**ALETRAZIONI DELLE PIASTRINE:**

**EMORRAGIE**

L’emorragia è l’**uscita del sangue da un vaso per interruzione della sua continuità o della sua tenuta**.

In linea teorica, quando si ha una lesione, si forma il tappo piastrinico primario che viene stabilizzato con la fibrina. L’alterazione di qualche meccanismo di formazione e/o stabilizzazione del tappo piastrinico favorisce l’insorgere di emorragie; inoltre, qualsiasi fattore comprometta la salute della parete vascolare facilita la rottura del vaso e quindi l’emorragia.

**TERMINOLOGIA**

**Immagine che contiene testo

Descrizione generata automaticamenteEMATOMA:** raccolta di sangue all’interno di un tessuto >2cm (anche se il volume di sangue varia in base al danno e al vaso coinvolto), causato da un danno a un grosso vaso.

Possono essere più o meno diffusi (a seconda del trauma) e la loro sede è variabile (subcutanea, muscolare, subdurale, …). La cute risulta integra ma cambia di colore nel tempo: rosso → blu (dopo 4-6 giorni) → e infine giallo-verde (dopo 7-10 giorni, a causa della bilirubina). Infine, si riassorbe e si ritorna alla normalità.

Un ematoma può essere causato da:

* fragilità capillare;
* difetti della coagulazione del sangue;
* deficit piastrinici conseguenti a una leucemia;
* terapia in atto con farmaci anticoagulanti.

**ECCHIMOSI:** raccolta di sangue all’interno di un tessuto <2cm (in questo caso si tratta di un volume di sangue inferiore rispetto all’ematoma, infatti l’ecchimosi è considerata un “ematoma superficiale”, in cui a seguito del trauma si danneggiano vasi di piccola entità). La raccolta ematica si localizza nel tessuto sottocutaneo.



**PETECCHIE:** piccole emorragie (diametro <2mm). Sono dei “puntini” visibili su cute, congiuntive e mucose. Possono dare origine, confluendo, alle porpore.

**PORPORE:** risultato della confluenza di più petecchie, a dare origine a lesioni con diametro di ~1cm.

**CARATTERISTICHE**

* Disturbi dell’**emostasi primaria**:

Il problema è a carico dei vasi o delle piastrine. Si sanguina subito e poi c’è un tentativo di trattenere l’eccessiva perdita di sangue. Sono emorragie che interessano:

* cute (→ petecchie o ecchimosi);
* mucose (→ rinorragia, sanguinamento gengivale).
* Disturbi dell’**emostasi secondaria**:

Ci sono problemi a carico dei fattori della coagulazione: inizialmente comincia il sanguinamento in seguito a una ferita, poi si smette di sanguinare ma in seguito ricomincia un po’. Questo accade perché il tappo piastrinico primario si forma, ma non è stabile perché avendo un deficit di coagulazione non si forma la fibrina e non può venire stabilizzato il tessuto. Generalmente queste manifestazioni hanno conseguenze più importanti quando sono emorragie interne che interessano i tessuti profondi: osserviamo ematomi.

**EZIOPATOGENESI**

Sono cause di emorragia:

* **DIFETTI VASCOLARI:**

La parete del vaso è fragile, suscettibile a emorragie spontanee o causate da traumi minimi.

Generalmente danno origine a lesioni cutanee o mucose che si manifestano come petecchie o ecchimosi.

In questo gruppo rientrano:

* Fragilità vascolare da **deficit di vitamina C (scorbuto)**: il collagene non matura e non viene idrossilato a livello di lisina e prolina → le fibre collagene sono immature e più lasse → la parete dei vasi è più incline alla rottura.
* **Sindromi di Ehlers-Danlos di tipo I e IV**: alterano la produzione del collagenw a livello delle pareti vascolari, con conseguente fragilità del vaso in questione.
* Infezioni causate da alcuni microrganismi che danneggiano i vasi del microcircolo: **tifo** (chiamato “tifo petecchiale” perché causava petecchie), **meningococco**, **rickettsia**, **mononucleosi infettiva**.
* Farmaci che riducono la sintesi di collagene (→ vasi più fragili): **glucocorticoidi** (farmaci cortisonici).
* **Teleangectasia di Rendu-Osler**: malattia ereditaria autosomica dominante, causata da una mutazione che interessa la trasduzione del segnale di TGF-β (che è necessario per la sintesi di collagene). Si osservano malformazioni vascolari a livello di cute e mucose (labbra, lingua, congiuntiva, mucosa del gastroenterico).
* **DIFETTI PIASTRINICI:**

Si tratta di difetti numerici (**piastrinopenie**) e/o funzionali (**piastrinopatie**).

Il risultato è l’**incapacità di formare il tappo emostatico primario**.

Le piastrine in circolo sono 150-400.000 per mm3 e restano in circolo per una decina di giorni. Il numero viene mantenuto costante perché tante ne vengono immesse in circolo e tante ne vengono distrutte da parte del sistema reticolo-endoteliale. È presente una buona riserva funzionale: alcune piastrine rimangono sequestrate e rilasciate solo se servono, ed è possibile stimolare la piastrinopoiesi fino a 8 volte rispetto al valore basale.Le piastrine hanno moltissime funzioni:

* mantengono la stabilità vascolare rilasciando dei fattori specifici (→ un deficit ha ripercussioni anche sulla stabilità vascolare);
* previa adesione, attivazione e aggregazione, portano alla formazione del tappo emostatico primario.
* **COAGULOPATIE:**

Alterazioni dei fattori della coagulazione. Si distinguono forme:

* **Acquisite/secondarie** (più frequenti): disfunzione di più fattori della coagulazione, causato da un deficit di vitamina K o da epatopatie croniche (non vengono prodotti i fattori della coagulazione).
* **Ereditarie**: disfunzione di un singolo fattore di coagulazione (solitamente VIII e IX → emofilia).

**PIASTRINOPENIE**

Rischio emorragico:

* Piastrine 50-100.000/mm3 → emorragia solo per traumi rilevanti;
* Piastrine 20-50.000/mm3 → emorragia anche per traumi modesti, talvolta porpore spontanee;
* Piastrine <20.000/mm3 → aumentato rischio di emorragie a livello cerebrale o gastrointestinale.

Le piastrinopenie si manifestano con le **petecchie** (perché, in caso di trombocitopenia, si può verificare extra-vasazione dei globuli rossi).

**EZIOPATOGENESI:**

La **trombocitopenia** può essere dovuta a un problema midollare (se sono coinvolti i precursori delle piastrine) oppure periferico:

* Cause a livello midollare (deficit di produzione dei precursori):
* Ridotta produzione di megacariociti, a causa di:
* infiltrazione midollare da cellule neoplastiche (leucemie acute);
* aplasia midollare (eziologia non chiara);
* radiazioni ionizzanti (che uccidono i precursori delle cellule, tra cui megacariociti o megacarioblasti);
* infezioni e sostanze chimiche di vario tipo che riducono le piastrine.
* Inefficiente piastrinopoiesi (deficit vitamina B12, necessaria alla sintesi dei nucleotidi).
* Cause a livello periferico (aumentata distruzione piastrinica):
* Iper-splenismo, in cui la milza (iperfunzionante) inizia a sequestrare le piastrine; nonostante si possa produrre molte più piastrine, qualsiasi tentativo di compenso prima o poi crea ulteriori scompensi, portando a trombocitopenia.
* Autoanticorpi (LES, porpora piastrinopenica idiopatica).
* Isoanticorpi: incompatibilità materno-fetale o post-trasfusionale
* Marginazione periferica: quando ci sono emangiomi grossi le piastrine tendono a marginarsi all’interno di essi e ce ne sono meno in circolo.
* Cause non immuni (protesi vascolari non adeguate che creano un danno meccanico, CID, vasculiti, sindrome uremica).
* Sostanze chimiche e/o farmaci: cloramfenicolo (CAF, che ha effetto tossico sul midollo e provoca piastrinopenia); antiepilettici, barbiturici e antireumatici (possono indurre reazioni di ipersensibilità di tipo II con distruzione delle piastrine).
* Malattie infettive (tifo, brucellosi, …).

**PORPORA PIASTRINOPENICA IMMUNE (malattia di Werlhof):**

È la classica piastrinopenia su base autoimmune: circolano anticorpi contro le glicoproteine. Il fatto che si formino anticorpi contro le glicoproteine fa sì che questi complessi vengano sequestrati da parte del sistema reticolo-endoteliale e vengano distrutti in modo tale che l’emivita della piastrina sia molto più breve (da 7-8 giorni a 2-3 giorni/poche ore).

Ci sono forme post-infettive (come quelle dopo le malattie virali esantematiche dell’infanzia) e forme croniche (si osservano maggiormente nell’adulto). Molte porpore, soprattutto quelle dopo alcune malattie virali esantematiche dell’infanzia (ES: morbillo), sono dovute a una diminuzione transitoria del numero di piastrine: si formano immunocomplessi che contengono antigeni virali che si legano ai recettori delle piastrine e danno luogo a reazioni di ipersensibilità di tipo III.

Oppure, in virtù di una cross-reattività tra gli antigeni virali e le proteine delle piastrine, è possibile avere anticorpi che in modo crociato vanno ad attaccare antigeni piastrinici dando una reazione di ipersensibilità di tipo II.

A fronte di questo attacco autoimmune si osservano petecchie cutanee ed emorragie mucose (epistassi, emoftoe, ematemesi).

**PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA:**

Si ha un eccesso di attivazione piastrinica: si formano dei **micro-aggregati piastrinici** che non possono proseguire nel vaso, fermandosi nel microcircolo → micro/macro-ischemie, con conseguenti disturbi d’organo.

Tuttavia, la presenza di questi aggregati provoca un quadro di diminuzione del numero delle piastrine e in parallelo alle ischemie appena descritte è possibile avere delle emorragie da trombocitopenia.

Inoltre, questi micro-aggregati di piastrine possono danneggiare meccanicamente i GR (→ anemia emolitica).

Questa malattia è causata dalla mutazione dell’enzima **ADAMTS13**, deputato al taglio del fattore di Von Willebrand (che favorisce l’adesione piastrinica per la formazione del tappo emostatico primario) quando quest’ultimo è multimerico.

In un soggetto normale, i corpi di Weibel-Palade secernono vWF e ADAMTS13 taglia questi corpi, evitando la formazione di multimeri.

In caso di deficit o malfunzionamento di ADAMTS13, sono presenti multimeri di vWF, che risultano essere altamente trombotici (legano le piastrine, precipitando) → il risultato è un aumento di adesione e aggregazione piastrinica e una situazione di trombocitopenia.

**PIASTRINOPATIE**

Come risultato si ha un problema nella formazione del tappo emostatico primario, che può essere causato da un **deficit di adesione** (deficit di vWF o mutazione della glicoproteina 1b) o da un **deficit di aggregazione** (mutazione delle glicoproteine IIb-IIIa).

Sono descritte anche anormalità dei granuli piastrinici(**storage pool defects**, rare), in cui si osservano deficit di esocitosi o ridotta concentrazione dei mediatori preformati all’interno dei granuli. Anche in questo caso si hanno disordini emorragici non estremamente gravi.

**MALATTIA DI VON WILLEBRAND (deficit vWF):**

*[incidenza 1:800]*

vWF serve a legare le piastrine, in particolare a livello della glicoproteina 1b → media l’adesione delle piastrine alle cellule endoteliali. Inoltre, vWF serve come carrier per il fattore VIII.

In caso di deficit di questo fattore, non è possibile l’interazione con la glicoproteina 1b → la piastrina non si può attaccare alla superficie endoteliale. Come risultato, si ha un problema nell’adesione piastrinica e a livello del fattore VIII circolante.

Sono state distinte varie forme di questa malattia: frequente è il **deficit di tipo 1** (in cui diminuisce il vWF plasmatico circolante → aumenta il tempo di sanguinamento se ci sono traumi o interventi); il **deficit di tipo** 3 è invece più raro (e più grave).

**SINDROME DI BERNARD-SOULIER:**

Malattia autosomica recessiva simile alla malattia di von Willebrand, ma in questo caso è mutata la **glicoproteina 1b**.

La glicoproteina 1blega vWF e interagisce anche con il citoscheletro della piastrina, infatti ha un ruolo nel mantenimento della morfologia della piastrina stessa.

Una mutazione della glicoproteina 1b comporta alterata interazione con il citoscheletro → piastrina con dimensioni maggiori e forma sferoidale (→ **macrotrombocitopenia**).

**TROMBOASTENIA DI GLANZMAN:**

È mutato il **complesso glicoproteico IIb-IIIa**, che permette l’interazione con il fibrinogeno (che fa da ponte molecolare tra una piastrina e l’altra) → essendo mutato, non si ha interazione con il fibrinogeno → le piastrine si attaccano, ma poi non si aggregano tra di loro.

**EMOFILIA**

**CENNI STORICI:**

Il termine emofilia venne coniato nel **1828** all’università di Zurigo per descrivere questo disordine emorragico; inoltre, si ipotizzò che fosse ereditario.

Già nel II secolo a.C. all’interno del Talmud (che contiene le prescrizioni per gli ebrei osservanti) si scriveva come il neonato maschio non doveva essere circonciso se i due fratelli prima erano morti per emorragia dopo la circoncisione (→ si presume che fossero morti per emofilia). Inoltre, nella medicina araba del XII secolo il medico Albucasis descrisse una famiglia in cui i figli maschi morivano di emorragie per piccoli traumi.

Attualmente la malattia è nota per essere quella dei “reali” (gene ereditato dalla regina Vittoria).

**CARATTERISTICHE:**

Si tratta di un gruppo di malattie emorragiche **X-linked** (→ i maschi siano più affetti da questa malattia).

I geni dell’emofilia A e B sono localizzati sul braccio lungo del cromosoma X, a livello della sua porzione terminale.

Le patologie sono dovute a deficit o disfunzione del fattore VIII della coagulazione (→ emofilia A) o del fattore IX della coagulazione (→ emofilia B). Come risultato, non si ha la formazione del fattore X attivato.

Nei soggetti affetti da tali patologie, **non avviene la stabilizzazione del tappo emostatico primario**.

Fattori della coagulazione interessati:

* **Fattore VIII**:

sintetizzato a livello epatico, è il fattore che circola legato al vWF (questo legame è importante per proteggere il fattore VIII dalla degradazione proteolitica). Si tratta di un cofattore che accelera la reazione coagulativa.

* **Fattore IX**:

enzima costituito da varie regioni, tra cui: una che permette l’interazione del fattore con la regione fosfolipidica sulle piastrine, un’altra regione catalitica.

**TIPOLOGIE:**

* **EMOFILIA A:**

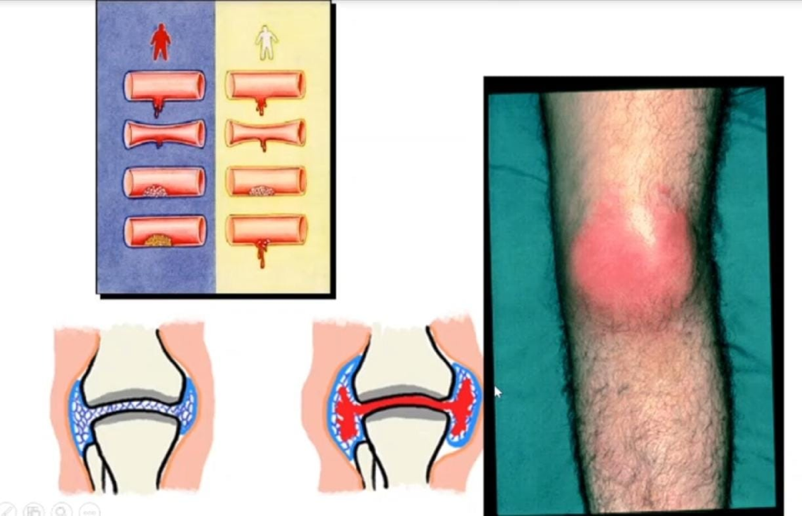
Forma più frequente (incidenza 1:10.000 nati di sesso maschile). **Deficit fattore VIII** coagulazione.

Le mutazioni sono tante (frameshift, mutazioni puntiformi, …) ma nel 40% dei casi si tratta di un’inversione dell’introne 22 che si verifica durante la meiosi paterna (si tratta di una rottura tale per cui al posto di inserire 5’ → 3’ si ha l’inserimento in senso 3’→ 5’). In questo modo, la sequenza della proteina non è corretta → manca il fattore VIII → impossibile la conversione del fattore X a Xa.

* **EMOFILIA B:**

Forma più rara (incidenza 1:100.000 nati di sesso maschile). **Deficit fattore IX** coagulazione.

**CARATTERISTICHE CLINICHE:**

I pazienti presentano un quadro clinico simile in entrambi i tipi di emofilia: frequenti emorragie post traumatiche (nelle forme più gravi, anche spontanee), che interessano soprattutto mucose, articolazioni e muscoli.

Frequenti sono le emorragie a livello articolare (soprattutto in quelle su cui viene scaricato il peso corporeo), a causa dello sfregamento delle strutture tissutali → **emartro** (accumulo di sangue all’interno dell’articolazione). Queste sono dolorose in acuto e tendono a dare origine a aderenze fibrose, limitando funzionalmente l’articolazione.

Un’altra caratteristica dell’emofilia è che chi ne è affetto ha **“sanguinamento tardivo”**: il tappo emostatico primario si forma, ma poi sparisce (perché si ha un blocco della cascata coagulativa che non stabilizza il tappo).

**COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID)**

Si tratta di un’alterazione tromboemorragica acuta/subacuta/cronica, caratterizzata da un’eccessiva attivazione della coagulazione e da trombosi diffusa a livello del microcircolo (interessa soprattutto le arteriole).

Si tratta di una patologia che si manifesta con un quadro di fenomeni opposti (sia di trombosi che di emorragia → i pazienti hanno sia ischemia che sanguinamento).

**EZIOPATOGENESI:**

I principali meccanismi che possono scatenare CID sono: **liberazione in circolo di fattore tissutale** (o di altri pro-coagulanti); **danno diffuso delle cellule endoteliali**.

Non è mai una patologia primitiva ma è sempre **secondaria ad altre condizioni**; le più frequenti sono: complicanze ostetriche, sepsi, grossi traumi, neoplasie maligne.

Nella sepsisi ha un’importante attivazione della risposta infiammatoria con rilascio di citochine infiammatorie e disfunzione endoteliale (TNF è mediatore delle lesioni endoteliali). L’endotelio viene attivato: adesione delle piastrine e dei leucociti (che danneggiano ulteriormente l’endotelio rilasciando ROS), attivazione dei monociti-macrofagi (che esprimono anch’essi il fattore tissutale sulla loro superficie) → attivazione della via estrinseca della coagulazione → stato pro-coagulante e pro-infiammatorio.

Come conseguenze della CID si osservano:

* **Deposizione di fibrina diffusa nel microcircolo** (con conseguente ischemia degli organi colpiti) e anemia emolitica microangiopatica (poiché i globuli rossi si danneggiano nel passaggio attraverso il microcircolo ristretto dai trombi).
* Consumo di piastrine (→ **piastrinopenia**), fattori della coagulazione e dell’attivazione della via fibrinolitica (→ **diatesi emorragica** -tendenza all’emorragia-). Infatti, la plasmina, oltre a dissolvere i coaguli di fibrina, inattiva i fattori V e VIII.

**CARATTERISTICHE CLINICHE:**

L’insorgenza di tale malattia può essere fulminante (ES: embolia da liquido amniotico) o con un andamento cronico (ES: carcinomatosi).

La diagnosi si basa sull’osservazione clinica e sulle analisi di laboratorio (conta piastrinica, fibrinogeno, PT, PTT, D-dimero) e l’unico trattamento risolutivo è quello che prevede il trattamento della causa scatenante.

