

GIANCARLO CASTAMAN ANNA FALANGA

Clinica e terapia delle malattie emorragiche e trombotiche

PICCIN

Opera coperta dal diritto d'autore – tutti i diritti sono riservati.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Indicazioni accurate, effetti indesiderati e dosaggi per i farmaci sono indicati nel libro, ma è possibile che cambino. Il lettore deve esaminare le informazioni contenute nel foglietto illustrativo dei produttori dei medicinali menzionati. Gli autori, curatori, editori o distributori non sono responsabili per errori od omissioni o per qualsiasi conseguenza derivante dall'applicazione delle informazioni di quest'opera, e non danno alcuna garanzia, esplicita o implicita, rispetto al contenuto della pubblicazione. Gli autori, curatori, editori e distributori non si assumono alcuna responsabilità per qualsiasi lesione o danno a persone o cose derivante da questa pubblicazione.

ISBN 978-88-299-2887-3

Stampato in Italia

© 2018, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

PREFAZIONE

Le malattie emorragiche e trombotiche, siano esse congenite o acquisite, rappresentano un aspetto clinico rilevante nella pratica medica, anche del medico non specialista. La trombosi venosa profonda e la sua più temibile complicanza, l'embolia polmonare, colpiscono ogni anno l'1% della popolazione, con un andamento crescente al crescere dell'età. La trombosi arteriosa, che può portare all'ictus cerebrale o all'infarto del miocardio, rappresenta una quota rilevante delle cause di ricovero in ospedale, con significativo rischio di mortalità o sequele a lungo termine, ed è ancor oggi al primo posto come causa di morte nei Paesi Occidentali. Persino in corso di tumori, l'evento trombotico può condizionare significativamente l'aspettativa di vita, influenzando i tempi e le modalità di trattamento della malattia neoplastica.

Ugualmente in Italia non meno di 10.000 persone sono affette da malattie emorragiche geneticamente determinate, destinate a durare tutta la vita, con il loro impatto di costi sul Sistema Sanitario Nazionale e di alterata qualità della vita. Anche le complicanze emorragiche acquisite, siano esse indotte da farmaci, indotte da autoanticorpi o insorgenti in particolari situazioni cliniche (es. emorragie post-partum) costituiscono una sfida diagnostico-terapeutica che spesso si connota con i caratteri dell'urgenza e drammaticità.

L'elemento unificante di tutte queste patologie è rappresentato dalle alterazioni dell'equilibrio emostatico del paziente. L'emostasi, che comprende diversi meccanismi come la coagulazione del sangue prodotta da una serie di enzimi, l'attività delle piastrine e dell'endotelio e la fibrinolisi, è un meccanismo fisiologico complesso, sofisticato, che presiede primariamente

ad una efficace e pronta risposta dell'organismo all'evento che causa l'emorragia. Alterazioni dell'emostasi in difetto (rischio emorragico) o in eccesso (rischio trombotico) possono essere determinate da eventi genetici o acquisiti, anche temporanei (es. chirurgia), la cui diagnosi e trattamento richiedono spesso una conoscenza dei meccanismi che sottendono a tali eventi.

Paradossalmente, nonostante la trasversalità di queste patologie, che possono interessare il genetista, il pediatra, l'ematologo, l'internista, il neurologo, il cardiologo..., non esiste in Italia una scuola di specialità dedicata allo studio delle malattie della coagulazione del sangue, essendo esse per lo più parzialmente ricomprese nella Scuola di specializzazione in Ematologia. La Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) ha da anni sottolineato la necessità di formare e stabilire la figura di Esperti in Emostasi e Trombosi che possano fungere da riferimento nelle singole realtà ospedaliere. Di pari passo, la SISSET ha individuato la necessità di elaborare degli strumenti di formazione per il medico anche non specialista o studente che possano essere d'aiuto già nel corso degli studi universitari.

In quest'ottica, il Consiglio Direttivo della SISSET ha deciso, oltre alla usuale organizzazione del Congresso Societario Biennale e dei Corsi annuali, di produrre uno strumento specifico, cioè un trattato di malattie emorragiche e trombotiche. Il testo, composto da numerosi e ben noti specialisti del settore, vuole essere un primo passo nel far comprendere la complessità ma anche gli aspetti affascinanti associati allo studio e alla pratica clinica nel settore delle malattie emorragiche e trombotiche. Si è deciso di lasciare ampia libertà nella stesura dei capi-

IV *Prefazione*

toli ai singoli autori, anche a costo di alcune ripetizioni che però sono pre-requisiti essenziali allo svolgimento e alla completa comprensione dei singoli capitoli.

Non è stata fatica di poco conto, ma speriamo che alla fine il risultato sia gratificante per tutti noi nella misura in cui il testo potrà essere d'aiuto non solo allo studente, ma anche al medico non specialista che voglia approfondire le

conoscenze in alcuni settori di questa branca della medicina.

Non possiamo che essere grati a tutti gli Autori che si sono accollati un impegno gravoso per le loro giornate già così intensamente attive e dense di impegni. All'Editore Piccin il nostro ringraziamento per la disponibilità, l'attenzione e il supporto fattivo che ha voluto prestare a questa iniziativa.

*Giancarlo Castaman
Anna Falanga*

AUTORI

Rosanna Abbate

Centro Aterotrombosi
Dipartimento del Cuore e dei Vasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Walter Ageno

Centro Trombosi Ed Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale
di Circolo e Fondazione Macchi, Varese
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università dell'Insubria, Varese

Giancarlo Agnelli

Medicina Vascolare e d'Urgenza - Stroke Unit
Università degli Studi di Perugia

Maria Adele Alberelli

Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche,
Polo Oncologia ed Ematologia,
Istituto di Medicina Interna, Università
Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Roma

Fabrizio Arcoria

UOC Medicina Interna, Malattie Emorragiche
e Trombotiche
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico
II, Napoli

Carlo L. Balduini

Unità Clinica Medica, Trombosi ed emostasi,
ematologia dell'anziano
Università degli Studi di Pavia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo,
Pavia

Dario Balestra

Dipartimento di Scienze della Vita
e Biotecnologie
Università degli Studi di Ferrara

Luca Barcella

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Stefania Basili

Divisione I Clinica Medica
Policlinico Umberto I
Università Sapienza di Roma

Matteo Becatti

Dipartimento di Scienze Biomediche,
Sperimentali e Cliniche Mario Serio
Università degli Studi di Firenze

Francesco Bernardi

Dipartimento di Scienze della Vita e
Biotecnologie
Università degli Studi di Ferrara

Paolo Bucciarelli

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Cristiana Bulato

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi

VI *Autori*

e Terapia delle Emofilie, Trombofilie e
Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di
Padova

Loredana Bury

Medicina Interna e Cardiovascolare – Stroke Unit
Università degli Studi di Perugia

Elena Campello

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi
e Terapia delle Emofilie, Trombofilie e
Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Giancarlo Castaman

Centro Malattie Emorragiche
e della Coagulazione
Dipartimento di Oncologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Laura Castellani

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Marco Cattaneo

Medicina III – Ematologia e Trombosi
ASST Santi Paolo e Carlo, Milano
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano

Anna Paola Cellai

Centro Aterotrombosi
Dipartimento di Oncologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Mario Colucci

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Oncologia Umana
Sezione di Patologia Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Armando D'Angelo

Servizio di Coagulazione e Centro Emostasi
e Trombosi
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Giovanni Davì

Dipartimento di Medicina e Scienze
dell'invecchiamento
Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti

Erica De Candia

UOC Clinica Medica e Malattie Vascolari
UOS Malattie emorragiche e trombotiche
Fondazione Policlinico Universitario Agostino
Gemelli, Roma
Istituto di Medicina Interna e Geriatria
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Raimondo De Cristofaro

UOC Clinica Medica e Malattie Vascolari
UOS Malattie emorragiche e trombotiche
Fondazione Policlinico Universitario Agostino
Gemelli, Roma
Istituto di Medicina Interna e Geriatria
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Valerio De Stefano

Istituto di Ematologia
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Francesco Demartis

Centro Malattie Emorragiche
e della Coagulazione
Dipartimento di Oncologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Orazio Di Bartolo

Ematologia e Medicina Trasfusionale
Ospedale Luigi Sacco - Polo Universitario,
Milano

Giovanni Di Minno

UOC Medicina Interna, Malattie Emorragiche
e Trombotiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II,
Napoli

Marcello Di Nisio

Dipartimento di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti

Marco Paolo Donadini

Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale
Università dell'Insubria, Varese
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Ospedale di Circolo, Varese

Maria Benedetta Donati

IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo
NEUROMED, Pozzilli (IS)

Anna Falanga

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Emanuela Falcinelli

Medicina Interna e Cardiovascolare
Università degli Studi di Perugia

Augusto Bramante Federici

S.C. Ematologia e Medicina Trasfusionale
ASST Fatebenefratelli Sacco e Polo
Universitario Sacco
Dipartimento di Oncologia
ed Onco-Ematologia
Università degli Studi di Milano

Sara Gamba

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Sabrina Gavasso

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione, Diagnosi
e Terapia delle Emofilie, Trombofilie
e Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Elvira Grandone

Unità di Aterosclerosi e Trombosi
I.R.C.C.S. "Casa Sollievo della Sofferenza",
San Giovanni Rotondo, Foggia

Paolo Gresele

Medicina Interna e Cardiovascolare
Università degli Studi di Perugia

Elisa Grifoni

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale
Università degli Studi di Firenze

Licia Iacoviello

IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo
NEUROMED, Pozzilli (IS)

Alfonso Iorio

Health Information Research Unit
Department of Clinical Epidemiology
and Biostatistics
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

Silvia Linari

Centro Malattie Emorragiche
e della Coagulazione
Dipartimento di Oncologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Alberto Maino

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Maria Elisa Mancuso

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Giovanna Marchetti

Dipartimento di Scienze Biomediche e
Chirurgico-Specialistiche
Università degli Studi di Ferrara

Marina Marchetti

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Rossella Marcucci

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale
Università degli Studi di Firenze

Maurizio Margaglione

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale-Servizio di Genetica Medica
Università di Foggia

Marco Marietta

UOC Ematologia
Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
Struttura Semplice Malattie della Coagulazione
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Ida Martinelli

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi

VIII *Autori*

IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Davide Matino

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Perugia
Ospedale Santa Maria della Misericordia,
Perugia

Federica Melazzini

Dipartimento di Medicina Interna
Università di Pavia
IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo,
Pavia

Marzia Menegatti

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano

Viola Milesi

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Gualtiero Palareti

Fondazione Arianna, Malattie Cardiovascolari
Azienda Ospedaliero-Università di Bologna

Vittorio Pengo

Dipartimento di Scienze Cardiologiche
Toraciche e Vascolari
Università degli Studi di Padova

Flora Peyvandi

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano

Mirko Pinotti

Dipartimento di Scienze della Vita
e Biotecnologie
Università degli Studi di Ferrara

Daniela Poli

Centro Aterotrombosi, Dipartimento
di Oncologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Paolo Prandoni

Dipartimento di Scienze
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Domenico Prisco

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale
Università degli Studi di Firenze

Claudia Radu

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi
e Terapia delle Emofilie, Trombofilie
e Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Nicoletta Riva

Centro di Ricerca sulle Malattie
Tromboemboliche e le Terapie
Antitrombotiche
Università dell'Insubria, Varese

Francesco Rodeghiero

Fondazione Progetto Ematologia
Dipartimento di Ematologia
Ospedale San Bortolo, Vicenza

Elisa Romagnoli

Arcispedale Santa Maria Nuova
Reggio Emilia

Elena Rossi

Istituto di Ematologia
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Laura Russo

Divisione di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale & Centro Emostasi e Trombosi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Francesca Sampietro

Medicina 3 Ospedale San Paolo Dipartimento
di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano

Elena Santagostino

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Francesca Santilli

Dipartimento Di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti

Cristina Santoro

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari
ed Ematologia
Università Sapienza di Roma

Antonella Scalera

Dipartimento di Medicina e Chirurgia Clinica
Università Federico II, Napoli

Nicola Semeraro

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Oncologia Umana
Sezione di Patologia Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Elena Silvestri

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale
Università degli Studi di Firenze

Paolo Simioni

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi
e Terapia delle Emofilie, Trombofilie
e Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Luca Spiezia

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi
e Terapia delle Emofilie, Trombofilie
e Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Alessandro Squizzato

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale
di Circolo Università dell'Insubria, Varese

Eleonora Tamborini Permunion

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale
di Circolo Università dell'Insubria, Varese

Sophie Testa

Centro Emostasi e Trombosi
AO Laboratorio Analisi, ASST Cremona

Daniela Tormene

Dipartimento di Medicina
UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche
Università degli Studi di Padova
Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi
e Terapia delle Emofilie, Trombofilie
e Patologie Complesse dell'Emostasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Alberto Tosetto

Divisione di Ematologia
Ospedale San Bortolo, Vicenza

Armando Tripodi

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi
Bonomi
IRCCS Fondazione Ca' Granda-Ospedale
Maggiore Policlinico, Milano

Emanuele Valeriani

Dipartimento di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti

Maria Cristina Vedovati

Medicina Vascolare e d'Urgenza - Stroke Unit
Università degli Studi di Perugia

Francesco Violi

Divisione I Clinica Medica
Policlinico Umberto I
Università Sapienza, Roma

Carlo Zaninetti

Dipartimento di Medicina Interna
Università di Pavia - Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia



INDICE GENERALE

1 FISIOLOGIA DELL'EMOSTASI. 1

Introduzione	1
Emostasi primaria	2
Coagulazione	5
Le regole di base	5
Il processo coagulativo fisiologico	8
I meccanismi di controllo della coagulazione	12
Fibrinolisi	15
Caratteristiche generali del sistema fibrinolitico.	15
La fibrinolisi fisiologica	17
Meccanismi di regolazione	18

2 EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE TROMBOTICHE 23

Definizioni epidemiologiche e metodologia degli studi di popolazione.	23
Epidemiologia della trombosi arteriosa e fattori di rischio cardiovascolare tradizionali	25
Che cosa ci predispone alle malattie cardiovascolari?.	26
Come si valuta il rischio cardiovascolare?.	29
Fattori di rischio genetici per trombosi arteriosa.	29
Epidemiologia della trombosi venosa e fattori di rischio ambientali.	32
Fattori di rischio genetici per trombosi venosa	33
Anomalie coagulatorie trombofiliche	33
Deficit delle proteine anticoagulanti naturali	35
Fattore V leiden e resistenza alla proteina C attivata.	35

Mutazione G20210A della protrombina	36
Gruppo sanguigno ABO	36
Fattore VIII aumentato.	36
Disfibrinogenemia	36
Fattori di rischio di genere	37
Estroprogestinici	37
Gravidanza.	37

3 EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE EMORRAGICHE 41

Concetti generali.	41
Determinanti della incidenza e prevalenza delle malattie emorragiche congenite	41
Prevalenza di un gene mutante vs. Prevalenza di malattia	42
I concetti di incidenza e prevalenza: quale importanza per il clinico?	43
Epidemiologia delle malattie emorragiche gravi	44
Emofilia	44
Malattia di von Willebrand (VWD)	46

4 EPIDEMIOLOGIA CLINICA APPLICATA ALL'EMOSTASI E TROMBOSI 49

Introduzione	49
Quale disegno di studio per quali domande cliniche.	49
Studi osservazionali.	51
Studi clinici randomizzati e controllati.	52
Considerazioni etiche.	57
È sempre necessaria la randomizzazione?.	58

5 APPROCCIO CLINICO-DIAGNOSTICO ALLE MALATTIE EMORRAGICHE 61

Concetti generali. 61
 I sintomi emorragici: inquadramento clinico 61
 Sintomi emorragici o sindromi emorragiche? 63
 Un approccio razionale alla diagnosi delle malattie emorragiche. 63
 La frequenza (incidenza) dei sintomi emorragici 63
 L'importanza di un approccio sistematico: il bleeding score. 64
 Diagnostica delle malattie emorragiche: un algoritmo clinico-laboratoristico. 67

6 I TEST PER LA DIAGNOSI E LO STUDIO DELLE MALATTIE EMORRAGICHE 71

Introduzione 71
 Test per la diagnosi delle malattie emorragiche congenite 72
 Prima fase dello studio. 72
 Seconda fase dello studio. 74
 Test per la diagnosi delle malattie emorragiche acquisite 76
 Coagulazione intravascolare disseminata (CID). 76
 Epatopatia cronica (cirrosi) 76
 Conclusioni 77

7 LE PIASTRINOPENIE FAMILIARI . . 79

Introduzione 79
 Classificazione 79
 Eziopatogenesi e clinica 79
 Eziopatogenesi 79
 Clinica. 86
 Diagnosi. 89
 Come riconoscere la natura ereditaria di una piastrinopenia 89
 Diagnosi differenziale delle diverse forme di piastrinopenia ereditaria 92
 Nuovi approcci diagnostici per le piastrinopenie ereditarie 94
 Terapia 95
 Misure generali per la prevenzione delle emorragie 95
 Preparazione ad interventi chirurgici e manovre invasive 96
 Arresto delle emorragie 97

Trattamenti per aumentare stabilmente il numero delle piastrine in pazienti con diatesi emorragica grave 97
 Splenectomia 98
 Somministrazione cronica di Eltrombopag 98
 Trattamento delle altre espressioni cliniche delle piastrinopenie ereditarie . . 98

8 LA PIASTRINOPENIA IMMUNE . 101

Definizione ed epidemiologia 101
 Definizione. 101
 Epidemiologia 101
 Presentazione, decorso clinico e fasi della malattia 102
 Eziopatogenesi 103
 Diagnosi. 104
 Terapia 106
 Quando e perché iniziare una terapia nel paziente piastrinopenico all'esordio (nuova diagnosi) 106
 Quale trattamento per il paziente di nuova diagnosi: terapie di prima linea . 107
 Quali terapie nei pazienti con ITP persistente 107
 Quali terapie nei pazienti con ITP cronica. 108
 Splenectomia 108
 Rituximab. 109
 Trombopoietino-mimetici 110
 Aspetti di sicurezza nell'uso dei trombopoietino-mimetici. 112
 Proposta di un algoritmo terapeutico nei pazienti cronici 114
 Terapie di emergenza 114
 Pazienti multirefrattari. 115
 Cenni di trattamento durante la gravidanza e nel neonato. 115
 Conclusione. 116

9 I DISORDINI EREDITARI DELLA FUNZIONE PIASTRINICA 121

Introduzione 121
 Trombastenia di Glanzmann 122
 Diagnostica di laboratorio 123
 Sindrome di Bernard-Soulier 123
 Diagnostica di laboratorio 123
 Sindrome velo-cardio-facciale 124
 Diagnostica di laboratorio 124
 Malattia di von Willebrand platelet-type (o pseudo malattia di von Willebrand). . . . 124
 Diagnostica di laboratorio 124

Difetto dei recettori per il collagene (GPVI e $\alpha_2\beta_1$)	125	Difetto di CalDAG-GEFI	132
Diagnostica di laboratorio	125	Diagnostica di laboratorio	132
Difetto di GPIV	125	Deficit di adesione leucocitaria di tipo III (LAD-III)	132
Diagnostica di laboratorio	125	Diagnostica di laboratorio	132
Difetto del recettore P2Y ₁₂ per l'ADP	125	Difetto di fosfolipasi A2 α citosolica	132
Diagnostica di laboratorio	125	Diagnostica di laboratorio	133
Difetto del recettore per il trombossano/prostanoidi	126	Carenza di ciclo-ossigenasi 1 (difetto "aspirin-like")	133
Diagnostica di laboratorio	126	Diagnostica di laboratorio	133
Difetto del recettore α_2 -adrenergico	126	Difetto di trombossano sintetasi (TBXS1)	133
Diagnostica di laboratorio	126	Diagnostica di laboratorio	133
Difetto del recettore PAR-1	126	Anomalie del "signalling" GPVI/FcR γ	134
Diagnostica di laboratorio	126	Sindrome di Scott	134
Difetto isolato di granuli δ	126	Diagnostica di laboratorio	134
Diagnostica di laboratorio	126	Sindrome di Stormorken	134
Sindrome di Hermansky-Pudlak e di Chediak-Higashi	127	Diagnostica di laboratorio	134
Diagnostica di laboratorio	127	Profilassi e trattamento dei disordini ereditari della funzione piastrinica	134
Difetto di SLFN14	127	Profilassi	135
Diagnostica di laboratorio	127	Misure locali	135
Sindrome delle piastrine grigie (gray platelet syndrome)	128	Desmopressina	135
Diagnostica di laboratorio	128	Agenti antifibrinolitici	135
Sindrome con artrogriposi, disfunzione renale e colestasi (ARC)	128	Fattore VII attivato ricombinante	135
Diagnostica di laboratorio	128	Trattamenti ormonali	135
Sindrome di Paris-Trousseau (11q terminal deletion disorder) e difetto isolato di FLI1	129	Trasfusioni piastriniche	135
Diagnostica di laboratorio	129	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e terapia genica	135
Difetto di GATA-1	129	Parto e interventi chirurgici	136
Diagnostica di laboratorio	129	Conclusioni	136
Disordine piastrinico di Quebec	129		
Diagnostica di laboratorio	130		
Sindrome di Wiskott-Aldrich e trombocitopenia legata al cromosoma X	130		
Diagnostica di laboratorio	130		
Difetto di SRC	130		
Diagnostica di laboratorio	130		
Difetto combinato dei granuli α e δ	130		
Diagnostica di laboratorio	130		
Disordine ereditario piastrinico con predisposizione alla leucemia mieloide acuta	130		
Diagnostica di laboratorio	131		
Difetti primari della secrezione piastrinica (PSD)	131		
Diagnostica di laboratorio	131		
Difetti delle proteine G	131		
Diagnostica di laboratorio	132		
Difetto di attivazione della fosfolipasi C (PLC)	132		
Diagnostica di laboratorio	132		
		10 LE PIASTRINOPENIE ACQUISITE 139	
		Introduzione	139
		Sintomi	139
		Diagnosi	140
		Piastrinopatie associate a malattie ematologiche	141
		Malattie mieloproliferative croniche	141
		Malattie mielodisplastiche	143
		Leucemie acute e croniche	144
		Mieloma multiplo e altre condizioni associate a paraproteinemie	145
		Piastrinopatie associate a malattie sistemiche	145
		Piastrinopatia associata ad insufficienza renale	145
		Piastrinopatia associata a cirrosi	147
		Piastrinopatia associata a bypass cardiopolmonare	148
		Tromboastenia di Glanzmann acquisita	149
		Piastrinopatia da farmaci	152
		Inibitori della ciclossigenasi I	152

XIV *Indice generale*

Inibitori del recettore dell'ADP P2Y ₁₂ ..	153
Inibitori del recettore della trombina...	154
Inibitori del recettore del fibrinogeno complesso.....	154
Inibitori piastrinici con effetto sull'AMP ciclico	155
Altri antitrombotici.....	155
Miscellanea di farmaci associati a disfunzione piastrinica.....	155

11 MALATTIA DI VON WILLEBRAND..... 159

Aspetti storici e definizione.....	159
Fisiopatologia	159
Epidemiologia	161
La diagnosi di malattia di von Willebrand.	161
Manifestazioni cliniche	164
Classificazione della malattia di von Willebrand	166
Distribuzione e tipologia della vWD.....	166
Tipo 1 (difetto quantitativo)	166
Tipo 2 (difetto qualitativo).....	167
Tipo 3 (ereditarietà recessiva).....	167
Pseudo vWD o vWD di tipo "piastrinico".....	168
Sindrome di von Willebrand acquisita (AvWS).....	168
Genetica e biologia molecolare della malattia di von Willebrand	168
Terapia della malattia di von willebrand ..	169
Desmopressina (1-desamino-8-D-arginin vasopressina)	170
Concentrati di fattore von Willebrand/fattore VIII	171
Altri trattamenti non trasfusionali	173

12 EMOFILIA A 177

Cenni storici	177
Trasmissione e basi molecolari della patologia	177
Dal gene alla proteina.....	178
Mutazioni genetiche responsabili di emofilia A.....	181
Diagnosi di laboratorio	181
Incidenza e manifestazioni cliniche.....	181
Principi di terapia.....	183
Presidi terapeutici.....	183
Regimi di trattamento	183
Complicanze della terapia sostitutiva.....	184
Fattori di rischio di sviluppo di inibitore	185

Gestione terapeutica in presenza di inibitori.....	186
--	-----

13 EMOFILIA B 191

Definizione e classificazione	191
Epidemiologia	191
Eziopatogenesi	191
Genetica	192
Forme e manifestazioni cliniche	194
Diagnosi e diagnosi differenziale	196
Prognosi	196
Terapia	197
Terapia genica	200
Approfondimenti suggeriti	201

14 IL DIFETTO DI FXI..... 203

Introduzione.....	203
Evoluzione.....	203
Sintesi e livelli fisiologici.....	204
Struttura molecolare	204
Attivazione	204
Struttura dimerica e funzione.....	205
Ruolo in emostasi.....	206
Difetto di FXI, anomalie funzionali e genetica	206
Caratteristiche cliniche della carenza di FXI.....	208
Diagnostica di laboratorio	209
Trattamento.....	210

15 I DEFICIT DELLA FASE DI CONTATTO 215

Introduzione.....	215
Componenti proteici	216
FXII	216
Precallicreina (PK)	217
Chininogeno ad alto peso molecolare (HK)	217
Sistema di attivazione della fase di contatto	218
Sistema di attivazione della fase di contatto e fibrinolisi	219
Carenza di uno dei fattori della fase di contatto	219
Stati patologici associati con l'attivazione della fase di contatto	220
Stati patologici connessi principalmente con l'attivazione del sistema callicreina-bradichinina	220
Conclusione.....	222

16 I DISORDINI CONGENITI DEL FIBRINOGENO 225

Introduzione	225
Struttura e sintesi del fibrinogeno	225
Epidemiologia dei difetti del fibrinogeno	227
Manifestazioni cliniche	227
Afibrinogenemia e ipofibrinogenemia	227
Disfibrinogenemia e ipodisfibrinogenemia	229
Trattamento	229
Trattamento degli eventi emorragici	229
Trattamento degli eventi trombotici	232
Problematiche specifiche delle donne: ciclo mestruale, gravidanza e parto	232
Laboratorio	234
Analisi fenotipica	234
Analisi genotipica e correlazioni genotipo-fenotipo	235

17 IL DIFETTO DI FATTORE VII . . . 239

Introduzione	239
Il gene e la proteina	241
Manifestazioni cliniche	241
Diagnosi di laboratorio	242
Genetica molecolare	243
Terapia	244
Sintomi e terapia di genere	245
FVII ed inibitori acquisiti	245
Deficienza di FVII e fenomeni tromboembolici	246
Terapia genica della deficienza di FVII	246

18 IL DIFETTO DI FXIII 249

Definizione	249
Eziopatogenesi	249
Genetica	250
Manifestazioni cliniche	251
Diagnosi	251
Prognosi	252
Terapia	252

19 I DEFICIT RARI: PROTROMBINA, FV, FV + FVIII E FX 255

Introduzione	255
Diagnosi di laboratorio	256
Analisi molecolare	256
Classificazione	257
Trattamento	258
Le RBDs nelle donne	260

Protrombina	261
Proteina e genetica	261
Carenza di protrombina	261
Trattamento	262
Fattore V	262
Proteina e genetica	262
Carenza di FV	263
Trattamento	264
Fattore V e fattore VIII	264
Proteina e genetica	264
Carenza combinata di FV e FVIII (F5F8D)	265
Trattamento	265
Fattore X	266
Proteina e genetica	266
Carenza di FX	266
Trattamento	267

20 I DEFICIT RARI DELLA FIBRINOLISI: α_2 -ANTIPLASMINA E PAI-1 . . . 269

Introduzione	269
Il deficit di α_2 -AP	270
Sintomatologia	270
Valutazione di laboratorio	271
Terapia	271
Il deficit di PAI-1	271
Sintomatologia	271
Valutazione di laboratorio	272
Terapia	272

21 GLI INIBITORI ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE 275

Introduzione	275
Epidemiologia	276
Inibitori acquisiti contro il FVIII (emofilia A acquisita, EAA)	276
Inibitori acquisiti contro il FVW (Sindrome di von Willebrand Acquisita, SVWA)	276
Inibitori acquisiti contro altri fattori della coagulazione	276
Fisiopatologia	276
Inibitori acquisiti contro il FVIII (emofilia A acquisita, EAA)	276
Inibitori acquisiti contro il FVW (Sindrome di von Willebrand Acquisita, SVWA)	277
Inibitori acquisiti contro altri fattori della coagulazione	278
Diagnosi	279
Inibitori acquisiti contro il FVIII (emofilia A acquisita, EAA)	279

XVI Indice generale

Inibitori acquisiti contro il FVW (Sindrome di von Willebrand Acquisita)	281
Inibitori acquisiti contro altri fattori della coagulazione	281
Terapia	282
Concetti generali di terapia: trattamento degli episodi emorragici	282
Trattamento degli episodi emorragici da inibitori acquisiti contro il FVIII (emofilia A acquisita)	282
Trattamento degli episodi emorragici da inibitori acquisiti contro il FVW (Sindrome di von Willebrand Acquisita, SVWA)	284
Trattamento degli episodi emorragici da inibitori acquisiti contro altri fattori della coagulazione	285
Concetti generali di terapia: eradicazione dell'inibitore.	286

22 LA COAGULOPATIA INDOTTA DA TRAUMA. 291

Fisiopatologia della TIC	291
Diagnosi della TIC	294
Terapia	295
Approfondimenti suggeriti	296

23 COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA. 297

Definizione	297
Epidemiologia	297
Eziopatogenesi, fisiopatologia e fattori di rischio.	297
Clinica	300
Diagnosi.	301
Prognosi.	304
Terapia	304

24 IL DEFICIT DI VITAMINA K 307

Introduzione	307
Funzioni fisiologiche della VK	307
Fonti di vitamina K	308
Fonti alimentari.	308
Fonti non-alimentari.	308
Deficit di VK negli adulti	309
Deficit di VK nei neonati	310
Malattia emorragica da deficit di VK (VKDB).	310

Trattamento della VKDB	311
Prevenzione della VKDB	312

25 ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE NELLA CIRROSI EPATICA. 315

Introduzione	315
Emorragia spontanea.	316
Sanguinamento gastrointestinale.	316
Emorragia intracerebrale.	317
Sanguinamenti durante o dopo procedure invasive	318
Trombosi venosa portale (TVP) nel paziente con cirrosi epatica	319
Prospettive cliniche.	320

26 I DIFETTI EMOSTATICI NELL'INSUFFICIENZA RENALE 325

Introduzione	325
Complicanze emorragiche	325
Fisiopatologia della tendenza emorragica nei pazienti con insufficienza renale	326
Piastrine	326
Anemia	327
Tossine uremiche.	327
Indagini diagnostiche.	327
Trattamento delle manifestazioni emorragiche	328
Aspetti pratici	328

27 LA PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA E LA SINDROME EMOLITICO-UREMICA 331

Introduzione	331
ADAMTS-13 struttura e funzione	332
Struttura dell'ADAMTS-13	332
Funzione dell'ADAMTS-13.	332
ADAMTS-13 nella patogenesi della microangiopatia trombotica	335
Relazione tra ADAMTS-13 e presenza di MAT.	336
MAT acquisite da inibitori di ADAMTS-13: porpora trombotica trombocitopenica	337
Carenza congenita di ADAMTS-13	338
La diagnosi di laboratorio di PTT	340
SEU atipica e diagnosi di laboratorio	340
Altre forme di SEU: sindrome associata a infezione di <i>Escherichia Coli</i> (STEC-SEU)	341

Diagnosi differenziale tra PTT e SEU	342
Prognosi delle MAT	342
Terapia delle MAT	342
Sviluppi futuri	344

28 LE SINDROMI EMORRAGICHE IN ONCO-EMATOLOGIA 347

Introduzione	347
Piastrinopenie nelle malattie oncoematologiche	348
Trombocitopenia associata a inibizione midollare	349
Trombocitopenia immune	350
Trombocitopenia indotta da eparina	350
Coagulazione intravascolare disseminata	352
Porpora trombotica trombocitopenica	354
Sindrome da iperviscosità	355
Emofilia acquisita	355
Altre forme di coagulopatie autoimmuni	357
Sindrome di von Willebrand acquisita	358
Altre coagulopatie acquisite non immuni	359
Disordini emorragici secondari a terapia per patologia neoplastica oncoematologica	359
Sindromi emorragiche acute e croniche associate a TCSE e GVHD	360
Conclusioni	362

29 LE EMORRAGIE IN OSTETRICIA 365

Introduzione	365
Definizione	365
Epidemiologia	365
Fisiopatologia	366
Modifiche della coagulazione in gravidanza	366
Vascularizzazione uterina	367
Fattori di rischio	367
Le 4 T	367
Diagnosi	368
Terapia delle emorragie ostetriche	368
Aspetti gestionali ed organizzativi	368
EPP con perdite ematiche tra 500 e 1.000 mL senza segni di squilibrio emodinamico	369
EPP con perdite ematiche >1.000 mL, in paziente emodinamicamente instabile	372
Terapia trasfusionale per il supporto della EPP	372
Trasfusione di emazie concentrate (EC)	373
Trasfusione di plasma fresco congelato (PFC)	373
Fibrinogeno	373

Trasfusione di piastrine	374
Acido tranexamico	374
Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIA)	374
Terapie non farmacologiche in caso di emorragia post-partum	375
Tamponamento uterino	375
Embolizzazione delle arterie uterine	375
Procedure chirurgiche conservative	375
Legatura delle arterie pelviche	375
Suture uterine	376
Procedure chirurgiche demolitive: isterectomia post-partum d'emergenza	376
Prevenzione	376
Prevenzione dell'EPP nel parto vaginale	376
Prevenzione EPP nel taglio cesareo	376
Prevenzione dell'EPP nelle gravide con malattie emorragiche congenite	376
Correzione dell'anemia	378

30 LE EMORRAGIE NELLE CARDIOPATIE CONGENITE E NELLA CHIRURGIA CARDIACA 381

Introduzione e classificazioni	381
Cardiopatie congenite	382
Eziopatogenesi dei difetti emostatici	382
Epidemiologia	382
Esami di laboratorio	383
Manifestazioni cliniche	384
Gestione clinica	384
Prevenzione e trattamento delle emorragie	385
Chirurgia cardiovascolare eseguita con o senza circolazione extracorporea	385
Patogenesi	385
Manifestazioni cliniche	386
Esami di laboratorio	386
Gestione clinica e trattamento	386
Dispositivi di supporto circolatorio	387
Epidemiologia con meccanismi e sedi delle emorragie	387
Prevenzione e trattamento delle emorragie	388

31 IL LABORATORIO NELLA DIAGNOSI E MONITORAGGIO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA TROMBOTICA 391

1. Il laboratorio nella diagnosi della malattia trombotica	391
---	-----

XVIII *Indice generale*

Introduzione	391	Manifestazioni cliniche	418
D-dimero per l'esclusione di TEV	391	Trombosi venosa profonda degli arti superiori	418
La misura di laboratorio	392	Trombosi venosa profonda degli arti inferiori	418
Scelta del metodo	394	Embolia polmonare	418
Falsi-negativi	394	Trombosi delle vene renali	418
Falsi-positivi	394	Trombosi dei seni venosi cerebrali	418
Strategie diagnostiche	394	Tromboembolismo arterioso	419
D-dimero per valutare il rischio di recidiva di TEV	395	Stroke ischemico	419
Misura del D-dimero in altre condizioni cliniche	396	Diagnosi di tromboembolismo	419
D-dimero e coagulazione intravascolare disseminata (CID)	396	Tromboembolismo venoso	419
D-dimero, gravidanza e altre condizioni	396	Embolia polmonare	419
D-dimero e patologia cardiovascolare ..	397	Trombosi arteriosa	420
2. Il laboratorio nel monitoraggio terapeutico della malattia trombotica .	398	Terapia e prevenzione	420
Introduzione	398	Terapia trombolitica	420
Inibitori diretti della trombina ad uso parenterale	399	Terapia anticoagulante	420
Monitoraggio di laboratorio	399	Terapie anticoagulanti alternative	422
Eparina non frazionata	401	Chirurgia	422
Caratteristiche generali	401	Filtri cavali	422
Monitoraggio di laboratorio	402	Profilassi primaria del tromboembolismo venoso	423
Eparine a basso peso molecolare (EBPM) ..	402	Terapia antiaggregante piastrinica	423
Caratteristiche generali	402	Complicanze del tromboembolismo venoso	424
Monitoraggio di laboratorio	403	Il registro italiano della trombosi infantile ..	424
Fondaparinux	403		
Caratteristiche generali	403	33 LA TROMBOSI VENOSA PROFONDA E L'EMBOLIA POLMONARE	427
Monitoraggio di laboratorio	403	Introduzione	427
I farmaci anti-vitamina K	404	Fisiopatologia	427
Monitoraggio di laboratorio	405	Fattori di rischio individuali	427
Principi di standardizzazione del PT INR	405	Fattori di rischio legati a situazioni patologiche	428
3. Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)	409	Gravidanza, puerperio e terapia estroprogestinica	428
DOAC e i test di laboratorio	410	Manifestazioni cliniche	429
Dabigatran	410	Diagnosi	429
Rivaroxaban	412	Probabilità clinica pre-test	429
Apixaban	412	D-dimero	429
Test di misura dell'attività anti-Xa	412	Ecografia venosa a compressione (CUS)	431
Altri test di laboratorio	412	Scintigrafia polmonare	431
Quando effettuare il controllo	413	Angio-TC polmonare (CTPA)	432
Considerazioni conclusive	413	Algoritmi diagnostici	432
		Prognosi	433
32 LE TROMBOSI IN ETÀ PEDIATRICA	415	Mortalità	433
Introduzione	415	Rischio di recidiva	434
Epidemiologia del tromboembolismo nel bambino	415	Sindrome post-trombotica	434
Fattori di rischio per tromboembolismo ..	416	Ipertensione polmonare cronica tromboembolica	435
La trombofilia ereditaria	416	Trattamento	435

34 LA CARENZA DI ANTITROMBINA 439

Fisiologia dell'antitrombina	439
Concentrazioni plasmatiche	441
Difetto ereditario di antitrombina	441
Epidemiologia nella popolazione generale	443
Diagnosi del difetto di antitrombina	443
Metodi di dosaggio e caratterizzazione dei difetti di antitrombina	443
Difetti acquisiti di antitrombina	444
Manifestazioni cliniche	445
Rischio di tromboembolismo venoso	445
Rischio di perdita fetale	446
Trattamento antitrombotico	446
Trattamento degli episodi acuti	446
Rischio di tromboembolismo venoso ricorrente e trattamento a lungo termine	446
Profilassi antitrombotica	447
Profilassi antitrombotica primaria	447
Profilassi antitrombotica in gravidanza e puerperio	447
Profilassi antitrombotica in chirurgia	448
Approfondimenti suggeriti	448

35 LA CARENZA DI PROTEINA C . 451

Introduzione	451
La proteina C	451
La struttura proteica	451
Il gene	452
La funzione anticoagulante della proteina C	453
I difetti di proteina C	454
Difetti congeniti di PC	454
Difetti acquisiti di PC	455
Basi molecolari dei difetti di proteina C	455
Epidemiologia e manifestazioni cliniche dei difetti di proteina C	455
Metodi di dosaggio, caratterizzazione e diagnostica dei difetti di proteina C	456
Trattamento dei difetti di proteina C	457

36 IL DIFETTO DI PROTEINA S . . . 461

Introduzione	461
Ruolo nell'emostasi	461
Il gene	461
La struttura della proteina	461
La PS nel circolo ematico	462
Attività anticoagulante	
PCa-dipendente	463

Attività anticoagulante	
PCa-indipendente	464
Aspetti clinici	464
Consulenza genetica	466
Il laboratorio	466
Dosaggio dell'attività	467
Dosaggio dell'antigene	467
Classificazione delle carenze	467
Raccomandazioni pratiche	468
Correlazione genotipo-fenotipo	468
Note di terapia e profilassi	469
Pazienti con TEV	469
Soggetti asintomatici	470

37 FATTORE V LEIDEN, MUTAZIONE G20210A DELLA PROTROMBINA E LIVELLI ELEVATI DI FVIII 473

Il fattore V Leiden	473
Introduzione	473
Prevalenza	473
Rischio di trombosi associato alla presenza di FVL	474
Interazione tra il FVL e i fattori di rischio acquisiti	474
Diagnosi	475
La mutazione G20210A della	
protrombina	476
Introduzione	476
Prevalenza	476
Rischio di TEV associato alla presenza della mutazione G20210A della	
protrombina	476
Diagnosi	477
Chi testare per la presenza del FVL e della mutazione G20210A della	
protrombina	477
La gestione del paziente con FVL o mutazione G20210A della	
protrombina	478
Alti livelli di fattore VIII	479
Introduzione	479
Prevalenza e determinanti dei livelli plasmatici di FVIII	479
Rischio di TEV associato ad aumentati livelli di FVIII	479
Interazione tra FVIII e altri fattori di rischio genetici o acquisiti	480
Diagnosi	481

38 ANOMALIE DELLA FIBRINOLISI E TROMBOSI 485

Introduzione	485
------------------------	-----

Anomalie dei singoli componenti del sistema fibrinolitico e rischio di trombosi. 486

 Plasminogeno 486

 Attivatore tissutale del plasminogeno 486

α 2-antiplasmina 488

 Inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1. 488

 Inibitore della fibrinolisi attivabile da trombina (TAFI). 489

Attività fibrinolitica globale e rischio di trombosi. 490

 Valutazione dell'attività fibrinolitica globale. 490

 Trombosi venosa 491

 Trombosi arteriosa 491

Alterazioni delle caratteristiche del coagulo di fibrina e rischio di trombosi . . . 492

 Alterazioni strutturali e funzionali del coagulo di fibrina nelle patologie trombotiche venose e arteriose 492

 Determinanti delle alterazioni strutturali e funzionali del coagulo di fibrina 493

Fibrinolisi e dintorni: ruolo della lipoproteina(a). 494

 Lipoproteina(a): struttura, metabolismo e determinanti genetici. 494

 Lipoproteina(a) e aterotrombosi. 495

 Lipoproteina(a): metodi di dosaggio 496

 Indicazioni alla misurazione della lipoproteina(a). 497

39 IPEROMOCISTEINEMIA E TROMBOSI 501

Il metabolismo dell'omocisteina 501

Omocistinuria 502

Il laboratorio nella diagnosi di iperomocisteinemia 504

 Iperomocisteinemia ed aterotrombosi. 505

 Iperomocisteinemia e tromboembolismo venoso (TEV) 506

Meccanismi aterogenici e protrombotici dell'iperomocisteinemia 506

Studi di intervento vitaminico 508

 Infarto del miocardio, ictus e mortalità da qualsiasi causa 508

 Tromboembolismo venoso 512

Considerazioni finali 513

40 LA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI ED IL LUPUS ANTICOAGULANT . . . 517

Cenni storici 517

Prevalenza. 517

Eziologia e patogenesi. 518

Genetica 518

Anatomia patologica 518

Classificazione 518

 Criteri clinici 519

 Criteri di laboratorio. 519

Ambiguità nella diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS). 519

Trattamento e profilassi secondaria della trombosi nella APS. 520

Intensità del trattamento con warfarin 522

 Durata del trattamento. 522

 Trattamento della sindrome catastrofica 523

41 TROMBOSI NELLE MALATTIE EMATOLOGICHE: LE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE PHILADELPHIA-NEGATIVE: . . . 525

Introduzione 525

Basi molecolari delle neoplasie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative. 525

Le neoplasie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative 525

Complicanze trombotiche. 526

 Prevalenza e incidenza delle complicanze trombotiche. 526

 Fattori di rischio tradizionali per complicanze trombotiche. 529

 Rischio correlato a mutazioni genetiche somatiche o congenite 530

Profilassi antitrombotica primaria e secondaria 531

42 LA TROMBOSI NELLE MALATTIE EMATOLOGICHE: EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA 535

Introduzione 535

Rischio trombotico nei pazienti con EPN. . . 536

 Meccanismi patogenetici della trombosi nell'EPN 537

Trattamento della trombosi nell'EPN 537

Trattamento acuto della trombosi.....	537
Prevenzione della trombosi.....	538

43 LE TROMBOSI VENOSE RARE: TROMBOSI VENOSE CEREBRALI E TROMBOSI SPLANCNICHE . 541

Trombosi venose cerebrali	541
Introduzione	541
Fisiopatologia	541
Manifestazioni cliniche	543
Diagnosi	543
Prognosi	544
Trattamento	544
Trombosi venose splancniche.....	546
Introduzione	546
Fisiopatologia	546
Manifestazioni cliniche	547
Diagnosi	548
Prognosi	549
Trattamento	549

44 LA TROMBOCITOPENIA INDOTTA DA EPARINA 555

Introduzione	555
Epidemiologia.....	555
Eziopatogenesi	555
Quadro clinico	556
Diagnosi.....	556
Terapia.....	557

45 TROMBOSI E TUMORI 562

Introduzione	561
Epidemiologia.....	561
Trombosi e tumore occulto.....	562
Stato di ipercoagulabilità	563
Patogenesi	564
Fattori di rischio e valutazione del rischio trombotico.....	565
Profilassi e terapia del TEV.....	567
Profilassi del TEV	567
Trattamento del TEV.....	568
Anticoagulazione e sopravvivenza.....	569

46 ATEROSCLEROSI E TROMBOSI..... 571

I responsabili dell'aterotrombosi	572
Piastrine	572
Fattore tissutale	573
Fattore di von Willebrand	573

Globuli rossi.....	574
Globuli bianchi	574
I meccanismi alla base dell'attivazione piastrinica	575
Il ruolo delle PLT nell'aterogenesi	577
Il ruolo delle PLT nell'aterotrombosi.....	579
Fattori di rischio per aterotrombosi.....	580
Diabete mellito	580
Ipertensione arteriosa.....	581
Dislipidemia	582
Obesità	582
Marcatori di attivazione piastrinica.....	583
Biomarkers circolanti	583
Biomarkers membrana-associati.....	584
Aggregati PLT-leucociti	585
Volume piastrinico medio	585
PLT reticolate/immaturo	585
Metaboliti urinari del TXA ₂	585
Transcrittomica e genomica piastrinica ...	586
Diagnostica radiologica.....	586
Metodiche invasive.....	587
Tecniche non invasive.....	588

47 DISORDINI VASCOLARI ASSOCIATI A TROMBOSI 593

Triade di Virchow	593
Malattia arteriosa degli arti inferiori.....	594
Caratteristiche generali, eziopatogenesi e fattori di rischio	594
Diagnosi	596
Terapia	598
Malattia arteriosa degli arti superiori.....	600
Caratteristiche generali, eziopatogenesi e fattori di rischio	600
Diagnosi	601
Terapia	601
Ischemia acuta dell'arto.....	601
Caratteristiche generali, eziopatogenesi e fattori di rischio	601
Diagnosi	602
Terapia	602
Malattia dell'arteria mesenterica superiore	604
Caratteristiche generali, eziopatogenesi e fattori di rischio	604
Diagnosi	604
Terapia	604
Malattia dell'arteria renale	604
Caratteristiche generali, eziopatogenesi e fattori di rischio.....	604
Diagnosi	605
Terapia	605
Aneurisma dell'aorta addominale.....	606

Caratteristiche generali, eziopatogenesi e fattori di rischio.....	606
Diagnosi	607
Terapia	608
Vasculiti	608
Sindrome di Behçet.....	608
Vasculite dei piccoli vasi	609
Poliarterite nodosa	610
Vasculite dei grossi vasi	610

48 MALATTIE CARDIACHE A RISCHIO EMBOLICO E TERAPIA ANTITROMBOTICA..... 613

Protesi valvolari cardiache	613
Protesi valvolari meccaniche	613
Protesi valvolari biologiche	614
Malattie valvolari cardiache	615
Trombosi cardiaca endocavitaria.....	615
Cardiomiopatia dilatativa.....	616
FA non valvolare (FANV)	616
Indicazione al trattamento con VKA ..	616
Stratificazione del rischio di stroke ..	616
Stratificazione del rischio emorragico ..	618
Le principali linee guida	619
Fibrillazione atriale associata a cardiopatia ischemica	619
Fibrillazione atriale (FA) di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica o ad ablazione transcateretere	621
Flutter atriale.....	622

49 MALATTIE CEREBROVASCOLARI E TROMBOSI..... 625

Introduzione	625
Fattori di rischio per ictus cerebrale ischemico.....	625
Fattori di rischio correlati all'emostasi ..	626
Trombolisi e terapie antitrombotiche nell'ictus cerebrale ischemico.....	630
Trombolisi endovenosa nell'ictus acuto	630
Trattamenti endoarteriosi nell'ictus acuto	632
Prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con ictus acuto ..	633
Terapie antitrombotiche per la prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale ischemico.....	634
Ictus ischemico non cardioembolico ..	634
Ictus ischemico cardioembolico	636
Ictus ischemico criptogenetico	638

50 LE TRASFUSIONI DI PIASTRINE..... 643

Concentrato piastrinico.....	643
Proprietà.....	644
Caratteristiche immunoematologiche e compatibilità ABO e Rh(D)	644
Dosaggio.....	645
Indicazioni.....	645
Profilassi delle emorragie	645
Piastrinopenie iporigenerative	645
In preparazione per una procedura invasiva.....	645
Terapia delle emorragie.....	646
Indicazioni inappropriate	647
Indicazioni alla leucodeplezione, irradiazione e lavaggio dei CP	648
Controllo dell'efficacia post-trasfusionale e refrattarietà alla trasfusione	648
Alternative alla trasfusione piastrinica ..	649

51 L'USO DEL PLASMA..... 651

Plasma fresco congelato	651
Conservazione.....	651
Caratteristiche immunoematologiche e compatibilità ABO/Rh (D)	651
Dosaggio e controllo dell'efficacia	652
Indicazioni.....	652
Indicazioni poco definite alla trasfusione di plasma	652
Indicazioni inappropriate alla trasfusione di plasma	654
Indicazioni in neonatologia.....	654
Controindicazioni alla trasfusione di plasma	654
Reazioni avverse alla trasfusione di PFC	654
Conclusioni	654

52 L'USO DEL CRIOPRECIPITATO..... 657

Crioprecipitato	657
Caratteristiche immunoematologiche e compatibilità ABO/RhD.....	658
Indicazioni cliniche	658
Emorragia massiva nel trauma	658
Pazienti ostetriche.....	658
Patologie epatiche.....	658
Chirurgia cardiaca	658
Altre indicazioni	659
Dose ed efficacia.....	659
Effetti collaterali	659

53 I CONCENTRATI DI FATTORI DELLA COAGULAZIONE. 661

Le coagulopatie congenite: emofilie e malattie emorragiche ereditarie rare	661
I concentrati di FVIII e FIX	661
I concentrati by-passanti	667
Concentrati di vWF	667
Concentrati per le malattie emorragiche rare	669
Concentrati di fibrinogeno	669
Concentrati di FVII	669
Concentrati di complesso protrombinico	669
Concentrati di FXI	670
Concentrati di FXIII	670
I concentrati per i difetti degli inibitori fisiologici della coagulazione	671
Concentrati di antitrombina	671
Concentrati di Proteina C	672

54 PLASMAFERESI TERAPEUTICA . 675

Introduzione	675
Principi generali della plasmaferesi terapeutica	675
Le indicazioni alla plasmaferesi terapeutica	676
Esempi di utilizzo della PEX come terapia di prima linea	676
Sindrome di Guillan-Barré	676
Miastenia grave	678
Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)	679
Complicanze della plasmaferesi	679

55 USO CLINICO DELLE IMMUNOGLOBULINE: INDICAZIONI NEI DISORDINI DELL'EMOSTASI 681

Introduzione	681
Cenni sulla struttura molecolare delle Ig	681
Il concetto di self e gli anticorpi anti-idiotipici	682
Classi di Ig e meccanismi d'azione delle Ig endogene	683
Uso terapeutico delle Ig esogene	683
Dal plasma alla formulazione finale	683
Le diverse preparazioni di Ig riflettono la variabilità individuale dei donatori: implicazioni nell'applicazione clinica	684
Meccanismi immunomodulanti delle Ig esogene	685

Modalità di somministrazione	686
Farmacocinetica e farmacodinamica delle Ig	686
Uso clinico delle Ig nell'ambito dell'emostasi	686
Thrombocitopenia immune (ITP)	687
Porpora postrasfusionale	689
Piastrinopenia da farmaci	689
Piastrinopenia alloimmune fetale/neonatale: uso delle Ig nella madre e nel neonato	689
Inibitori acquisiti della coagulazione	690
Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)	691
Complicanze della terapia con Ig	691
Effetti avversi immediati	691
Effetti avversi tardivi	691
Conclusione e prospettive future	692

56 DESMOPRESSINA, ANTIFIBRINOLITICI E TERAPIA ORMONALE IN EMOSTASI . . . 695

Desmopressina	695
Impiego della desmopressina	696
Antifibrinolitici	698
Terapia ormonale	700

57 GLI ANTICOAGULANTI ORALI: I DICUMAROLICI 705

Introduzione	705
Il ciclo della vitamina K e i fattori coagulativi vitamina K dipendenti	705
Il ciclo della vitamina K	705
I fattori vitamina K dipendenti	706
Farmacocinetica e farmacodinamica dei dicumarolici	706
L'effetto anticoagulante degli AVK	707
La misurazione dell'effetto anticoagulante degli AVK: l'INR	707
La fase iniziale della terapia	707
Come iniziare la terapia con AVK	707
Il monitoraggio	708
La qualità del monitoraggio: il TTR (percentuale di tempo trascorsa nell'intervallo terapeutico)	708
La frequenza dei controlli per il monitoraggio	709
Fattori che influenzano la stabilità/variabilità dell'INR nella terapia a lungo termine	709
Introduzione di vitamina K (dieta)	709
Altri potenziali fattori di variabilità	710

XXIV *Indice generale*

Complicanze del trattamento con AVK . . .	711
Emorragie	711
Correzione dell'eccessiva anticoagulazione e il "reverse" dell'anticoagulazione	712
Complicanze non-emorragiche degli AVK	713

58 NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI: GLI ANTICOAGULANTI DIRETTI . . 715

Introduzione	715
Inibitori diretti della trombina: dabigatran	715
Meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica	715
Indicazioni terapeutiche	716
Inibitori del fattore xa: rivaroxaban, apixaban ed edoxaban	722
Rivaroxaban	723
Apixaban	726
Edoxaban	728
Considerazioni conclusive	729

59 EPARINE E PENTASACCARIDI PER IL TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO 733

Eparina non frazionata	733
Eparine a basso peso molecolare	734
Generalità, meccanismo d'azione e modalità d'impiego	734
Esperienze cliniche	736
Impiego a domicilio	736
Fondaparinux	737
Idraparinux e idrabiotaparinux	738
Durata della terapia parenterale	738
Controindicazioni all'impiego di eparine e pentasaccaridi	739
Piastrinopenia da eparina	740

60 GLI AGENTI TROMBOLITICI . . 743

Introduzione	743
Meccanismo di azione	743
Fibrinolisi fisiologica	744
Terapia trombolitica	745

Farmaci trombolitici	745
Trombolitici non fibrino-specifici	745
Trombolitici fibrino-specifici	747
Altri attivatori del plasminogeno	750
Altri agenti trombolitici	751
Farmaci profibrinolitici	752

61 LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA 755

Farmacologia degli antiaggreganti piastrinici	755
Aspirina	755
Bloccanti il recettore dell'ADP P2Y12	756
Inibitori delle fosfodiesterasi/bloccanti del riassorbimento dell'adenosina	756
Bloccanti il recettore della trombina PAR-1	756
Indicazioni	757
Associazione tra antiaggreganti e farmaci anticoagulanti	758
Rischio emorragico e gestione delle complicanze emorragiche	760
Il laboratorio in corso di terapia antiaggregante	761

62 LA TERAPIA GENICA NELLE MALATTIE EMORRAGICHE E TROMBOTICHE 765

Introduzione	765
Modalità di eredità e terapia genica	766
I vettori e le cellule bersaglio	766
I vettori	766
Le cellule bersaglio	767
La terapia genica delle emofilie	768
Emofilia B	768
Emofilia A	770
Terapia genica in coagulopatie congenite rare: deficienza di FVII	770
Approcci di terapia polivalenti mediante acidi nucleici	771
La terapia genica nelle malattie trombotiche	771
Terapia genica mediante "gene editing"	772
Conclusioni	772

Indice analitico 775