

Coagulazione speciale: dalla teoria ai casi clinici

labmed

Martedì 11.06.2019

SMIC Bellinzona

bernhard.gerber@eoc.ch



eoc

Sponsor

SIEMENS
Healthineers

The logo graphic consists of a cluster of approximately 10 orange circles of varying sizes, arranged in a roughly triangular shape pointing to the right, positioned to the right of the word 'Healthineers'.

Conflitto d'interesse

Contributo per formazione di coagulazione

www.coagulazione.ch

- Axonlab
- Bayer*
- Bristol-Myers Squibb
- CSL Behring*
- Daiichi Sankyo
- Mitsubishi Tanabe Pharma
- Novo Nordisk*
- Octapharma
- Roche*
- Shire
- SOBI



Programma

08:30-09:00 Accettazione e colazione

09:00-12:00 Prima parte con pausa

12:00-13:30 Standing lunch

13:30-16:30 Seconda parte con pausa

- Introduzione
- Coagulazione in generale
- Le tre fasi della coagulazione – e i rispettivi test analitici
- La diatesi emorragica – trombofilia incl casi clinici
- Gli aspetti preanalitici, test di screening, coagulazione speciale
- Gli accertamenti prima di un intervento chirurgico
- Malattia di von Willebrand, trombocitopatie, ...
- La terapia farmacologica
- I test per la terapia anticoagulante

Coagulazione in generale

Quali sono i compiti del sistema di coagulazione del sangue?

1. Anticoagulazione continua
2. Emostasi quando c'è bisogno



3. Interazione con reazione infiammatoria/sistema del complemento/guarigione delle ferite ...

Anticoagulazione continua

- Endotelio intatto
- Proprietà reologiche del sangue
- Non aggregazione dei trombociti
- Inattività degli enzimi della coagulazione (pro-enzimi, serinoproteasi) con attivazione localizzata solo dove e quando richiesto
- La maggior parte degli attivatori della coagulazione sono all'esterno del sangue e della circolazione (extravascolari e/o intracellulari)

Emostasi ideale

- Deve iniziare molto rapidamente con minimo consumo di energia
- Processo localizzato (luogo della ferita), non sistemico

Emostasi ideale

- Contrazione delle arterie
- Stasi del flusso del sangue
- Ricettori alla superficie dei trombociti e delle cellule ferite vengono esposti
- Rilascio di fattori pro-coagulanti dal tessuto ferito
- Coagulazione ristretta alla superficie dei trombociti e del tessuto danneggiato
- Ritardare un po' l'attività fibrinolitica
- Arricchire componenti fibrinolitiche sul coagulo di fibrina
- Inattivazione degli enzimi della coagulazione mediante gli inibitori della coagulazione

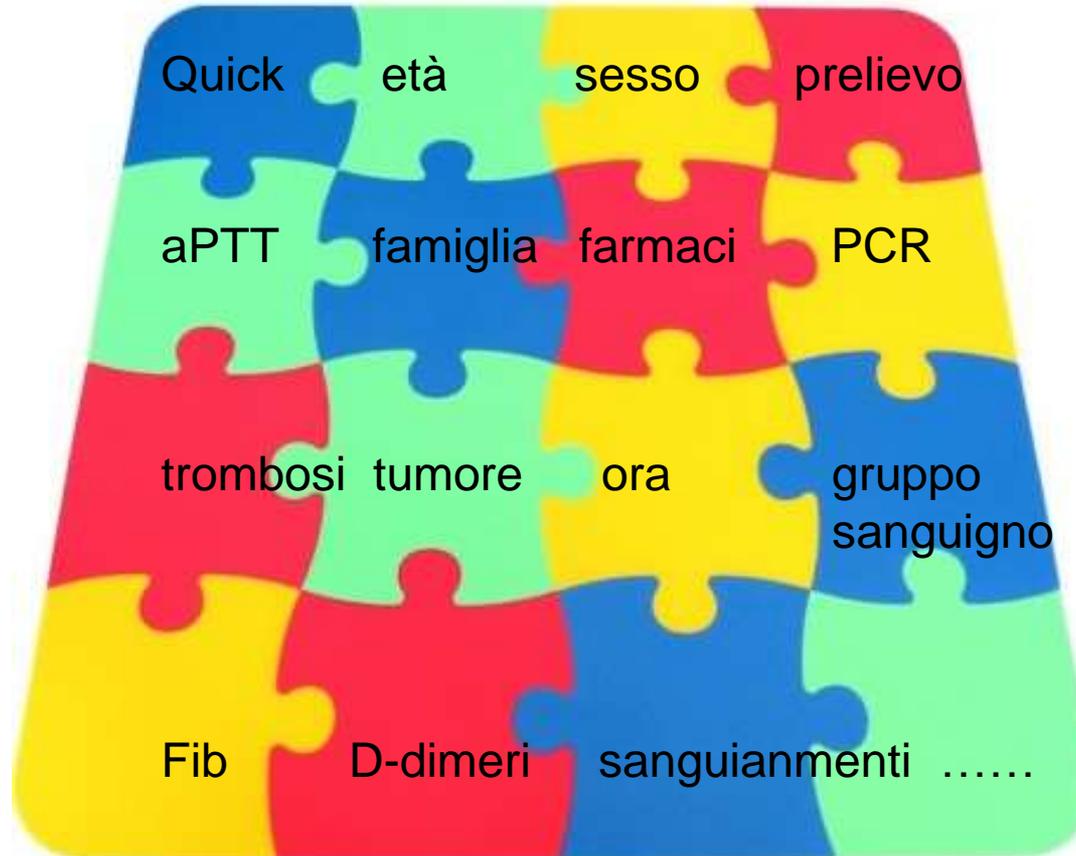
Coagulazione in vivo (Vasilij Vasil'evič Kandinskij 1866-1944)



Coagulazione in vitro (Ursus Wehrli, 1969)



Interpretazione dei risultati



Sanguinamenti: vari tipi

1. Organo e tipo di sanguinamenti

2. Fattore scatenante?

- Provocato
- Non provocato/spontaneo

3. Origine?

- Ereditario
- Acquisito

Presentazione clinica

Donna di 32 anni: ciclo abbondante (per la 1° volta),
puntini rossi sulle gambe, sulle braccia e in bocca di nuovo
riscontro



Presentazione clinica

Donna di 32 anni: ciclo abbondante (per la 1° volta), puntini rossi sulle gambe, sulle braccia e in bocca.

1. (Muco)cutaneo, petecchie
2. Fattore scatenante: No
3. Problema acquisito

Diagnosi differenziale delle petecchie

- problema dei piccoli vasi sanguigni (p.es. vascolite)
- trombocitopenia/trombocitopatia

Presentazione clinica

Uomo di 27 anni

- All'età di 12 anni sanguinamento forte ca 7 dopo tonsillectomia (drammatico, con ricovero d'urgenza)
- Epistassi anche nei mesi estivi
- Attualmente sanguinamento importante durante rinoplastica



Presentazione clinica

Uomo di 28 anni

1. Sanguinamenti mucocutanei, e dopo interventi ORL
2. Fattore scatenante: sì e no
3. Piuttosto ereditario

Diagnosi differenziale dei sanguinamenti mucocutanei e peri- e postoperatori

- Disfunzione piastrinica
- Malattia di von Willebrand

Presentazione clinica

Uomo di 55 anni con dolori dell'anca che non rispondono a diclofenac (voltaren)



Presentazione clinica

Uomo di 55 anni con dolori dell'anca che non rispondono a diclofenac (voltaren)

Sanguinamenti tipici per persone con emofilia A e B

- Muscoli (p.es. iliopsoas)
- articolazioni
-

Presentazione clinica

Donna di 72 anni in cure intensive per infarto. Riceve eparina in dose terapeutica. Non ha mai sanguinato prima, adesso suffusioni/ematomi.



Presentazione clinica

Donna di 72 anni in cure intensive per infarto. Riceve eparina in dose terapeutica. Non ha mai sanguinato prima, adesso suffusioni/ematomi.

aPTT prolungato prima di iniziare eparina e dopo **stopp** eparina

Analisi	Unità	Val.Rif.	25.10.17 11.05 DEG CCT /3344	25.10.17 11.05 DEG CCT /3344	25.10.17 07.05 CI /3147	24.10.17 21.09 CI /3147	24.10.17 16.23 CI /3147	24.10.17 13.15 CI /3147	24.10.17 10.12 CI /3147
Paziente anticoagulato					SI				
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130		86	89				
INR				1,1	1,1				
aPTT	secondi	25 - 37	60 ^[A]	60 ^[B]	57	197	71	> 200 ^[C]	> 200 ^[D]

Presentazione clinica

Donna di 72 anni in cure intensive per infarto. Riceve eparina in dose terapeutica. Non ha mai sanguinato prima, adesso suffusioni/ematomi. aPTT prolungato prima di iniziare eparina e dopo stop eparina

1. Pelle, suffusioni
2. Fattore scatenante: sì, ma...
3. Problema acquisito

Diagnosi differenziale

- Carezza di fattori della coagulazione
- Lupus anticoagulans
- Inibitore di un fattore della coagulazione

Presentazione clinica

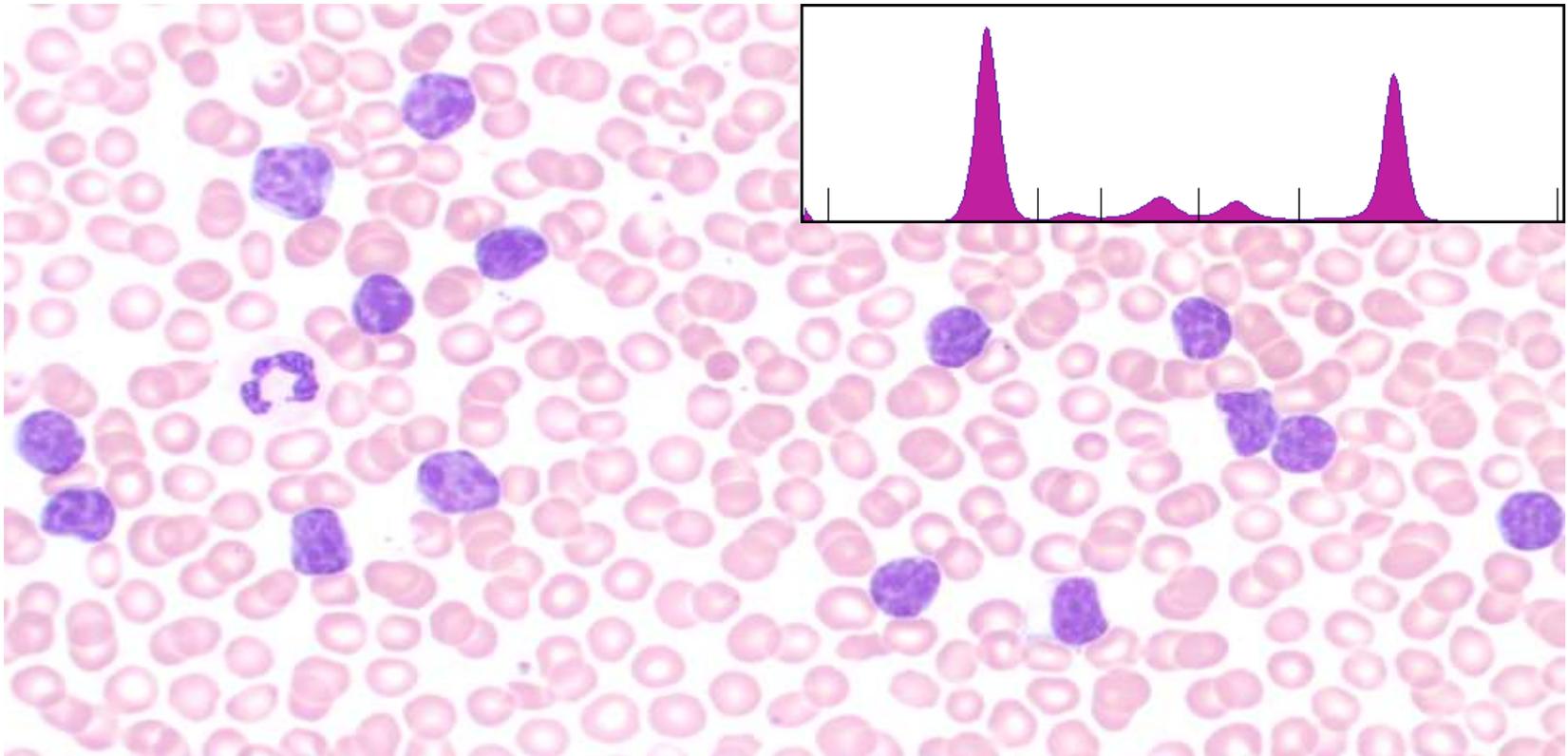
Donna di 71 anni



Presentazione clinica

Donna di 71 anni

con malattia linfoproliferativa e paraproteina IgM kappa



Presentazione clinica

Donna di 71 anni

con malattia linfoproliferativa e paraproteina IgM kappa

1. Pelle, ulcere e porpora
2. Fattore scatenante: no
3. Problema acquisito

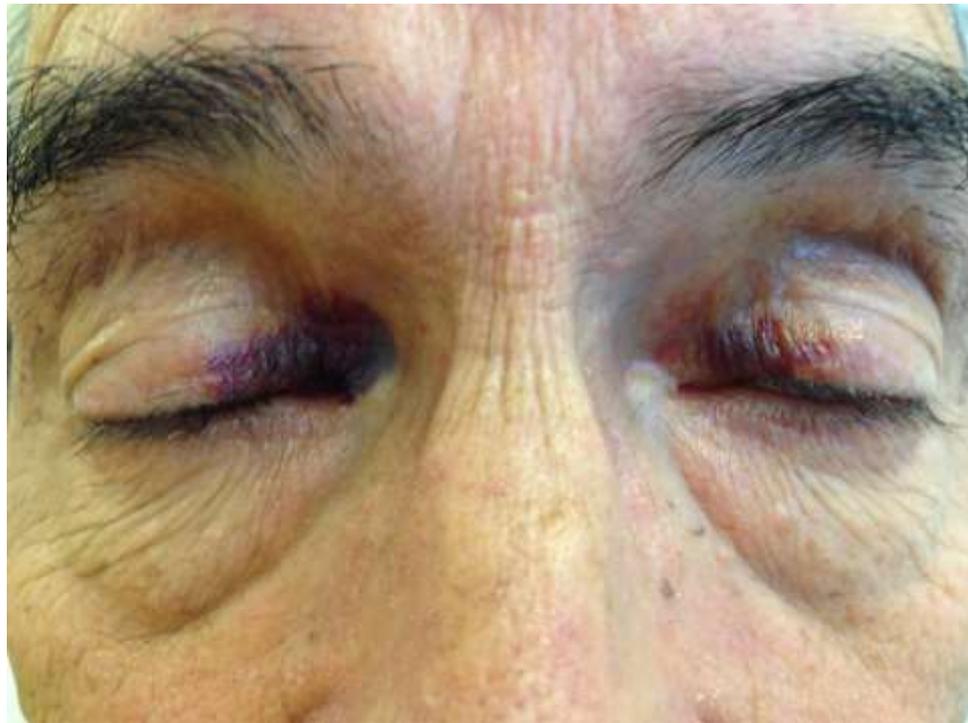
Diagnosi differenziale

- Vasculite leucocitoclastica (porpora)
- Ulcere (p.es. venose) + petecchie

Presentazione clinica

Uomo di 78 anni

Dispnea e sanguinamenti periorbitali dopo manovra di valsalva



Presentazione clinica

Uomo di 78 anni

Dispnea e sanguinamenti periorbitali dopo manovra di valsalva

1. Pelle periorbitale, suffusioni
2. Fattore scatenante: sì, ma...
3. Problema acquisito

Diagnosi differenziale

- Amiloidosi AL

Presentazione clinica

Donna di 86 anni con problema reumatologico e pregresso ictus.



Presentazione clinica

Donna di 86 anni con problema reumatologico e pregresso ictus.

1. Pelle delle braccia
2. Fattore scatenante: no
3. Problema acquisito

Diagnosi differenziale

- Pelle da corticosteroidi
- Età + terapia anti-aggregante

Eventi tromboembolici: vari tipi

1. Vasi sanguigni coinvolti

- Arterioso
- Venoso
- Microvascolare

2. Fattore scatenante?

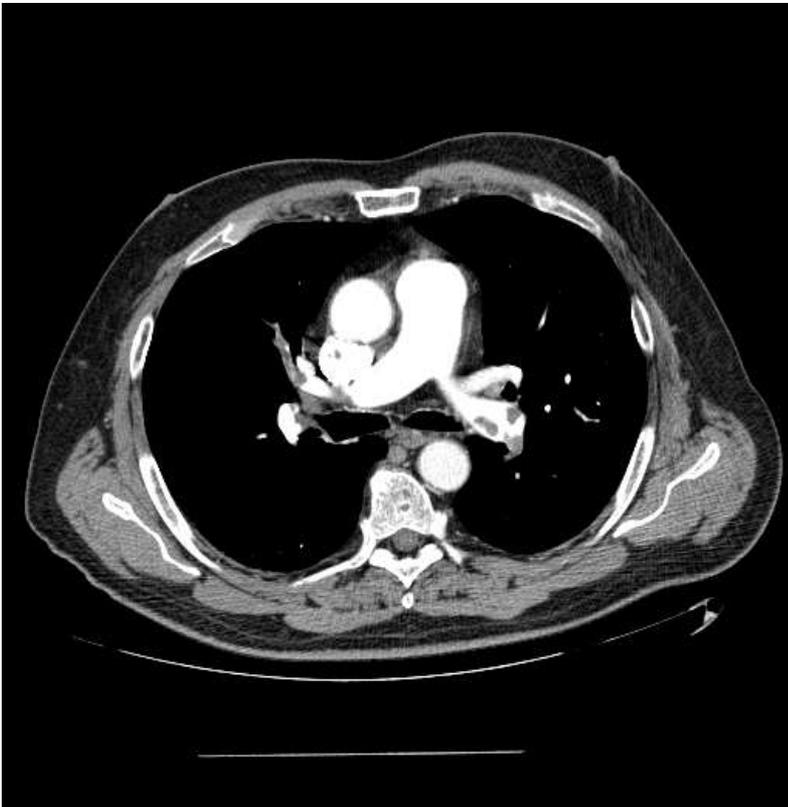
- Provocato
- Non provocato/spontaneo

3. Origine?

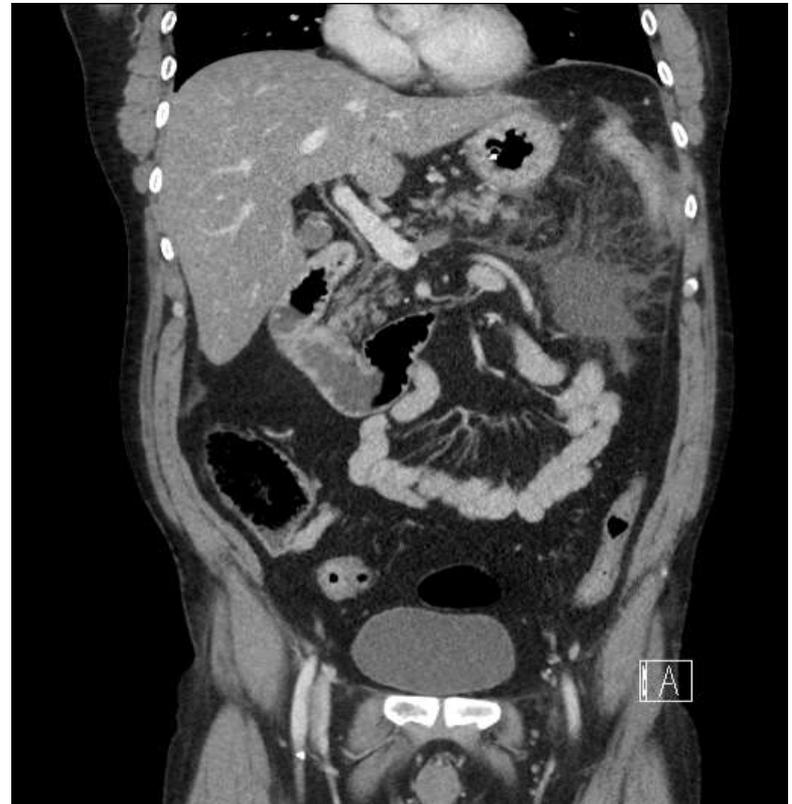
- Ereditario
- Acquisito

Per esempio: malattia tromboembolica venosa

Localizzazione tipica



Localizzazione atipica





Diatesi emorragica – trombofilia



Diatesi emorragica

SANGUINAMENTO NORMALE O ECCESSIVO?

1. Organo e tipo di sanguinamenti

2. Fattore scatenante?

- Provocato
- Non provocato/spontaneo

3. Origine?

- Ereditario
- Acquisito

Cos'è un sanguinamento normale

ISTH BAT (International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool)
per la malattia di von Willebrand e le trombocitopatie

Patologico:

- ≥ 6 donne adulte
- ≥ 4 uomini adulti
- ≥ 3 bambini

ISTH BAT

Sintomi (fino al momento della diagnosi)	Score 0 ^s	1 ^s	2	3	4
Epistassi	Nessuno o banale	>5/anno o più di 10 minuti	Solo consultazione	Imballaggio o cauterizzazione o antifibrinolitico	Trasf.sanguigna o sost.di fattori (utilizzo di componenti emostatici del sangue e rFVIIa) o desmopressina
Pelle	Nessuno o banale	Per contusioni ≥ 5 i (>1cm) in aree esposte	Solo consultazione	Esteso	Ematoma spontaneo che richiede trasf.di sangue
Sanguinamenti da ferite minori	Nessuno o banale	>5/anno o più di 10 minuti	Solo consultazione	Emostasi chirurgica	Trasf.sanguigna, sost.di fattori o desmopressina
Cavità orale	Nessuno o banale	Presente	Solo consultazione	Emostasi chirurgica o antifibrinolitico	Trasf.sanguigna, sost.di fattori o desmopressina
Sanguinamenti gastrointestinali	Nessuno o banale	Presente (non associato a ulcera, ipertensione portale, emorroidi, angiodisplasia)	Solo consultazione*	Emostasi chirurgica o antifibrinolitico	Trasf.sanguigna, sost.di fattori o desmopressina
Ematuria	Nessuno o banale	Presente (macroscopico)	Solo consultazione	Emostasi chirurgica, sostituzione ferro	Trasf.sanguigna, sost.di fattori o desmopressina
Estrazioni dentarie	Nessuno o banale	Segnalato nel $\leq 25\%$ di tutte le procedure, nessun intervento**	Segnalato nel $> 25\%$ di tutte le procedure, nessun intervento**	Ri-sutura o imballaggio o antifibrinolitico	Trasf.sanguigna, sost.di fattori o desmopressina
Chirurgia	Nessuno o banale	Segnalato nel $\leq 25\%$ di tutte le procedure, nessun intervento**	Segnalato nel $> 25\%$ di tutte le procedure, nessun intervento**	Emostasi chirurgica o antifibrinolitico	Trasf.sanguigna, sost.di fattori o desmopressina
Menorragia	Nessuno o banale	Solo consultazione* o cambiare l'assorbente \geq ogni due ore o coagulo e 'flooding' o PBAC score $> 100^{\#}$	Assenza dal lavoro/scuola > 2 /anno o Richiesta terapia antifibrinolitica o ormonale o terapia con ferro	Richiesta di trattamento combinato con fibrinolitici e ormono-terapia opresente da quando c'è il menarca e > 12 mesi	Menorragia acuta richiedente ospedalizzazione o trattamento d'emergenza o Richiedente trasfusioni di sangue, sostituzione di fattori o Desmopressina o - Richiedente di curetage o ablazione endometriale o isterectomia
Post-parto	Nessuno/banale o nessun parto	Solo consultazione* o uso di syntocin o Lochia > 6 settimane	Terapia con ferro o antifibrinolitici	Richiedente trasfusione sanguigna, sostituzione di terapia, Desmopressina o Richiedente di esami sotto anestesia e/o utilizzo di pallone uterino/ pacchetto per tamponamento dell'utero	Tutte le terapie richiedenti cure intense o interventi chirurgici (isterectomia, legatura dell'arteria iliaca interna, embolizzazione dell'arteria uterina, sutura uterina)
Ematomi muscolari	Mai	Post-trauma, nessuna terapia	Spontaneo, nessuna terapia	Spontaneo o traumatico richiedente Desmopressina o sostituzione di fattori	Spontaneo o traumatico richiedente intervento chirurgico o trasfusione sanguigna

ISTH BAT

Tabella 1. Score di sanguinamento adattato secondo ISTH-BAT (Rodeghiero et al. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):2063-5)

Ematrosi	Mai	Post-trauma, nessuna terapia	Spontaneo, nessuna terapia	Spontaneo o traumatico richiedente Desmopressina o sostituzione di fattori	Spontaneo o traumatico richiedente intervento chirurgico o trasfusione sanguigna
Sanguinamenti CNS	Mai	--	--	Subdurale, qualsiasi intervento	Intracerebrale, qualsiasi intervento
Altri sanguinamenti ^a	Nessuno o banale	Presente	Solo consultazione	Emostasi chirurgica, antifibrinolitici o terapia con ferro	Trasfusione sanguigna o sostituzione di fattori o Desmopressina

In aggiunta alle linee guida offerte nella tabella, è auspicabile riferirsi al testo per avere maggiori dettagli sulle istruzioni

[§]Distinzione tra 0 e 1 è di importanza critica. Score 1 significa che il sintomo è giudicato come presente dall'intervistatore nella storia del paziente, ma non è qualificabile come score 2 o più.

^{*}Solo consultazione: il paziente ha richiesto una valutazione medica ed è stato indirizzato ad uno specialista o gli è stata offerta un'indagine dettagliata di laboratorio

^{**}Esempio: 1 estrazioni/chirurgie sanguinamento risultante (100%): lo score da assegnare è 2; 2 estrazioni/chirurgie, 1 sanguinamento risultante (50%): lo score da assegnare è 2; 3 estrazioni/chirurgie, 1 sanguinamento risultante (33%): lo score da assegnare è 2; 4 estrazioni/chirurgie, 1 sanguinamento risultante (25%): lo score da assegnare è 1

[‡]se già a disposizione al momento dell'anamnesi

[†]Include: sanguinamento del moncone ombelicale, cefaloematoma, ematoma delle guance causato durante l'allattamento al seno, emorragia congiuntivale o eccessivo sanguinamento a seguito di circoncisione o prelievo venoso. La loro presenza in età infantile, richiede, indipendentemente dallo score, un'indagine dettagliata.

Severità del sanguinamento

WHO Bleeding Scale (Grade 0-4)

Grade 0 no bleeding

Grade 1 petechial bleeding;

Grade 2 mild blood loss (clinically significant);

Grade 3 gross blood loss, requires transfusion (severe);

Grade 4 debilitating blood loss, retinal or cerebral associated with fatality

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Diatesi emorragica

Sanguinamento eccessivo

- Problema iatrogeno (p.es. chirurgico, farmacologico)?
-> anamnesi
- Problema dei vasi sanguigni?
-> laboratorio e anamnesi
- Problema dell'emostasi primaria?
-> laboratorio e anamnesi
- Problema dell'emostasi secondaria?
-> laboratorio e anamnesi

Diatesi emorragica

Iatrogeno

- Paziente di 78 anni con embolia polmonare non provocata e indicazione per un anticoagulazione a tempo indeterminato. Tollera bene il trattamento senza sanguinamenti di rilievo.
- Ricovero d'urgenza per infarto. Posa stent e si aggiunge aspirina e clopidogrel al trattamento con rivaroxaban.

iatrogeno



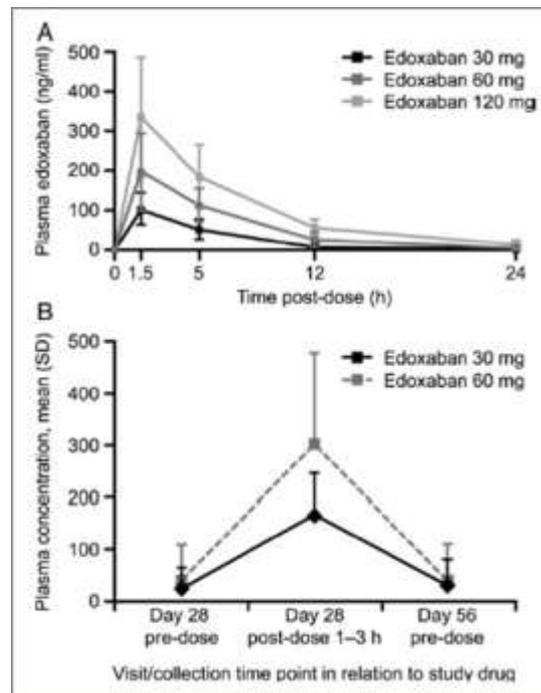
Iatrogeno

Trombociti normali

	11:00	20:00
Quick	41%	79%
INR	1.9	1.2
aPTT	36 sec	36 sec
Fibrinogeno	4.9 g/l	5.0 g/l
D-dimeri	2.4	2.7

Iatrogeno

AUC rivaroxaban, edoxaban



iatrogeno



Diagnosi: Sanguinamenti cutanei sotto sforzo dovuto alla combinazione di 1 farmaco anticoagulante e 2 farmaci anti-aggreganti

Diatesi emorragica

Vasi sanguigni/emostasi primaria

- Paziente di 37 anni con petecchie a livello delle gambe/cosce dopo sforzo fisico
- Non ha altri problemi di sanguinamento: ISTH-BAT score 2 punti.
- Due parti naturali; e 4 estrazioni di denti senza problemi
- Prende vari integratori per rimanere in forma
- Non familiarità per sanguinamenti
- Trombociti quantitativamente nella norma, fattore von Willebrand normale

Vasi sanguigni/emostasi primaria

Ferritina	37,4	µg/L	15,0 - 300,0
"Un valore di Ferritina compreso tra 30 e 100 µg/l con una Proteina C-reattiva elevata non esclude uno stato ferriprivo".			
Tipo prelievo per ematol.	venoso		
Coagulazione			
Quick (Tempo protrombina)	87	%	70 - 130
INR	1,1		
aPTT	29	secondi	25 - 37
Fibrinogeno	2,9	g/L	1,7 - 4,5
D-Dimeri	0,15	mg/L	< 0,50
Funz.piastrinica COL/EPI	129	secondi	82 - 150
Funz.piastrinica COL/ADP	119	secondi	62 - 100
Commento PFA100	quadro suggestivo per un disturbo dell'emostasi primaria :: congenita o acquisita		
	quadro suggestivo per un disturbo dell'emostasi primaria		
	congenita o acquisita		

Vasi sanguigni/emostasi primaria

Stop integratori: si ripete PFA-100

Coagulazione

↗	Funz.piastrinica COL/EPI	174	secondi	82 - 150
↗	Funz.piastrinica COL/ADP	132	secondi	62 - 100

Commento PFA100 test patologico probabilmente dovuto al basso numero di :: trombociti; un disturbo dell'emostasi primaria non è escluso.

test patologico probabilmente dovuto al basso numero di trombociti; un disturbo dell'emostasi primaria non è escluso.

Vasi sanguigni/emostasi primaria

Visita dermatologica senza particolarità

Petecchie dopo sci:



Vasi sanguigni/emostasi primaria

Prova del laccio (Rumple-Leede sign)

- sfigmomanometro manuale: 10 mmHg > pressione diastolica per 5 minuti
- Petecchie distali dal laccio -> test positivo



Vasi sanguigni/emostasi primaria



Diagnosi: trombocitopatia lieve o fragilità dei capillari

Diatesi emorragica

Emostasi primaria

Paziente di 39 anni, molto sportivo

- Sanguinamenti non provocati: epistassi fino all'età di circa 6-7 anni, trattato con cauterizzazione.
- Sanguinamenti provocati:
 - estrazione all'età di 35 anni di un dente del giudizio, seguito da un sanguinamento di quasi una giornata, non necessitando un trattamento specifico.
 - Legatura di perforanti di Boyd e flebectomia all'arto inferiore destro 31.01.2017 all'età di 39 anni, seguito da un ematoma infetto post-operatorio.

Emostasi primaria

Paziente di 39 anni, molto sportivo

- ISTH-BAT score 7 punti
- Trombociti 257 G/l
- Anamnesi familiare negativa per sanguinamenti

Paz. NON anticoagulato					SI					
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	84				78		80	
INR			1,1				1,2		1,1	
aPTT	secondi	25 - 37	39			41	45 ^[A]		42 ^[B]	43
[A] plasma di riferimento: 32s										
[B] plasma di riferimento: 30										
aPTT mix 1:1	secondi						32		33	
aPTT paziente a 2h	secondi						49 ^[C]		45 ^[D]	
[C] plasma di riferimento: 35s										
[D] plasma di riferimento: 34s										
aPTT mix 1:1 a 2h	secondi						36		40	
Tempo di trombina 1	secondi	10,3 - 16,6						14,0		

Emostasi primaria

Paziente di 39 anni, molto sportivo

- Lupus anticoagulans negativo
- Gruppo sanguigno 0

Fattore VIII	%	50 - 150		52
Fattore IX	%	65 - 150		72
Fattore XI	%	65 - 150		101
Fattore XII	%	50 - 150		112

Emostasi primaria

Paziente di 39 anni, molto sportivo

- Lupus anticoagulans negativo
- Gruppo sanguigno 0

vWF: attività	31	%
---------------	----	---

Pazienti di gruppi "non 0": 49-163

Pazienti di gruppo "0" : 40-126

vWF:antigene,immunologico	39	%
---------------------------	----	---

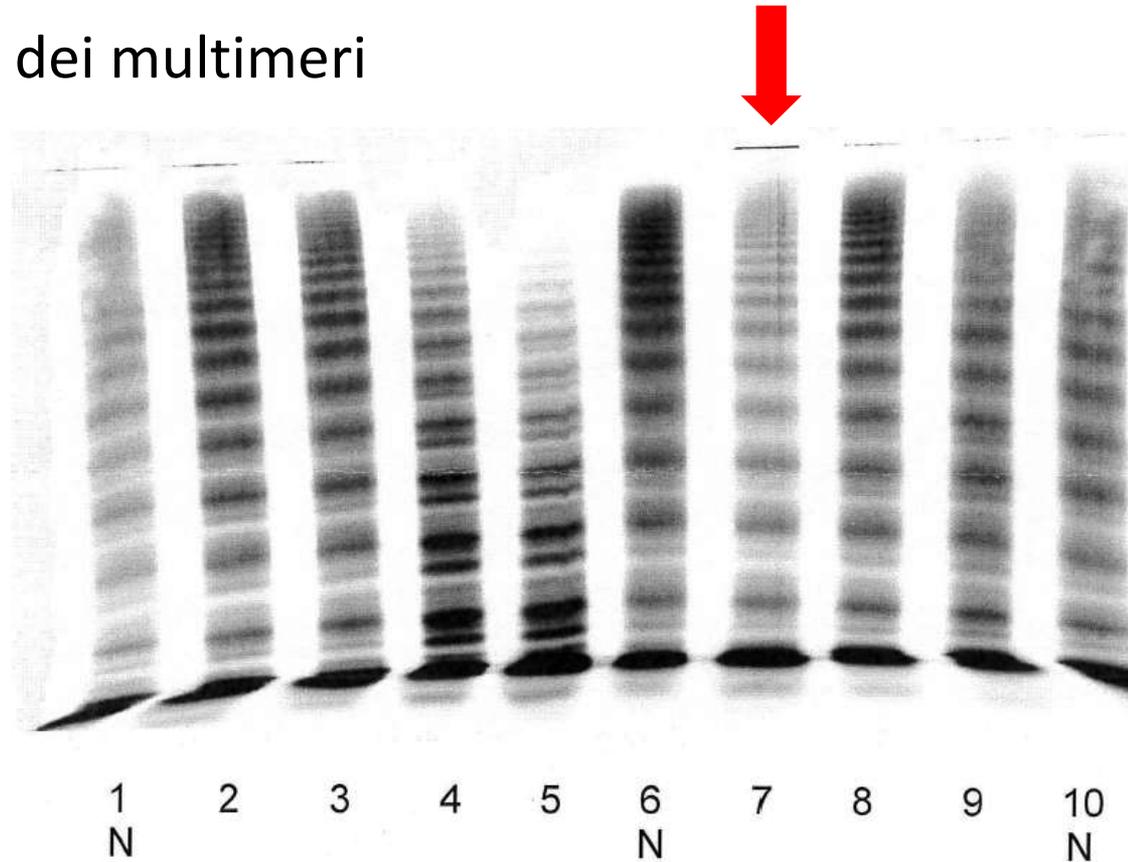
Pazienti di gruppi "non 0": 66-176

Pazienti di gruppo "0" : 42-141

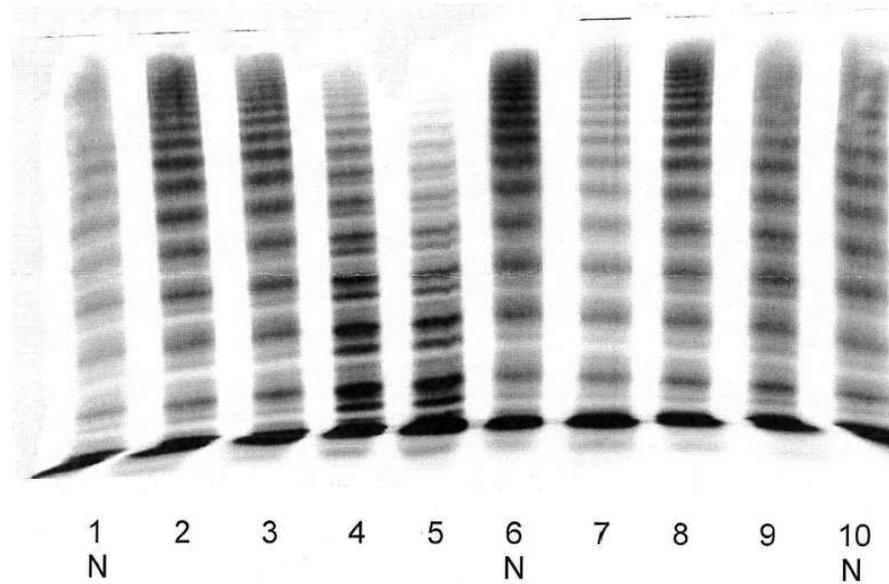
Emostasi primaria

Paziente di 39 anni, molto sportivo

- Analisi dei multimeri



Emostasi primaria



Diagnosi: malattia di von Willebrand tipo 1

Diatesi emorragica

Emostasi secondaria

Signora di 82 anni

- Già da bambina spesso emorragie per piccole ferite. Anche nel giorno d'oggi piccoli tagli sanguinano più di 5 minuti. Ematomi muscolari dopo traumi minori. Importanti sanguinamenti post-partali e dopo appendicectomia post-parto nel 1957.
- Interventi per cataratta nel 2007 e 2008 senza problemi di sanguinamento con anestesia locale (solo gocce, non puntura), altrimenti non ha mai avuto interventi importanti.
- Sanguinamenti di rilevanza dopo interventi dal dentista.

Emostasi secondaria

Coagulazione

Quick (Tempo protrombina)	87	%	70 - 130
INR	1,1		0,8 - 1,2
aPTT	33	secondi	25 - 37
Fibrinogeno	4,5	g/L	1,7 - 4,5
🔴 D-Dimeri	0,91	mg/L	< 0,50
Fattore II	101	%	79 - 131
🔴 Fattore V	51	%	62 - 139
Fattore VII	113	%	50 - 129
Fattore VIII	123	%	50 - 150
Fattore X	90	%	77 - 131
vWF: attività	121	%	
Pazienti di gruppi "non 0": 49-163			
Pazienti di gruppo "0" : 40-126			
vWF:antigene,immunologico	149	%	
Pazienti di gruppi "non 0": 66-176			
Pazienti di gruppo "0" : 42-141			
Funz.piastrinica COL/EPI	120	secondi	82 - 150
🔴 Funz.piastrinica COL/ADP	120	secondi	62 - 100
Commento PFA100	commento		
quadro suggestivo per un disturbo dell'emostasi primaria			
congenita o acquisita			

Emostasi secondaria

Esclusa un epatopatia

Anamnesi familiare

- Figlia nata nel 1957 con carenza del fattore V in eterozigosi.
- Figlio (1962-1988) con carenza in omozigosi con un fattore V < 5%. Emorragia gastrointestinale severa all'età di circa 2 anni. Ematomi frequenti. Deceduto nel 1988 dopo lungo ricovero in cure intense.
- Anamnesi familiare allargata non conclusiva con eventualmente figli di uno zio morti giovani.

Emostasi secondaria

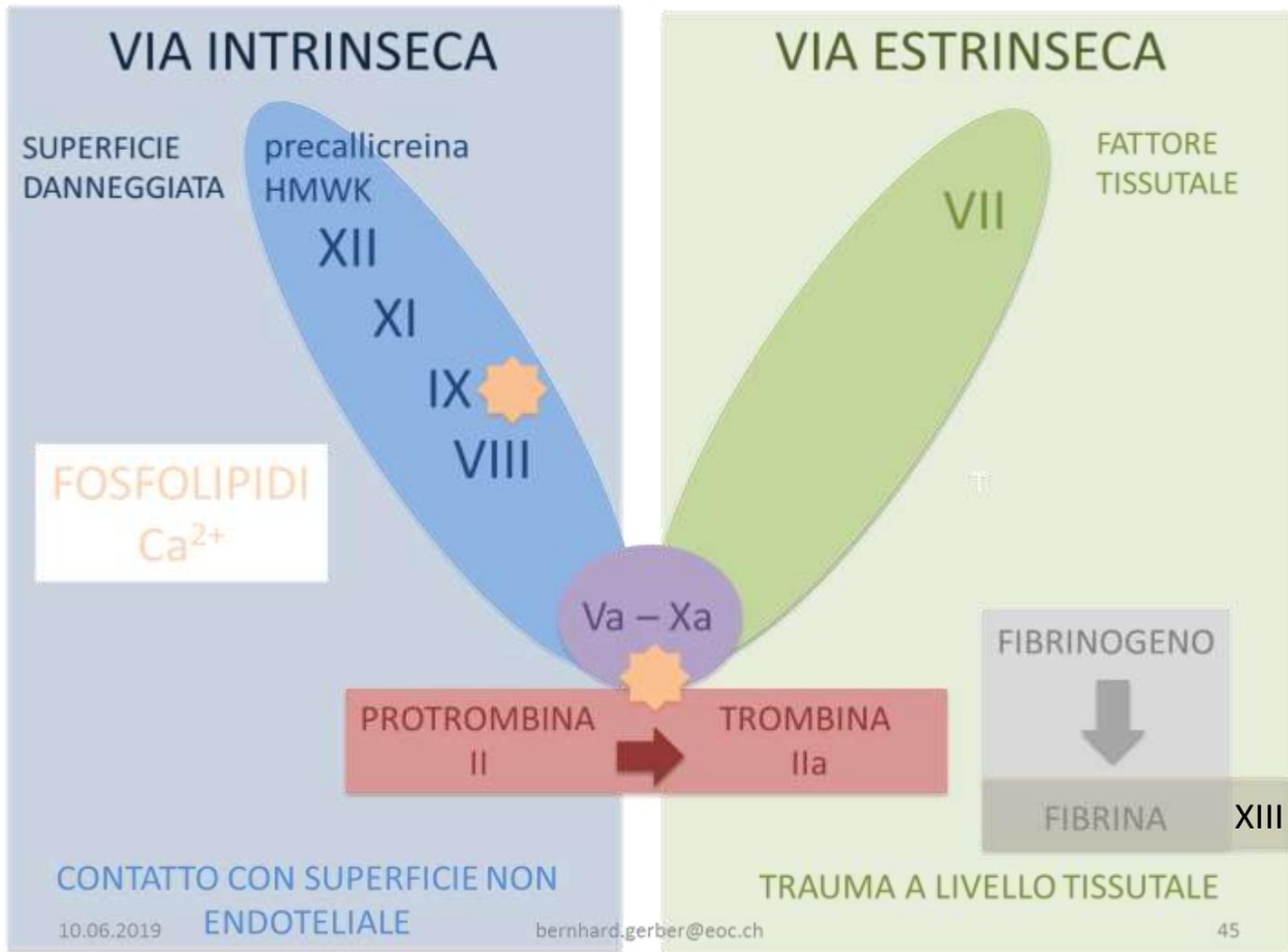
Diagnosi: carenza del fattore V in eterozigosi

Sospetta diatesi emorragica

Accertamenti

- Anamnesi (incl farmaci)
- Emocromo con striscio manuale
- Quick
- aPTT
- Fibrinogeno
- D-dimeri
- Eventualmente fattore XIII

Sospetta diatesi emorragica



Sospetta diatesi emorragica

Trombociti bassi

- Accertamenti per trombocitopenie (vedi IOSI app, linee guida)

Sospetta diatesi emorragica

Quick diminuito, resto normale

Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	63	66	74	64	69	59	59
INR			1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2
aPTT	secondi	< 35	24				25	26	26
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5					1,8		
D-Dimeri	mg/L	< 0,50					0,12		

- Carenza della Vitamina K
- Carenza ereditaria di un fattore della coagulazione (soprattutto II, VII, X, un po' meno fibrinogeno e V)
- Farmaci (antagonisti della VitK: Macoumar[®], Sintrom[®]; DOAC soprattutto Xarelto[®])

Sospetta diatesi emorragica

aPTT prolungato, resto normale

Paz. NON anticoagulato			
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	84
INR			1,1
aPTT	secondi	25 - 37	39

- Inibitore della coagulazione (lupus anticoagulans, inibitore di un fattore della coagulazione, p.es. VIII)
- Carezza ereditaria/acquisita di un fattore della coagulazione (chininogeno ad alto peso molecolare, precallicreina, FXII, FXI, FIX, FVIII, fattore von Willebrand)
- Farmaci (eparina, EBPM, inibitori diretti della trombina, un po' meno i DOAC)

Sospetta diatesi emorragica

aPTT prolungato, Quick diminuito

Analisi	Unità	Val.Rif.	14.08.16 07.10 M.C./3181	13.08.16 06.42 M.C./3181	12.08.16 19.33 M.C./3181	12.06.16 18.00 PS.MED./3643	12.06.16 15.34 PS.MED./3643	24.06.16 20.11 PS.MED.OCL./3230
Paziente anticoagulato			SI	SI				
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	85	89	65		< 15	97
INR			1,1	1,1	1,3		> 4,5	1,0
aPTT	secondi	25 - 37	31				94	23
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5					2,9	2,3
Fattore II	%	79 - 131				7		
Fattore V	%	62 - 139				147		
Fattore VII	%	50 - 129				<1		
Fattore X	%	77 - 131				4		

- Pan-inibitore della coagulazione (lupus anticoagulans)
- Carenza acquisita/ereditaria di uno o più fattori della coagulazione (via comune II, V, X, fibrinogeno)
- Farmaci (eparina, antagonisti vitK, DOAC, inibitori diretti della trombina), carenza vitK
- Coagulazione intravascolare disseminata, epatopatia

Eventi tromboembolici: vari tipi

1. Vasi sanguigni coinvolti

- Arterioso
- Venoso
- Microvascolare

2. Fattore scatenante?

- Provocato
- Non provocato/spontaneo

3. Origine?

- Ereditario
- Acquisito

Trombofilia

Fattori di rischio per un 1° evento tromboembolico venoso

- Carezza degli inibitori della coagulazione
 - Antitrombina
 - Proteina C
 - Proteina S
- Fattore V Leiden
- Mutazione della protrombina
- Anamnesi familiare positiva per trombosi (parente di 1° grado)
- Immobilizzazione
- Tumore
- Farmaci/ormoni
- ...

Trombofilia

Fattori di rischio per un evento tromboembolico arterioso e/o venoso

- Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Malattie mieloproliferative (Trombocitemia essenziale, Policitemia vera)

Altro

- Coagulazione intravasale disseminata (DIC)
- Microangiopatia trombotica (TTP, HUS, tumori, ...)
- Emoglobinuria parossistica notturna (PNH)

Trombofilia

Quando offrire uno screening mirato (opinione personale)

- Sussiste il sospetto clinico e/o laboratoristico
- < 40-50 anni con anamnesi personale positiva per eventi tromboembolici e/o aborti ricorrenti. Anamnesi familiare (1° grado) positiva per eventi tromboembolici (soprattutto se in giovane età e/o non provocati).
- Giovani (< 40 anni) senza chiara causa per l'evento
- Sintomi tipici per una malattia autoimmune (p.es. SLE) o tumorale
- Emocromo, LDH, coagulazione plasmatica (Q, aPTT, fibrinogeno, D-dimeri) patologici
- Sede atipica (intestinale, seno venoso, ...)
- La diagnosi dovrebbe avere delle conseguenze terapeutiche

Donna di 29 anni

- Nata e cresciuta a Londra.
- Nota per un ipermenorrea con anemia ferripriva.
- Attacco ischemico transitorio durante la gravidanza (secondo trimestre), 3 anni fa. ASS 100 mg/d
- Non fuma, profilo lipidico non noto

Anamnesi familiare non conosciuta (adottata)

Emoglobina	109 g/l	120-160
MCV	79 fl	80-100
MCHC	298	310-360
Trombociti	298 G/l	150-400
Leucociti	4.2 G/l	4-10
Reticolociti	0.9%	0.4-2.5

Quick	61%	70-100
aPTT	42 sec	25-37
Fibrinogeno	0.4 g/l	1.7-4.5
D-dimeri	0.4 mg/l	<0.5

LDH	320 U/l	240-480
-----	---------	---------

Donna di 29 anni

- Nata e cresciuta a Londra.
- Nota per un ipermenorrea con anemia ferripriva.
- Attacco ischemico transitorio durante la gravidanza (secondo trimestre), 3 anni fa. ASS 100 mg/d
- Non fuma, profilo lipidico non noto

Anamnesi familiare non conosciuta (adottata)

Emoglobina	109 g/l	120-160
MCV	79 fl	80-100
MCHC	298	310-360
Trombociti	298 G/l	150-400
Leucociti	4.2 G/l	4-10
Reticolociti	0.9%	0.4-2.5

Quick	61%	70-100
aPTT	42 sec	25-37
Fibrinogeno	0.4 g/l	1.7-4.5
D-dimeri	0.4 mg/l	<0.5

LDH	320 U/l	240-480
-----	---------	---------

Donna di 29 anni

Fibrinogeno funzionale basso
Fibrinogeno antigenetico normale

Disfibrinogemia

Uomo di 74 anni

- Cardiopatia ischemica e valvolare. 2008: LIMA-RIVA, vena safena su RIVP, bioprotesi aortica. ASS 100mg/d
- Carcinoma uroteliale della vescica poco differenziato. Trattamento: i) immunoterapia endovescicale; ii) tre TUR-V iii) Cistectomia radicale, linfodenectomia pelvica bilaterale e confezionamento di condotto ileale (9.2016). Stadiazione post-operatoria: pT0 N0 R0.
- Ipertensione arteriosa.
- Dislipidemia
- Ex fumatore di sigarette
- Sindrome ansiosa non in trattamento farmacologico.

Uomo di 74 anni

05.2018: Multipli ictus ischemici (sotto ASS 100mg/d)

- Clinica: episodi autolimitanti di aprassia, disturbi visivi e disartria, malessere con vertigini rotatorie.
- fibrillazione atriale parossistica in passato, attualmente no.
- > start Xarelto[®] 20mg/d, stop ASS

Emoglobina	134 g/l	140-180
MCV	91 fl	80-100
MCHC	358	310-360
Trombociti	95 G/l	150-400
Leucociti	7.4 G/l	4-10
Reticolociti	-	0.4-2.5

Quick	67%	70-100
aPTT	27 sec	25-37
Fibrinogeno	-	1.7-4.5
D-dimeri	-	<0.5

LDH	726 U/l	240-480
-----	---------	---------

Uomo di 74 anni

06.2018: Angina pectoris instabile. CC: BPV-RIVP occluso, stenosi critica RCA PTCA/DES x3

08.2018: NSTEMI: PTCA/DES RCA o RIVP?

-> Xarelto[®] 15mg/d, ASS 100mg/d, Clopidogrel 75mg/d

Emoglobina	147 g/l	140-180
MCV	91 fl	80-100
MCHC	361	310-360
Trombociti	61 G/l	150-400
Leucociti	7.4 G/l	4-10
Reticolociti	2.2%	0.4-2.5

Quick	50%	70-100
aPTT	28 sec	25-37
Fibrinogeno	-	1.7-4.5
D-dimeri	-	<0.5

LDH	1059 U/l	240-480
-----	----------	---------

Uomo di 74 anni

06.2018: Angina pectoris instabile. CC: BPV-RIVP occluso, stenosi critica RCA PTCA/DES x3

08.2018: NSTEMI: PTCA/DES RCA o RIVP?

-> Xarelto® 15mg/d, ASS 100mg/d, Clopidogrel 75mg/d

Emoglobina	147 g/l	140-180
MCV	91 fl	80-100
MCHC	361	310-360
Trombociti	61 G/l	150-400
Leucociti	7.4 G/l	4-10
Reticolociti	2.2%	0.4-2.5

Quick	50%	70-100
aPTT	28 sec	25-37
Fibrinogeno	-	1.7-4.5
D-dimeri	-	<0.5

LDH	1059 U/l	240-480
-----	----------	---------

Uomo di 74 anni

10.2018: Consulto ematologico ambulatoriale per trombocitopenia e diatesi emorragica sotto ASS, Clopidogrel, Xarelto®.

Emoglobina	144 g/l	140-180
MCV	95 fl	80-100
MCHC	341 g/l	310-360
Trombociti	52 G/l	150-400
Leucociti	6.3 G/l	4-10
Reticolociti	2.2%	0.4-2.5

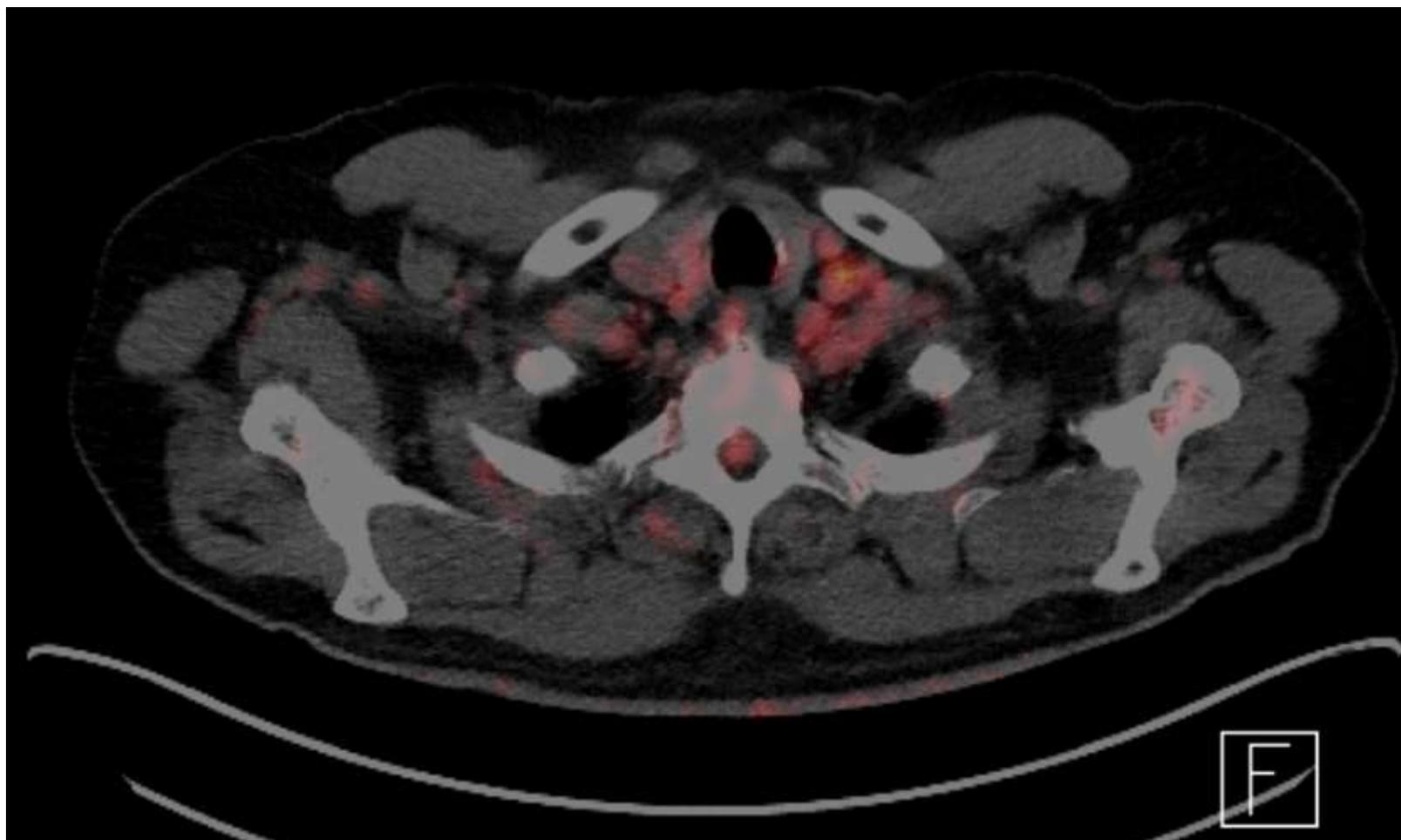
Quick	59%	70-100
aPTT	21sec	25-37
Fibrinogeno	0.5	1.7-4.5
D-dimeri	6.97	<0.5

LDH	932 U/l	240-480
-----	---------	---------

Dx: Coagulazione intravasale disseminata cronica

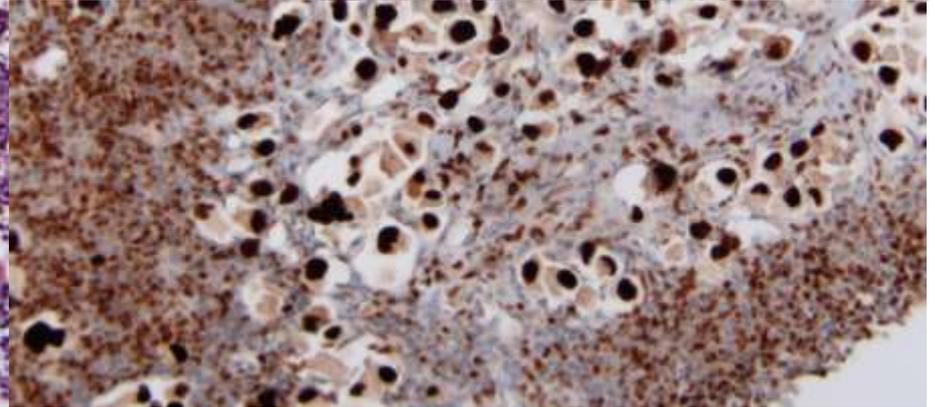
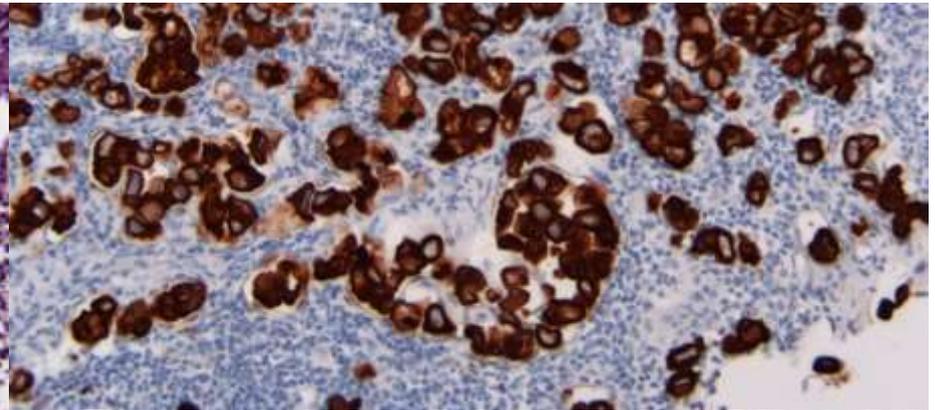
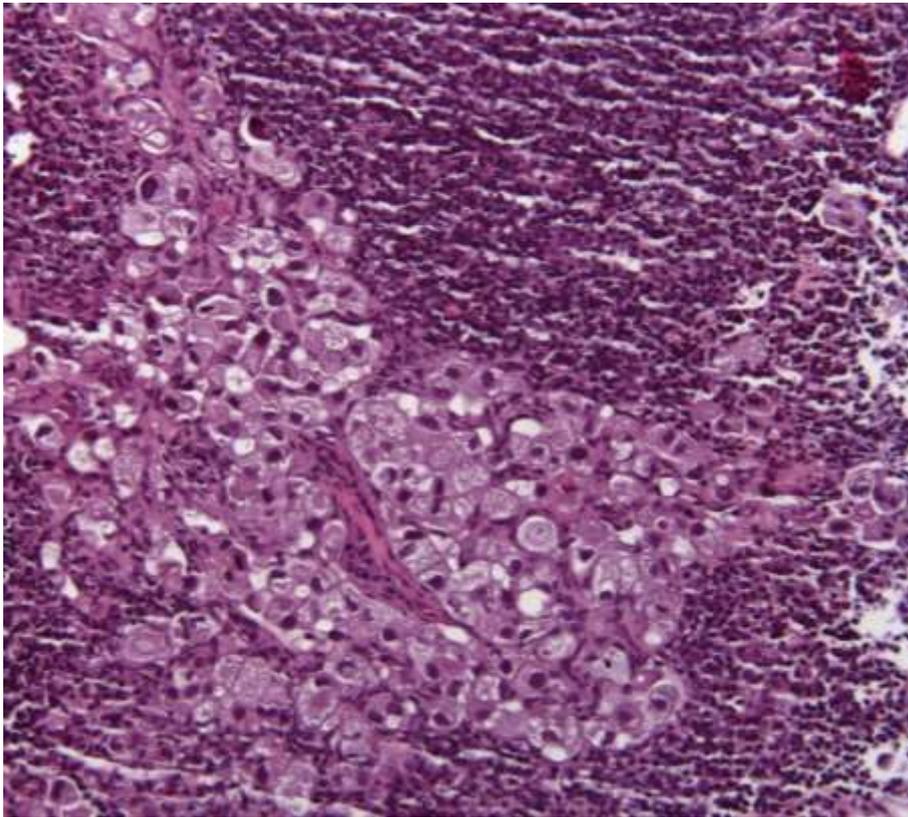
- ISTH-DIC Score: 6 punti (overt DIC ≥ 5)

Uomo 74 anni – lieve trombocitopenia



Uomo 74 anni – lieve trombocitopenia

Metastasi da carcinoma solido poco differenziato compatibile con primitività uroteliale.



Uomo di 74 anni

12.2018: Immunoterapia con Tecentriq® (atezolizumab)
dall'11.12.2018

02.2019:

Emoglobina	129 g/l	140-180
MCV	94 fl	80-100
MCHC	333 g/l	310-360
Trombociti	272G/l	150-400
Leucociti	5.0 G/l	4-10
Reticolociti	-	0.4-2.5

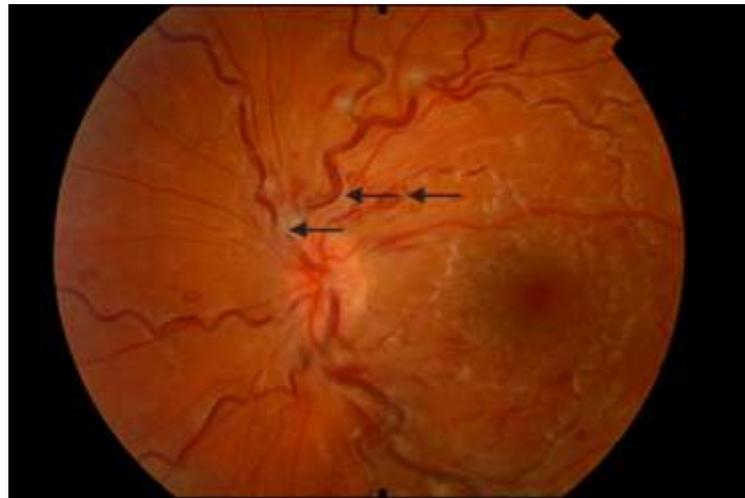
Quick	74%	70-100
aPTT	28sec	25-37
Fibrinogeno	3.0	1.7-4.5
D-dimeri	0.43	<0.5

LDH	414 U/l	240-480
-----	---------	---------

Donna di 25 anni

Non ha mai avuto problemi di salute. Non fuma. Non assume ormoni.

Problema attuale: Non vede più bene da un occhio



Anamnesi familiare

- Madre: TVP non provocata < 40 anni
- Padre: non precedenti tromboembolici

Donna di 25 anni

Non ha mai avuto problemi di salute. Non fuma. Non assume ormoni.

Problema attuale: **Trombosi della vena retinica centrale**

Anamnesi familiare

- **Madre:** TVP non provocata in età < 40 anni
- **Padre:** non precedenti tromboembolici

Donna di 25 anni

Mutazione FV Leiden in omozigosi

- Madre: FV Leiden in omozigosi
- Padre: FV Leiden in eterozigosi

FVL eterozigote:

- lieve fattore di rischio per 1° evento TE venoso (OR 4.2)
- prevalenza 5.3%

FVL omozigote:

- moderato/alto fattore di rischio per 1° evento TE venoso (OR 11.5)
- prevalenza 0.2%

Uomo di 59 anni

Diplopia e offuscamento della vista improvviso (episodi recidivanti da 4 settimane); debolezza agli arti inferiori (cosce) e parestesie al V dito della mano sinistra regrediti spontaneamente.

Emoglobina	149 g/l	140-180
MCV	94 fl	80-100
MCHC	347 g/l	310-360
Trombociti	595 G/l	150-400
Leucociti	10.9 G/l	4-10
Reticolociti	-	0.4-2.5

Quick	94%	70-100
aPTT	-	25-37
Fibrinogeno	-	1.7-4.5
D-dimeri	-	<0.5

LDH	-	240-480
-----	---	---------

Uomo di 59 anni

Diplopia e offuscamento della vista improvviso (episodi recidivanti da 4 settimane); debolezza agli arti inferiori (cosce) e parestesie al V dito della mano sinistra regrediti spontaneamente.

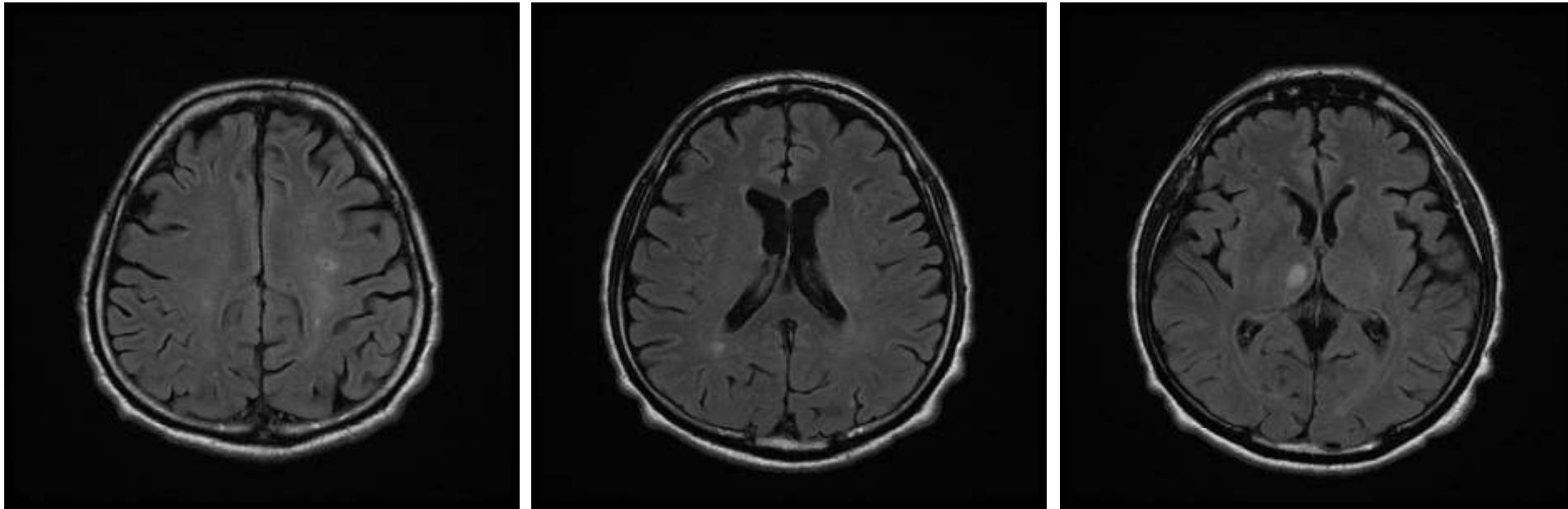
Emoglobina	149 g/l	140-180
MCV	94 fl	80-100
MCHC	347 g/l	310-360
Trombociti	595 G/l	150-400
Leucociti	10.9 G/l	4-10
Reticolociti	-	0.4-2.5

Quick	94%	70-100
aPTT	-	25-37
Fibrinogeno	-	1.7-4.5
D-dimeri	-	<0.5

LDH	-	240-480
-----	---	---------

Uomo di 59 anni

Malattia cerebrovascolare ischemica multidistrettuale, bilaterale:
DD: malattia demielinizzante o vasculite meno probabile



Uomo di 59 anni

1 anno e 3 mesi più tardi:

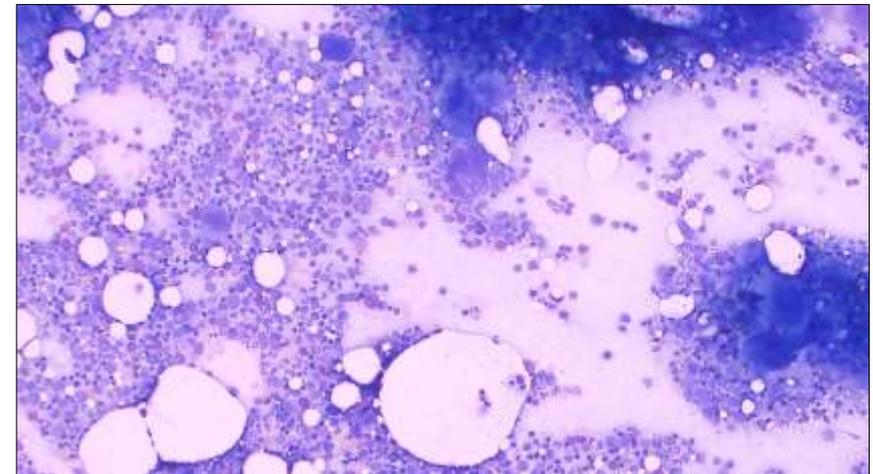
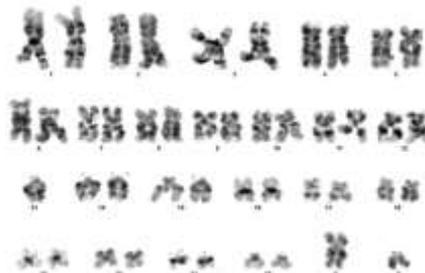
Emoglobina	147 g/l	140-180
MCV	94 fl	80-100
MCHC	331 g/l	310-360
Trombociti	946 G/l	150-400
Leucociti	9.0 G/l	4-10
Reticolociti	1.0%	0.4-2.5

Quick	113%	70-100
aPTT	31sec	25-37
Fibrinogeno	2.4	1.7-4.5
D-dimeri	0.49	<0.5

LDH	590	240-480
-----	-----	---------

Mutazione *JAK2* V617F presente
(allelic burden 39.7%)

Cariotipo

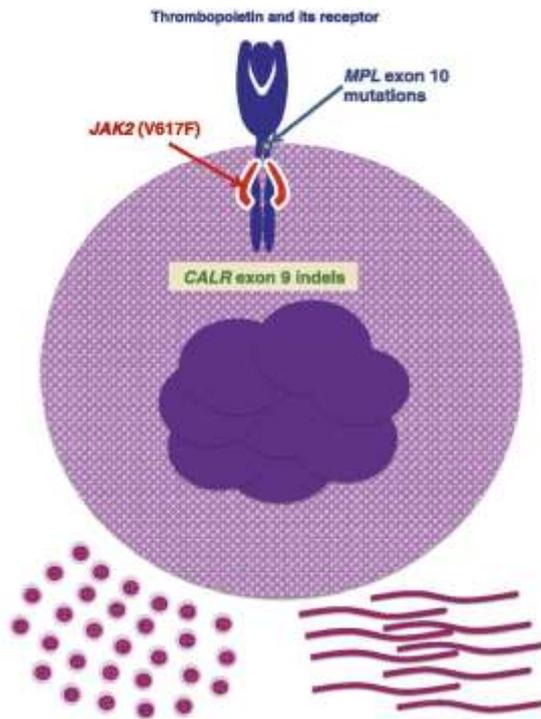


Uomo di 59 anni

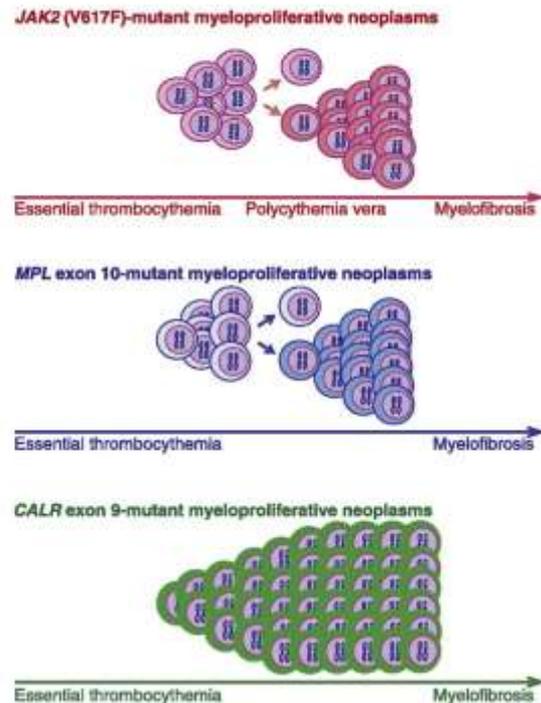
Malattia mieloproliferativa del tipo trombocitemia essenziale (ET)

- Alto rischio per eventi tromboembolici (IPSET Score 6/6)

A Role of megakaryocytes in the pathophysiology of myeloproliferative neoplasms



B Patterns of clonal evolution and phenotypic switch in myeloproliferative neoplasms



ET

- 1-2 : 100'000/anno
- Tx: ASS + idrossiurea

Uomo di 59 anni

Dopo 3 mesi di trattamento:

Emoglobina	136 g/l	140-180
MCV	108 fl	80-100
MCHC	334 g/l	310-360
Trombociti	287 G/l	150-400
Leucociti	5.4 G/l	4-10
Reticolociti	1.6%	0.4-2.5

Quick	113%	70-100
aPTT	28sec	25-37
Fibrinogeno	2.1	1.7-4.5
D-dimeri	0.25	<0.5

LDH	425	240-480
-----	-----	---------

Uomo di 29 anni

TVP arto inferiore destro non provocata 11.2017, trattamento con Xarelto®.

- Anamnesi familiare negativa
- Positività anticorpi anti-cardiolipina IgG (alto titolo), anti- β 2 glicoproteina IgG (basso titolo) e LAC.

Paziente non si presenta per una valutazione ematologica.
Assume il farmaco saltuariamente.

Ictus ischemico subacuto in territorio di ACM sinistra
19.07.2018.

- Esordio circa 4 giorni prima della presentazione in PS. NIHSS basso e lesione già demarcata a livello parenchimale.

Uomo di 29 anni

Analisi	Unità	Val.Rif.	05.12.18 11.40 EMATO B /1097	05.12.18 11.40 EMATO B /1097	19.07.18 07.02 STROKE /7452	19.07.18 07.02 STROKE /7452
			Hep2 fluorescenza			
Antinucleari IF su Hep2		< 1/80	< 1/80			
anti-Citoplasma su Hep2		< 1/80	< 1/80			
anti-DNA qn	U/mL	< 10-15	13			
anti-DNA IF		neg	negativo			
anti-Cardiol IgG	U/mL	<10 - 40	102,0 _{MI}		82,0 _{PI}	
[A][B] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
anti-Cardiol IgM	U/mL	<10 - 40	3,5 _{MI}		3,6 _{PI}	
[C][D] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
anti-B2 Glic IgG	U/mL	< 7 - 10	22,0 _{MI}		26,0 _{PI}	
[E][F] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
anti-B2 Glic IgM	U/mL	< 7 - 10	<2,9 _{MI}		<2,9 _{PI}	
[G][H] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
Lupus anticoagulans	Rapporto	< 1,20	2,21		2,32	
C3c	g/L	0,9 - 1,8	1,29			
C4	g/L	0,1 - 0,4	0,17			

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

- Sydney Consensus Statement on Classification of APS
- ‚Triple positive‘: VKA (Warfarin) meglio del Xarelto® in a RCT (eventi 3% vs 19%)
- Automonitoraggio (CoaguChek™)

Uomo di 29 anni

Sorella: 25 anni, mamma di una figlia, mai trombosi, mai aborti.

Analisi	Unità	Val.Rif.	06.03.19 09.36 EMATO B /1097	06.03.19 09.36 EMATO B /1097	05.12.18 11.38 EMATO B /1097	05.12.18 11.38 EMATO B /1097
			Hep2 fluorescenza		Hep2 fluorescenza	
Antinucleari IF su Hep2		< 1/80	1/80		1/80	
anti-Citoplasma su Hep2		< 1/80	< 1/80		< 1/80	
anti-DNA qn	U/mL	< 10-15			1,4	
anti-DNA IF		neg			1/10	
anti-Cardiol IgG	U/mL	<10 - 40	257,0 [A]		245,0 [B]	
[A] [B] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
anti-Cardiol IgM	U/mL	<10 - 40	3,4 [C]		3,0 [D]	
[C] [D] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
anti-B2 Glic IgG	U/mL	< 7 - 10	51,0 [E]		36,0 [F]	
[E] [F] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
anti-B2 Glic IgM	U/mL	< 7 - 10	3,6 [G]		<2,9 [H]	
[G] [H] Nuovi valori di riferimento. (22.02.'17)						
Lupus anticoagulans	Rapporto	< 1,20		1,37		1,29
C3c	g/L	0,9 - 1,8			1,28	
C4	g/L	0,1 - 0,4			0,16	

-> predisposizione familiare (verosimilmente associata agli antigeni HLA)

Uomo di 55 anni

05.2013 orticaria cronica (vasculitica) con esacerbazione

10.2013 edema di Quincke

01.2014 ricovero dermatologia OSG per orticaria e sindrome infiammatoria

Anamnesi

- Ipertensione arteriosa
- Steatosi epatica
- Pregresso scompenso diabetico
- Lombosciatalgia

Emoglobina	145 g/l	140-180
MCV	82 fl	80-100
MCHC	373 g/l	310-360
Trombociti	36 G/l	150-400
Leucociti	8.0 G/l	4-10
Reticolociti	3.7%	0.4-2.5

Quick	98%	70-100
aPTT	-	25-37
Fibrinogeno	5.5	1.7-4.5
D-dimeri	2.78	<0.5

LDH	1205	240-480
-----	------	---------

Uomo di 55 anni

05.2013 orticaria cronica (vascolitica) con esacerbazione

10.2013 edema di Quincke

01.2014 ricovero dermatologia OSG per orticaria e sindrome infiammatoria

Anamnesi

- Ipertensione arteriosa
- Steatosi epatica
- Pregresso scompenso diabetico
- Lombosciatalgia

Emoglobina	145 g/l	140-180
MCV	82 fl	80-100
MCHC	373 g/l	310-360
Trombociti	36 G/l	150-400
Leucociti	8.0 G/l	4-10
Reticolociti	3.7%	0.4-2.5

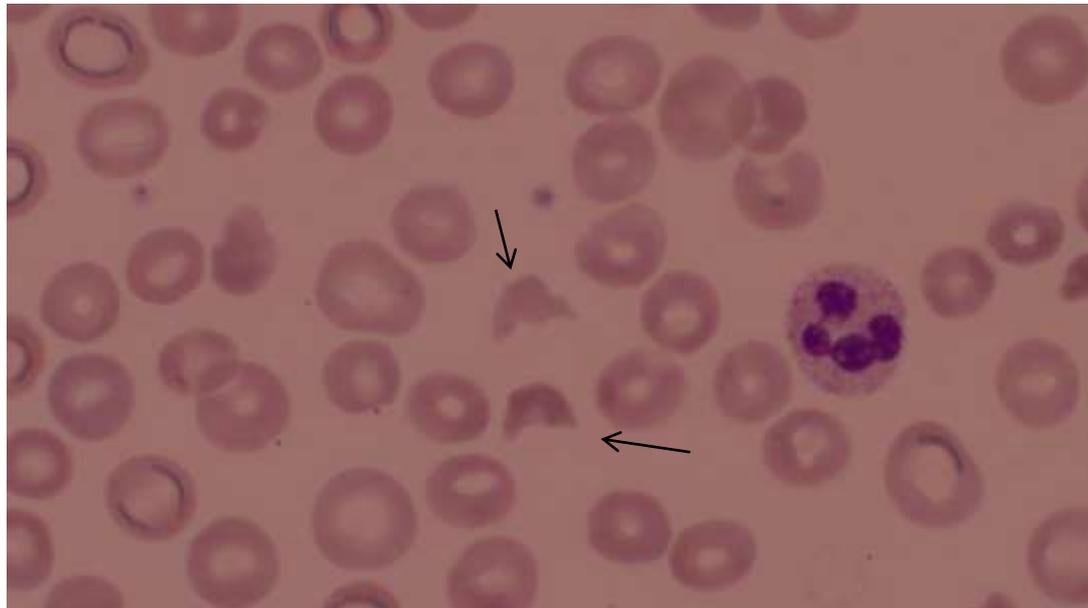
Quick	98%	70-100
aPTT	-	25-37
Fibrinogeno	5.5	1.7-4.5
D-dimeri	2.78	<0.5

LDH	1205	240-480
-----	------	---------

Uomo di 55 anni

Emisindrome sensitivo facio-brachiale sinistra (evento cerebrovascolare transitorio)

Aptoglobina <0.05 , test di Coombs negativo; presenza di schistociti.

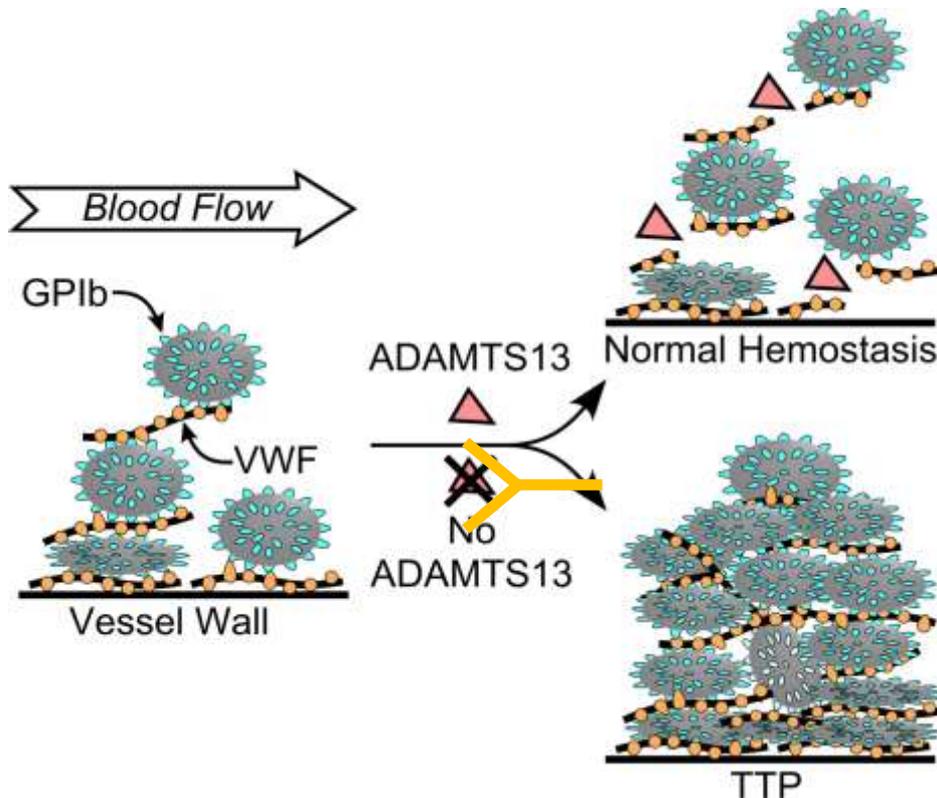


Microangiopatia trombotica

Uomo di 55 anni

Porpora trombotica trombocitopenica (TTP) acquisita

- ADAMTS13 <5%
- Presenza di un inibitore dell'ADAMTS13 (=auto-anticorpo)



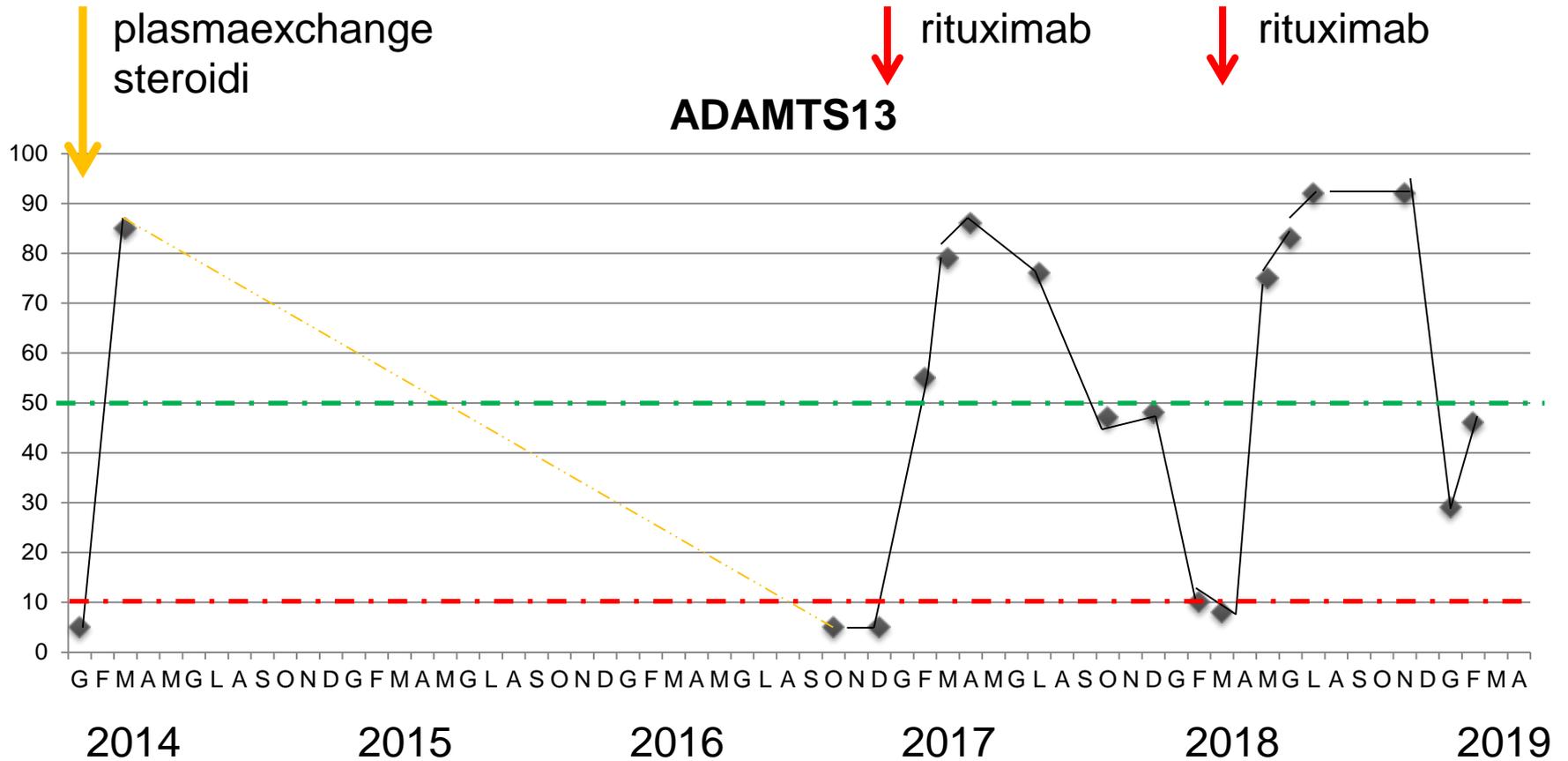
TTP

- plasma exchange
- steroidi/cyp/rituximab
- (+ caplacizumab?)

6 : 1'000'000/anno

Uomo di 55 anni

Decorso





Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Ca 3-5% dei pazienti con un intervento chirurgico pianificato hanno un difetto della coagulazione.

Problema: Test di screening (aPTT e Quick) hanno una bassa sensibilità e specificità per la detezione di questi difetti.

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Valori falsi normali per aPTT e Quick

- Alcuni farmaci
- Malattia di von Willebrand lieve
- Emofilia A e B lievi
- Carenza lieve di F XI
- Carenza del F XIII
- Disfunzione piastrinica

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Valori falsi patologici per aPTT e Quick

- Prelievo da un catetere venoso
- Contaminazione con eparina
- Prelievo traumatico
- Stasi prolungata del sangue
- Sotto-riempimento provetta
- Intervallo prolungato tra prelievo e misurazione
- ...

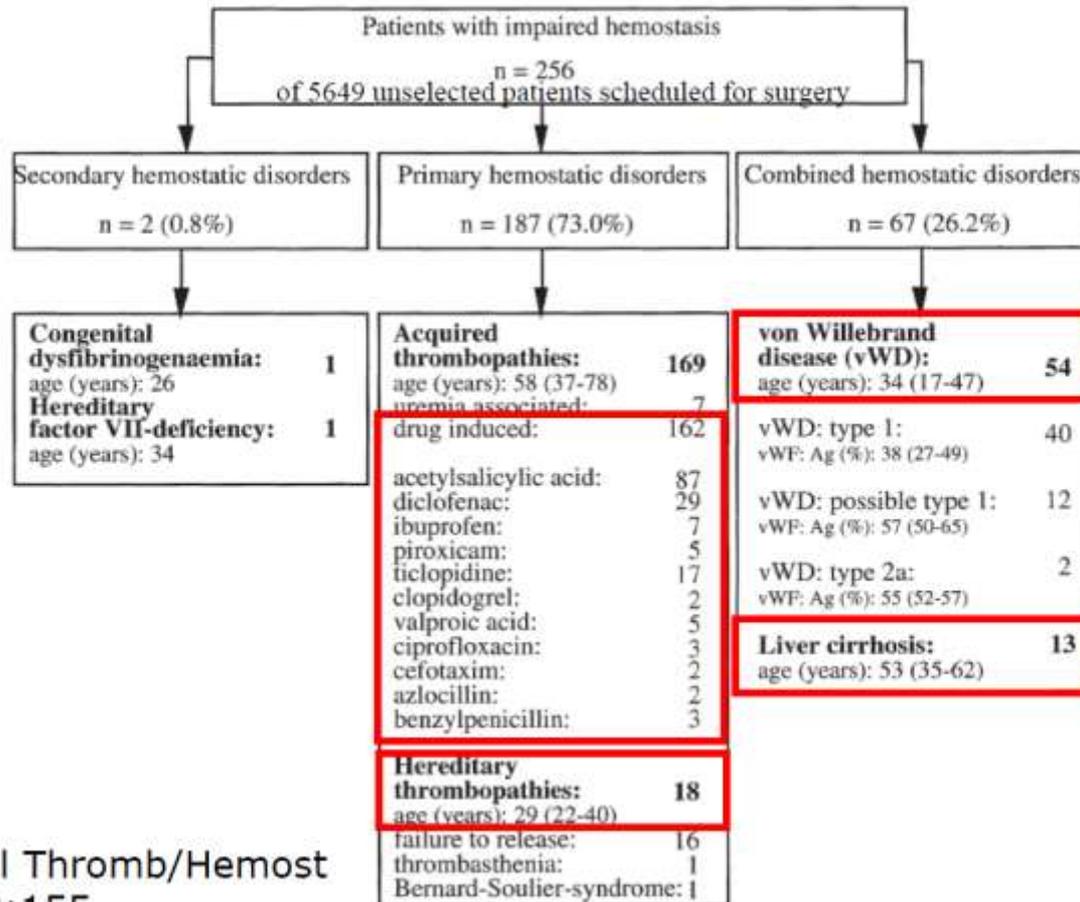
Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Valori patologici ma non informativi per aPTT e Quick

- aPTT prolungato
 - Lupus anticoagulans
 - Carenza F XII
 - Carenza chininogeno ad alto peso molecolare, precallicreina
- Quick diminuito
 - Carenza fattore VII (se > 20%)

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Quali sarebbero i difetti da trovare?



Clin Appl Thromb/Hemost
2004;10:155

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Purtroppo il PFA-100 non è un buon screening test

148 pazienti con sanguinamenti cutanei e anamnesi familiare positiva:

-> PFA-100 solo in circa 1/3 dei pazienti patologico

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Gold standard: Anamnesi strutturata

Per esempio HEMSTOP Score

HEMSTOP score ≥ 2 :

- specificità del 98.6% [95% confidence interval (CI), 92.3 to 100]
- sensitività del 89.5% (95% CI, 75.2 to 97.1) (In confronto: Quick/aPTT sensitività del 26.3% (95% CI, 13.4 to 43.1))

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

HEMSTOP Score

Table 1 HEMSTOP Questionnaire

-
1. Have you ever consulted a doctor or received treatment for prolonged or unusual bleeding (such as nosebleeds, minor wounds)?
 2. Do you experience bruises/hematomas larger than 2 cm without trauma or severe bruising after minor trauma?
 3. After a tooth extraction, have you ever experienced prolonged bleeding requiring medical/dental consultation?
 4. Have you experienced excessive bleeding during or after surgery?
 5. Is there anyone in your family who suffers from a coagulation disease (such as hemophilia, von Willebrand disease, etc.)?
- For females:
6. Have you ever consulted a doctor or received a treatment for heavy or prolonged menstrual periods (contraceptive pill, iron, etc.)?
 7. Did you experience prolonged or excessive bleeding after delivery?
-

HEMSTOP = Hematoma, hEmorrhage, Menorrhagia, Surgery, Tooth extraction, Obstetrics, Parents

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

In conclusione

Il primo passo è l'anamnesi strutturata:

- Se negativa per sanguinamenti: Si può procedere con l'intervento senza ulteriori test.
- Se positiva per sanguinamenti: Accertamenti mirati

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente 46 enne in eccellenti condizioni generali

- Non ha mai avuto sanguinamenti
- Pianificazione di una tiroidectomia

Analisi	Unità	Val.Rif.
Paziente anticoagulato		
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130
INR		
aPTT	secondi	< 35
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5
D-Dimeri	mg/L	< 0,50

12.05.16 16.14 PREAMM /1038
67
1,2

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente 46 enne in eccellenti condizioni generali

- Non ha mai avuto sanguinamenti
- Pianificazione di una tiroidectomia

Analisi	Unità	Val.Rif.	25.05.16 08.47 CHIR 1 /3167	25.05.16 08.15 CHIR 1 /3167	24.05.16 17.09 CHIR 1 /3167	23.05.16 16.10 CHIR 1 /3167	23.05.16 15.30 CHIR 1 /3167	17.05.16 09.44 EMATO ODL /1099	17.05.16 09.44 EMATO ODL /1099	12.05.16 16.14 PREAMM /1038
Paziente anticoagulato			SI	SI	SI		SI			
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	79	73	76		77	76		67
INR			1,1	1,2	1,1		1,1	1,1		1,2
aPTT	secondi	< 35					23	24		
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5						2,9		
D-Dimeri	mg/L	< 0,50						0,32		

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente 46 enne in eccellenti condizioni generali

- Non ha mai avuto sanguinamenti
- Pianificazione di una tiroidectomia

Analisi	Unità	Val.Rif.	25.05.16 08.47 CHIR 1 /3167	25.05.16 08.15 CHIR 1 /3167	24.05.16 17.09 CHIR 1 /3167	23.05.16 16.10 CHIR 1 /3167	23.05.16 15.30 CHIR 1 /3167	17.05.16 09.44 EMATO ODL /1099	17.05.16 09.44 EMATO ODL /1099	12.05.16 16.14 PREAMM /1036
Paziente anticoagulato			SI	SI	SI		SI			
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	79	73	76		77	76		67
INR			1,1	1,2	1,1		1,1	1,1		1,2
aPTT	secondi	< 35					23	24		
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5						2,9		
D-Dimeri	mg/L	< 0,50						0,32		
Fattore II	%	60 - 150				87			91	
Fattore V	%	50 - 150				85			87	
Fattore VII	%	60 - 150				59			54	
Fattore XIII	%	70 - 140							101	

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente 46 enne in eccellenti condizioni generali

- Valore invariato dopo 5 giorni di Vitamina K per bocca (Konakion® 10mg)

Diagnosi:

Carenza ereditaria del fattore VII della coagulazione in eterozigosi

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Donna di 46 anni in eccellenti condizioni generali, molto sportiva. Ipermenorrea dovuta a fibromi uterini. Non ha mai avuto sanguinamenti prima.

Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130
INR		0,8 - 1,2
aPTT	secondi	25 - 37

>130	>130	Sangue emolizzato
0,8	0,8	Sangue emolizzato
44	44	Sangue emolizzato

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Donna di 46 anni in eccellenti condizioni generali, molto sportiva. Ipermenorrea dovuta a fibromi uterini. Non ha mai avuto sanguinamenti prima.

Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130		95			>130	>130	Sangue emolizzato
INR		0,8 - 1,2		1,0			0,8	0,8	Sangue emolizzato
aPTT	secondi	25 - 37		28		44	44	44	Sangue emolizzato
aPTT plasma di riferim.	secondi					29			
aPTT miscela 1:2	secondi					34			
aPTT paziente a 2h	secondi					44			
aPTT plasma di riferim.2h	secondi					31			
aPTT miscela 1:2 a 2h	secondi					34			
Indice di Rosner	%					7 ^{HI}			
[A] Test di miscela compatibile con una carenza di fattori della coagulazione. Consigliato un consulto ematologico									
Attività anti-FXa (UFH)	U/mL	0,30 - 0,70		0,00					
Attività anti-FXa	U/mL						0,00		
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5		1,7					
D-Dimeri	mg/L	< 0,50		0,34					
Tempo di trombina 1	secondi	10,3 - 16,6		13,4					

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Donna di 46 anni in eccellenti condizioni generali, molto sportiva. Ipermenorrea dovuta a fibromi uterini. Non ha mai avuto sanguinamenti prima.

Fattore VIII	%	50 - 150	89
Fattore IX	%	65 - 150	118
Fattore XI	%	65 - 150	126
Fattore XII	%	50 - 150	> 150
vWF: attività	%		85 ^[B]

[B] Pazienti di gruppi "non 0": 49-163
Pazienti di gruppo "0" : 40-126

vWF:antigene,immunologico	%		93 ^[C]
---------------------------	---	--	-------------------

[C] Pazienti di gruppi "non 0": 66-176
Pazienti di gruppo "0" : 42-141

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Donna di 46 anni in eccellenti condizioni generali, molto sportiva. Ipermenorrea dovuta a fibromi uterini. Non ha mai avuto sanguinamenti prima.

Allergia e Autoanticorpi

 Lupus anticoagulans	1,31	Rapporto	< 1,20
pool			

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Donna di 46 anni in eccellenti condizioni generali, molto sportiva. Ipermenorrea dovuta a fibromi uterini. Non ha mai avuto sanguinamenti prima.

Diagnosi:

Nessun disturbo dell'emostasi. LA positivo non confermato a distanza di 3 mesi.

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Uomo di 78 anni. Malattia coronarica univasale stabile. Assume aspirina cardio. Pianificato intervento dell'anca (protesi). Non ha sanguinamenti. Non ha mai avuto trombosi.

Analisi	Risultato	Unità	Valori rif.
Coagulazione			
Quick (Tempo protrombina)	35	%	70 - 130
INR	2,0		
aPTT	62	secondi	25 - 37
Fibrinogeno	2,9	g/L	1,7 - 4,5
Tempo di trombina 1	14,8	secondi	10,3 - 16,6

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Uomo di 78 anni. Il risultato si conferma

Coagulazione

◆ aPTT	61	secondi	25 - 37
◆ Fattore II	28	%	79 - 131
◆ Fattore V	39	%	62 - 139
◆ Fattore VII	19	%	50 - 129
◆ Fattore VIII	23	%	50 - 150
◆ Fattore IX	11	%	65 - 150
◆ Fattore X	55	%	77 - 131
◆ Fattore XI	19	%	65 - 150
◆ Fattore XII	44	%	50 - 150

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Uomo di 78 anni. Il risultato si conferma

Coagulazione

➤ aPTT	61	secondi	25 - 37
➤ Fattore II	28	%	79 - 131
➤ Fattore V	39	%	62 - 139
➤ Fattore VII	19	%	50 - 129
➤ Fattore VIII	23	%	50 - 150
➤ Fattore IX	11	%	65 - 150
➤ Fattore X	55	%	77 - 131
➤ Fattore XI	19	%	65 - 150
➤ Fattore XII	44	%	50 - 150

Allergia e Autoanticorpi

➤ Lupus anticoagulans	1,70	Rapporto	< 1,20
-----------------------	------	----------	--------

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

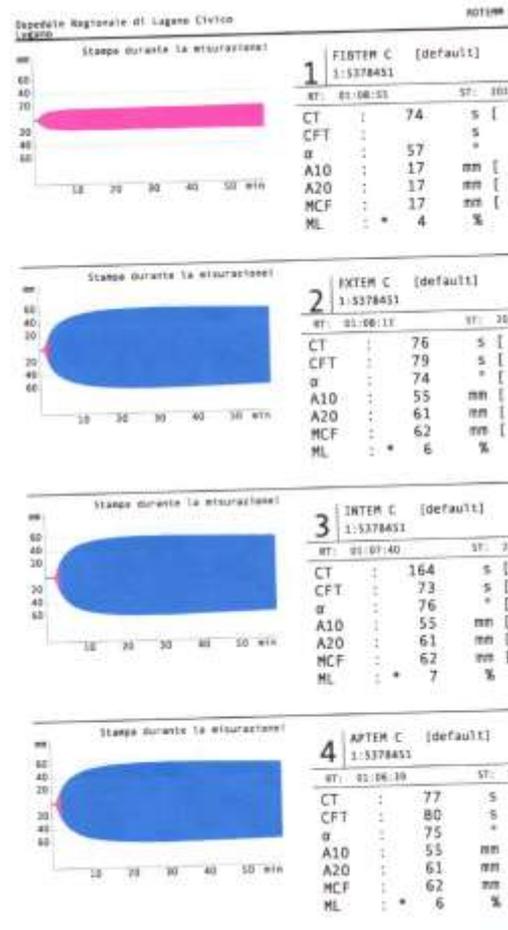
Uomo di 78 anni.

Analisi	Risultato	Unità	Valori rif.
Coagulazione			
↗ aPTT	64	secondi	25 - 37
aPTT plasma di riferim.	31	secondi	
↗ aPTT miscela 1:2	64	secondi	
↗ aPTT paziente a 2h	78	secondi	
aPTT plasma di riferim.2h	36	secondi	
↗ aPTT miscela 1:2 a 2h	72	secondi	
↗ Indice di Rosner	46	%	

Si conferma lo stesso risultato con il test di miscela per il Quick.

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Uomo di 78 anni: ROTEM normale



Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Uomo di 78 anni. Malattia coronarica univasale stabile. Assume aspirina cardio. Pianificato intervento dell'anca (protesi). Né sanguinamenti, né trombosi in passato.

Diagnosi:

Inibitore ad azione rapida del tipo lupus anticoagulant. La caratterizzazione suggerisce la presenza di un anticorpo contro un ampio spettro di attivatori.

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente di 39 anni, molto sportivo

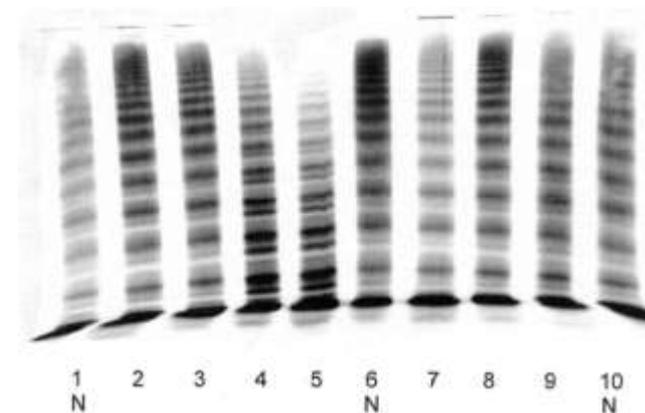
- Sanguinamenti non provocati: epistassi fino all'età di circa 6-7 anni, trattato con cauterizzazione.
- Sanguinamenti provocati: estrazione all'età di 35 anni di un dente del giudizio, seguito da un sanguinamento di quasi una giornata, non necessitando un trattamento specifico.
- Intervento per vene varicose, seguito da un ematoma infetto post-operatorio.

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente di 39 anni, molto sportivo

Paz. NON anticoagulato				SI					
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130	84			78		80	
INR			1,1			1,2		1,1	
aPTT	secondi	25 - 37	39		41	45 (A)		42 (B)	43
[A] plasma di riferimento: 32s [B] plasma di riferimento: 30									
aPTT mix 1:1	secondi					32		33	
aPTT paziente a 2h	secondi					49 (C)		45 (D)	
[C] plasma di riferimento: 35s [D] plasma di riferimento: 34s									
aPTT mix 1:1 a 2h	secondi					36		40	
Tempo di trombina 1	secondi	10,3 - 16,6					14,0		

Malattia di von Willebrand Tipo 1



Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente di 39 anni, molto sportivo.

Test di stimolazione con vasopressina (DDAVP) 0,3 ug/kg: Libera F VIII e vWF dalle cellule endoteliali.

Analisi	Unità	Val.Rif.	24.10.18 16.38 EMATO B /1097	24.10.18 14.42 EMATO B /1097	24.10.18 13.29 EMATO B /1097	24.10.18 13.29 EMATO B /1097	24.10.18 12.00 EMATO B /1097	24.10.18 12.00 EMATO B /1097
Quick (Tempo protrombina)	%	70 - 130					71	
INR		0,8 - 1,2					1,2	
aPTT	secondi	25 - 37					38	
Fibrinogeno	g/L	1,7 - 4,5					1,7	
D-Dimeri	mg/L	< 0,50					< 0,22	
Tempo di trombina 1	secondi	10,3 - 16,6					17,9	
Fattore VIII	%	50 - 150	126	120	131		52	
vWF: attività	%		76 ^[A]	86 ^[B]	98 ^[C]		30 ^[D]	
[A][B][C][D][E] Pazienti di gruppi "non 0": 49-163 Pazienti di gruppo "0" : 40-126								
vWF:antigene,immunologico	%		86 ^[E]	95 ^[F]	98 ^[G]		45 ^[H]	
[F][G][H][I][J] Pazienti di gruppi "non 0": 66-176 Pazienti di gruppo "0" : 42-141								
Funz.piastrinica COL/EPI	secondi	82 - 150				108		295
Funz.piastrinica COL/ADP	secondi	62 - 100				92		210

Accertamenti prima di un intervento chirurgico

Paziente di 39 anni, molto sportivo.

Malattia di von Willebrand Tipo 1

- Buona risposta al trattamento con DDAVP



La terapia farmacologica

Inibizione dei trombociti (antiaggregazione)

- Acido acetilsalicilico (Aspirina[®]) inibitore delle cicloossigenasi 1 e 2 blocca irreversibilmente la formazione del *trombossano A2*
- Clopidogrel (Plavix[®]) inibitore di uno dei due recettori piastrinici dell'ADP (P2Y₁₂) -> 2^o generazione pasugrel, ticagrelor
- Blocco del ricettore glicoproteina IIb/IIIa:
 - Tirofiban (Aggrastat[®])
 - Abciximab (ReoPro[®]).

La terapia farmacologica

Anticoagulazione orale

1. Antagonisti della vitamina K (fattori II, VII, IX, X, PS, PC)

- Marcoumar[®] Phenprocoumon
- Sintrom[®] Acenocoumarol

2. Anticoagulanti orali diretti (DOAC)

- Inibitore orale della trombina (fattore della coagulazione IIa) = Dabigatran (Pradaxa[®], Boehringer-Ingelheim)
- Inibitore orale del fattore della coagulazione Xa
 - Rivaroxaban (Xarelto[®], Bayer)
 - Apixaban (Eliquis[®], BMS-Pfizer)
 - Edoxaban (Lixiana[®], Daiichi Sankyo)

La terapia farmacologica

Anticoagulazione parenterale

1. Eparina (necessita antitrombina)
2. Eparine a basso peso molecolare (necessitano antitrombina)
 - Clexane[®], Fragmin[®], Fraxiforte[®]
3. Arixtra[®] (fondaparinux) inibitore diretto Xa
4. Inibitori diretti della trombina
 - Bivalirudin (Angiox[®])
 - Argatroban (Argatra[®])

DOAC – approvazione in CH

	<u>TVP profilassi</u> solo ortopedia	<u>TVP/EP</u>	<u>FA</u>
Rivaroxaban	Sì	Sì	Sì
Apixaban	Sì	Sì	Sì
Edoxaban		Sì	Sì
Dabigatran		Sì	Sì

NON approvato per TVP profilassi medicina interna e/o chirurgia generale,
valvole meccaniche, donne incinte/durante allattamento

DOAC – NON approvazione in CH

Rivaroxaban studi NON positivi:

Profilassi in pazienti in medicina interna

- Fase acuta (MAGELLAN)
- 45 gorni dopo dimissione (MARINER)

Stroke embolico di origine non chiara (NAVIGATE ESUS)

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi triple-pos (TRAPS)

Dabigatran studio NON positivo

- Valvole meccaniche (RE-ALIGN)

DOAC – approvazione in CH

	<u>TVP profilassi</u> solo ortopedia	<u>TVP/EP</u>	<u>FA</u>
Rivaroxaban	Sì	Sì **	Sì
Apixaban	Sì	Sì **	Sì
Edoxaban		Sì *	Sì
Dabigatran		Sì *	Sì

* Dopo ≥ 5 giorni di eparina o EBPM

** eventualmente ridurre dosaggio dopo 6-12 mesi di terapia

DOAC – nuove indicazioni

Trombosi associati a tumori

- Edoxaban vs LMWH (HOKUSAI-VTE Cancer)
- Rivaroxaban vs LMWH (SELECT-D)

= non inferiorità

- Meno trombosi
- Ma più sanguinamenti rilevanti (gastrointestinale, urogenitale)

CAVE: interazioni con chemoterapia

Tumori urogenitali e gastrointestinali

Quale anticoagulazione scegliere?

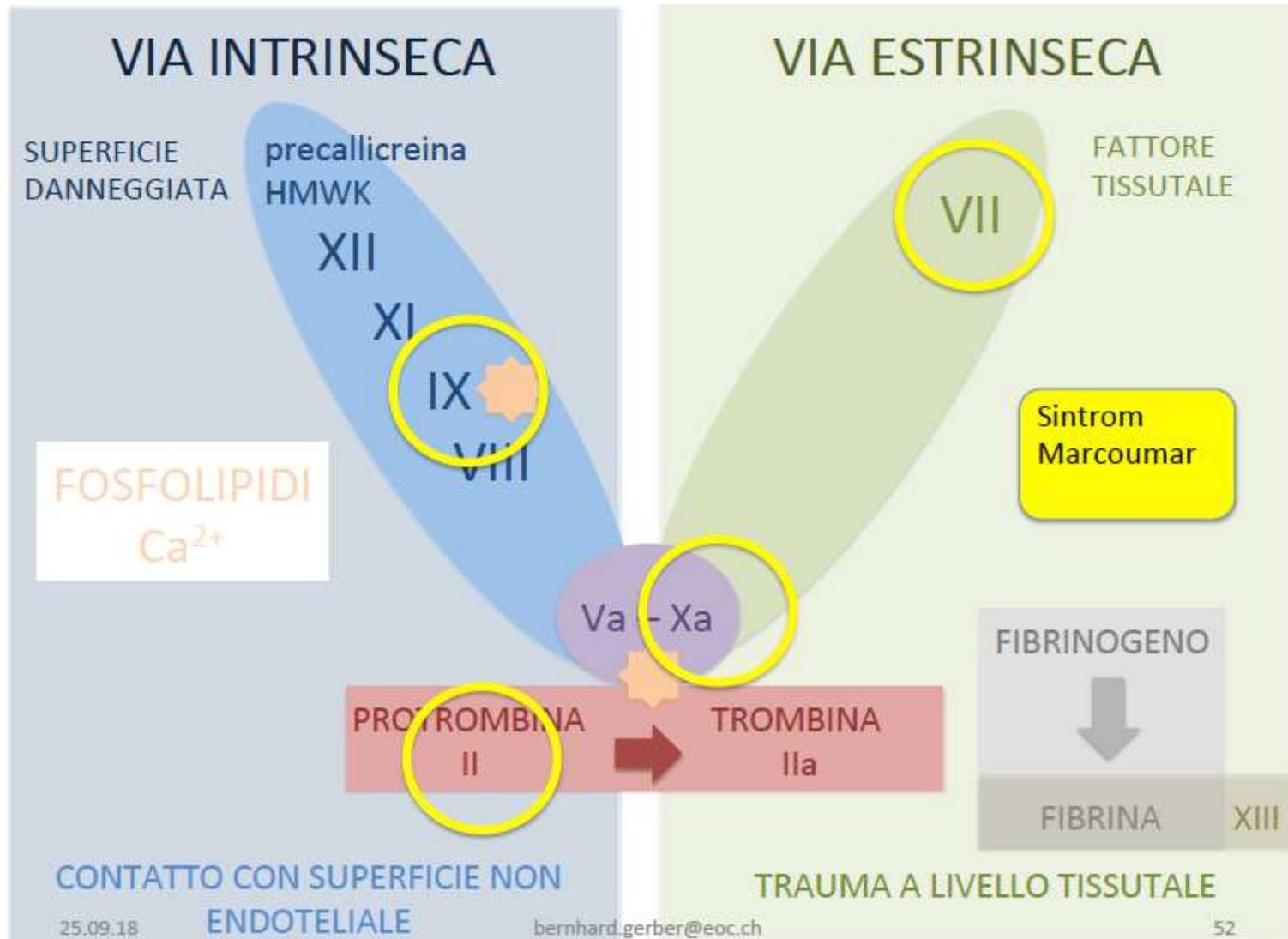
anticoagulazione ≠ anticoagulazione
(DOAC non sostituiscono 1:1 VKA o EBPM)

Antagonisti della vitamina K (VKA)

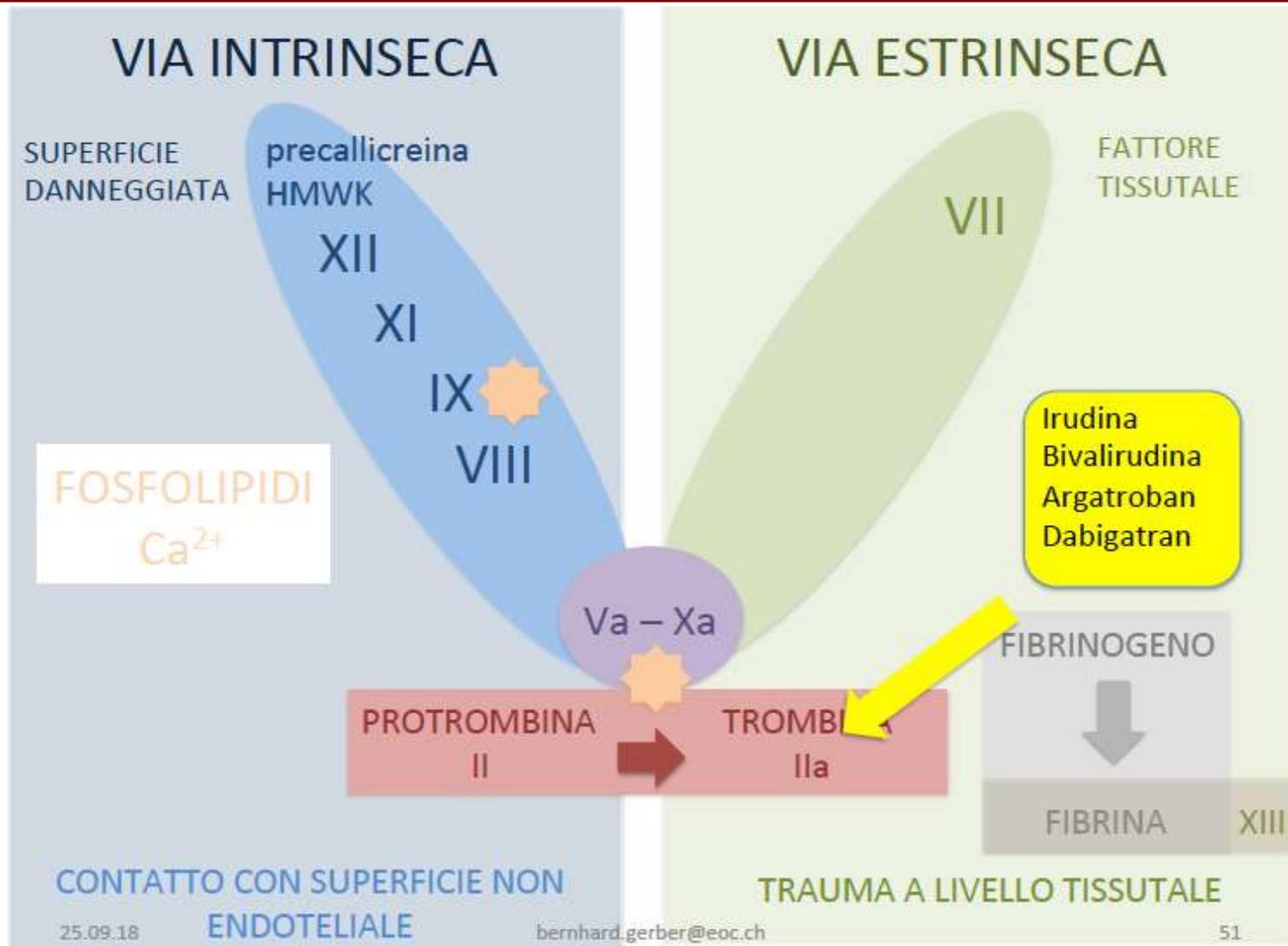
- Decenni di esperienza, si può misurare l'effetto
- Non grave se una dose viene dimenticata (Marcoumar®)
- Frequenti controlli dal medico curante -> miglior controllo del rischio cardiovascolare¹
- Non inferiore ai DOAC se la qualità dell'anticoagulazione è buona (INR: Time in Therapeutic Range = TTR) > 70%
 - Medici generalisti, CH: 75%²
 - Auto-monitoraggio, CH: 80%³
- Antidoto (Vit K, PCC)
- Non accumula in pazienti con insufficienza renale
- Costi del farmaco

¹Streit *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; ²Djalali *CAT* 2016; ³Nagler *PLoS One* 2014

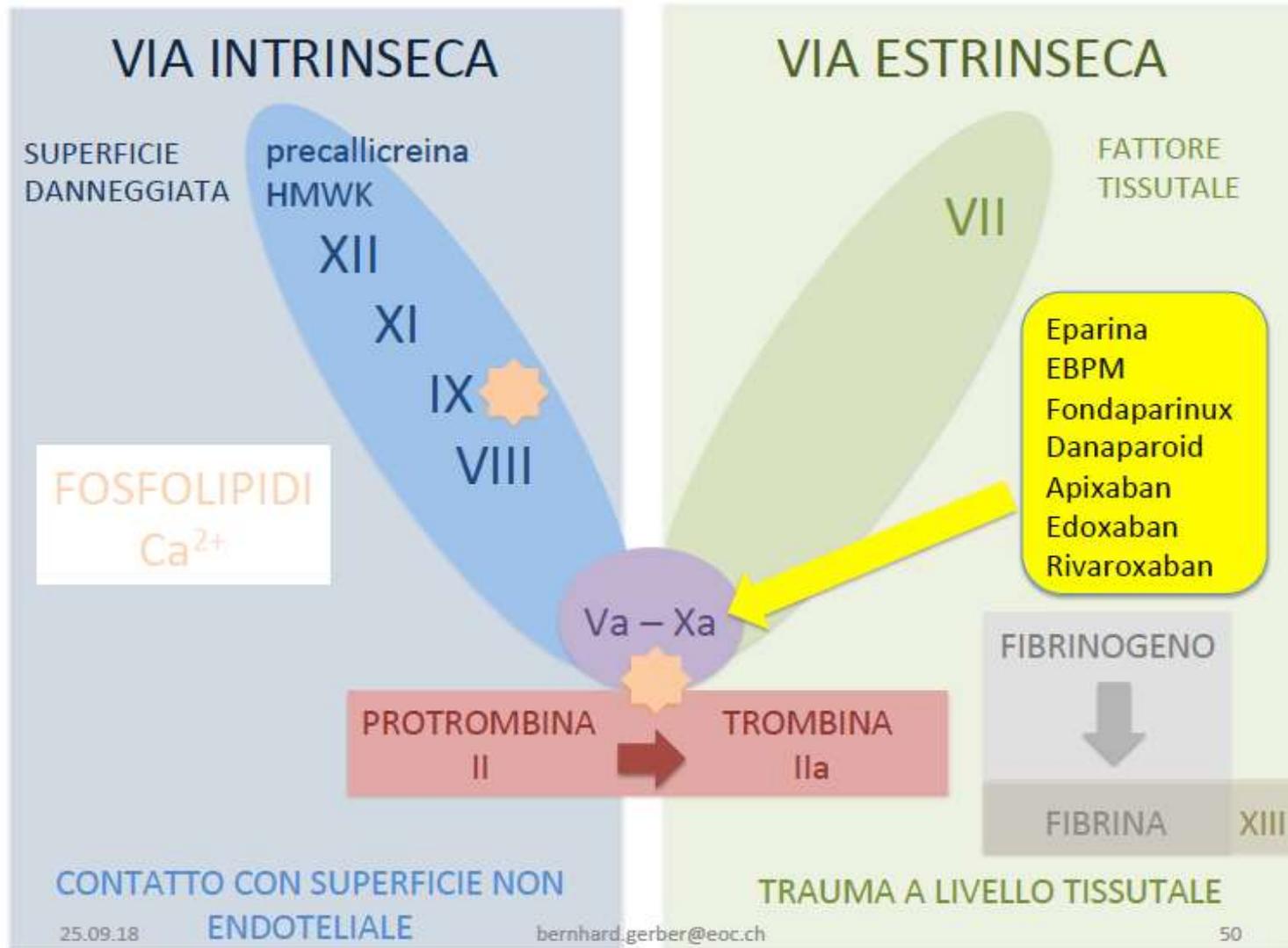
VKA



DOAC



DOAC



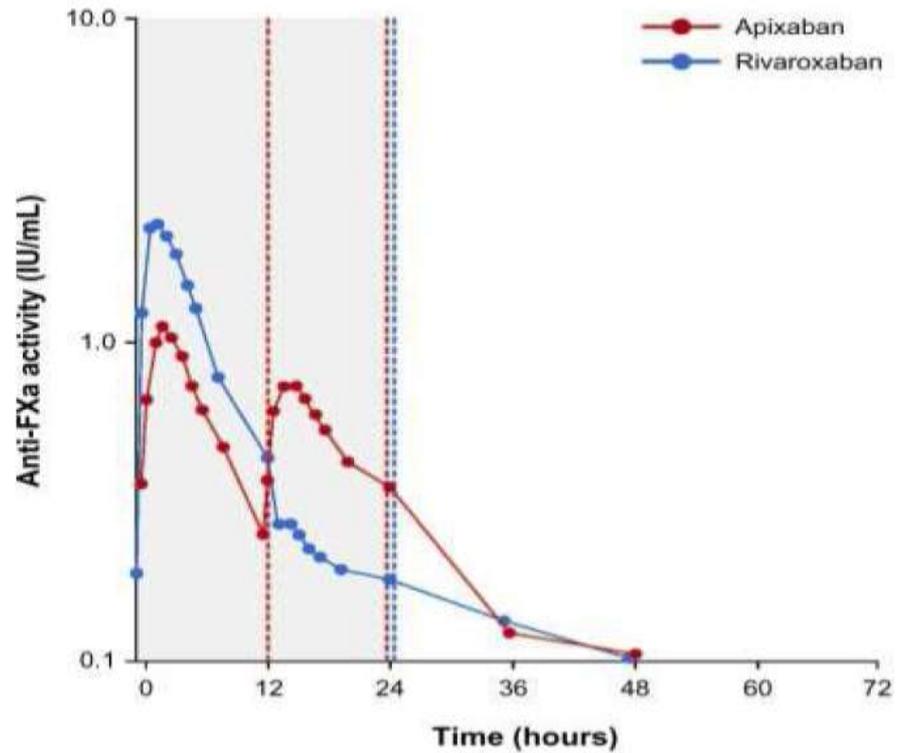
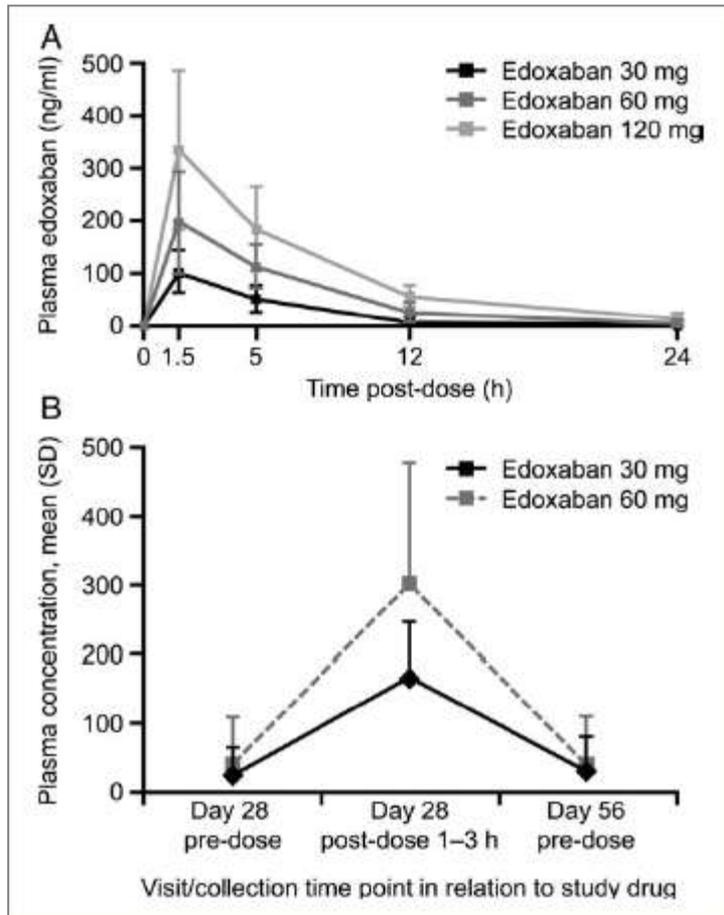
DOAC

Principio attivo		Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban
Nome commerciale		Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®	Lixiana®
Forma galenica					
Fattore di coagulazione bloccato		Xa	Xa	IIa	Xa
Prodrug		No	No	Si	No
Biodisponibilità		80 - 100% [¹]	50%	3 - 7% [²]	62%
Legame proteico		95%	87%	35%	40 - 59 %
Cmax		2 - 4 h	3 - 4 h	0.5 - 2 h	1 - 2 h
Emivita		5 - 13 h	12 h	12 - 14 h	10 - 14 h
Emivita secondo funzione renale (ClCr ml/min)	≥ 50 ml/min	8.7 h	14.6 h	16.6 h	8.6 h
	30-49 ml/min	9.0 h	17.6 h	18.7 h	9.4 h
	< 30 ml/min	9.5 h	17.3 h	27.5 h	16.9 h
Eliminazione		Renale 35% Epatica 65%	Renale 27% Epatica 73%	Renale 80% Epatica 20%	Renale 50% Epatica 50%
Interazioni farmacologiche	via P-gp	Si	Si	Si	Si
	via CYP3A4	Si	Si	No	Minimo (<10%)

¹ La biodisponibilità di una dose da 20mg è solo del 66% se il farmaco non è assunto coi pasti. Le compresse da 15 mg e 20 mg vanno assunte con i pasti.

² Attenzione: la capsula non deve essere aperta! Aumento della biodisponibilità (+37%)

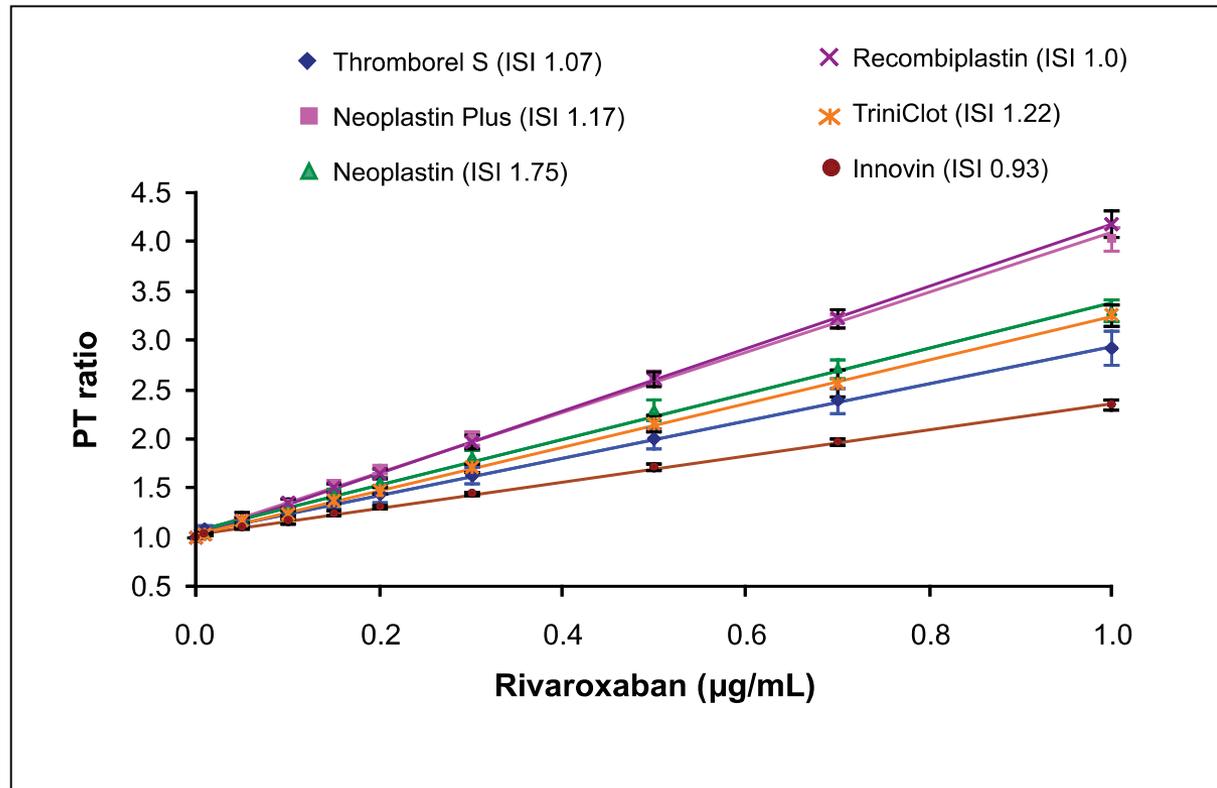
DOAC



Laboratorio

Interferenze con i test globali: picco > soglia

Differenze da test a test (labor a labor):



Laboratorio

Farmaci anti-Xa (edoxaban, apixaban, rivaroxaban)

- Picco dopo 2-4 ore
- Influisce su Quick/INR > aPTT
- Non altera il tempo di trombina
- Test in urgenza: anti-Xa (o dosaggio)

Dabigatran (inibitore della trombina)

- Picco dopo 2-3 ore
- Influisce su tempo di trombina > aPTT > Quick
- Non altera anti-Xa
- Test in urgenza: tempo di trombina (o dosaggio)

Laboratorio

Pannello d'urgenza – farmaco non conosciuto

	<u>Quick/INR</u>	<u>Tempo di trombina</u>	<u>anti-Fxa</u> <u>test</u>
<u>VKA</u>	X	---	---
<u>Dabigatran</u>	(---)	X	---
▪ <u>Anti-Xa</u>	(X)	---	X

DOAC possono alterare i test globali della coagulazione

DOAC

Combinazioni terapia antiaggregante con DOAC

- Vedremo sempre di più
- Gestione complessa

Rischio per sanguinamenti (sarà simili anche per DOAC in combinazione):

ASS (Aspirina)



VKA (Marcoumar/Sintrom)



VKA + ASS



VKA + ASS + Clopidogrel

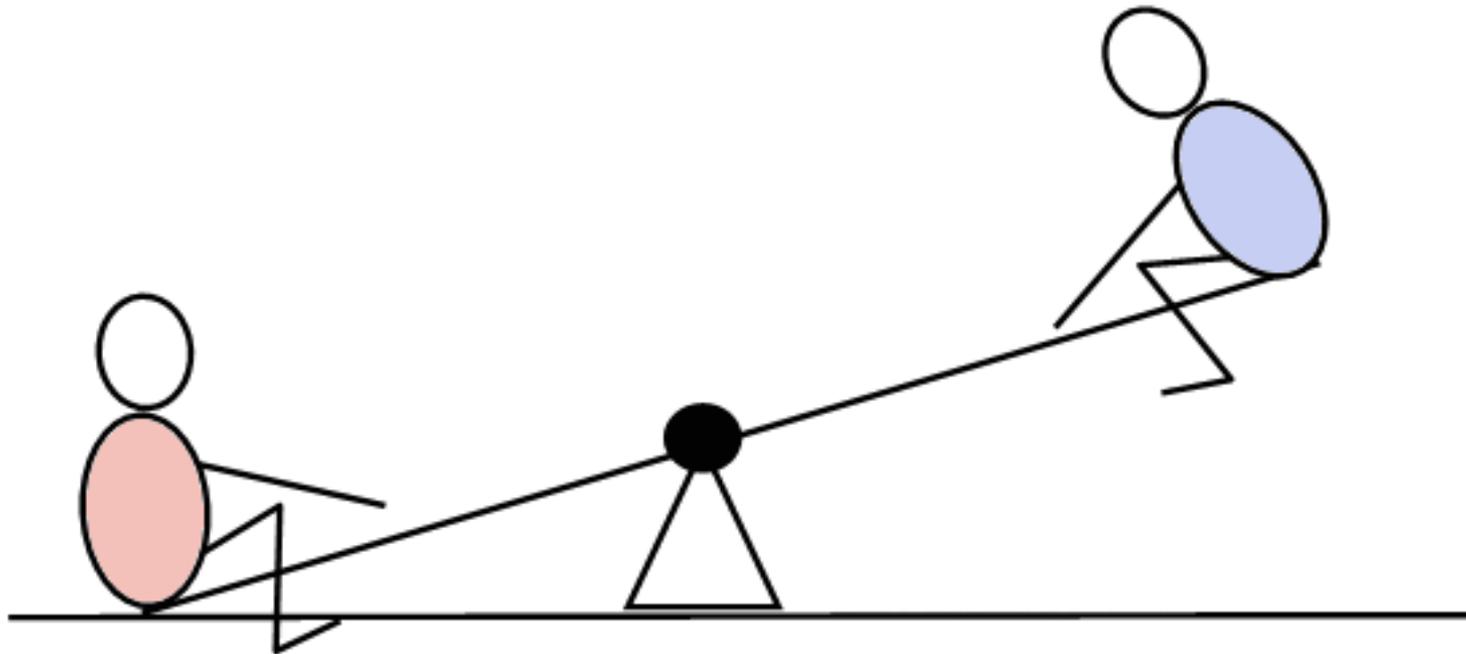


Rischio - beneficio

sanguinamenti

versus

problemi tromboembolici



Per ulteriori informazioni

www.coagulazione.ch



Trattamento e profilassi con anticoagulanti orali diretti (AOD)



Il presente documento è stato sviluppato dalla Clinica di Ematologia EOC in collaborazione con l'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana. Il documento è stato approvato dalla Commissione terapeutica EOC.

SAVE THE DATE

Giovedì 17 ottobre 2019

Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, San Giovanni,
Auditorium

Dalle 15h00 alle 18h00

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana

Terapia antitrombotica – Come misurarla?

Giovedì 17 ottobre 2019

Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, San Giovanni

Edificio F, Auditorium

Dalle 15h00 alle 18h00



Programma

Prima parte - Moderatori: PD Dr. med. Georg Stüssi

- | | |
|-------|--|
| 15h00 | Benvenuto |
| 15h15 | EBPM, eparina, antagonisti vitamina K
PD Dr. med. Giuseppe Colucci, Lugano, CH |
| 15h55 | Discussione e domande |
| 16h00 | Anticoagulanti orali diretti
PD Dr. med. Bernhard Gerber, Bellinzona, CH |
| 16h40 | Discussione e domande |
| 16h45 | Pausa caffè |

Seconda parte - Moderatore: Dr. med. Marco Previsdomini

- | | |
|-------|--|
| 17h00 | Funzione piastrinica e gestione perioperatoria
degli antiaggreganti
PD Dr. med. Gabriela Casso, Lugano, CH |
| 17h50 | Discussione e domande |
| 18h00 | Conclusione |
| Segue | Rinfresco |

Sponsor

SIEMENS
Healthineers 



Sanguinamenti

Antagonizzare l'effetto dei DOAC

- Dabigatran: Idarucizumab (Praxbind[®])
- Anti-FXa:- Andexanet alfa (AndexXa[®])

Vantaggio: Emivita breve dei DOAC

Dialisi

- Possibile per dabigatran (eliminazione renale):
- NON possibile per Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

Sanguinamenti

Anamnesi

- Quale farmaco, quando, quale dosaggio?
- Ultima assunzione? (picco dopo 2-4 ore)

Misurare il farmaco (altra causa per il sanguinamento?)

-> Se non conosciuto: Quick/INR, tempo di trombina, anti-Xa

Sanguinamenti

Sanguinamento lieve

- Trattamento locale, breve pausa DOAC, acido tranesamico (Cyklokapron®)

Sanguinamento importante

- Stopp DOAC -> Ospedale
- Antagonista specifico per dabigatran → Praxbind®
- Antagonisti aspecifici per anti-Xa
 - PCC (Beriplex®, Prothromplex®, Octaplex®) 25 E/kg o
 - PCC attivato (FEIBA®) rFVIIa (NovoSeven®)

Interventi pianificati

Dipende dal rischio tromboembolico della malattia di base e dal emorragico dell'intervento (<http://mapppp.ipro.org>).

Generalmente una concentrazione del farmaco < 50 ug/l è considerato sicuro per interventi

In paziente senza insufficienza renale al solito

- Stopp DOAC ≥ 24 ore per interventi con basso rischio emorragico
- Stopp DOAC ≥ 48 ore per interventi con alto rischio emorragico

Decorso intraoperativo favorevole

- Riprendere dose profilattica 6 ore dopo l'intervento e anticoagulazione il giorno dopo.

Interventi pianificati

Rivaroxaban 1x20 mg (AF): Peak (2-4 h) 249 µg/L, through 44 µg/L

Apixaban 2x5 mg (sani): Peak (3-4 h) 139 µg/L , through 49 µg/L

Edoxaban 1x60 mg (AF): Peak (1-2 h) 256-302 µg/L, through 36 µg/L

Dabigatran 2x150 mg (AF): Peak (2 h) 173 ng/mL, through 88 ng/mL