



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Coagulopatie in PS



Principi di Emostasi

CAPITOLO 1



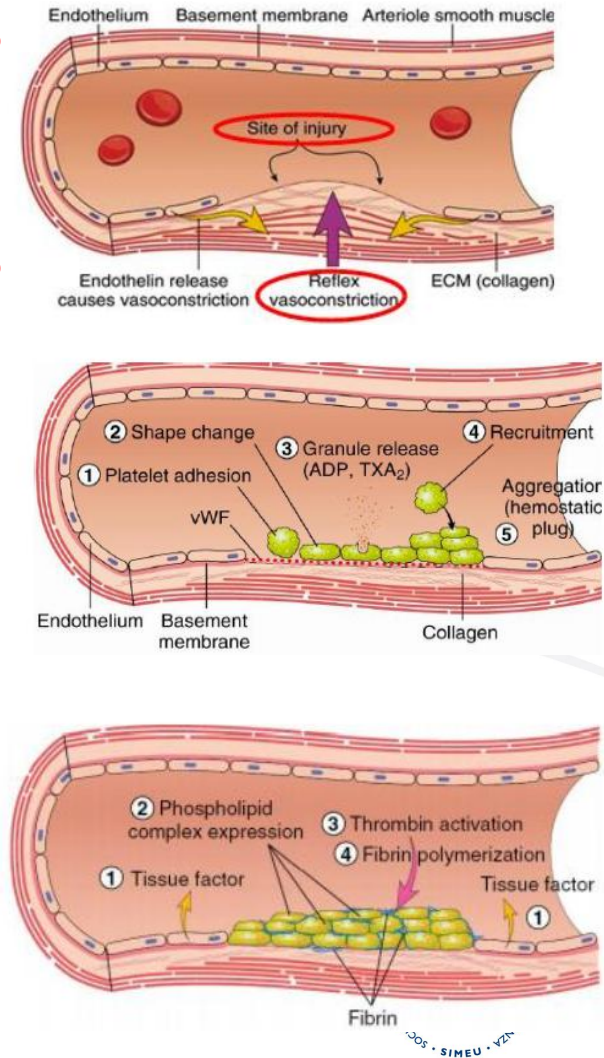
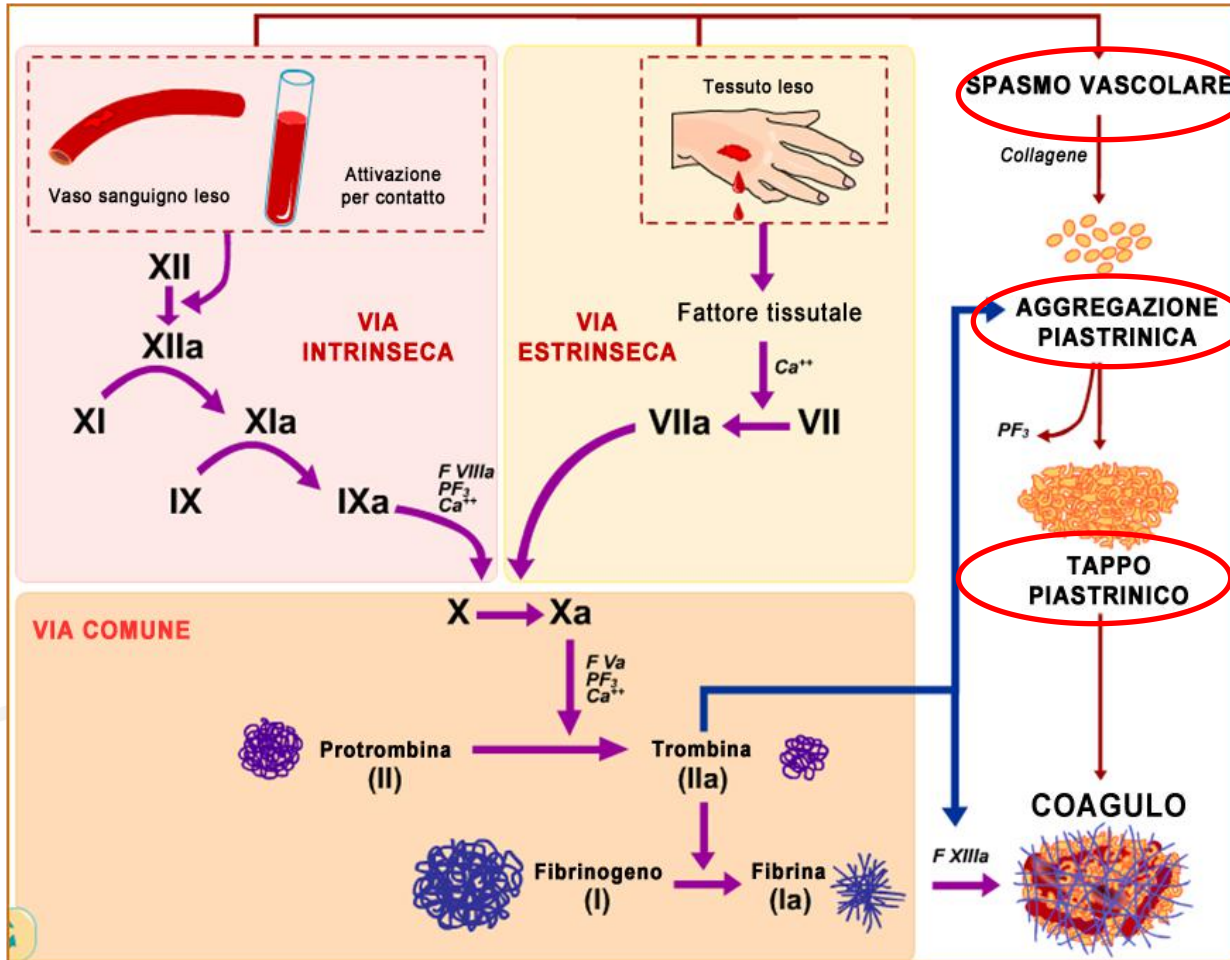
XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

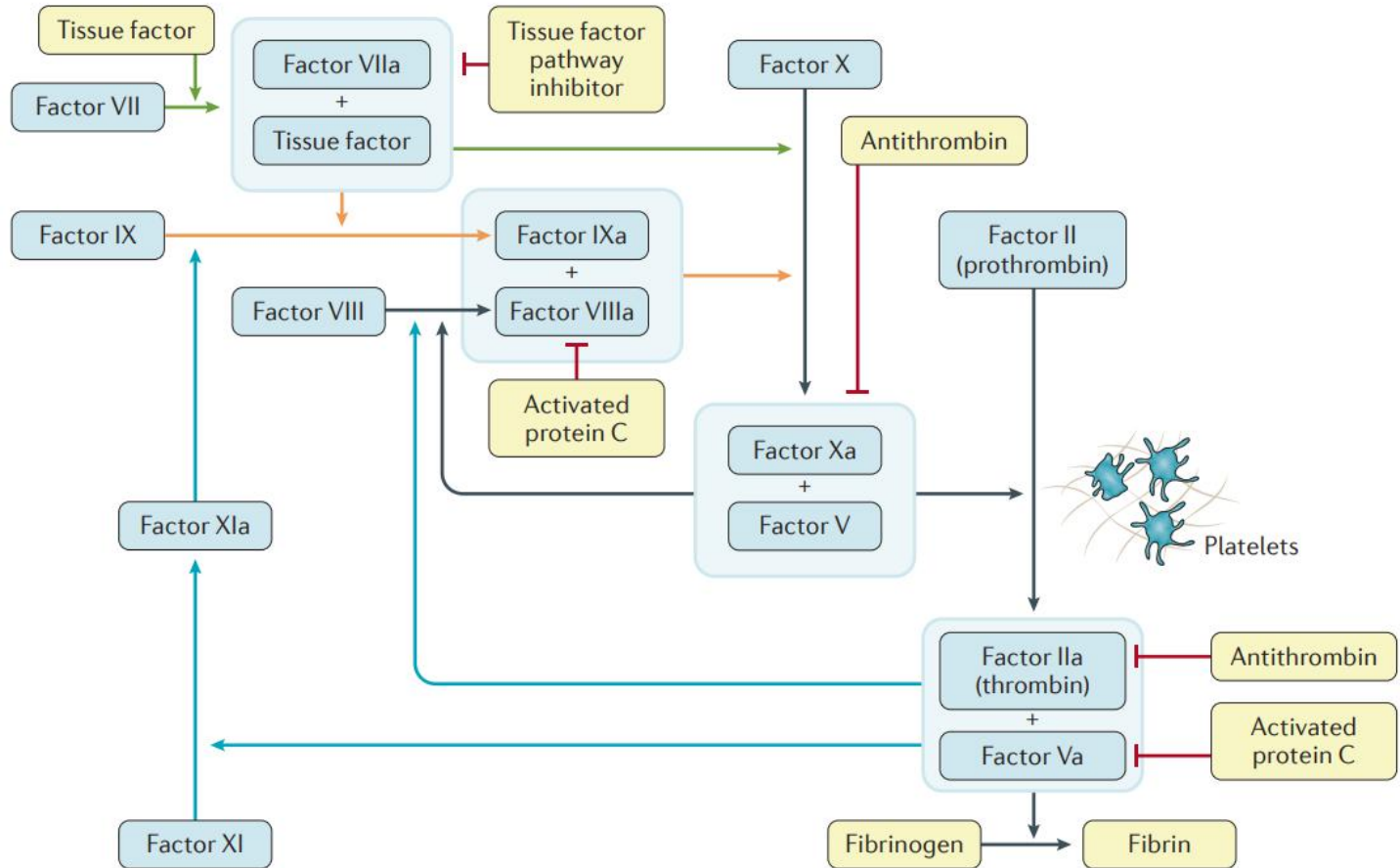
Principi di emostasi

CAPITOLO 1



Principi di emostasi

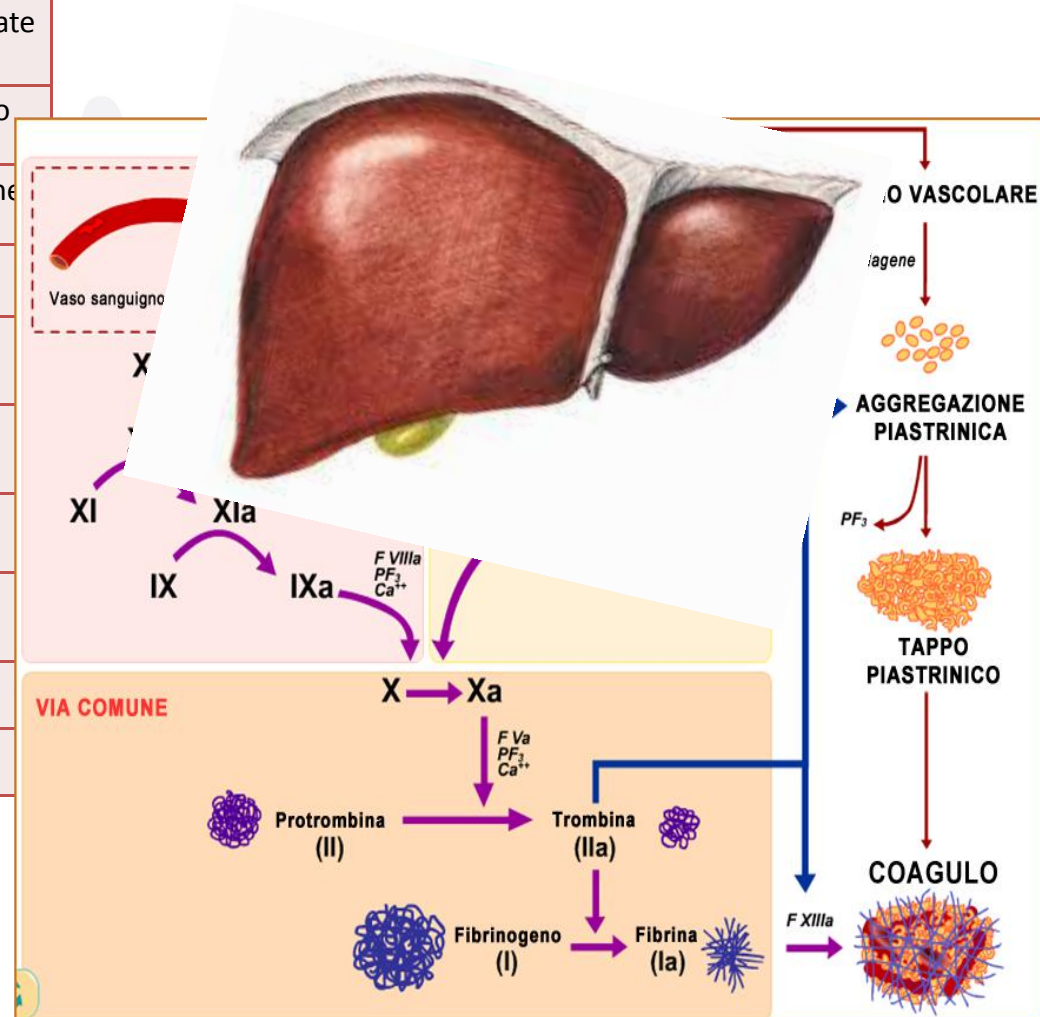
CAPITOLO 1



Principi di emostasi

CAPITOLO 1

FATTORE	NOME	ORIGINE
I	Fibrinogeno	Fegato
II	Protrombina	Fegato
III	Fattore Tissutale	Cellule danneggiate e piastrine
IV	Ioni calcio	Ossa e intestino
V	Proaccelerina	Fegato e piastrine
VII	Proconvertina	Fegato
VIII	Fattore antiemofilico A	Piastrine e endotelio
IX	Fattore di Christmas /Fattore antiemofilico B	Fegato
X	Stuart-Prower Factor	Fegato
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina	Fegato
XII	Fattore di Hageman	Fegato
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	Fegato

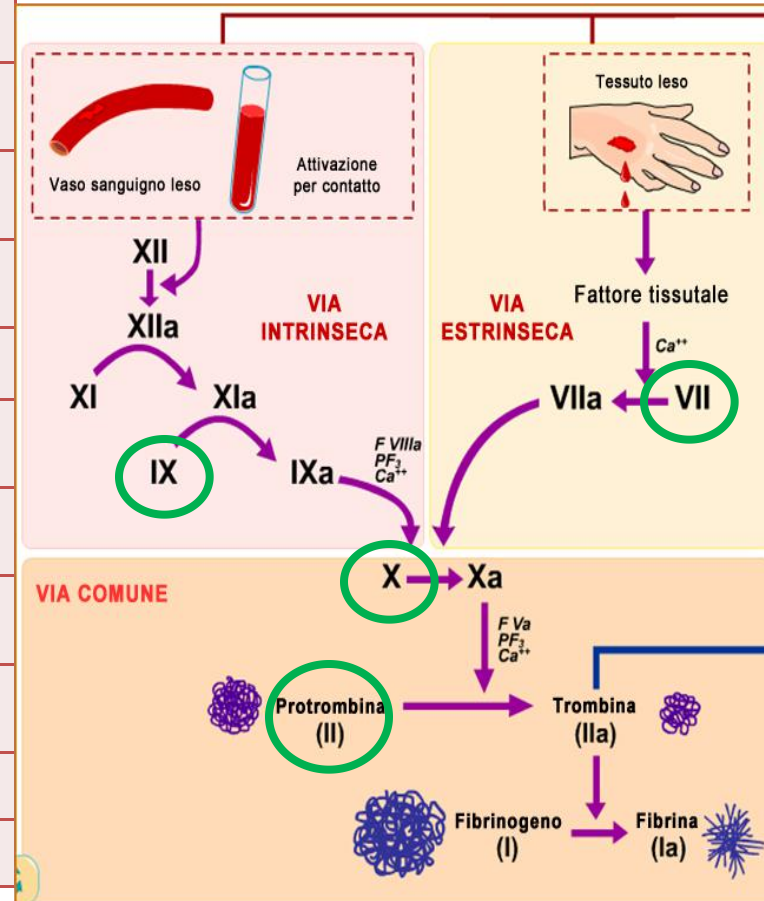


Vitamina K dipendenti

Principi di emostasi

CAPITOLO 1

FATTORE	NOME	ORIGINE	VIA
I	Fibrinogeno	Fegato	Comune
II	Protrombina	Fegato	Comune
III	Fattore Tissutale	Cellule danneggiate e piastrine	Estrinseca/ intrinseca
IV	Ioni calcio	Ossa e intestino	Estrinseca/ intrinseca
V	Proaccelerina	Fegato e piastrine	Intrinseca/ estrinseca
VII	Proconvertina	Fegato	Estrinseca
VIII	Fattore antiemofilico A	Piastrine e endotelio	Intrinseca
IX	Fattore di Christmas /Fattore antiemofilico B	Fegato	Intrinseca
X	Stuart-Prower Factor	Fegato	Intrinseca/ estrinseca
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina	Fegato	intrinseca
XII	Fattore di Hageman	Fegato	Intrinseca
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	Fegato	Fibrinolisi



Ticking away the moments

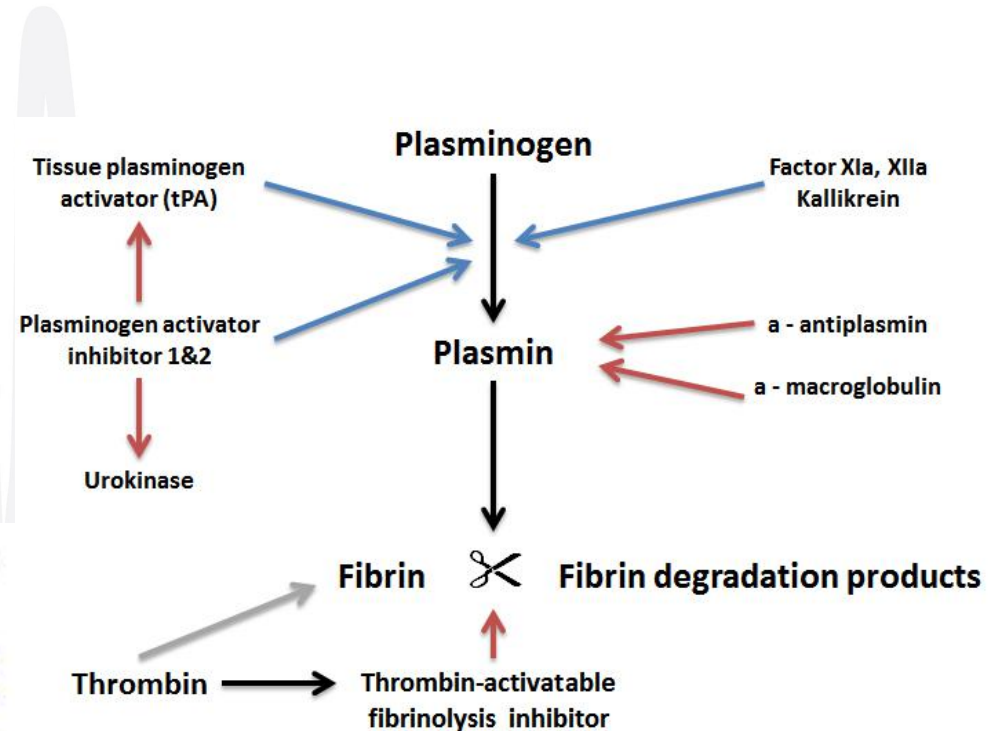
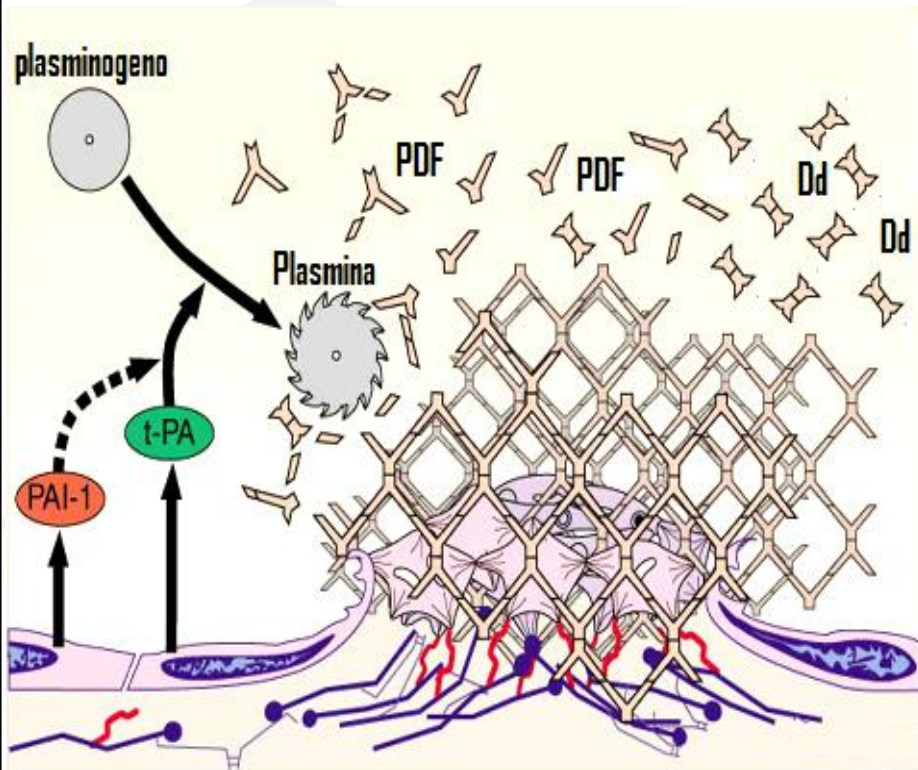


FATTORE	NOME	ORIGINE	EMIVITA
I	Fibrinogeno	Fegato	1.5-6.3gg
II	Protrombina	Fegato	2.1-4.4gg
III	Fattore Tissutale	Cellule danneggiate e piastrine	
IV	Ioni calcio	Ossa e intestino	
V	Proaccelerina	Fegato e piastrine	15-24h
VII	Proconvertina	Fegato	1-6h
VIII	Fattore antiemofilico A	Piastrine e endotelio	2.9gg
IX	Fattore di Christmas /Fattore antiemofilico B	Fegato	24h
X	Stuart-Prower Factor	Fegato	32-48h
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina	Fegato	30h
XII	Fattore di Hageman	Fegato	48-52h
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	Fegato	4.5-7gg

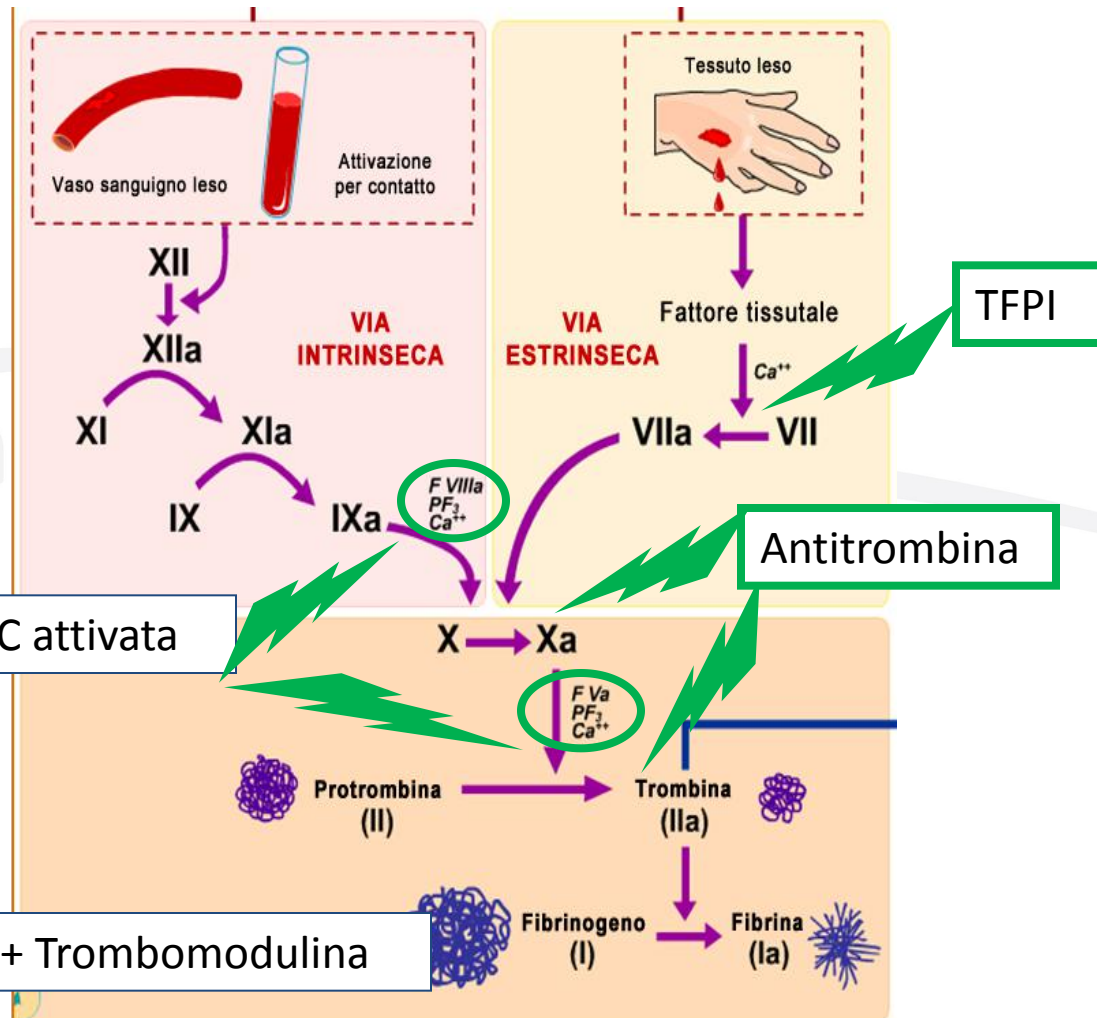
Fibrinolisi

Principi di emostasi

CAPITOLO 1



Anticoagulanti Naturali



Bilancia Emostatica

ANTIFIBRINOLITICI:
PAI 1

**FATTORI DELLA
COAGULAZIONE:**

FBR, Protrombina
TF, Ca⁺⁺, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI,
FXII,FXIII

**FIBRINOLISI: tPA,
PLASMINA**

ANTICOAGULANTI:
PC, PS, AT, TFPI

COAGULAZIONE

SANGUINAMENTO





Test di Laboratorio

CAPITOLO 2



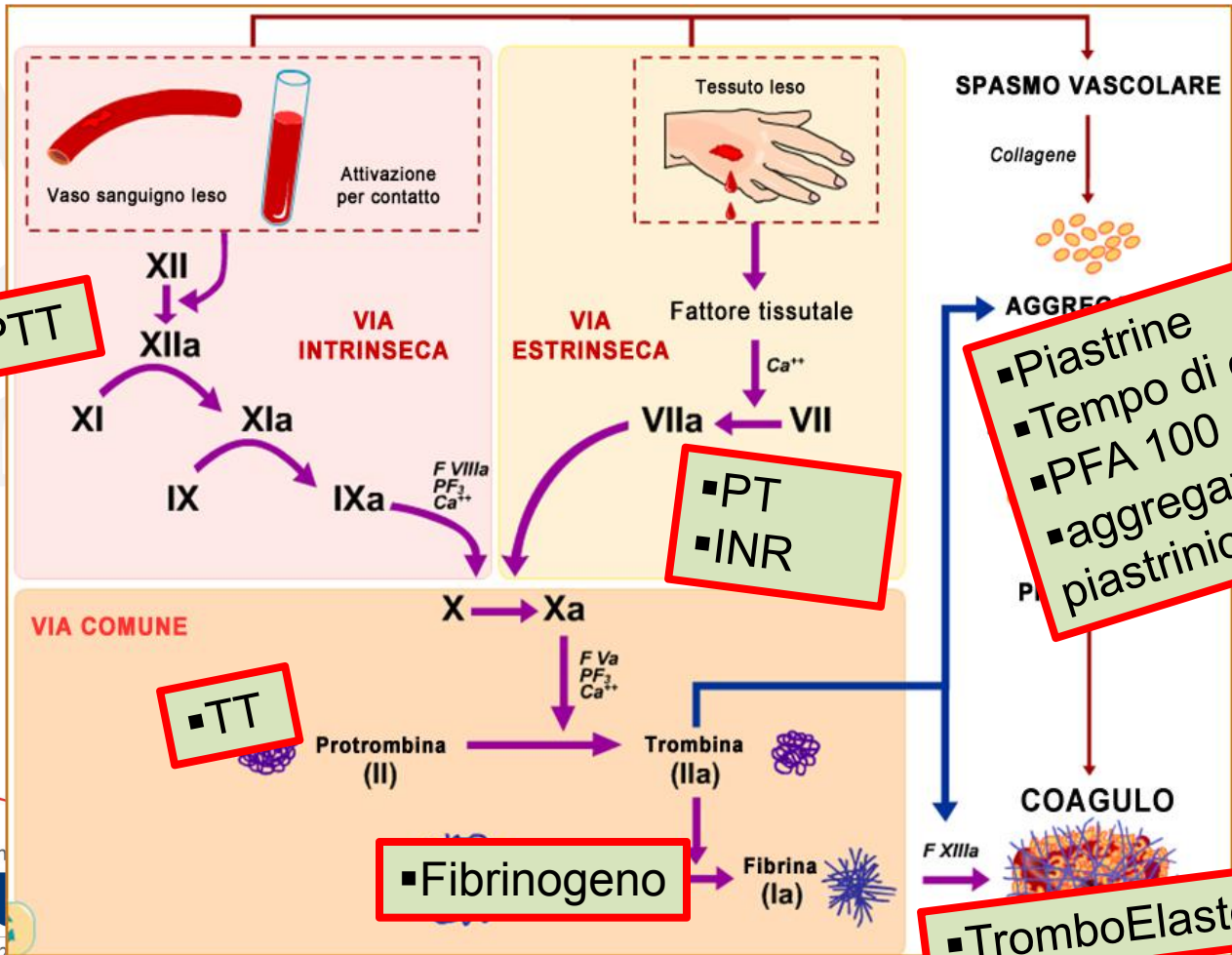
XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Test di Laboratorio

CAPITOLO 2



▪ aPTT

▪ PT
▪ INR

▪ TT

▪ Fibrinogeno

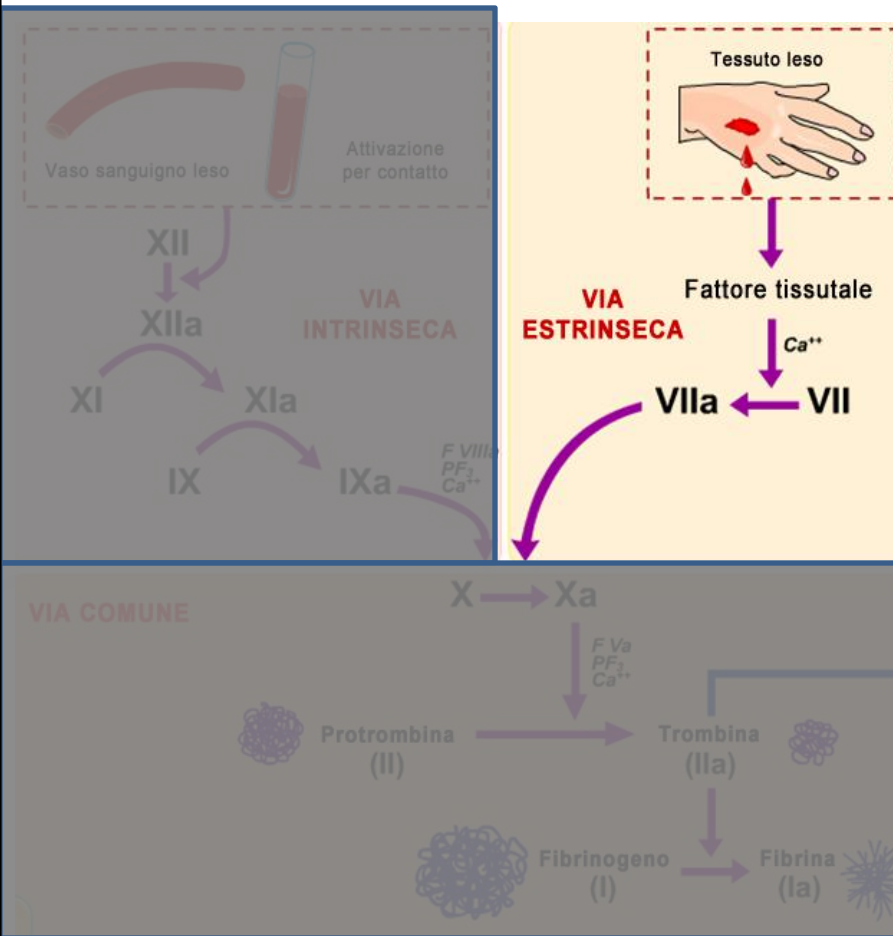
▪ Piastrine
▪ Tempo di emorragia
▪ PFA 100
▪ aggregazione piastrinica

▪ TromboElastoGramma

↑ **PT**

Test di Laboratorio

CAPITOLO 2



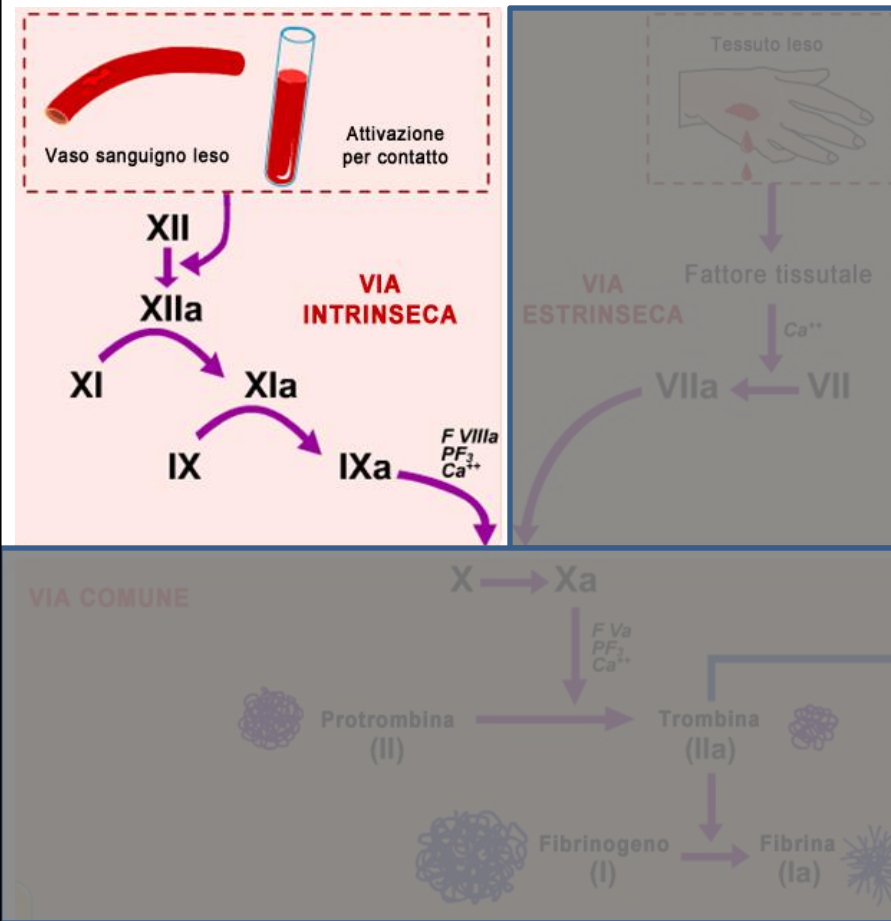
↑ **PT**

- ↓ VII
- Identificare carenze acquisite (danno epatico, CID)
- Ridotta assunzione/assorbimento di Vitamina K
- Anticoagulanti (dicumarolici, inibitori diretti FXa)

↑ aPPT

Test di Laboratorio

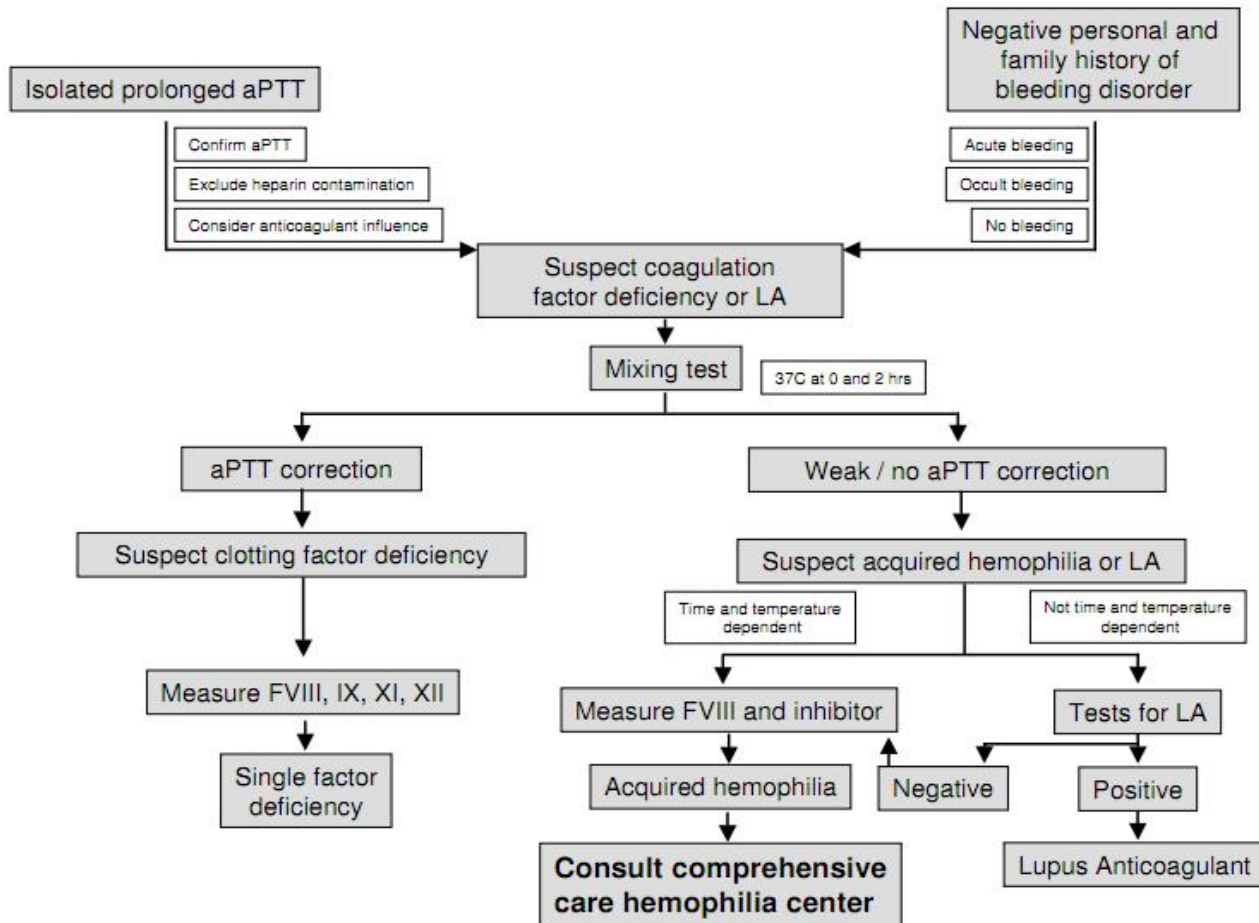
CAPITOLO 2



↑ aPTT

- ↓ FVIII, IX, XI e XII (Emofilia A,B,C)
- Anticoagulanti (dicumarolici, dabigatran)
- Presenza di LAC
- Presenza di inibitori specifici acquisiti (emofilia acquisita)

↑ aPPT: mixing test



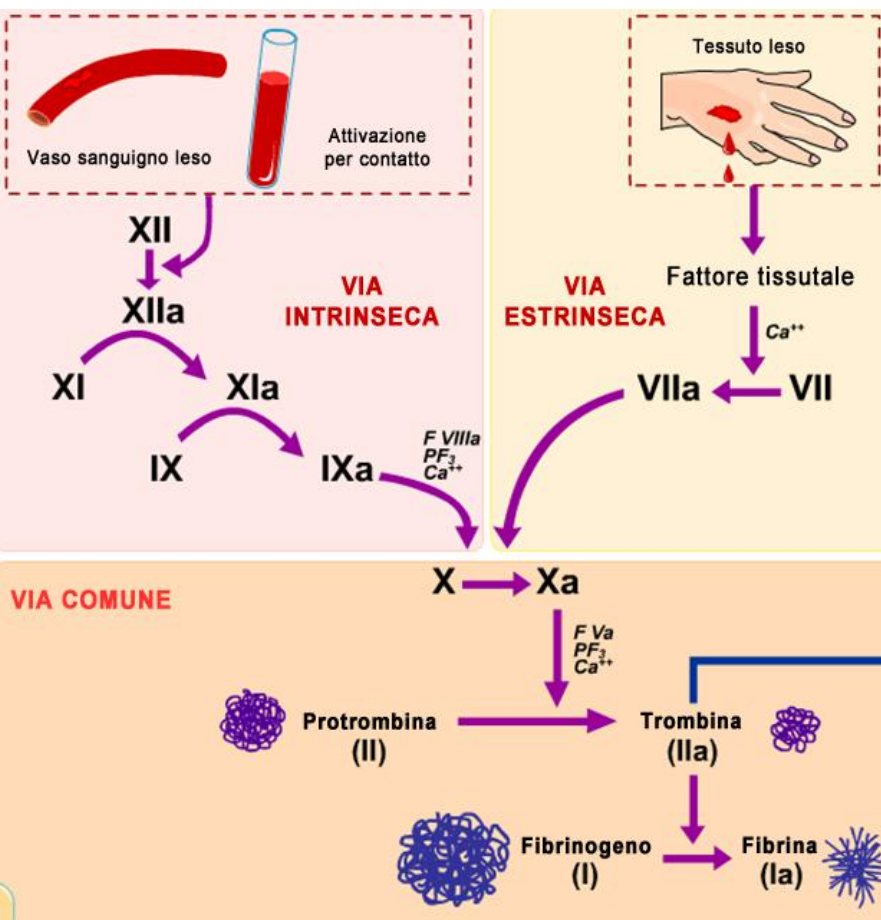
↑ PT e aPTT

Test di Laboratorio

CAPITOLO 2

↑ PT e aPTT

- Identificare carenze acquisite (danno epatico, CID)
- Ridotta assunzione/assorbimento di Vitamina K
- Anticoagulanti (dicumarolici)



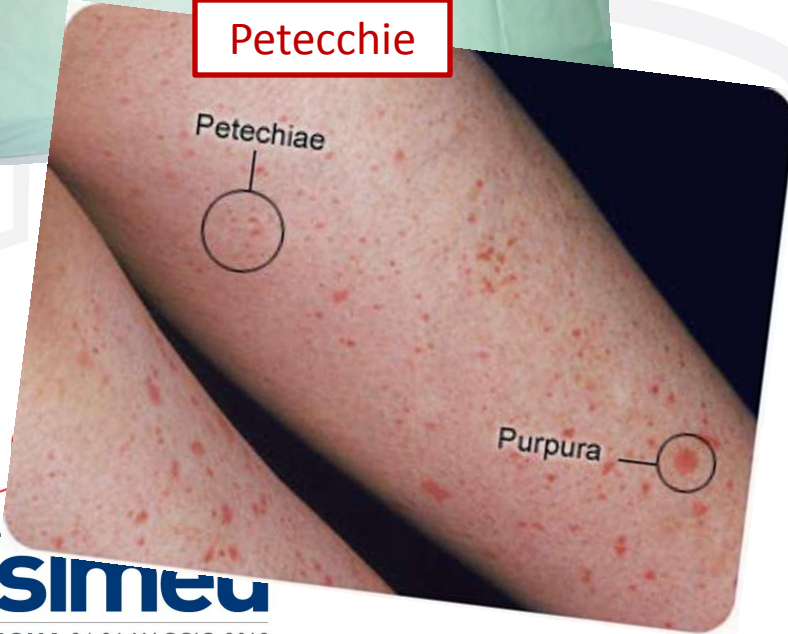
Dal Laboratorio alla Clinica

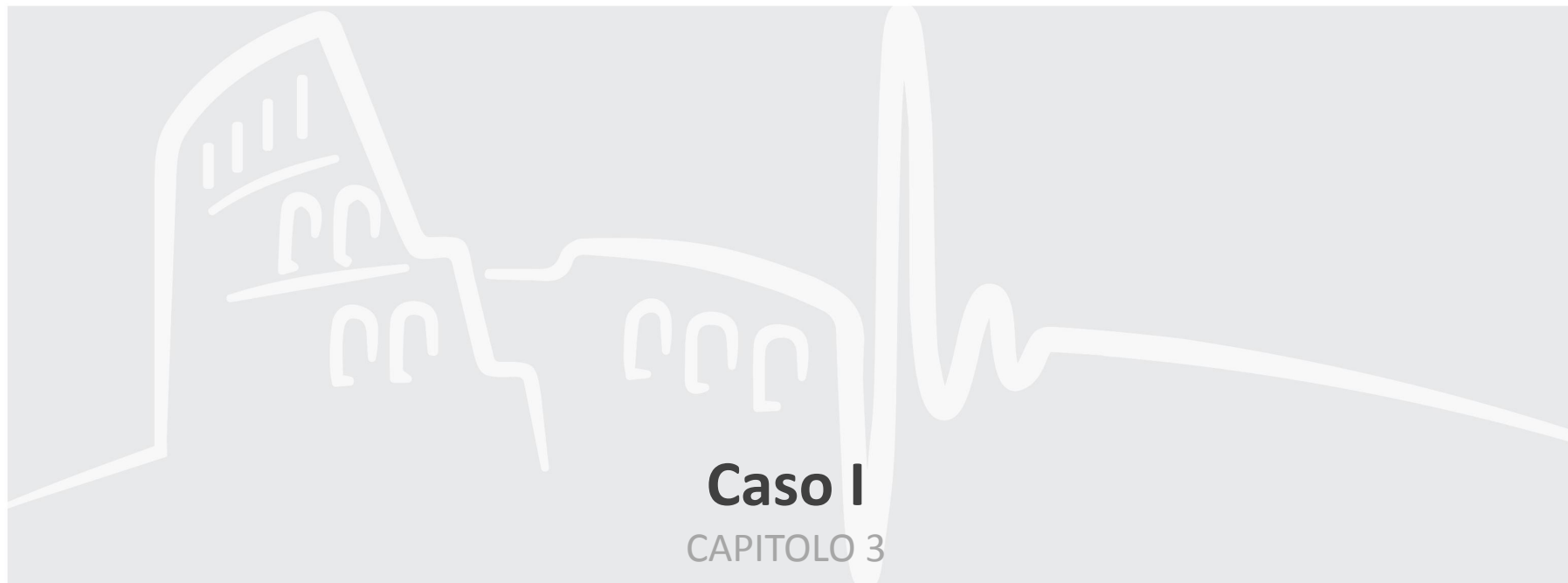


Petecchie



Ecchimosi





Caso I

CAPITOLO 3



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018





Visual Diagnosis



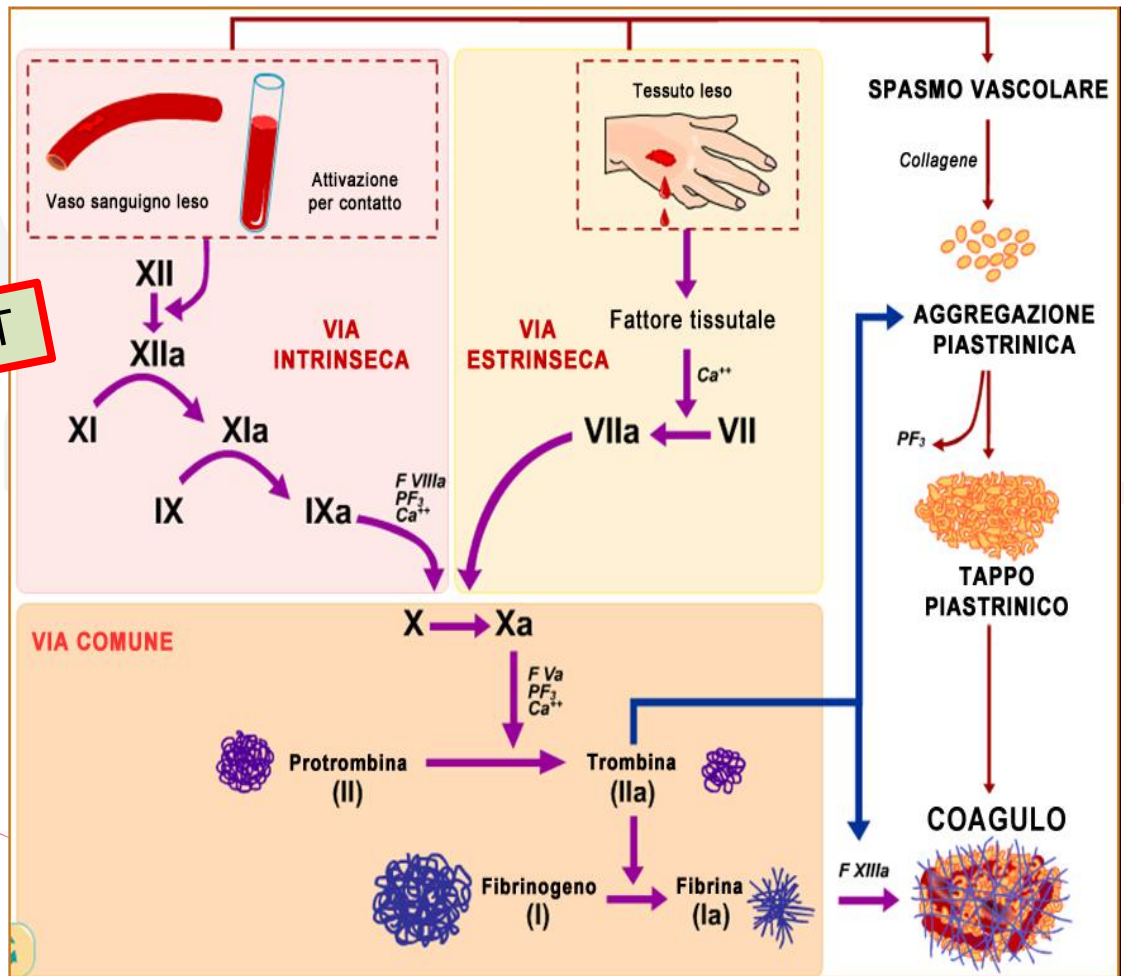
- Giovanni 73 anni
- Ipertensione arteriosa
- No storia familiare e/o personale di disordini emorragici

PT	12,1 sec
INR	1,07
aPTT	71,8 sec (v.n. 26-40sec)
Piastrine	315.000 μ L
Fibrinog.	385mg/dl
D-dimero	480 ng/dl

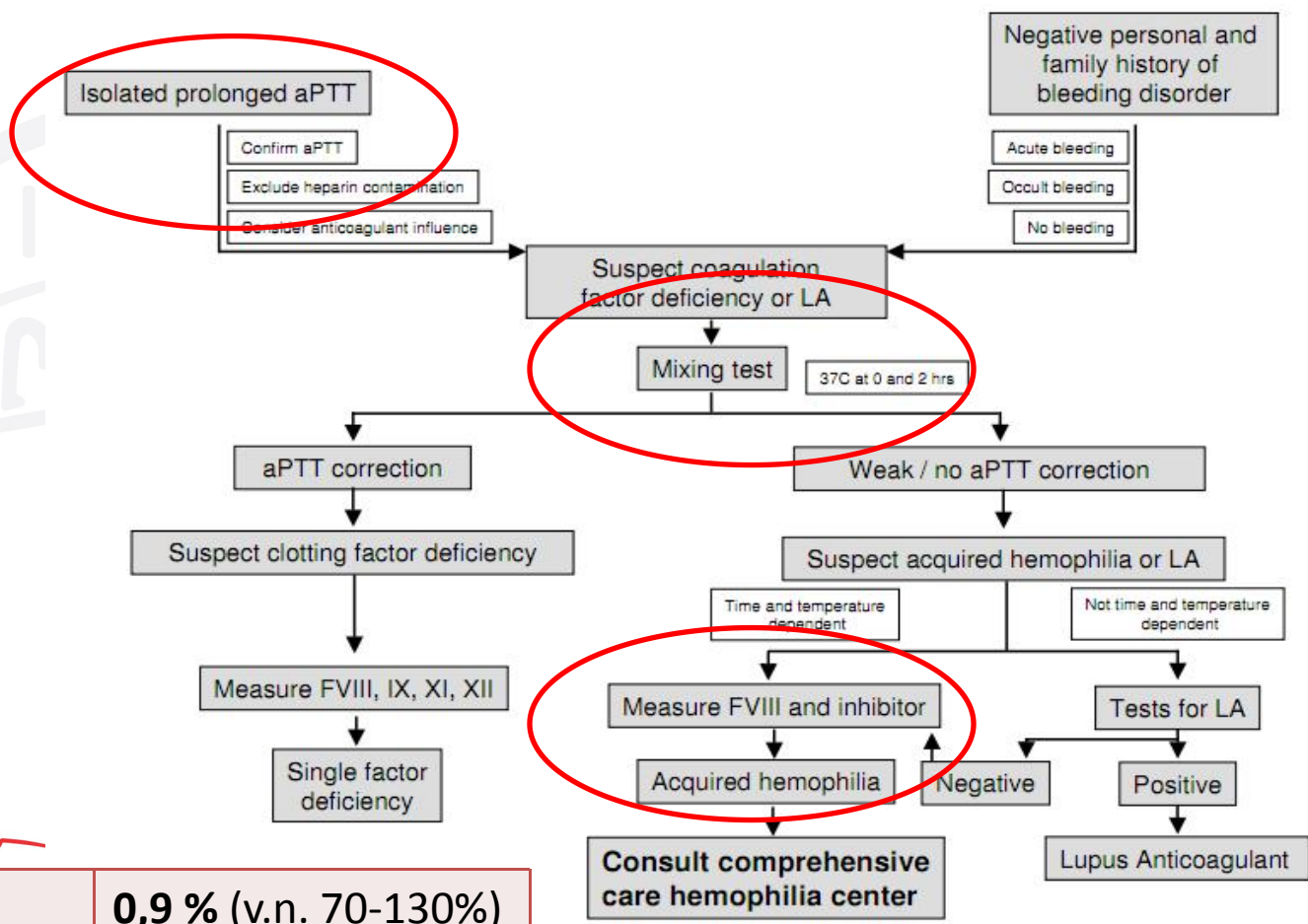

Caso I

CAPITOLO 3

▪ aPTT



Emofilia Acquisita

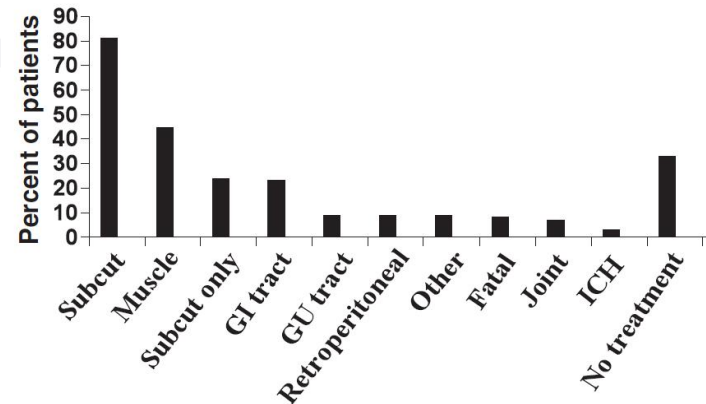
FVIII	0,9 % (v.n. 70-130%)
Inibitore FVIII	Presente 13 UB/ml

Emofilia Acquisita

Caso I
CAPITOLO 3



- Autoanticorpi (IgG) contro FVIII (inibitori)
- Incidenza ~1.5/milioni/anno
- Età media 64-78 aa
- Mortalità ~ 20%



Il fenotipo emorragico non è correlato con i livelli di FVIII:C o con il titolo dell'inibitore

Emofilia Acquisita

Caso I
CAPITOLO 3

TERAPIA

Antiemorragica

PRIMA SCELTA (by-passing agents)

- rFVIIa (Novoseven®): 90mcg/kg ogni 2-3h
- aPCC (FEIBA®): 50-100UI/kg ogni 8-12h fino a 200UI/kg/die

PRIMA SCELTA (FVIII porcino)

- rpFVIII (Obizur®): da 50-100U/kg fino a 200U/Kg

SECONDA SCELTA

- FVIII (20-50UI/kg ogni 6-8h)
- DDAVP (0,3mcg/kg)
- Immunoassorbimento e/o plasmateresi

Eradicante

PRIMA SCELTA

- Corticosteroidi
(Prednisone 1mg/kg/die per 5wk)
- Corticosteroidi + Ciclofosfamide (1-2mg/kg/die) per 5 wk

SECONDA SCELTA

- Rituximab off label (375mg/m²/wk per 4wk)

TERAPIE ALTERNATIVE

- Azatioprina
- Vincristina
- Micofenolato
- Ciclosporina



Caso II

CAPITOLO 4



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018





Visual Diagnosis

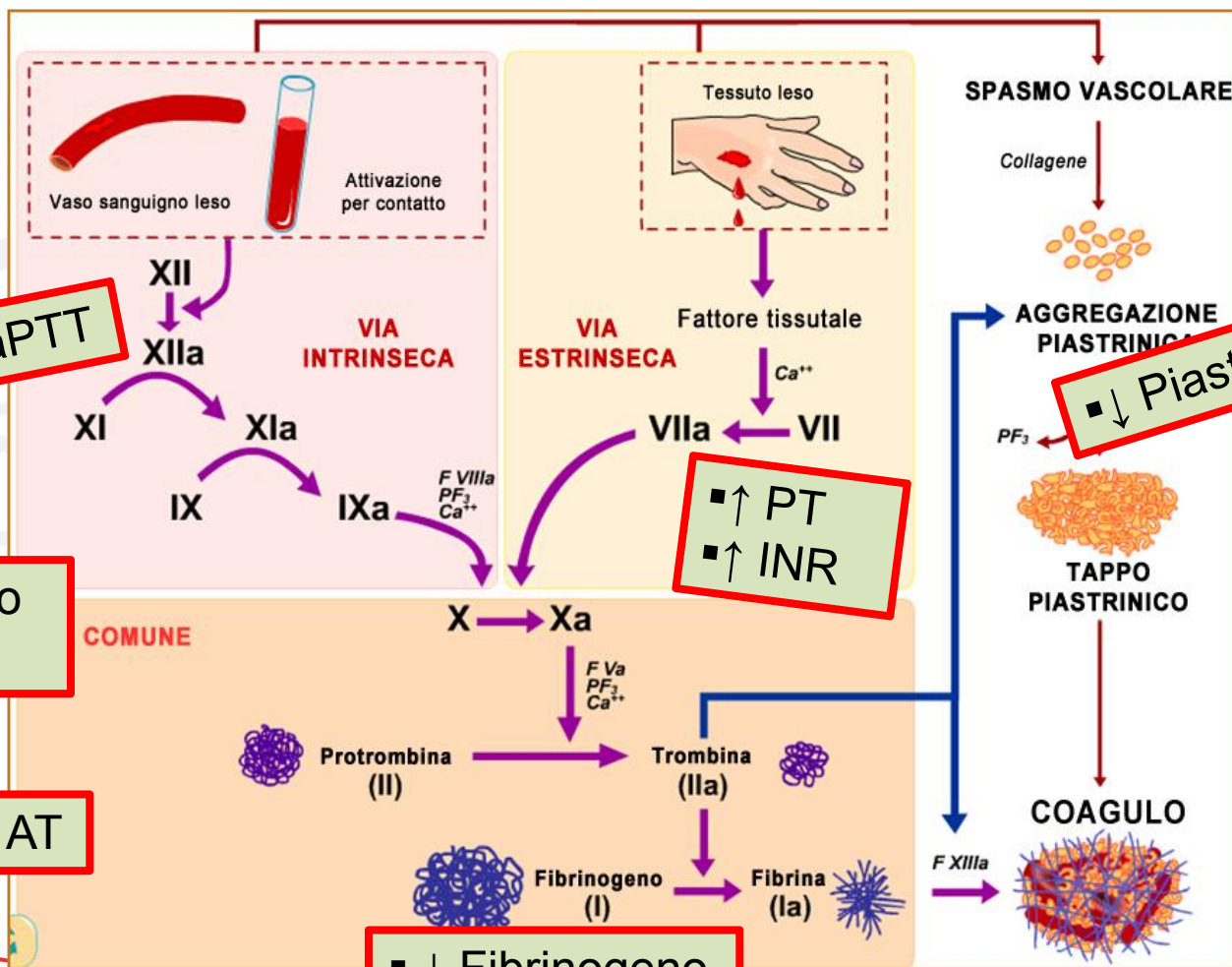
- Francesco 56 anni
- Storia di k polmonare in chemioterapia

PT	27 sec
INR	4,43
aPTT	51 sec
Piastrine	60.000 μ L
Fibrinog.	80mg/dl
D-dimero	940 ng/dl



Caso I

CAPITOLO 3



▪ ↑ aPTT

▪ ↑ d-dimero
▪ ↑ FDP

▪ ↓ PC, PS, AT

▪ ↓ Fibrinogeno

▪ ↑ PT
▪ ↑ INR

▪ ↓ Piastrine

- ↑ LDH
- ↑ Bilirubina
- ↓ aptoglobina
- ↑ FDP
- + schistociti

Coagulazione Intravasale Disseminata (CID)

Caso II
CAPITOLO 4

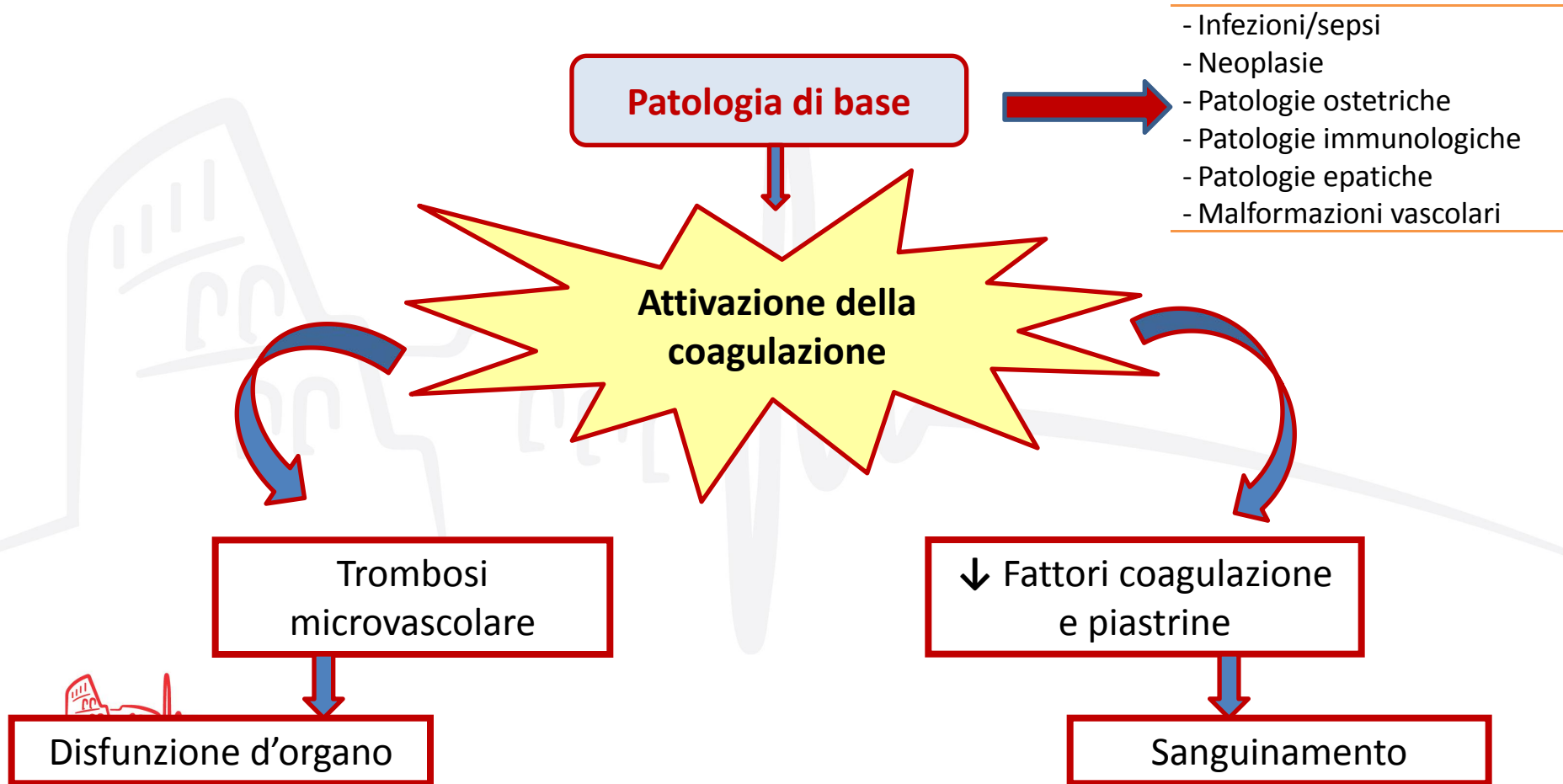


XI congresso nazionale

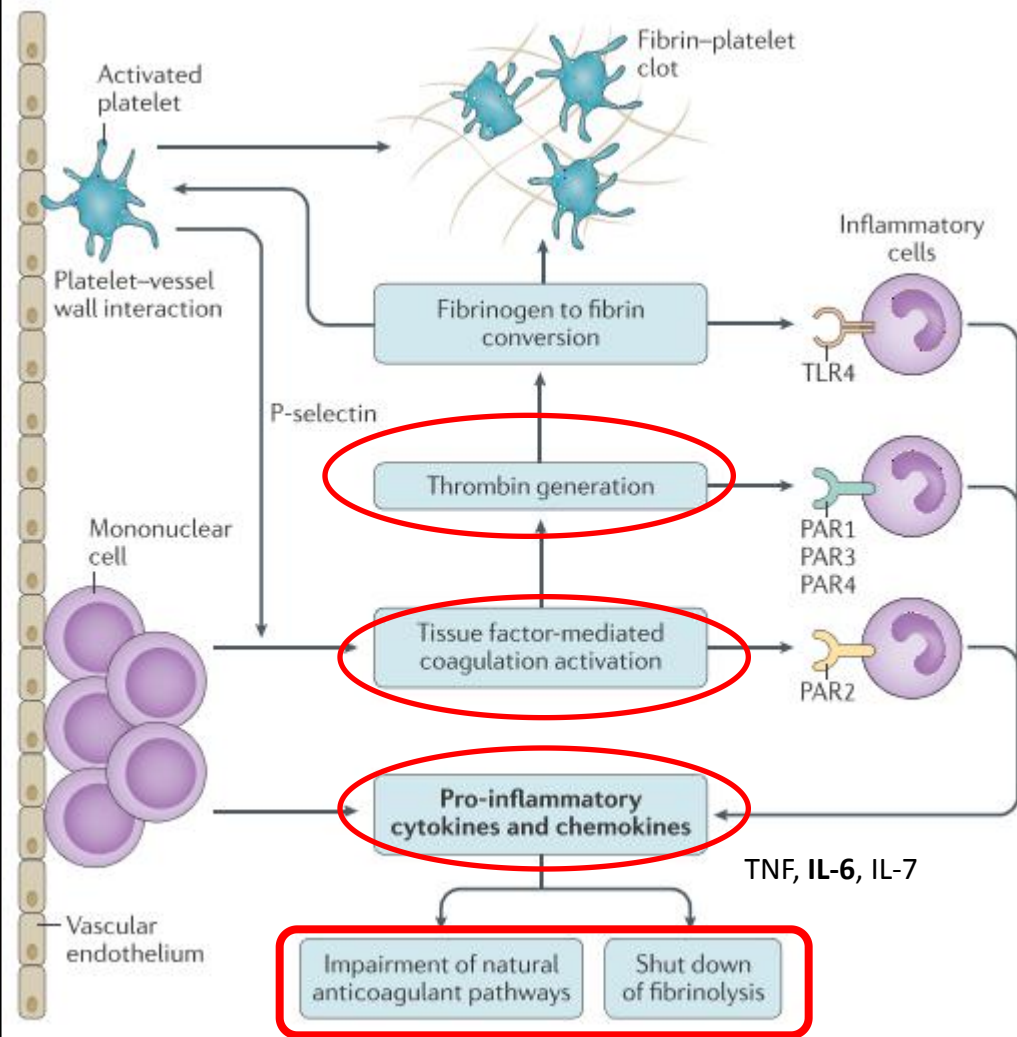
simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018



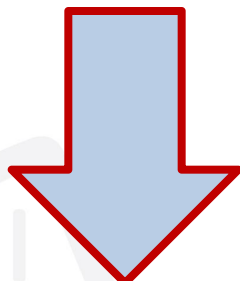


CID



- ↓ AT (ridotta sintesi, aumentata clearance, perdita extravascolare, degradazione da parte delle elastasi neutrofile)
- Compromissione sistema PC-PS-trombomodulina
- Compromissione sistema PAI1-plasminogeno

CID

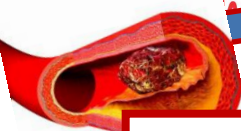


ANTIFIBRINOLITICI:
PAI 1

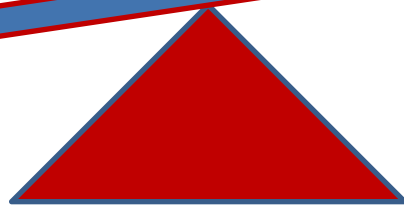
FATTORI DELLA COAGULAZIONE:
FBR, Protrombina
FT, Ca⁺⁺, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI,
FXII,FXIII

FIBRINOLISI: tPA,
PLASMINA

ANTICOAGULANTI:
PC, PS, AT, TFPI

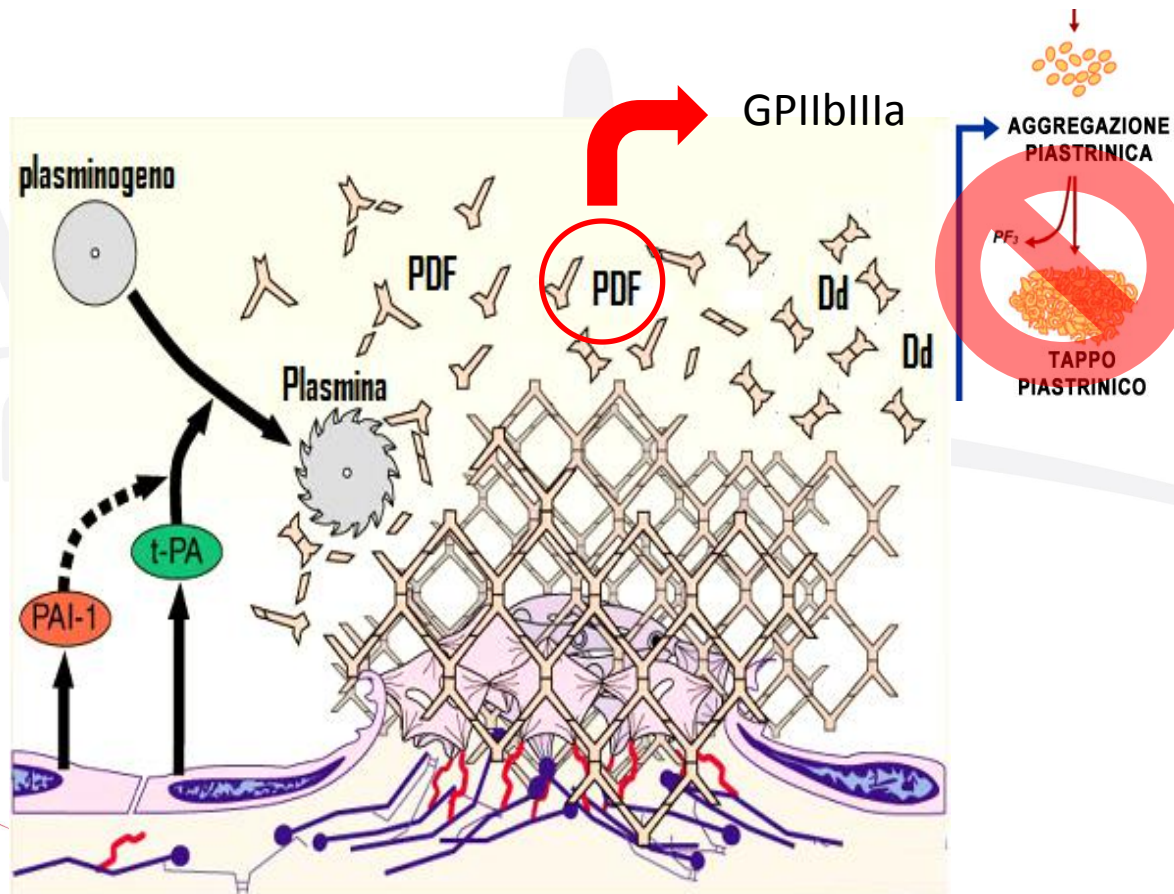


COAGULAZIONE



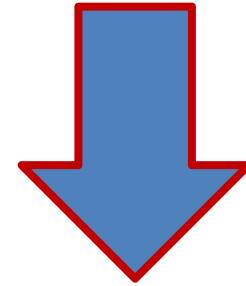
SANGUINAMENTO

nazionale
OH



CID

Caso I CAPITOLO 3



ANTIFIBRINOLITICI:
PAI 1

**FATTORI DELLA
COAGULAZIONE:**
FBR, Protrombina
FT, Ca⁺⁺, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI,
FXII, FXIII

FIBRINOLISI: tPA,
PLASMINA

ANTICOAGULANTI:
PC, PS, AT, TFPI



COAGULAZIONE



SANGUINAMENTO

ISTH score

Test di laboratorio	Risultato	Score
Piastrine	>100.000	0
	50.000-100.000	1
	<50.000	2
Incremento D-dimero o FDP	Nessuno	0
	Incremento moderato	2
	Incremento severo	3
Prolungamento PT	<3sec	0
	3-6sec	1
	>6sec	2
Fibrinogeno	>1g/dl	0
	<1g/dl	1



TRATTAMENTO

Trattare la causa sottostante

Terapia Sostitutiva

- PFC: 10-15ml/Kg (target PT<3 sec)
- Piastrine (se <10.000)
- FBR (*Haemocomplettan P*)
- PCC



Fattori Anticoagulanti

- AT non indicata
- PC attivata solo nelle sepsi

Terapia Anticoagulante

- EBPM nei fenotipi trombotici

Antifibrinolitici

- A. tranexamico 1gr ogni 8h nei traumi



Caso III
CAPITOLO 5



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018





Visual Diagnosis

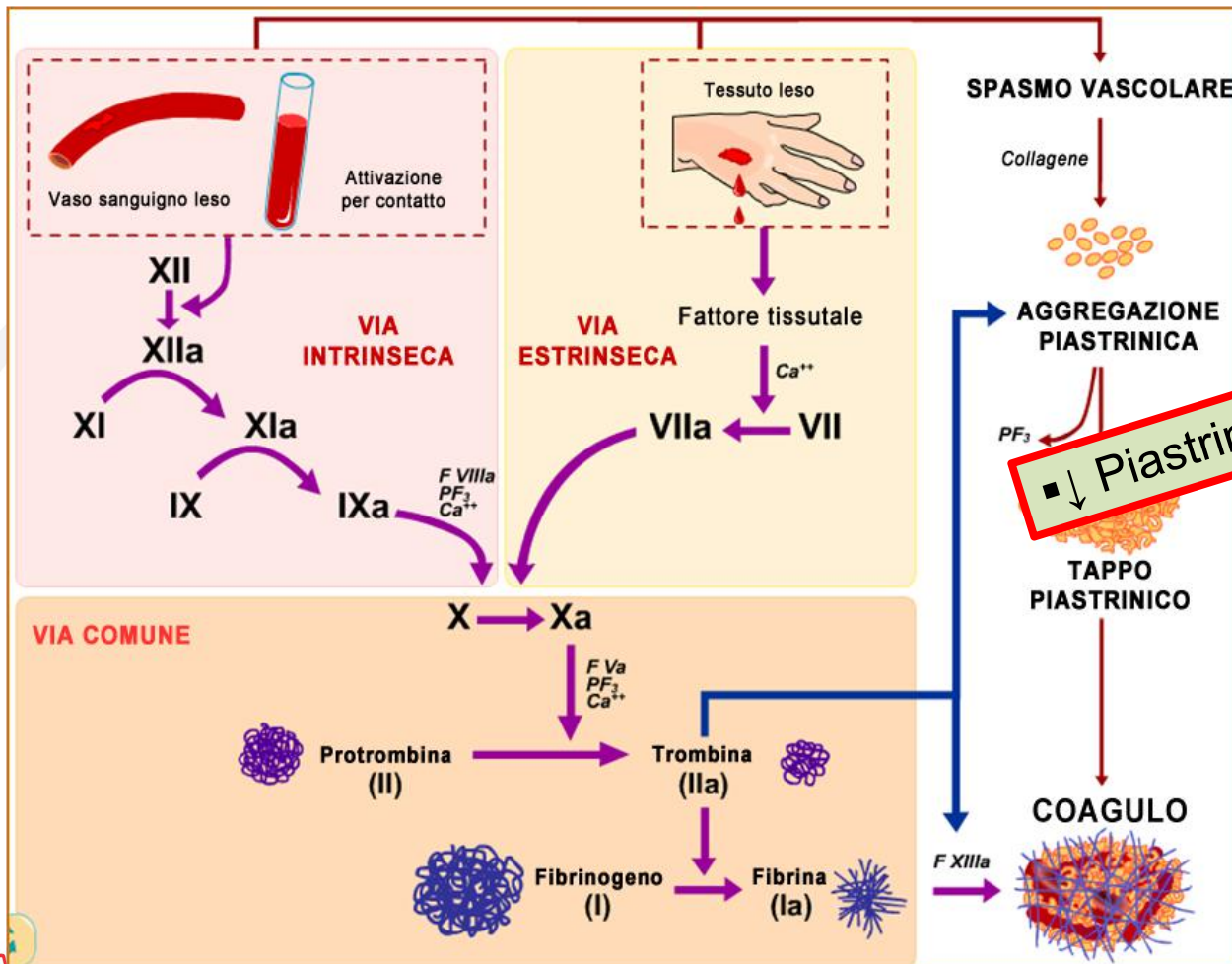
- Cristina 42 anni
- Recente intervento per parto cesareo
- Stato confusionale

PT	12 sec
INR	1,13
aPTT	32 sec
Piastrine	23.000 μ L
Fibrinog.	380mg/dl
D-dimero	250 ng/dl



Caso I

CAPITOLO 3



↑ LDH
↑ Bilirubina
↓ Aptoglobina
+ schistociti
Crea 1,7 mg/dl

ADAMTS 13	2%
Ab anti ADAMTS 13	Presenti 12UB/ml

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

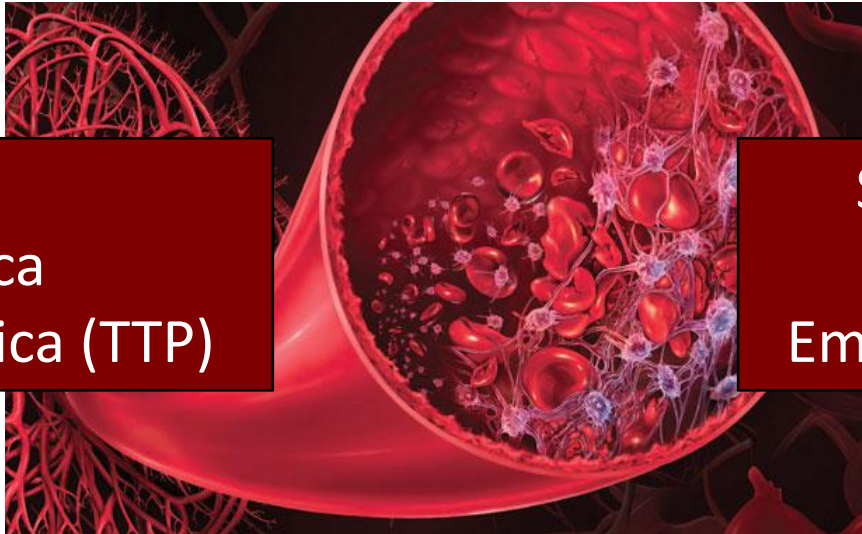
Caso III
CAPITOLO 5



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



Le microangiopatie trombotiche (MAT) sono disordini multisistemici caratterizzati dalla formazione di microtrombi composti da aggregati piastrinici che occludono arteriole e capillari



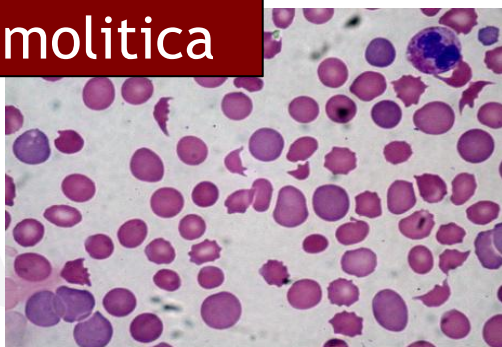
**Porpora
Trombotica
Trombocitopenica (TTP)**

**Sindrome
Uremico
Emolitica (HUS)**



1) Anemia emolitica

- Schistociti
- Coombs –;
- ↑ LDH; ↑ bil. ind. ↓ aptoglobina



2) Trombocitopenia

Ecchimosi, petecchie, epistassi, ematuria, menorragia, emorragie gastroenteriche



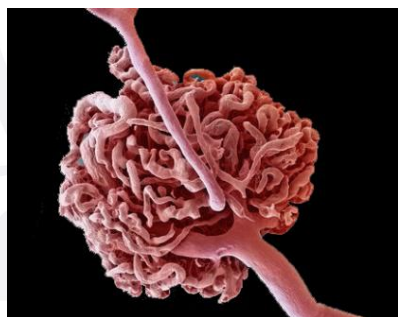
3) Danno d'organo



3) Danno d'organo

Renale

- ↑ Creatininemia
- ↓ GFR
- Emodialisi



Neurologico

- Confusione
- Alterazioni visus
- Convulsioni
- Segni neurologici focali (emiparesi, afasia)
- Coma



Cardiaco

- Difetti di conduzione
- Scompenso cardiaco
- ↑ Troponine sieriche



“External” “Internal”



Bleeding



Ischemia

Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

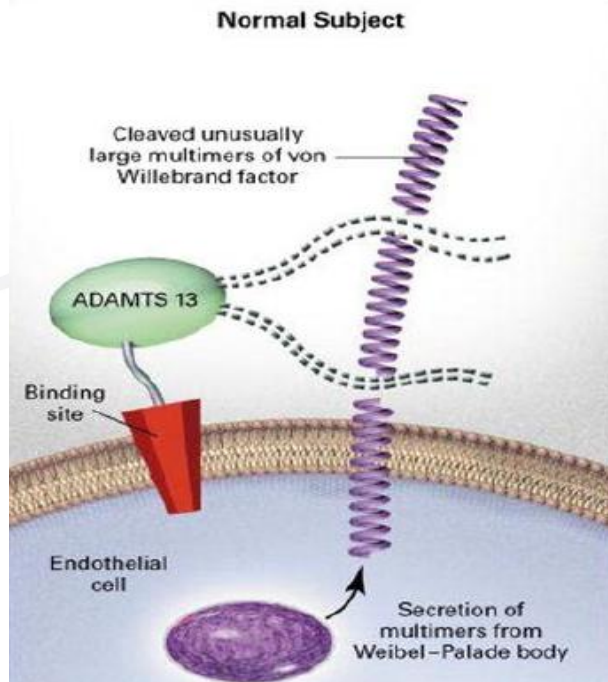
Caso III
CAPITOLO 5

- Malattia rara: 6 casi/milione per anno
- Più frequente nelle donne (due casi su tre)

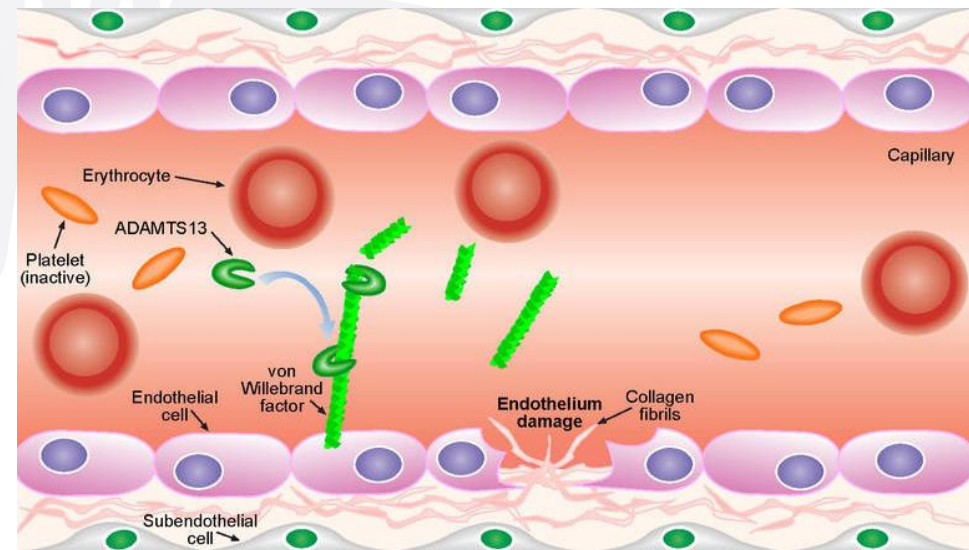
Scully M et al. Br J Haematol. 2008;142(5):819–826

↓ Attività ADAMTS 13 (<10%)

Metalloproteinasì che regola la dimensione del vWF

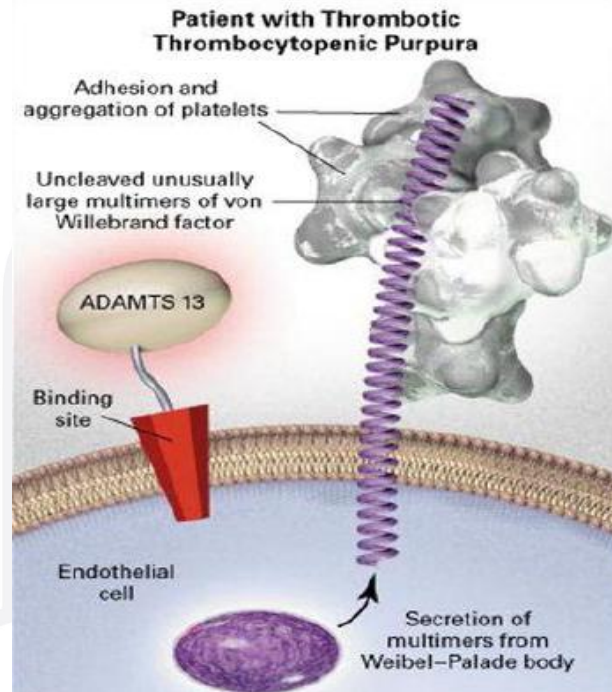


ULvWF

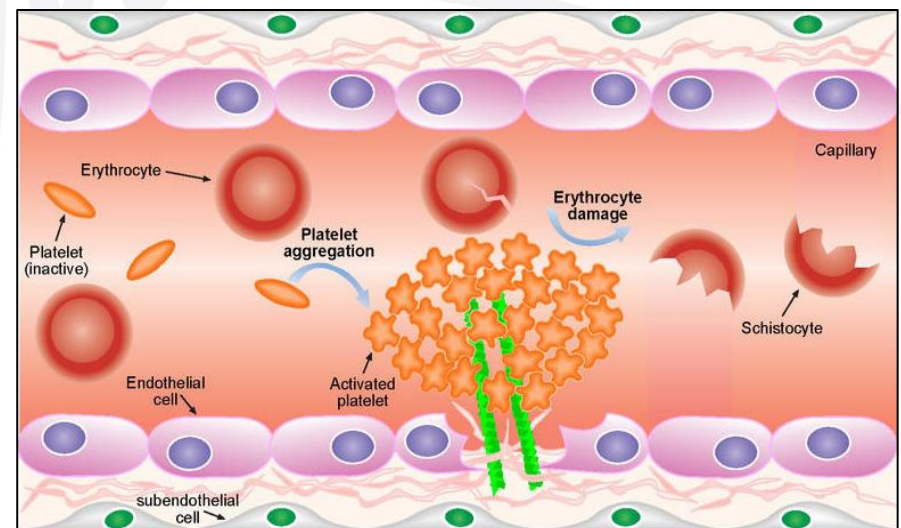
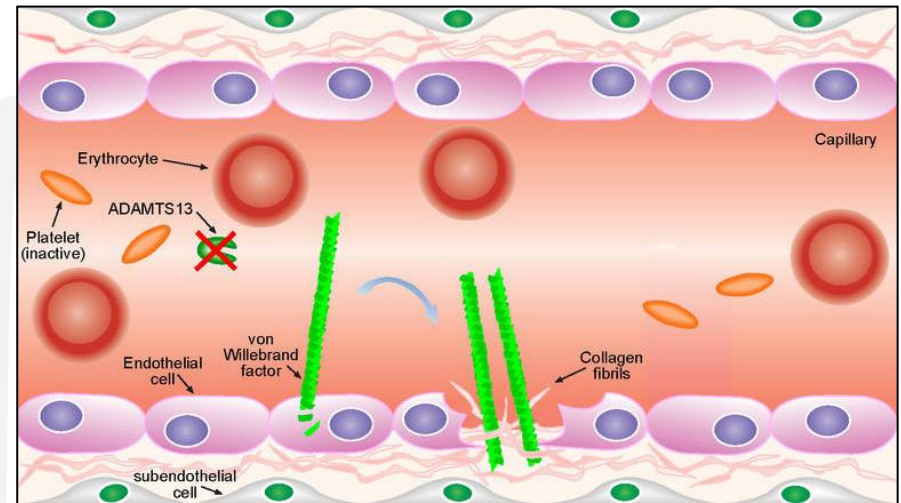


Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

Caso III
CAPITOLO 5



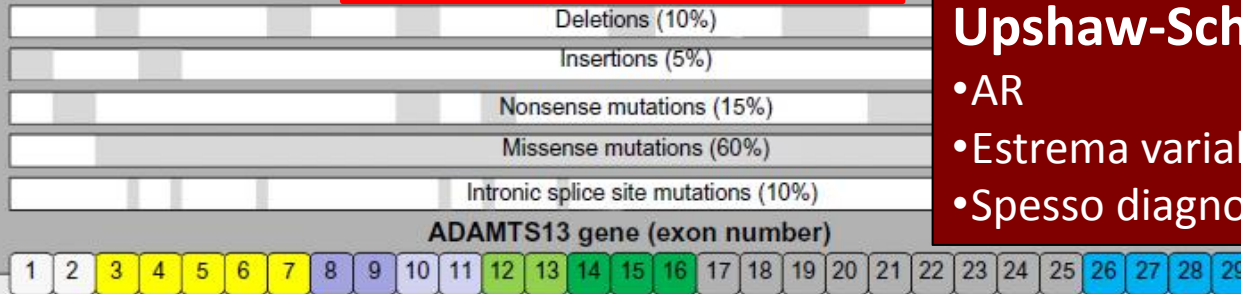
- Trombocitopenia
- Anemia Emolitica
- Febbre
- Sintomi Neurologici
- Insufficienza Renale



Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)

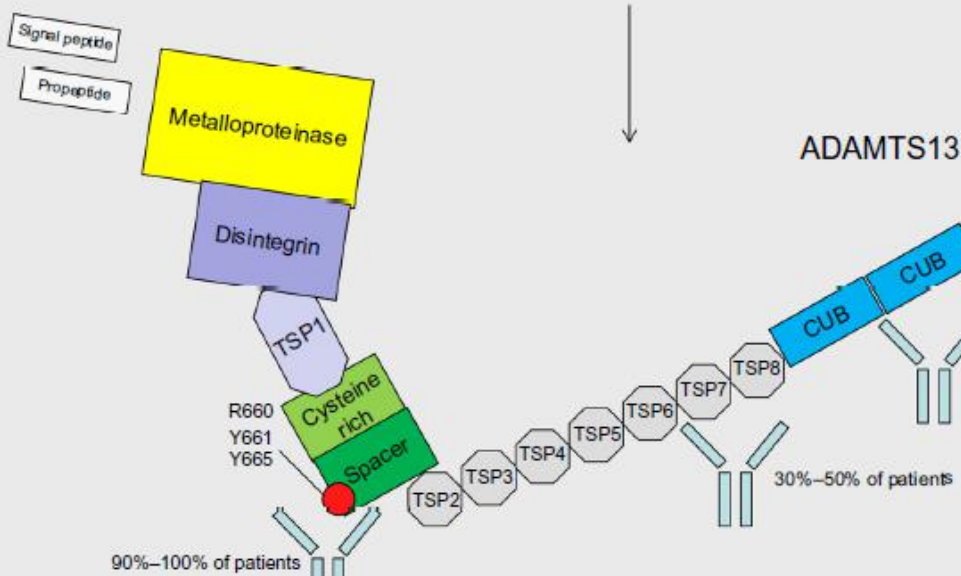
Caso III
CAPITOLO 5

Congenital TTP (5% of cases)



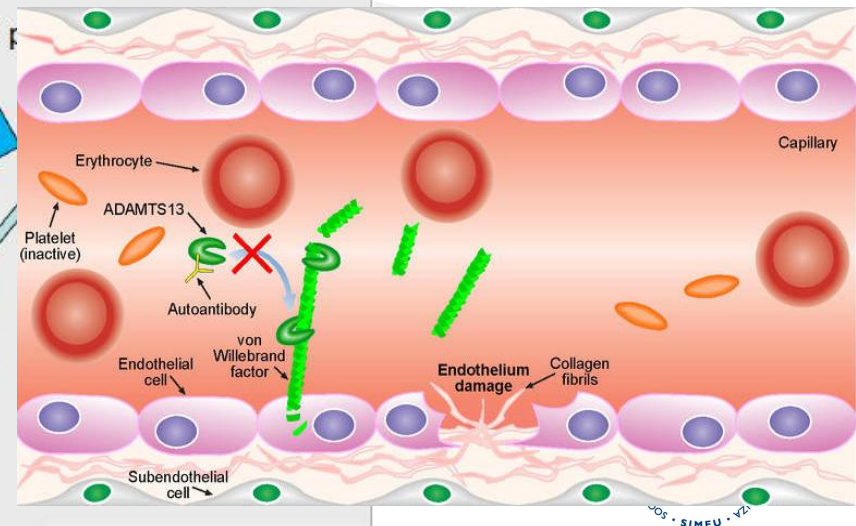
Upshaw-Schulman Syndrome

- AR
- Estrema variabilità clinica
- Spesso diagnosi tardiva



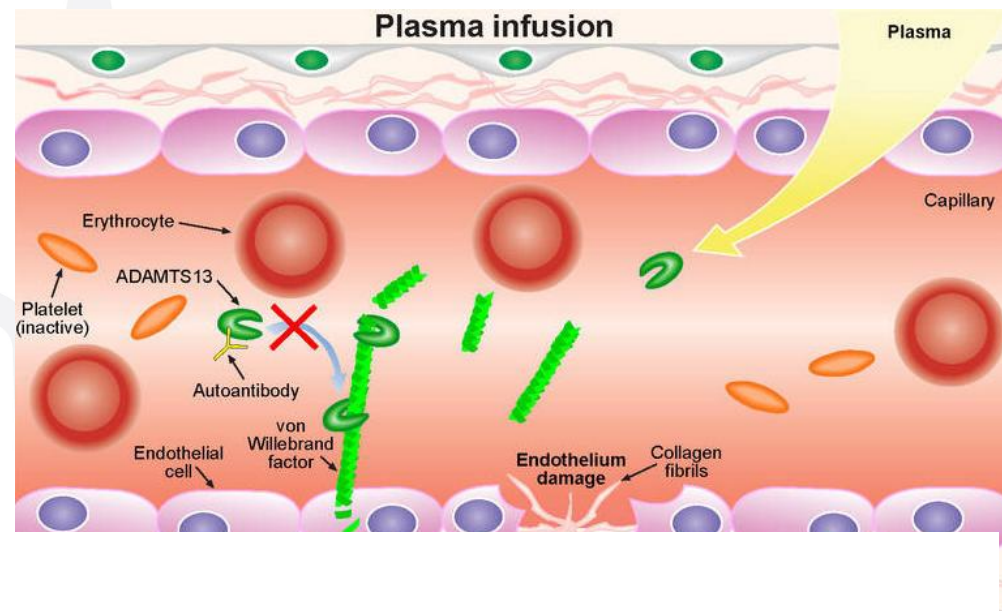
Acquired TTP (95% of cases)

Sindrome di Moschowitz



Plasma Exchange (PEX)

- Rimuove anti-ADAMTS13 IgG-Ab
- Rimuove ULvWF multimeri
- Apporto di ADAMTS13



- PEX/giorno
- 1.5 x plasma volume (60mL/Kg)
- Fino a 2 giorni dopo normalizzazione delle piastrine (>150.000/dl)

PTT TERAPIA

Caso III

CAPITOLO 5

Steroidi: Prednisone 1-2mg/Kg/die per almeno 4 settimane

- ↓ formazione di anti-ADAMTS13 IgG-Ab
- ↓ complicanze della PEX
- ↓ stress di parete
- ↓ danno endoteliale

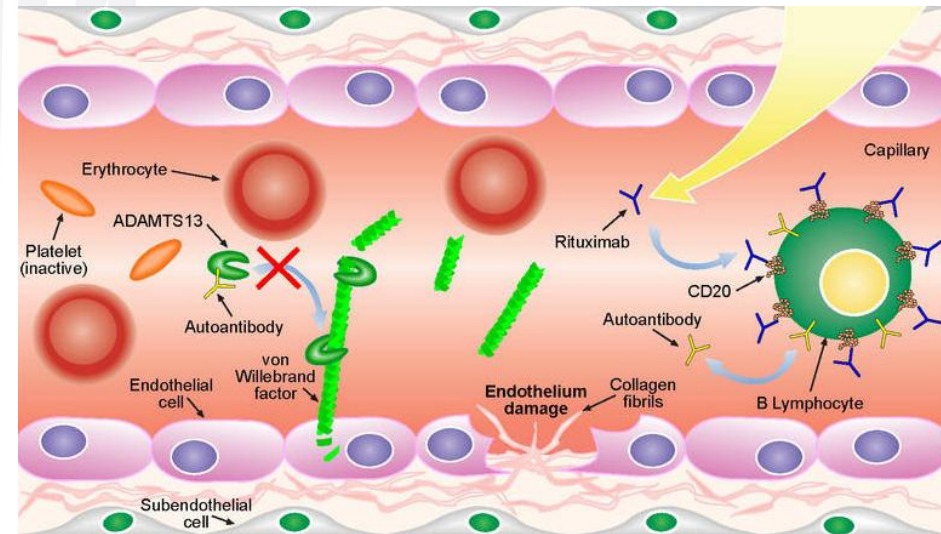
Rituximab: Anti-CD20 (linfociti B)

Efficacia= 95% 4 settimane

- ↓ il numero di PEX
- ↓ tempi di degenza
- ↓ il rischio di recidiva di ~80%

Scully M et al. Blood. 2011;118(7):1746-1753

OFF - LABEL



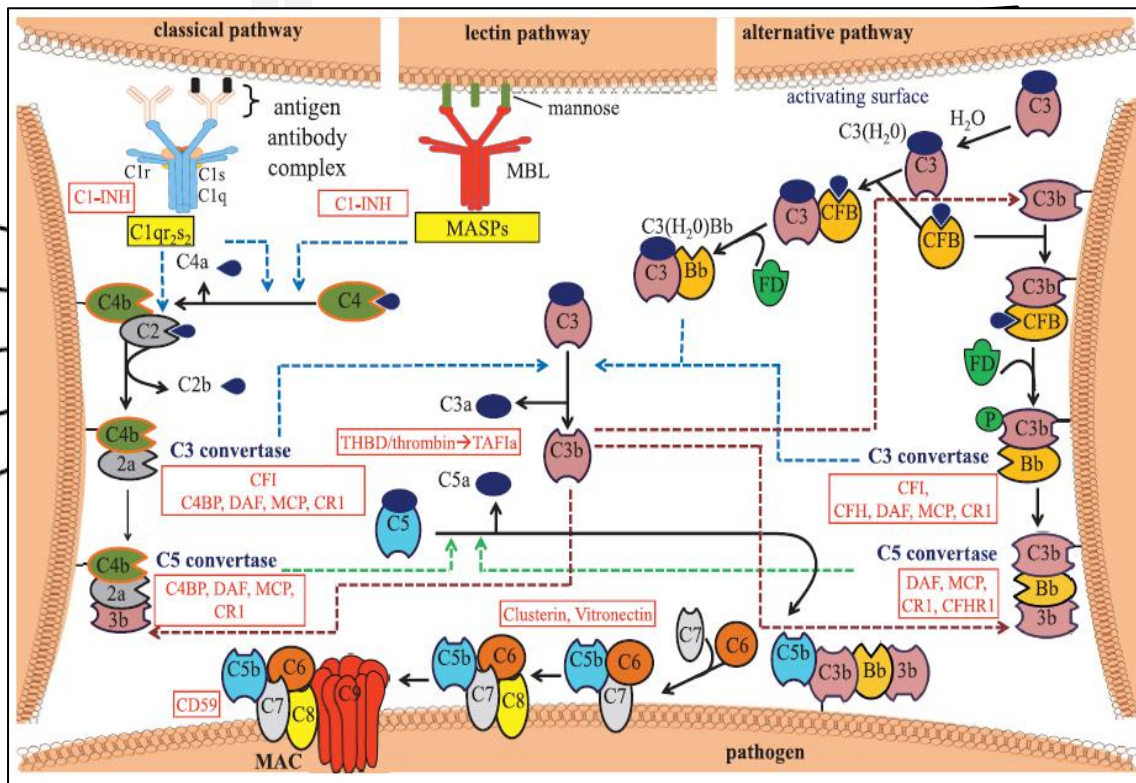
Sindrome Uremico Emolitica (SEU)

Caso III
CAPITOLO 5

HUS Atipica
Alterazione del sistema
del complemento

Shiga-like toxin prodotta da
enterobatteri (*E.coli*; *Shigella*)
1-5 casi/100.000 per anno
(frequente nei bambini)

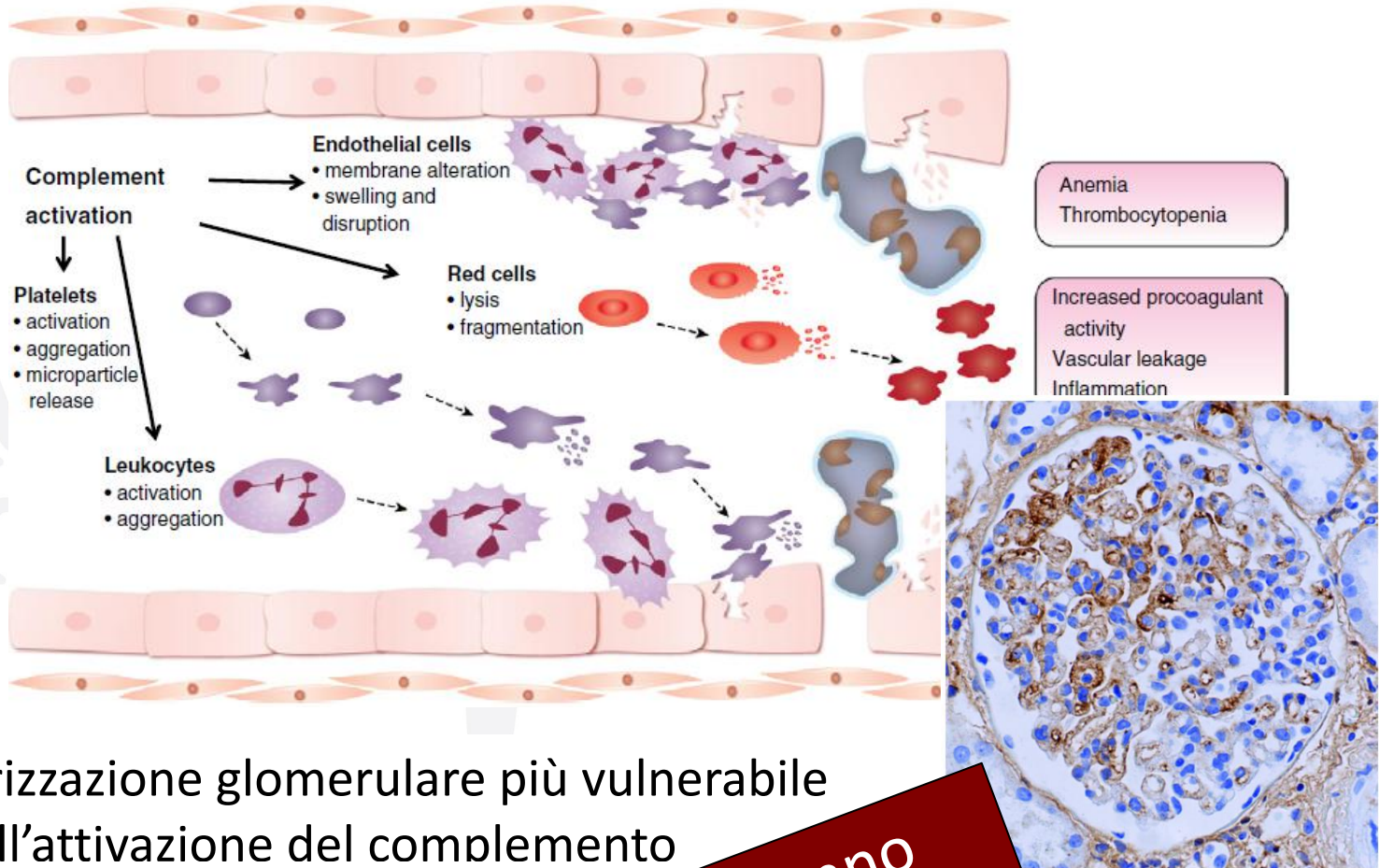
- Genetic
- Factor H
- Factor I
- MCP (CD46)
- C3, Factor B
- Thrombomodulin (THBD)



Sindrome Uremico Emolitica atipica (SEUa)

Caso III
CAPITOLO 5

- INFEZIONE
- GRAVIDANZA
- VACCINI



Vascularizzazione glomerulare più vulnerabile all'attivazione del complemento

Danno Renale

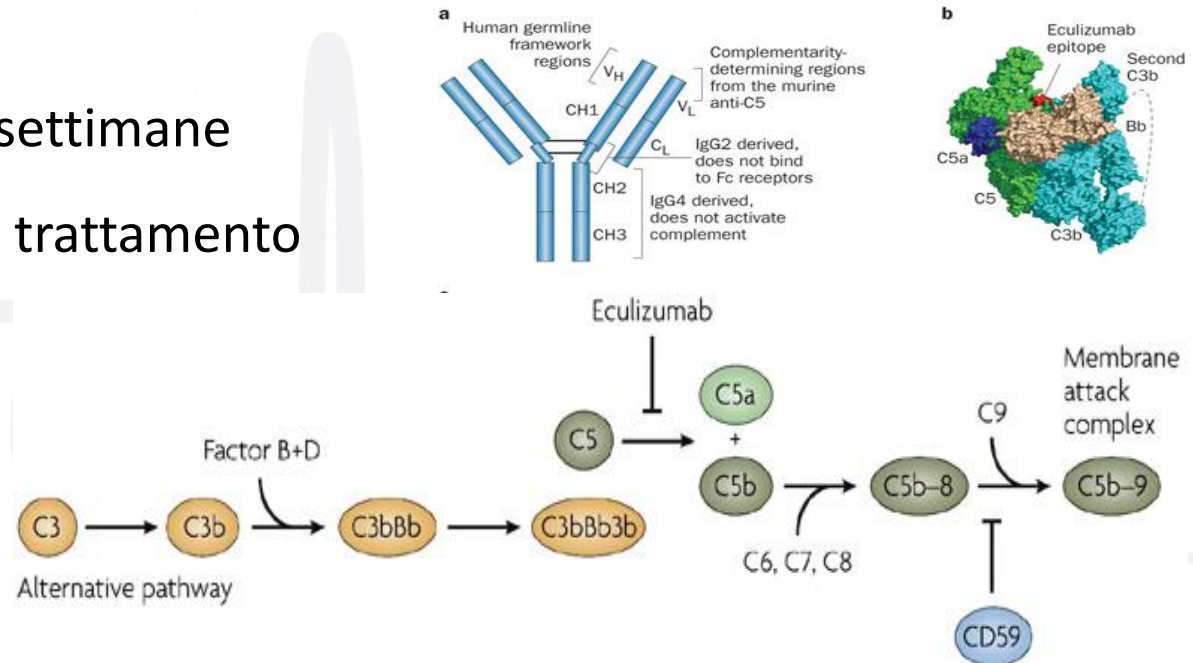
- Assenza di “regolatori” a livello della membrana glomerulare
- Cellule endoteliali glomerulari esposte a maggiore stress di parete

SEUa TERAPIA

Caso III CAPITOLO 5

Eculizumab: Anticorpo Anti Fattore C5 del complemento

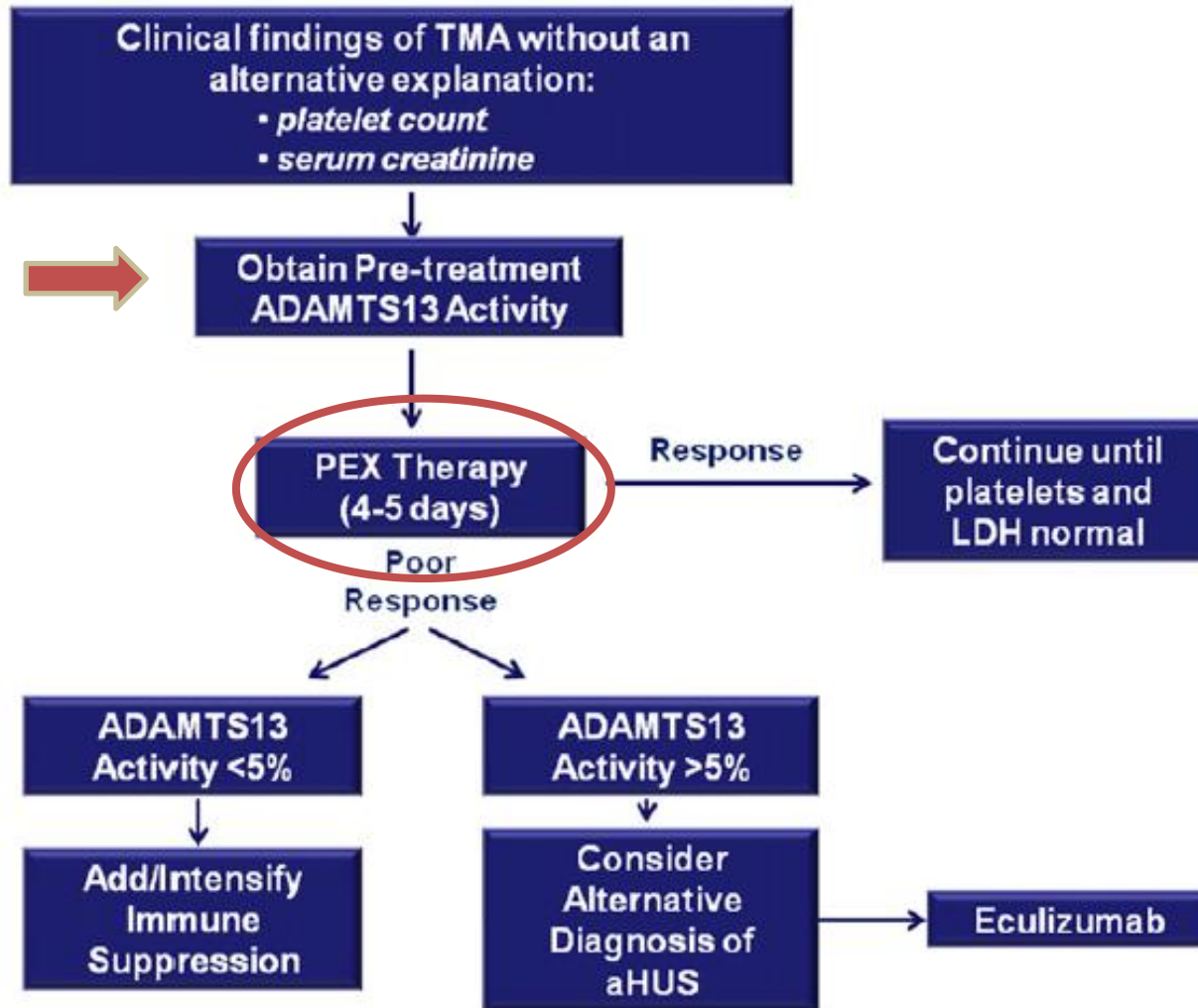
- 900 mg e.v./sett per 4 settimane
- Tempo-dipendenza del trattamento



Rischio infezioni da meningococco -> Vaccinazione 2 settimane prima dell'inizio della terapia o profilassi antibiotica per 2 sett. dalla vaccinazione

Management delle MAT

Caso III
CAPITOLO 5



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

	PT	aPTT	Piastrine	D-dimeri/FDP	Fibrinogeno	Schistociti
CID	↑↑	↑↑	↓	↑	↓	+
PTT/HUS	=	=	↓↓↓↓	=	=	+
EPATOPATIA	↑↑	↑	↓	=	↓	-
ANTICOAGULANTI	↑/=	↑/=	=	=	=	-
HIT	=	=	↓	=	=	+
S. APA	=	↑	↓	=	=	-

TAKE HOME MESSAGE

➤ SPESSO NELLA VALUTAZIONE DELLA COAGULOPATIE IL LABORATORIO DA MOLTE PIU' INFORMAZIONI DELLA CLINICA

➤ UN'ATTENTA ANALISI DEI PARAMETRI EMOCOAGULATIVI E' FONDAMENTALE PER L'INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018



Junior, drink your blood before it clots"

Segreteria Nazionale:

Via Valprato, 68 - 10155 Torino
c.f. 91206690371
p.i. 02272091204

Contatti:

tel +39 02 67077483
fax +39 02 89959799
segreteria@simeu.it



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Grazie

