% nella popolazione generale.
- ❖ **Mutazione nel gene della MTHFR** (metilentetraidrofolato reduttasi): **C677T** e **A1298C** sono state associate a un aumento del rischio di trombosi. La loro prevalenza varia tra il 5% e il 15% nella popolazione generale, ma l'associazione con la trombosi è controversa.

Fattori di rischio di TEV transitori

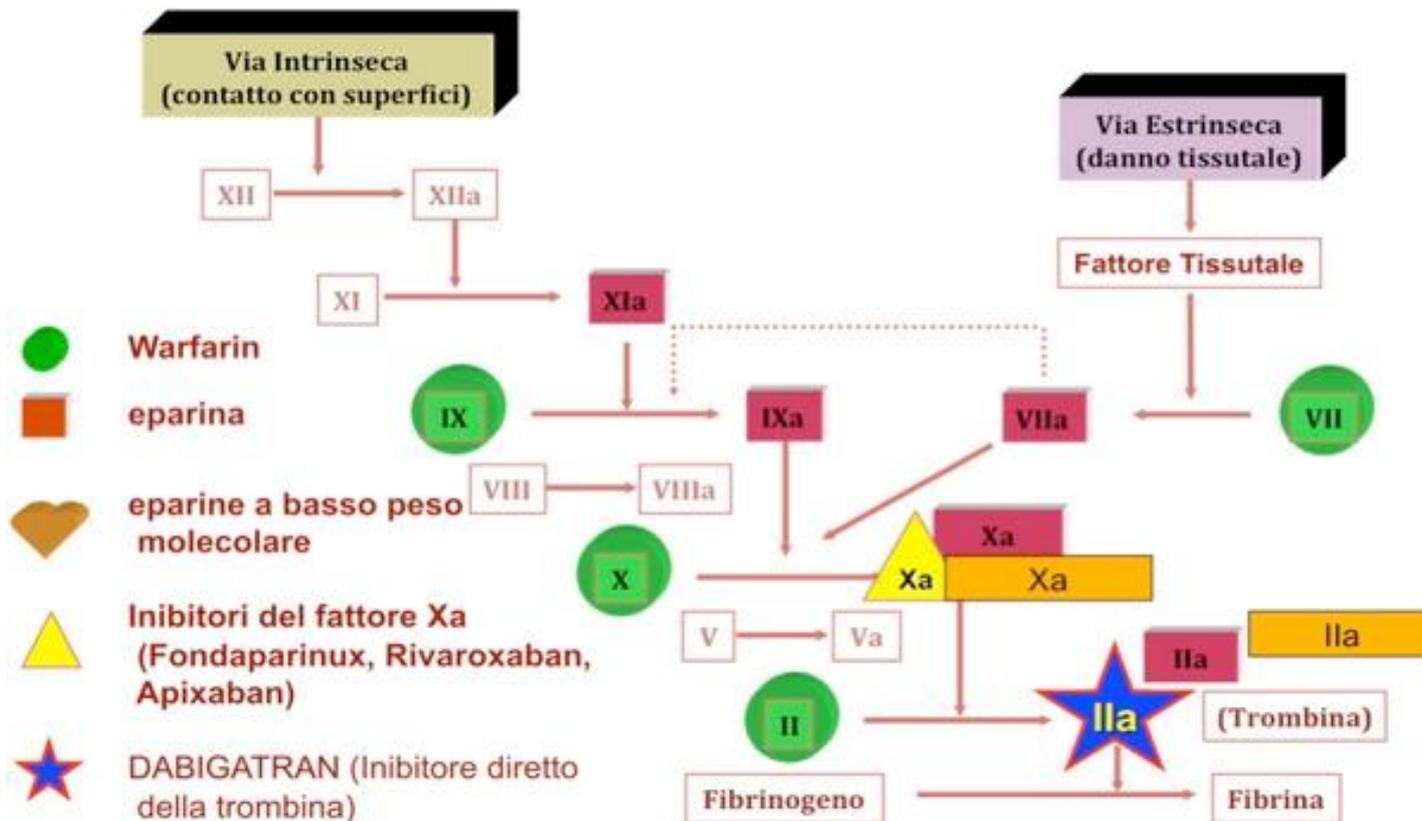
- ❖ Immobilizzazione persistente
- ❖ Patologia neoplastica
- ❖ Traumatismo
- ❖ Interventi chirurgici
- ❖ Gravidanza e puerperio
- ❖ Tabagismo
- ❖ Obesità

Fattori di rischio per recidiva di TEV

- Se l'evento trombotico si è già verificato, lo studio della trombofilia è utile per la gestione della durata della terapia.
- La recidiva di un primo evento trombotico idiopatico è pari al 10% a un anno e al 30% a tre anni.

- **Fattori scatenanti** (Eventi provocati per i quali è indicata anticoagulazione breve)
 - Chirurgia maggiore (entro 3 mesi)
 - Allettamento prolungato (>4 giorni)
 - Trauma maggiore (entro 3 mesi)
- **Fattori "deboli"** (incerto il rischio associato; eventi solitamente considerati non-provocati)
 - Chirurgia minore (generale, laparoscopica, o artroscopica)
 - Lunghi viaggi
 - Traumi minori, traumi alle gambe, ridotta mobilità
 - Degenza in un reparto medico
- **Condizioni e fattori a rischio maggiore** (solitamente considerati come criteri per un'anticoagulazione estesa)
 - > 1 episodio documentato di TEV (TVP prossimale e/o EP)
 - Precedente episodio di Ep presentatosi con shock o prolungata ipotensione
 - Cancro attivo
 - Deficit di Antitrombina o presenza di alterazioni trombofiliche maggiori
 - Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (secondo i criteri di Sydney)
 - Severa insufficienza cardiorespiratoria (NYHA 3 or 4)
 - Malattia infiammatoria intestinale in fase attiva

TERAPIE



Eparine

❖ Eparina non frazionata (UFH):

- Si lega all'**antitrombina III (ATIII)**, potenziandone l'attività anticoagulante.
- Questo complesso **inattiva diversi fattori della coagulazione, tra cui il Xa e la trombina.**
- Ha un effetto immediato e viene somministrata per via endovenosa.
- Richiede monitoraggio dei livelli di coagulazione (PTT).

❖ Eparine a basso peso molecolare (LMWH):

- Si legano all'**ATIII**, ma hanno una **maggiore affinità per il fattore Xa rispetto alla trombina.**
- Hanno una biodisponibilità più elevata e una durata d'azione più lunga rispetto all'UFH.
- Possono essere somministrate per via sottocutanea e non richiedono monitoraggio dei livelli di coagulazione.

❖ Fondaparinux (Arixtra, derivato eparinico sintetico):

- È un inibitore specifico del fattore Xa.
- Agisce legandosi all'antitrombina III, inattivando il fattore Xa e prevenendo la formazione del complesso procoagulante con la protrombina.
- Ha un'azione più selettiva rispetto all'UFH e alle LMWH.
- Viene somministrato per via sottocutanea e non richiede monitoraggio dei livelli di coagulazione.

Antagonisti della vitamina K

❖ Warfarin-Coumadin- Acenocumarolo-Sintrom:

- Blocca la sintesi di alcuni fattori della coagulazione (II, VII, IX e X) dipendenti dalla vitamina K.

❖ Scoperta accidentale:

- La warfarina è stata scoperta per caso negli anni '20 come risultato di un incidente.
- Il dicumarolo, una molecola simile alla warfarina, si era formata nel foraggio mal conservato e aveva causato gravi emorragie nei bovini nel Midwest degli Stati Uniti.
- Inizialmente, la warfarina è stata utilizzata come topicida per controllare le popolazioni di topi e roditori.

❖ Approvazione per uso umano:

- Nel 1954, la warfarina è stata approvata per l'uso nell'uomo come anticoagulante.
- Nel 1955, è stata prescritta al Presidente Eisenhower dopo un infarto del miocardio, portando alla sua ampia diffusione come trattamento e prevenzione delle malattie trombotiche.

❖ Meccanismo di azione:

- Inibisce l'**enzima VKORC1 (vitamina K epossido reduttasi) coinvolto nella rigenerazione della vitamina K**, riducendo la produzione di fattori della coagulazione attivi.

❖ Monitoraggio e interazioni:

- Richiede un monitoraggio costante dell'INR per regolare il dosaggio, poiché può interagire con molti farmaci e alimenti ricchi di vitamina K.



Meliloto
"sweet clover"
Melilotus officinalis

Anti-aggreganti piastrinici

Questi farmaci sono comunemente utilizzati nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (infarto miocardico ed ictus), agendo sulla via dell'aggregazione piastrinica per ridurre il rischio di trombosi.

❖ Aspirina (acido acetilsalicilico):

- **Meccanismo d'azione:** Inibisce irreversibilmente l'enzima **COX-1**, riducendo la produzione di trombossano A₂, un potente aggregante piastrinico.
- **Effetti:** Riduce l'aggregazione piastrinica e previene la formazione di trombi.

❖ Clopidogrel:

- **Meccanismo d'azione:** Inibisce l'attivazione del **recettore P2Y₁₂** sulle piastrine, bloccando il legame con l'adenosina difosfato (ADP) ed impedendo la trasduzione del segnale necessario per l'aggregazione.
- **Effetti:** Riduce l'aggregazione piastrinica e l'adesione alle lesioni vascolari.

❖ Ticagrelor:

- **Meccanismo d'azione:** Antagonista diretto e reversibile del **recettore P2Y₁₂** sulle piastrine
- **Effetti:** Inibisce l'aggregazione piastrinica e riduce la formazione di trombi.

Nuovi Anti-coagulanti Orali

Dabigatran: inibitore diretto del fattore IIa (trombina).

Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban: inibitori diretti del fattore Xa.

Vantaggi rispetto al warfarin e ad altri farmaci antitrombotici:

- ❖ **Stabilità della dose:** hanno una dose più prevedibile rispetto al warfarin, che richiede monitoraggio costante e può essere influenzato da fattori esterni come l'alimentazione e l'assunzione di altri farmaci.
- ❖ **Assenza di monitoraggio costante:** non richiedono monitoraggio frequente dell'INR.
- ❖ **Minore rischio di interazioni farmacologiche:** hanno un minor numero di interazioni farmacologiche.
- ❖ **Rapida insorgenza di azione:** insorgenza di azione più rapida rispetto al warfarin, che può richiedere giorni per raggiungere il pieno effetto anticoagulante.

Svantaggi:

- ❖ Costo più elevato
- ❖ Mancanza di un antidoto specifico in caso di sanguinamento grave.

COSTO ANNUO (€)	Farmaco	Monitoraggio INR	Costo sanitario totale
NAO	803	--	803
Warfarin	14.8	160	174.8
Δ costo NAO-warfarin	788.2		
Δ costo sanitario totale NAO-warfarin			628.2

Nuovi Anticoagulanti Orali

<https://youtu.be/zj8WDLRrNg?si=nMUtc2uoG3oKnObH>

