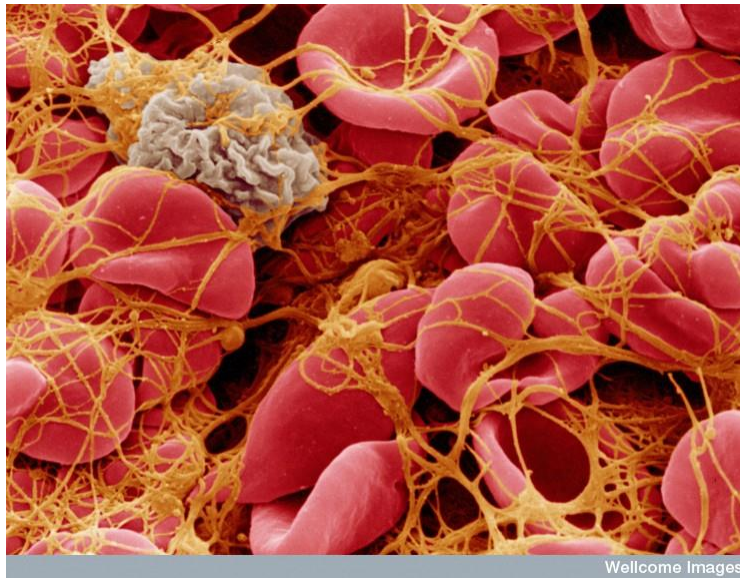


Emostasi

Arresto di una emorragia in risposta a danno vascolare

Sistema controllato che comprende:

- **Cellule** ematiche e tessutali
- Rete di **enzimi** attivanti ed inattivanti
- **Cofattori** derivati da cellule e tessuti



Emostasi

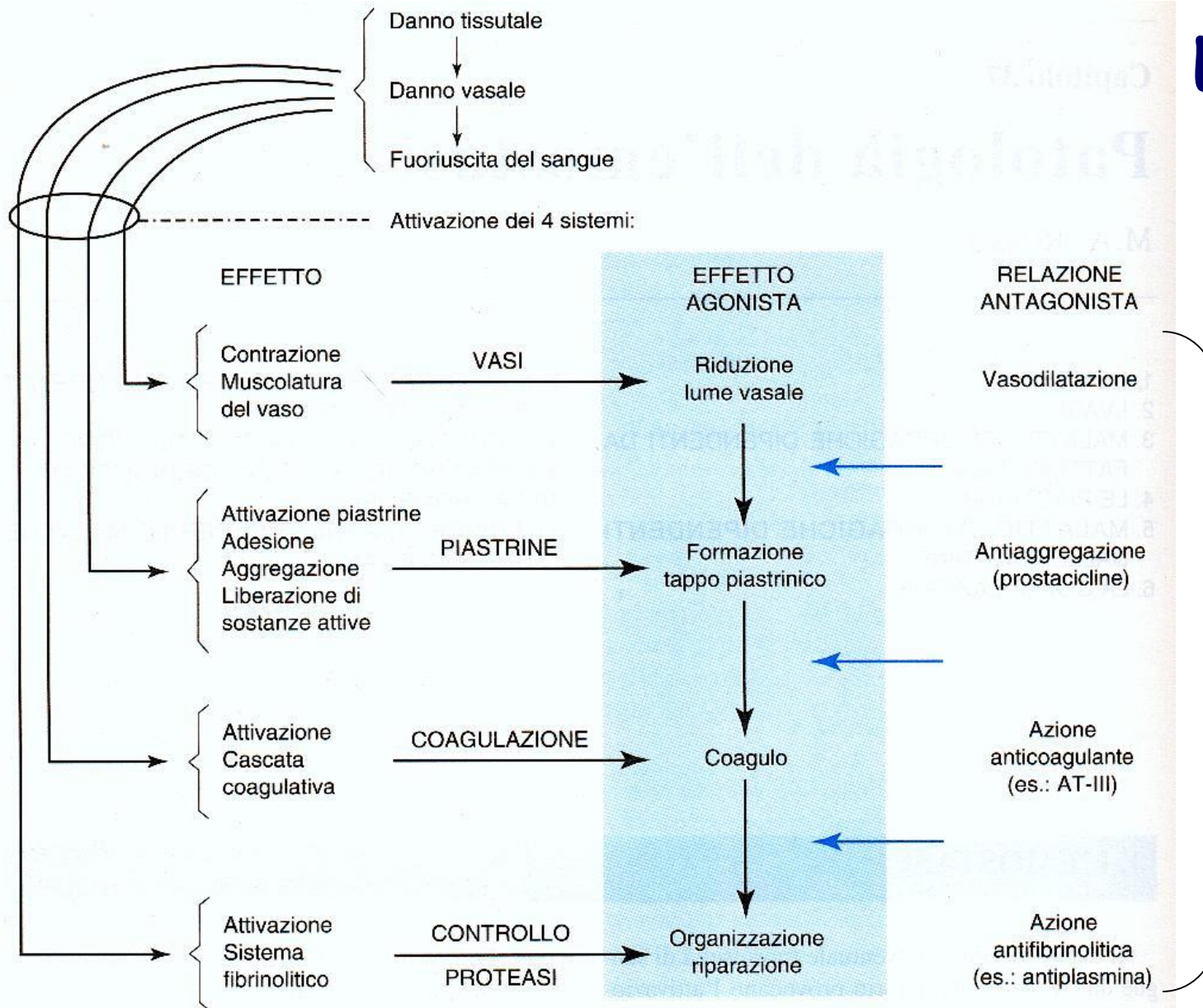


Fig. 37.1 - Sequenza dell'emostasi e relazioni tra i quattro sistemi coinvolti. A destra vengono anche mostrati i principali meccanismi antagonisti.

Fasi dell'emostasi

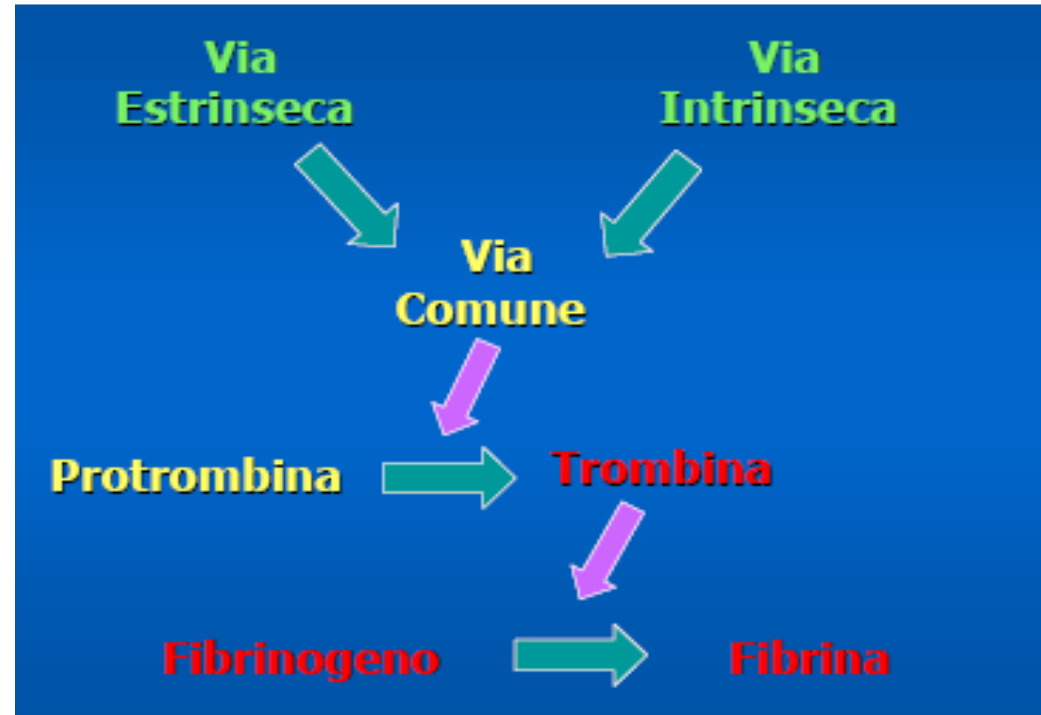
1. **vasocostrizione**
2. **adesione delle piastrine al sottoendotelio esposto in seguito a lesione endoteliale, attivazione ed aggregazione piastrinica (emostasi primaria)**
3. **attivazione del sistema della coagulazione → formazione di trombina e di fibrina → tappo emostatico permanente costituito da fibrina polimerizzata, piastrine ed eritrociti (emostasi secondaria)**
4. **Attivazione del sistema della fibrinolisi → rimozione del coagulo**

2. Adesione ed aggregazione piastrinica

Il vWF è contenuto
anche nelle cellule
endoteliali dalle
quali viene rilasciato
in seguito a danno
cellulare

3. CASCATA DELLA COAGULAZIONE

- In vitro, si distinguono due vie di attivazione della cascata della coagulazione:
- **via intrinseca**
- **via estrinseca**,
convergono in una **via comune** a livello del fattore X



Le due vie differiscono principalmente per:

- 1) l'agente iniziale che le attiva;
- 2) il numero di fattori coinvolti nella cascata.

I FATTORI DELLA COAGULAZIONE

- Indicati con numero romano secondo l'ordine di scoperta dei singoli fattori
- Tutti i fattori, eccetto il TF, circolano nel plasma in una forma inattiva (zimogeno o precursore)
- Le forme attive sono contraddistinte da una lettera "a" in basso a dx del numero romano.

La via estrinseca della coagulazione

- La lesione di un vaso sanguigno produce la liberazione, dalle cellule danneggiate, di **fosfolipidi** e del **fattore tissutale (TF)**.



Attivazione del fattore VII



Attivazione della "via comune"

- La via estrinseca è più rapida per il minor numero di fattori che vi prendono parte.

La via intrinseca della coagulazione

- Attivazione del fattore XII (fattore di Hageman) in seguito al contatto del sangue/plasma con una superficie con carica negativa: es. macromolecole di collagene delle membrane basali e dei tessuti connettivi o vetro.
- Segue l'attivazione a cascata degli altri fattori fino alla «via comune»
- Via più lenta rispetto alla via alternativa perché comprende un maggior numero di fattori (XII, XI, IX e VIII).

Platelet surface involvement

- **I fosfolipidi della superficie piastrinica** favoriscono la cascata coagulativa
 - concentrando e posizionando i diversi fattori.
 - limitando spazialmente la formazione del coagulo
- **Gli ioni Ca^{2+} presenti nel plasma** si legano ai gruppi gamma-carbossilici dei fattori della coagulazione;
- la presenza dei gruppi carbossilici è dipendente dalla vit.K

Regulation and biochemical control of coagulation

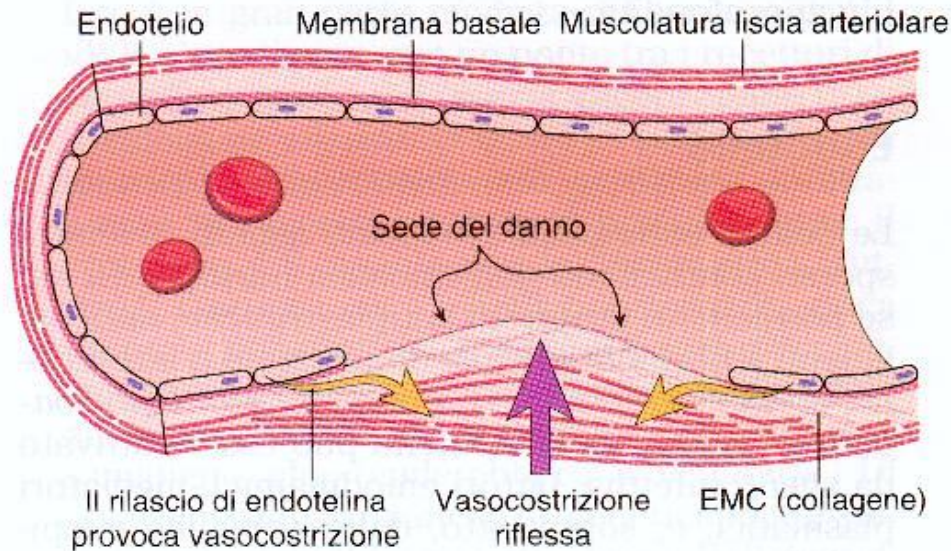
- La coagulazione è circoscritta al punto di lesione.
- fattori di controllo evitano la propagazione del coagulo:
 - **Antitrombina III (AT-III)**: legata all'eparina, plasmatica o presente sulle superfici endoteliali, agisce sulla maggior parte dei fattori attivati, in particolare trombina.
 - **Proteina C**: Sintesi epatica vit.K-dipendente. Presente nel plasma o sulle cellule endoteliali. Viene attivata dal complesso trombina-trombomodulina. Inattiva i fattori Va e VIIIa in presenza del cofattore **proteina S**.

4. Sistema della fibrinolisi

- Il coagulo è reso instabile dalla attivazione dell'enzima del sistema fibrinolitico, la **plasmina**
- Durante la formazione del coagulo **il plasminogeno è legato alla rete di fibrina**
- Le cellule endoteliali sintetizzano un **attivatore del plasminogeno (PA)** che converte il plasminogeno in plasmina;
- La plasmina degrada la fibrina provocando la lisi del coagulo.
- Le cellule endoteliali sintetizzano anche **l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno** di tipo 1 (PAI-1) mentre la plasmina è inibita dalla **antiplasmina- α_2** .

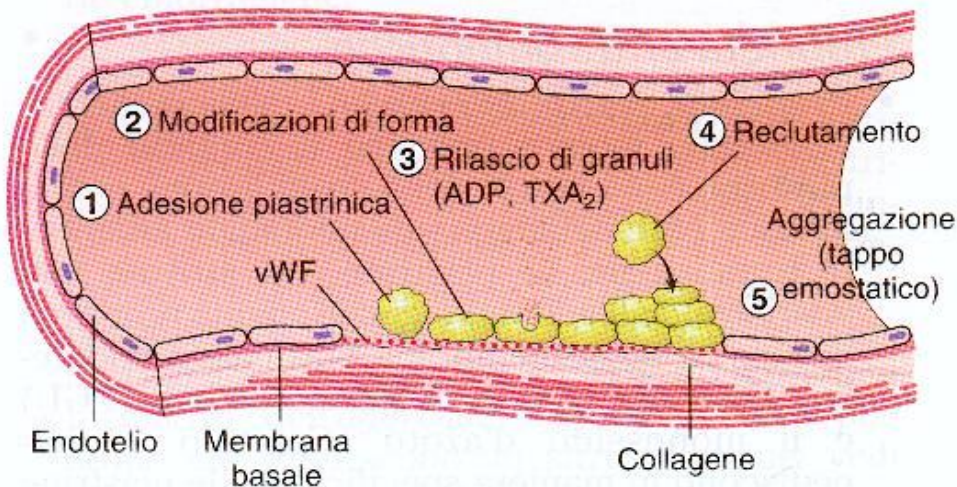
Riepilogo delle fasi della emostasi

A. VASOCOSTRIZIONE



A. Dopo il danno vascolare, fattori locali neuro-umorali inducono una transitoria vasocostrizione.

B. EMOSTASI PRIMARIA

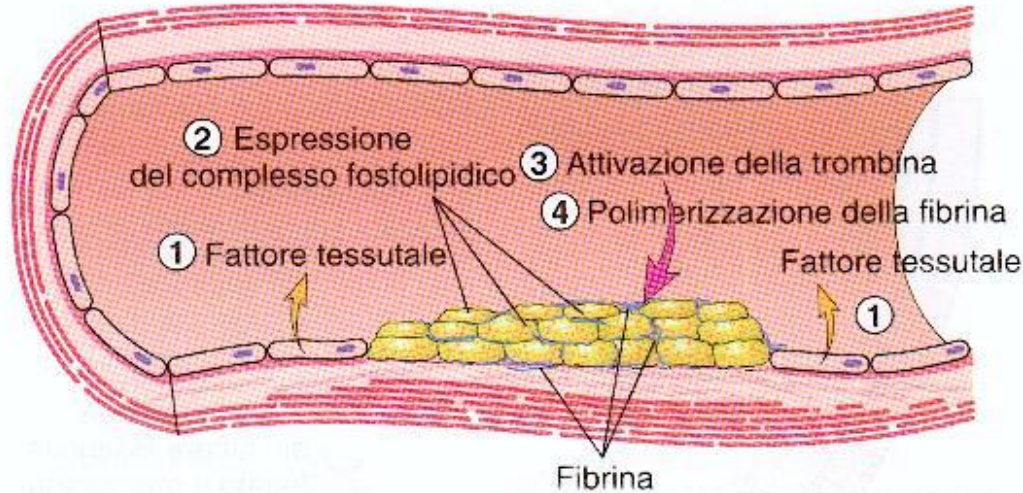


B. Le piastrine aderiscono alla membrana basale esposta (collagene) grazie al vWF; vanno incontro ad attivazione modificando la forma e rilasciando il contenuto dei granuli.

L'ADP e il TXA₂ rilasciati inducono ulteriore aggregazione piastrinica e formazione del tappo primario

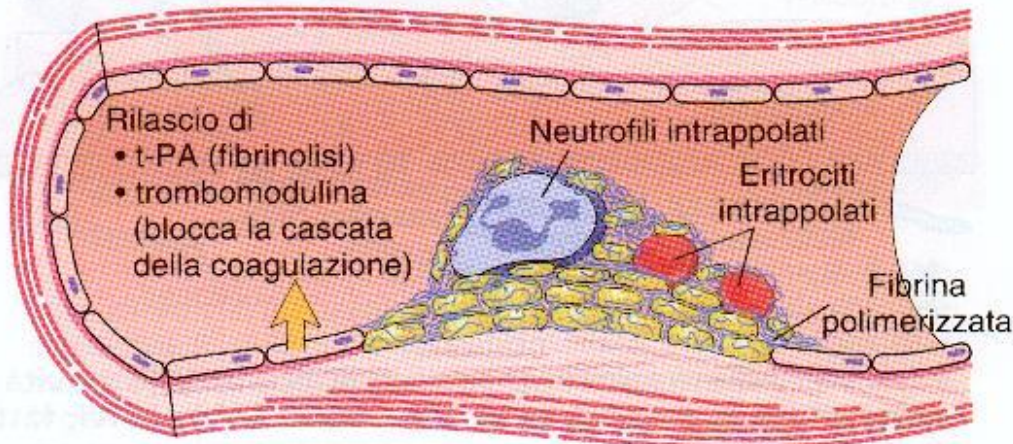
Riepilogo delle fasi della emostasi

C. EMOSTASI SECONDARIA



C. L'attivazione locale della cascata della coagulazione (che coinvolge TF e fosfolipidi piastrinici) provoca la polimerizzazione della fibrina che "cementa" le piastrine fino alla formazione di un tappo emostatico secondario.

D. TROMBO E FATTORI ANTITROMBOTICI



D. Meccanismi di controllo, come il rilascio del t-PA (sistema fibrinolitico) e la trombomodulina (che blocca la cascata della coagulazione), limitano il processo emostatico.

Esami di laboratorio per lo studio della coagulazione

PT (tempo di protrombina o tempo di Quick)

- Plasma + tromboplastina (fattore tissutale+fosfolipidi) + Ca^{2+}
- tempo necessario alla formazione del coagulo di fibrina
- valori normali 10-12''
- Valuta la **via estrinseca** della coagulazione
- L'allungamento del PT indica possibili deficit acquisiti o congeniti dei fattori VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogeno (I).
- Viene **utilizzato principalmente per il monitoraggio della terapia anticoagulante con dicumarolici e Warfarin** che inibiscono l'attività dei fattori VII, X e della protrombina.

APTT (activated partial tromboplastin time) o PTT (partial tromboplastin time)

- **Plasma + fosfolipidi + Ca²⁺**
- "parziale" perché tra i reagenti **non c'è il fattore tissutale**
- tempo necessario alla formazione del coagulo di fibrina
- Valore normale 28-40"
- Valuta la **via intrinseca**
- incrementi dell'APTT fanno sospettare deficit dei fattori XII, XI, IX, VIII
- Utilizzo comune: **monitoraggio della terapia anticoagulante con eparina.**

L'allungamento dell'APTT è maggiore quanto
più è a monte la carenza

Deficit Fattore XII



aPTT = 260-300 sec

Deficit Fattore VIII



aPTT = 78-82 sec

INR

$INR = TP \text{ paziente} / TP \text{ plasmi normali}$

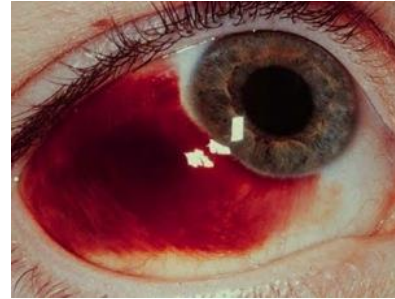
- rapporto tra il tempo di protrombina del paziente e il tempo di protrombina di una miscela di plasmi normali elevato alla potenza dell'ISI per il kit diagnostico utilizzato
- INR: ideato per standardizzare i risultati e renderli paragonabili tra i diversi laboratori
- ISI (International Sensitivity Index): valori (0.8-1) assegnati a ciascun TF prodotto e commercializzato
- $INR < 2$ indica sangue ad elevata densità,
- $INR > 3,5$ indica sangue troppo fluido con rischio, oltre 4, di sanguinamenti anche mortali.

Pharmacological treatments

- Farmaci **anti-aggreganti (anti-piastrine)**:
 - Acido acetilsalicilico (Aspirina): inibisce la sintesi di TXA_2
 - Clopidogrel: blocca il recettore per l'ADP
- Farmaci **anti-coagulanti**
 - **Eparina** agisce su trombina e fattore X (controllo dell'INR)
 - **TAO**: terapia anticoagulanti orali
 - **Warfarin** derivato del dicumarolo, blocca la sintesi a livello epatico di fattori della coagulazione vit. K dipendenti (controllo dell'INR)
 - Dabigatran: inibitore della trombina (no controllo dell'INR)
 - Rivaroxaban e Apixaban: inibitori fattore Xa
- Farmaci **fibrinolitici**:
 - **t-PA**. Utilizzo entro 12 ore nell'IMA e 3 ore nello stroke. Possibile effetto collaterale di indurre emorragia

Cosa può succedere in caso di difettoso funzionamento dei sistemi emostatici?

**Ridotta attività ⇒
malattie emorragiche**



**Eccessiva o
inappropriata attività ⇒
trombosi**



**Malattie
cardiovascolari:
principale causa
di morte nel
mondo
occidentale**