

PATOLOGIA GENERALE 2

Prof: Gentile–31/10/2023 - Sbobinatori: Azzurra Mandolito, Antonio Mainente– Revisionatore: Sofia De Bei

LEZIONE 20

PATOLOGIE DELL'EMOSTASI: DIATESI EMORRAGICHE

Un eccessivo sanguinamento può derivare da:

- aumentata fragilità dei vasi;
- carenza o disfunzione delle piastrine;
- alterazione della coagulazione, singolarmente o in combinazione.

Le cause possono essere presenti in concomitanza o può essere solo una delle tre.



Nella normale risposta emostatica del sangue sono coinvolti: la parete dei vasi, le piastrine e la cascata della coagulazione.

La cascata della coagulazione è un processo complesso che avviene nel nostro corpo per fermare il sanguinamento e promuovere la guarigione in caso di ferite o lesioni. Questo sistema è essenziale per mantenere l'integrità del sistema circolatorio, garantendo che

il sangue rimanga fluido quando non serve coagulare e che possa rapidamente formare un coagulo quando necessario. Questa cascata è suddivisa in due principali vie, la via intrinseca e la via estrinseca, che convergono in una serie di reazioni per formare il coagulo sanguigno.

Ecco una spiegazione più dettagliata della cascata della coagulazione:

1. Via Estrinseca:
 - La cascata inizia quando si verifica una lesione ai vasi sanguigni e le cellule danneggiate rilasciano il fattore tissutale (tromboplastina tissutale).
 - Il fattore tissutale si combina con il fattore VII per attivare la via estrinseca. Questa è la fase iniziale della cascata.
2. Via Intrinseca:

- La via intrinseca è innescata da danni interni al sistema circolatorio. Inizia quando il sangue entra in contatto con una superficie strana o danneggiata, come il collagene esposto nella parete del vaso sanguigno.
 - Questa via coinvolge una serie di fattori coagulativi: VIII, IX, XI, XII, e il complesso di precallieina. Questi fattori attivano sequenzialmente l'uno l'altro, formando una catena di reazioni che porta alla formazione di trombina.
3. Comune Pathway:
- Entrambe le vie, estrinseca ed intrinseca, convergono nel comune pathway, che è il passo successivo della cascata della coagulazione.
 - In questa fase, la cascata coinvolge il fattore X, che è attivato da entrambe le vie, e il fattore V.
 - L'attivazione del fattore X porta alla formazione di trombina.
4. Formazione di Trombina:
- La trombina è una delle chiavi nella cascata della coagulazione. È un enzima che converte il fibrinogeno in fibrina, una proteina insolubile.
 - La fibrina forma una rete tridimensionale insolubile che cattura le piastrine e i globuli rossi, creando così un coagulo.
5. Coagulo Sanguigno:
- Il coagulo sanguigno è costituito da una rete di fibrina che intrappola i componenti del sangue, inclusi i globuli rossi e le piastrine, per formare una massa solida.
 - Questo coagulo sigilla la lesione e impedisce al sangue di fuoriuscire.
6. Fibrinolisi:
- Una volta che la lesione è guarita, il sistema deve dissolvere il coagulo. Questo avviene attraverso un processo chiamato fibrinolisi, in cui l'enzima plasmina decompone la fibrina, consentendo al sangue di tornare al suo stato liquido.

È importante notare che la cascata della coagulazione è strettamente regolata per evitare la formazione di coaguli indesiderati all'interno dei vasi sanguigni. L'equilibrio tra coagulazione e anticoagulazione è essenziale per mantenere la salute del sistema circolatorio. Sono disponibili farmaci anticoagulanti (come l'eparina e i farmaci anti-vitamina K) per gestire i coaguli sanguigni indesiderati o prevenirli, ma è fondamentale che questo sistema funzioni correttamente per prevenire il sanguinamento e garantire la guarigione.

PATOLOGIE DELL'EMOSTASI: DIATESI EMORRAGICHE

I test utilizzati per valutare i differenti aspetti dell'emostasi sono i seguenti:

Tempo di protrombina (Prothrombin Time, PT)

Questo test valuta la via estrinseca e quella comune della coagulazione.

La coagulazione del sangue, dopo aggiunta di tromboplastina tissutale esogena (per esempio, estratto cerebrale) e ioni Ca^{2+} , viene misurata in secondi.

Il prolungamento del PT può essere causato da carenze o disfunzioni dei fattori V, VII, X, della protrombina o del fibrinogeno.

Tempo di tromboplastina parziale (Partial Thromboplastin Time, PTT)

Questo test valuta la via intrinseca e quella comune della coagulazione.

La coagulazione del sangue, dopo aggiunta di caolino, cefalina e ioni Ca^{2+} , viene misurata in secondi. Il caolino attiva il fattore XII e la cefalina sostituisce i fosfolipidi piastrinici.

Il prolungamento del PTT può essere causato dalla carenza o dalla disfunzione dei fattori V, VIII, IX, X, XI, XII, della protrombina, del fibrinogeno o dall'interferenza degli anticorpi antifosfolipidi.

Conta piastrinica

Viene ottenuta su un campione di sangue trattato con anticoagulanti, utilizzando un contaglobuli elettronico. I valori di riferimento vanno da 150×10^3 a 350×10^3 piastrine/ML.

Una conta piastrinica anomala deve essere confermata mediante valutazione di uno striscio di sangue periferico, poiché l'aggregazione delle piastrine durante il conteggio automatico (**causata dall'EDTA**) può causare una "trombocitopenia" spuria. Una seconda prova per valutare se ci sono aggregazioni piastriniche potrebbe essere fatta utilizzando il **citrato**. La terza con l'**eparina**.

Conte elevate possono essere indicative di una neoplasia mieloproliferativa, come la trombocitemia essenziale, ma con maggiore probabilità riflettono processi reattivi che aumentano la produzione di piastrine (per esempio, infiammazione sistemica).

Test della funzione piastrinica

Attualmente, non esiste un test unico che fornisca una valutazione adeguata delle funzioni complesse delle piastrine. Test specializzati che possono essere utili in particolari contesti clinici comprendono i **test di aggregazione piastrinica**, che misurano la capacità delle piastrine di aderire l'una all'altra in risposta agli agonisti come la trombina; e test e qualitativi del fattore di von Willebrand, il quale svolge un ruolo importante nell'adesione piastrinica alla matrice extracellulare.

Un test datato (il prof lo definisce “usato spesso” nei laboratori), il **tempo di emorragia**, richiede un certo impiego di tempo per l'esecuzione ed è difficile da standardizzare, perciò, è stato in gran parte scartato. Come funziona? Si mette il bracciale pressorio a 40mm di mercurio attorno al braccio del paziente, si procura un piccolo taglio lungo e profondo 1mm, e si va a misurare il tempo che impiega il corpo a fermare l'emorragia, che deve essere inferiore ai 9 minuti.

In alcuni centri vengono utilizzati test basati su strumenti che forniscono misure quantitative della funzione piastrinica, ma per ora non predicono con precisione il rischio di emorragia, probabilmente a causa della difficoltà di simulare in laboratorio la coagulazione in vivo.

Sono inoltre disponibili test più specifici per valutare i livelli di particolari fattori della coagulazione, del fibrinogeno e dei prodotti di degradazione della fibrina, e la presenza di anticoagulanti circolanti.

MALATTIE EMORRAGICHE CAUSATE DA ANOMALIE DELLA PARETE VASCOLARE

Le malattie incluse in questa categoria sono abbastanza frequenti ma non causano solitamente gravi problemi emorragici. Il più delle volte esse si manifestano con piccole emorragie (petecchie e porpora) sulla cute e sulle mucose (in particolare sulle gengive).

Talora, si verificano emorragie più importanti a carico delle articolazioni, dei muscoli o delle zone subperiostali, o possono manifestarsi come menorragia, epistassi, emorragie gastrointestinali o ematuria. Si capisce di essere di fronte a un problema a carico delle pareti del vaso andando anche per esclusione, cioè constatando attraverso indagini diagnostiche che il numero delle piastrine e i test della coagulazione (PT, PTT) sono di solito nella norma, indicando così un problema di altra origine (cioè della parete vasale).

I quadri clinici in cui le alterazioni della parete vascolare causano emorragie comprendono i seguenti:

- **Le infezioni** causano spesso la formazione di emorragie tipo petecchie e porpora, ma particolarmente implicate sono lo shock settico, la sepsi da meningococco, altre forme di sepsi, l'endocardite infettiva e molte infezioni da rickettsie. I meccanismi coinvolti comprendono un danno microbico a livello microvascolare (vasculite) o la coagulazione intravascolare disseminata (CID).
- **Le reazioni ai farmaci** talvolta si manifestano con la formazione di petecchie e porpora senza indurre trombocitopenia. In molti casi, il danno vascolare è mediato dalla deposizione di immunocomplessi farmaco-indotti nella parete vascolare, con conseguente vasculite da ipersensibilità (leucocitoclastica).

Lo scorbuto è una patologia causata dalla mancanza di una corretta assunzione di vitamina C nel nostro organismo (curata attraverso la dieta). Questa patologia vede come sintomi piccole emorragie dovute ad alterazioni della parete vascolare.

La sindrome di Ehlers-Danlos è una rara patologia ereditaria del tessuto connettivo causata da un difetto in uno dei vari geni che controllano la produzione del tessuto connettivo. In presenza di questa sindrome si verifica dunque un indebolimento della parete vascolare, dovuto appunto a difetti del collagene. Tale indebolimento della parete, ha come conseguenza la presenza di emorragie.

La porpora di Schönlein-Henoch è una patologia immunitaria, caratterizzata da porpora, coliche addominali, poliartralgia e glomerulonefrite acuta. Questi disturbi sono causati dalla deposizione di immunocomplessi circolanti nella parete dei vasi di tutto l'organismo e nel mesangio glomerulare.

La teleangectasia emorragica ereditaria (chiamata anche sindrome di Weber-Osler-Rendu) è una patologia autosomica dominante che può essere provocata da mutazioni in almeno cinque geni diversi, la maggior parte dei quali modula i segnali del TGFB. È caratterizzata dalla presenza di vasi dilatati, tortuosi, con parete sottile, facilmente sanguinanti. Il sanguinamento si può verificare ovunque, ma è più frequente a livello delle mucose di naso (epistassi), lingua, bocca, occhi e di tutto il tratto gastrointestinale.

L'amiloidosi perivascolare può indebolire la parete dei vasi sanguigni e provocare emorragia. Questa complicanza è comune in caso di amiloidosi da catene leggere e spesso si manifesta come petecchie mucocutanee.

Tra queste condizioni, l'emorragia grave è più spesso associata alla **teleangectasia emorragica ereditaria**.

In tutti i casi il sanguinamento è aspecifico, e la diagnosi si basa sul riconoscimento di altri reperti più specifici.

MALATTIE EMORRAGICHE DA RIDUZIONE DEL NUMERO DI PIASTRINE: TROMBOCITOPENIA

La riduzione del numero delle piastrine (trombocitopenia) costituisce un'importante causa di emorragia generalizzata. Un valore inferiore a 150.000/ML è generalmente considerato indice di trombocitopenia.

Per avere un sanguinamento spontaneo bisogna scendere ad un valore inferiore a 30.000/ML.

Una conta piastrinica compresa tra 20.000 e 50.000/ML può aggravare un sanguinamento post-traumatico e una conta inferiore a 20.000/ML può essere associata a sanguinamento spontaneo (non traumatico).

La questione “sanguinamento spontaneo” a 30 o a 20 mila non è chiara poiché il prof dice entrambe i numeri più volte, intercambiandoli in modo random, e su internet diversi siti danno valori differenti, quindi, suppongo si possa dire “tra 20 e 30 mila”.

Quando la trombocitopenia è isolata, i valori di PT e PTT sono **normali**.

Come tutti ricorderanno, a seguito di una lesione vascolare le piastrine aderiscono e si aggregano per formare il tappo emostatico primario e promuovono anche reazioni chiave nella cascata della coagulazione, che portano a emostasi secondaria e alla formazione di un coagulo di fibrina.

Il sanguinamento spontaneo che si associa a trombocitopenia interessa molto spesso i piccoli vasi.

Le sedi tipiche sono la **cute** e le **mucose** dei tratti gastrointestinale e genitourinario.

Tuttavia, l'emorragia intracranica (cioè l'emorragia cerebrale) è un pericolo per tutti i pazienti che presentano una marcata riduzione della conta piastrinica.

Le cause di trombocitopenia rientrano in quattro categorie principali:

Tabella 14.9 Cause di trombocitopenia

Ridotta produzione di piastrine
Compromissione selettiva della produzione piastrinica Farmaco-tossicità: alcol, tiazidici, farmaci citotossici Infezioni: morbillo, virus dell'immunodeficienza umana (HIV) Carenze nutrizionali Carenza di B ₁₂ e folati (anemia megaloblastica) Aplasia midollare (si veda Tab. 14.7) Sostituzione del midollo osseo Leucemia, cancro disseminato, malattia granulomatosa Etiopie mielodisplastiche (Cap. 13)
Diminuita sopravvivenza delle piastrine
Distruzione immunologica Porpora autoimmune trombocitopenica cronica Porpora autoimmune trombocitopenica acuta Lupus eritematoso sistemico, neoplasie linfoidi delle cellule B Alloimmunità: post-trasfusionale e neonatale Farmaco-associata: chinidina, eparina, sostanze solforate Infezioni: HIV, mononucleosi infettiva (transitoria, lieve), dengue Distruzione non-immunologica Coagulazione intravascolare disseminata Microangiopatie trombotiche Emangiomi giganti
Sequestro
Ipersplenismo
Diluzione
Trasfusioni

• **Produzione ridotta delle piastrine.**

Questo disturbo può essere associato a condizioni che deprimono la produzione midollare (come l'aplasia midollare e le leucemie) o che colpiscono i megacariociti in maniera selettiva. Esempi del secondo caso sono determinati farmaci o l'alcol che, in dosi elevate, possono sopprimere la produzione piastrinica mediante meccanismi sconosciuti; l'HIV, che può infettare i megacariociti e inibire la produzione piastrinica, e le sindromi mielodisplastiche, che si presentano, occasionalmente, con trombocitopenia isolata.

• **Diminuita sopravvivenza delle piastrine.**

Questo meccanismo importante di trombocitopenia può avere un'eziologia immunologica o non immunologica. Nella trombocitopenia immune la distruzione è provocata dal deposito sulle piastrine degli anticorpi oppure dai complessi immuni. La trombocitopenia alloimmune può presentarsi quando le piastrine sono trasfuse o quando attraversano la placenta dal feto alla madre. Nel secondo caso, gli anticorpi IgG creati nella madre possono provocare nel feto una trombocitopenia clinicamente significativa che ricorda la malattia emolitica del neonato, in cui le cellule bersaglio sono i globuli rossi. Le cause non immunologiche più importanti sono la coagulazione intravascolare disseminata (CID) e le microangiopatie trombotiche, in cui l'attivazione

incontrollata spesso sistemica delle piastrine ne riduce il loro ciclo vitale. La distruzione non immunologica delle piastrine può anche essere causata da danno meccanico, come negli individui con protesi valvolari cardiache.

- **Sequestro (splenico)**

La milza, normalmente, sequestra il 30-35% delle piastrine dell'organismo, ma queste possono salire all'80-90% **quando la milza è aumentata di volume**, producendo una moderata trombocitopenia.

- **Diluizione.**

Le trasfusioni massive possono causare una trombocitopenia da diluizione.

PORPORA IMMUNE TROMBOCITOPENICA CRONICA

La porpora immune trombocitopenica (PIT) cronica è provocata dalla distruzione delle piastrine mediata da autoanticorpi. Può manifestarsi in associazione a una varietà di condizioni ed esposizioni (PIT secondaria) o in assenza di qualsiasi fattore di rischio noto (PIT primitiva o idiopatica).

I contesti in cui la PIT cronica si manifesta in forma secondaria sono numerosi e comprendono il lupus eritematoso sistemico, l'infezione da HIV e le neoplasie delle cellule B, come la leucemia linfatica cronica. La diagnosi di PIT cronica primaria è posta solo dopo che si sono **escluse** le cause secondarie (quindi avviene per esclusione).

Patogenesi

Gli autoanticorpi, più frequentemente diretti contro le glicoproteine della membrana piastrinica IIb/IIIa o Ib-IX, possono essere mostrati nel plasma e legati alla superficie della piastrina nell'80% circa dei pazienti.

Nella stragrande maggioranza dei casi, gli anticorpi anti-piastrine sono della classe IgG. Come nelle anemie emolitiche autoimmuni, gli anticorpi anti-piastrine agiscono come opsonine riconosciute dai recettori per i frammenti Fc della IgG espressi sui fagociti, aumentando la distruzione piastrinica.

La trombocitopenia in genere migliora notevolmente dopo splenectomia, suggerendo che la milza è il principale sito di rimozione delle piastrine opsonizzate.

La polpa rossa della milza è anche ricca di plasmacellule, e parte del beneficio della splenectomia può derivare dalla rimozione della sorgente degli autoanticorpi.

In alcuni casi gli autoanticorpi possono legarsi ai megacariociti e danneggiarli, causando un calo nella produzione di piastrine che esacerba ulteriormente la trombocitopenia.

Morfologia

Le principali alterazioni della porpora trombocitopenica si osservano a livello della milza e del midollo osseo, ma non sono specifiche. Le alterazioni secondarie correlate alla diatesi emorragica si possono ritrovare in ogni distretto dell'organismo. La milza è di dimensioni normali.

In genere, si evidenziano congestione dei sinusoidi e ingrandimento dei follicoli splenici, spesso associati a centri germinativi prominenti. In molti casi, si osservano megacariociti distribuiti

diffusamente dentro i sinusoidi, il che può rappresentare una forma lieve di emopoiesi extramidollare indotta dagli alti livelli di trombopoietina.

A livello del midollo si evidenzia un modesto aumento del numero dei megacariociti.

Alcuni sono apparentemente immaturi, con grandi nuclei singoli, non lobulati. Questi reperti non sono specifici ma indicano semplicemente un'accelerata trombocitopoiesi, essendo presenti nella maggior parte delle forme di trombocitopenia dovute ad aumentata distruzione piastrinica. L'esame del midollo osseo ha come obiettivo quello di escludere le trombocitopenie dovute a insufficienza midollare o ad altre malattie primarie del midollo.

Le alterazioni secondarie sono correlate all'emorragia, spesso in forma di sanguinamenti petecchiali su cute e mucose.

Il sangue periferico spesso rivela piastrine eccezionalmente grandi (megatrombociti), che rappresentano un segno di trombocitopoiesi accelerata.

Caratteristiche cliniche

La PIT cronica si verifica in genere in donne adulte di età inferiore a 40 anni. Il rapporto femmine/maschi è di 3:1.

Ha spesso un inizio subdolo ed è caratterizzata da sanguinamenti della cute e delle mucose. Le emorragie puntiformi (petecchie), sono particolarmente evidenti nelle zone declivi, dove la pressione capillare è maggiore. Le petecchie possono confluire, dando luogo a ecchimosi.

Spesso viene riferita una facilità alle ecchimosi, alle emorragie nasali, al sanguinamento dalle gengive e alle emorragie nei tessuti molli in seguito a traumi minori.

La malattia può esordire con melena, ematuria o eccessivo flusso mestruale.

Le emorragie subaracnoidea e intracerebrale sono conseguenze gravi e talvolta fatali ma, fortunatamente, sono rare nei pazienti sottoposti a trattamento.

La splenomegalia e le linfoadenopatie non si riscontrano nella malattia primaria, e la loro presenza deve suggerire di considerare altre diagnosi, quali la PIT secondaria a neoplasia a cellule B.

In laboratorio

I tipici risultati di laboratorio mostrano una trombocitopenia isolata.

Una conta piastrinica ridotta, un aumento a livello midollare dei megacariociti e presenza di grandi piastrine a livello periferico si ritengono evidenze di una presunta distruzione accelerata delle piastrine. PT e PTT sono normali.

I test per identificare gli autoanticorpi piastrinici risentono di bassa sensibilità e specificità e non sono clinicamente utili. Pertanto, la diagnosi di PIT è di esclusione e può essere fatta solo dopo che le altre cause di trombocitopenia, siano state scartate.

Quasi tutti i pazienti rispondono ai glucocorticoidi (che inibiscono la funzione dei fagociti), ma molti alla fine recidivano a seguito della loro sospensione.

I pazienti con trombocitopenia moderatamente grave (conta piastrinica $>30.000/mL$) possono essere seguiti attentamente e, in alcuni di essi, la PIT può andare incontro a remissione spontanea.

Nei soggetti con trombocitopenia grave, la splenectomia normalizza la conta piastrinica in circa due terzi dei pazienti, ma con un conseguente rischio maggiore di sepsi batterica.

Gli agenti immunomodulatori come immunoglobuline intravenose o l'anticorpo anti-CD20 (rituximab) bloccano i linfociti B e, quindi, sono efficaci nei pazienti che recidivano dopo splenectomia o per i quali quest'ultima è controindicata.

Anche i peptidi che simulano gli effetti della trombopoietina (i cosiddetti Trombopoietino-mimetici o TPO-mimetici) che sono delle compresse che aumentano la trombopoietina stimolando il midollo a produrre piastrine.

Porpora immune trombocitopenica acuta

Come la PIT cronica, anche questa condizione è causata da autoanticorpi antiplastrine, ma le caratteristiche cliniche e il decorso sono differenti.

La PIT acuta è principalmente una malattia dell'infanzia che si verifica con uguale frequenza in entrambi i sessi.

I sintomi hanno un esordio improvviso, spesso 1-2 settimane dopo una malattia virale autolimitata, che sembra scatenare lo sviluppo degli autoanticorpi tramite meccanismi non chiari. Diversamente dalla forma cronica di PIT, la PIT acuta è autolimitante, e in genere si risolve spontaneamente entro 6 mesi.

I glucocorticoidi vengono somministrati solo se la trombocitopenia è grave.

Nel 20% circa dei bambini, di solito in quelli in cui non c'è un'infezione virale, la trombocitopenia persiste; questi bambini che da una forma acuta né sviluppano una cronica che segue un decorso simile alla malattia degli adulti.

Trombocitopenia indotta da farmaci

I farmaci possono causare trombocitopenia attraverso gli effetti diretti sulle piastrine e secondariamente alla distruzione piastrinica immunologicamente mediata.

I farmaci più comunemente coinvolti sono il chinino, la chinidina e la vancomicina, che inducono il legame tra **anticorpi farmaco-indotti e le glicoproteine piastriniche**.

Molto più raramente, alcuni farmaci generano veri autoanticorpi attraverso meccanismi sconosciuti. La trombocitopenia, che può essere grave, può insorgere nei soggetti che assumono farmaci inibitori delle piastrine che legano la glicoproteina IIb/IIIa; si ipotizza che questi farmaci inducano alterazioni conformazionali nella glicoproteina IIb/IIIa e creino un epitopo immunogenico.

La trombocitopenia indotta dall'eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) ha una patogenesi distinta ed è di particolare importanza per le sue conseguenze cliniche potenzialmente gravi.

La trombocitopenia si verifica in circa il 5% dei pazienti trattati con eparina ed è di due tipi:

- La HIT di tipo I insorge rapidamente dopo l'inizio della terapia, è clinicamente non significativa e talvolta si risolve malgrado la prosecuzione della terapia. Essa è molto probabilmente dovuta a un effetto piastrino-aggregante diretto dell'eparina.
- La HIT di tipo II è meno comune ma spesso molto pericolosa: Insorge da 5 a 14 giorni dall'inizio della terapia (anche prima se il paziente è stato già sensibilizzato con eparina) e paradossalmente, spesso, induce trombosi venose e arteriose

potenzialmente letali. È causata dagli anticorpi che riconoscono i complessi di eparina e il fattore piastrinico 4, un normale componente dei granuli piastrinici. persino in presenza di trombocitopenia. Il legame degli anticorpi a questi complessi attiva le piastrine e determina la trombosi.

La mancata sospensione immediata di eparina e la sua sostituzione con un anticoagulante non eparinico alternativo può portare alla formazione di coaguli nelle grandi arterie, insufficienza vascolare e perdita degli arti, nonché trombosi venosa profonda e conseguente rischio di tromboembolia polmonare.

Il rischio di HIT di tipo II viene ridotto, ma non completamente eliminato, dall'utilizzo di preparati a base di eparina a basso peso molecolare. Una volta sviluppata HIT di tipo II, persino le eparine a basso peso molecolare esacerbano la tendenza trombotica e devono essere evitate.

Trombocitopenia associata a HIV

La trombocitopenia è una delle manifestazioni ematologiche più comuni in corso di infezione da HIV. Contribuiscono sia la ridotta produzione sia l'aumentata distruzione di piastrine.

La presenza di CD4 e CXCR4, rispettivamente recettore e corecettore per l'HIV, è stata riscontrata sui megacariociti, e ciò renderebbe possibile l'infezione di queste cellule.

I megacariociti infettati sono soggetti ad apoptosi e hanno dei difetti della produzione piastrinica. L'infezione da HIV induce anche iperplasia e disregolazione delle cellule B (probabilmente a causa degli effetti diretti sui linfociti T CD4+), e ciò predispone allo sviluppo di autoanticorpi.

In alcuni casi gli anticorpi sono diretti contro i complessi glicoproteici della membrana piastrinica IIb/IIIa. Come in altre citopenie immuni, gli autoanticorpi opsonizzano le piastrine, promuovendone la distruzione tramite i fagociti mononucleati nella milza e in altre sedi. Anche la deposizione di immunocomplessi sulle piastrine può contribuire alla trombocitopenia in alcuni pazienti con infezione da HIV

Microangiopatie trombotiche: porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitico-uremica

Le microangiopatie trombotiche comprendono una varietà di sindromi cliniche causate da stimoli che portano all'attivazione eccessiva delle piastrine, le quali si depositano come trombi nei letti della microcircolazione. Questo gruppo di disturbi comprende la TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) e la SEU (sindrome emolitico-uremica).

Secondo la definizione originaria, la TTP è caratterizzata da cinque segni caratteristici: febbre, trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, deficit neurologici transitori e insufficienza renale.

La SEU si manifesta anch'essa con anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia, ma si distingue per l'assenza di sintomi neurologici, per la maggiore gravità dell'insufficienza renale acuta e per la maggiore incidenza nell'età pediatrica.

Con il tempo, l'esperienza e la maggiore pratica, tuttavia, queste distinzioni sono venute meno. Molti pazienti adulti affetti da "TTP" non manifestano uno o più sintomi dei cinque caratteristici, e alcuni pazienti affetti da "SEU" presentano sintomi neurologici.

In entrambe le malattie, i trombi intravascolari causano un'anemia emolitica e il conseguente consumo di microangiopatica e disturbi d'organo generalizzati, piastrine porta a trombocitopenia. Si ritiene che le varie manifestazioni cliniche della TTP e della SEU siano legate alla differente predisposizione alla formazione di trombi nei tessuti.

Nonostante la CID e le microangiopatie trombotiche condividano alcune caratteristiche come l'occlusione microvascolare e l'anemia emolitica microangiopatica, sono distinte dal punto di vista della patogenesi.

In TTP e SEU (diversamente dalla CID) l'attivazione della cascata coagulativa non è di primaria importanza e pertanto i test di laboratorio della coagulazione come PT e PTT sono in genere normali.

Sebbene alcune caratteristiche delle diverse microangiopatie trombotiche coincidano, i fattori scatenanti dell'attivazione piastrinica patologica sono distintivi e forniscono un modo più soddisfacente e clinicamente rilevante di considerare queste malattie.

La TTP è causata dall'insufficienza di un enzima plasmatico chiamato ADAMTS13, detto anche "metalloproteasi del vWF", ADAMTS13 ha la funzione di degradare i multimeri del fattore di vWF di peso molecolare molto elevato.

In sua assenza, questi grandi multimeri si accumulano nel plasma e tendono a stimolare l'attivazione e l'aggregazione piastrinica spontanea.

La concomitante presenza di una lesione delle cellule endoteliali (indotta da altre cause) può ulteriormente favorire la formazione di aggregati piastrinici, scatenando l'insorgenza o aggravando il decorso di una TTP.

La sindrome emolitico-uremica (SEU): solitamente è la conseguenza di un'infezione gastro-intestinale da parte di E.coli che causa danno endoteliale causato dalla tossina Shiga-simile. Ci possono essere forme di questa sindrome atipiche poiché si hanno alterazioni di alcuni inibitori della via alternativa del complemento (fattore H, I, CD46...). Questa sindrome può essere ereditaria o acquisita e può essere anche causata da alcuni farmaci.

Tabella 14.10 Microangiopatie trombotiche: cause e associazioni	
Porpora trombotica trombocitopenica	
Deficit di ADAMTS13	
Ereditaria	
Acquisita (autoanticorpi)	
Sindrome emolitico-uremica	
Tipica: infezione da <i>Escherichia coli</i> ceppo O157:H7	
Danno endoteliale da parte della tossina Shiga-simile	
Atipica: deficit degli inibitori della via alternativa del complemento (fattore H del complemento, nella proteina cofattore della membrana [CD46], o fattore I)	
Ereditaria	
Acquisita (autoanticorpi)	
Associazioni varie	
Farmaci (ciclosporine, agenti chemioterapici)	
Radiazioni, trapianto di midollo osseo	
Altre infezioni (HIV, sepsi pneumococcica)	
Condizioni associate ad autoimmunità (lupus eritematoso sistemico, infezione da HIV, neoplasie infuse)	
HIV, virus dell'immunodeficienza umana	

Il deficit di ADAMTS13 può essere ereditario o acquisito.

Nella forma acquisita, è presente un autoanticorpo che inibisce l'attività di metalloproteasi di ADAMTS13. È molto meno comune invece la presenza di una mutazione che inattiva il gene che codifica ADAMTS13.

Nei soggetti con insufficienza ereditaria di ADAMTS13, l'esordio è spesso ritardato fino all'adolescenza e i sintomi sono episodici. Perciò, altri fattori oltre al deficit di ADAMTS13 (per esempio, lesioni vascolari sovrapposte o uno stato protrombotico) devono essere implicati nell'insorgenza del quadro clinico della TTP.

È importante considerare la possibilità di una TTP in ogni paziente che presenti trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica, dato che l'eventuale ritardo nella diagnosi può essere fatale. Con la plasmaferesi, che rimuove gli autoanticorpi e fornisce ADAMTS13 funzionale, la TTP (che un tempo era comunque fatale) può essere trattata con successo, inoltre, l'80% dei soggetti.

Invece, la SEU è associata a livelli normali di ADAMTS13 e ha una patogenesi distinta. La "tipica" SEU è fortemente associata a gastroenterite causata da *Escherichia coli* tipo O157:H7, che produce una tossina Shiga-simile.

Questa tossina è assorbita nella circolazione della mucosa gastrointestinale infiammata, dove si ritiene che alteri, direttamente o indirettamente, le funzioni delle cellule endoteliali in modo da scatenare l'attivazione e l'aggregazione piastrinica.

I bambini e gli adulti più anziani sono particolarmente a rischio. Gli individui affetti lamentano diarrea ematica e dopo pochi giorni manifestano il quadro della SEU.

La SEU "atipica" è spesso associata a difetti nel fattore H del complemento, nella proteina cofattore di membrana (CD46), o nel fattore I, proteine che prevengono l'attivazione eccessiva della via alternativa del complemento. Il deficit di queste proteine può essere causato da patologie ereditarie o autoanticorpi inibitori acquisiti ed è associato a un decorso clinico remittente recidivante.

La SEU tipica è trattata con terapia di supporto. I pazienti che sopravvivono all'insulto acuto solitamente si riprendono, sebbene alcuni abbiano un danno renale permanente e, alla fine, necessitano di dialisi o trapianto renale.

Le microangiopatie trombotiche simili a SEU possono anche presentarsi in seguito a patologie che comportano danno endoteliale (per esempio, alcuni farmaci e radioterapia).

La prognosi in questi contesti è più severa, poiché la SEU è spesso complicata da condizioni croniche potenzialmente letali.

Malattie emorragiche da difetti nelle funzioni delle piastrine

I deficit qualitativi della funzione piastrinica possono essere ereditari o acquisiti. Sono state descritte numerose malattie ereditarie caratterizzate da funzionalità anomala delle piastrine e da normale conta piastrinica.

Una breve descrizione di queste rare malattie è giustificata dal fatto che esse forniscono informazioni sui meccanismi molecolari della funzione piastrinica.

I disturbi ereditari della funzione piastrinica possono essere classificati in tre gruppi secondo la patogenesi: (1) deficit dell'adesione; (2) anomalie dell'aggregazione; e (3) disturbi della secrezione piastrinica (reazione di rilascio).

La sindrome di Bernard-Soulier rappresenta le conseguenze di un difetto dell'adesione piastrinica alla matrice subendoteliale. È una malattia autosomica recessiva dovuta alla carenza ereditaria del complesso glicoproteico di membrana Ib-IX.

Questa glicoproteina è un recettore per il vWF ed è essenziale per la fisiologica adesione delle piastrine alla matrice subendoteliale extracellulare. I pazienti colpiti hanno una tendenza variabile e spesso grave alle emorragie.

Tromboastenia di Glanzmann esemplifica i disturbi emorragici dovuti a un difetto dell'aggregazione piastrinica trasmessa come carattere autosomico recessivo.

Le piastrine tromboasteniche non si aggregano in risposta a stimoli come l'adenosina difosfato (Adenosine DiPhosphate, ADP), il collagene, l'adrenalina o la trombina, a causa del deficit o del malfunzionamento della glicoproteina IIb-IIIa, un'integrina che concorre alla formazione di "ponti" tra le piastrine legandosi al fibrinogeno. La tendenza alle emorragie è spesso grave.

I disturbi della secrezione piastrinica sono caratterizzati dalla secrezione alterata di alcuni mediatori dell'attivazione piastrinica, quali trombossani e ADP contenuto nei granuli. Le anomalie biochimiche che causano questi disturbi sono varie, complesse, e la loro descrizione esula dagli scopi di questa trattazione.

Tra i disturbi acquisiti della funzione piastrinica, due sono clinicamente rilevanti.

La prima è causata dall'ingestione di **acido acetilsalicilico e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei**.

L'acido acetilsalicilico è un potente inibitore irreversibile della ciclossigenasi, un enzima necessario per la sintesi di trombossano A₂ e di prostaglandine.

Questi mediatori hanno un ruolo importante nell'indurre l'aggregazione e le conseguenti reazioni di rilascio del contenuto dei granuli piastrinici. L'effetto antiplastrinico dell'acido acetilsalicilico è alla base del suo utilizzo nel prevenire le trombosi.

L'uremia è la seconda condizione clinica comune associata a un difetto acquisito della funzione piastrinica. La patogenesi della disfunzione piastrinica nell'uremia è complessa e coinvolge difetti nell'adesione, nella secrezione di granuli e nell'aggregazione.