



EVIDENZE E NUOVE PROSPETTIVE
NEL TRATTAMENTO DELLE
PATOLOGIE TROMBOEMBOLICHE

15/16 MARZO 2018

PATOLOGIE EMORRAGICHE IN ETA' PEDIATRICA

Angelo Claudio Molinari
UOSD Emostasi e Trombosi
IRCCS Giannina Gaslini Genova
Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche
aclaudiomolinari@gaslini.org

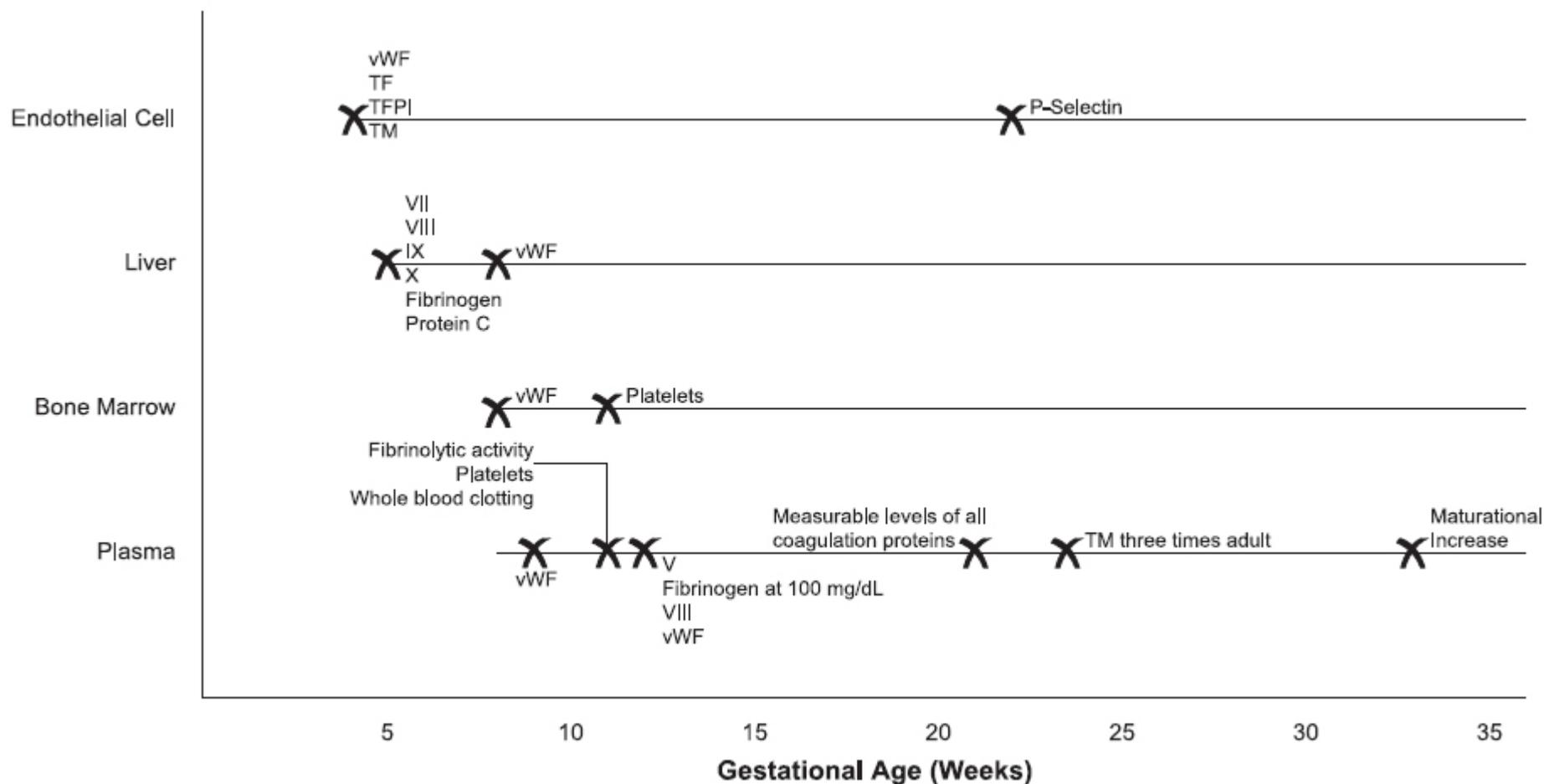
Relazioni con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

- Ai sensi dell'art. 76 sul Conflitto di Interessi, pag. 34 dell'Accordo Stato-Regione del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:
 - Bayer
 - CSL
 - Kedrion
 - NovoNordisk
 - Pfizer
 - Roche
 - Shire
 - SOBI
 - Werfen

- **Maturazione del sistema emostatico**
- **Le ricadute sul laboratorio**
- **Approccio al bambino emorragico**
- **Approccio al neonato emorragico**
- **Le principali MEC**
- **Utilizzo ragionato del laboratorio**
- **Sindromi emorragiche con screening diell'emostasi normale**
- **aPTT lungo preoperatorio**
- **Comuni cause di alterazione dei test**

Developmental Hemostasis: Maturation of coagulation proteins

Developmental expression of the fetal hemostatic system



Chronological expression of fetal coagulation proteins and platelets

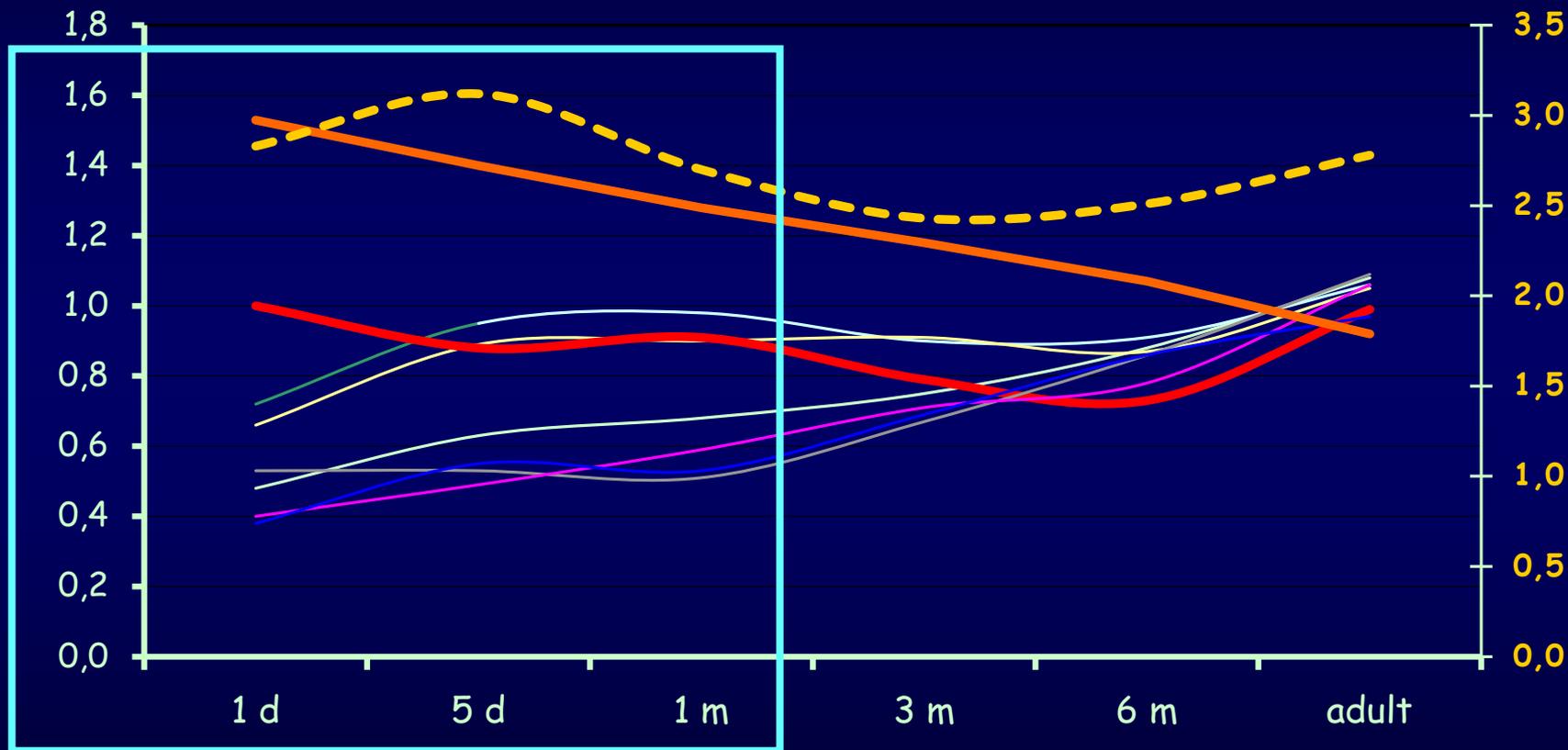
Manco-Johnson MJ, *Thromb Res* 2005

Developmental Hemostasis: Maturation of coagulation proteins

TREND OF SOME COAGULATION FACTORS

DURING THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE

(TERM INFANTS)

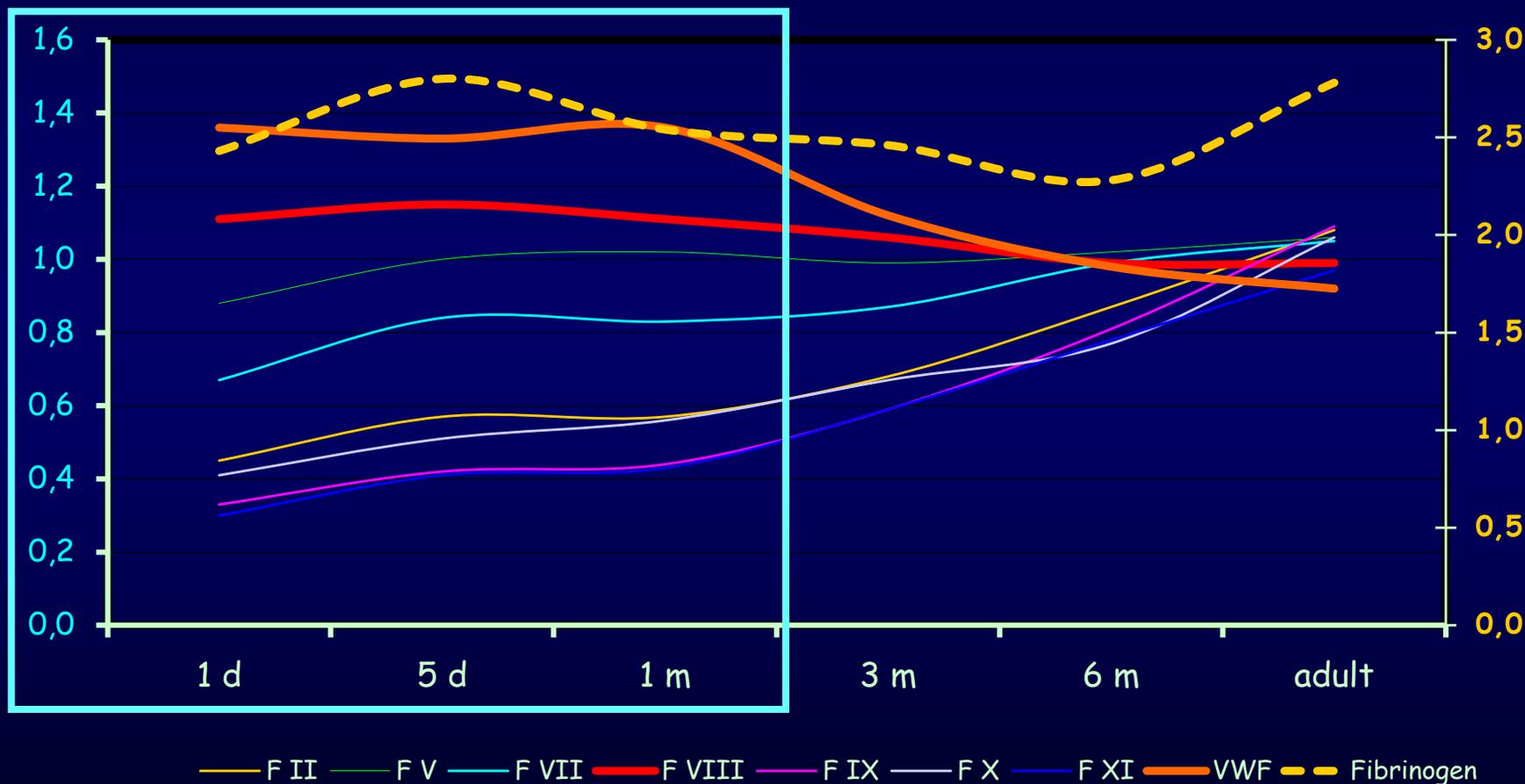


— F II — F V — F VII — F VIII — F IX — F X — F XI — VWF — Fibrinogen

Modified from Williams MD, Br J Haematol 2002

Developmental Hemostasis: Maturation of coagulation proteins

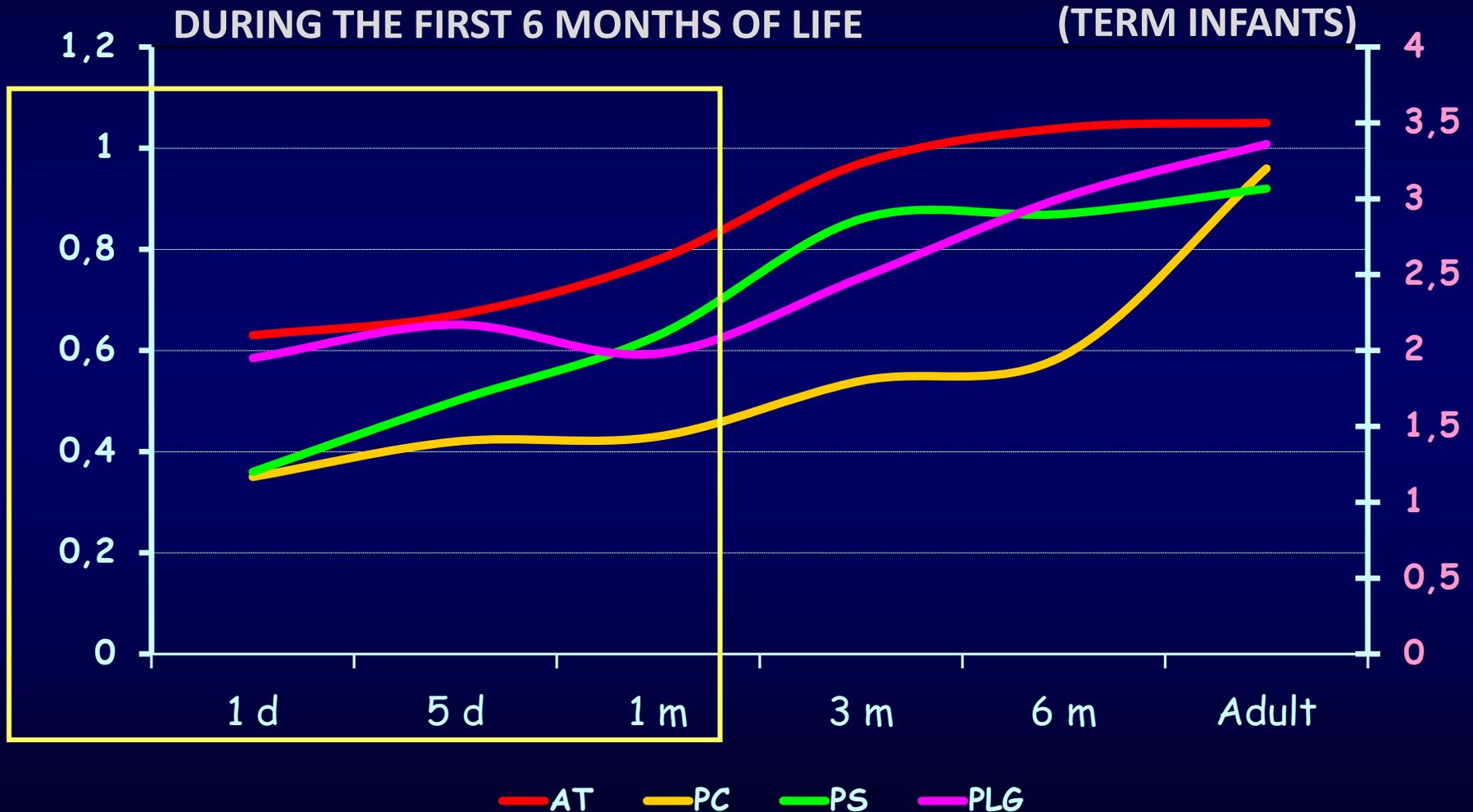
TREND OF SOME COAGULATION FACTORS DURING THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE (PRETERM INFANTS)



Modified from Williams MD, Br J Haematol 2002

Developmental Hemostasis: Maturation of coagulation proteins

TREND OF SOME INHIBITORS



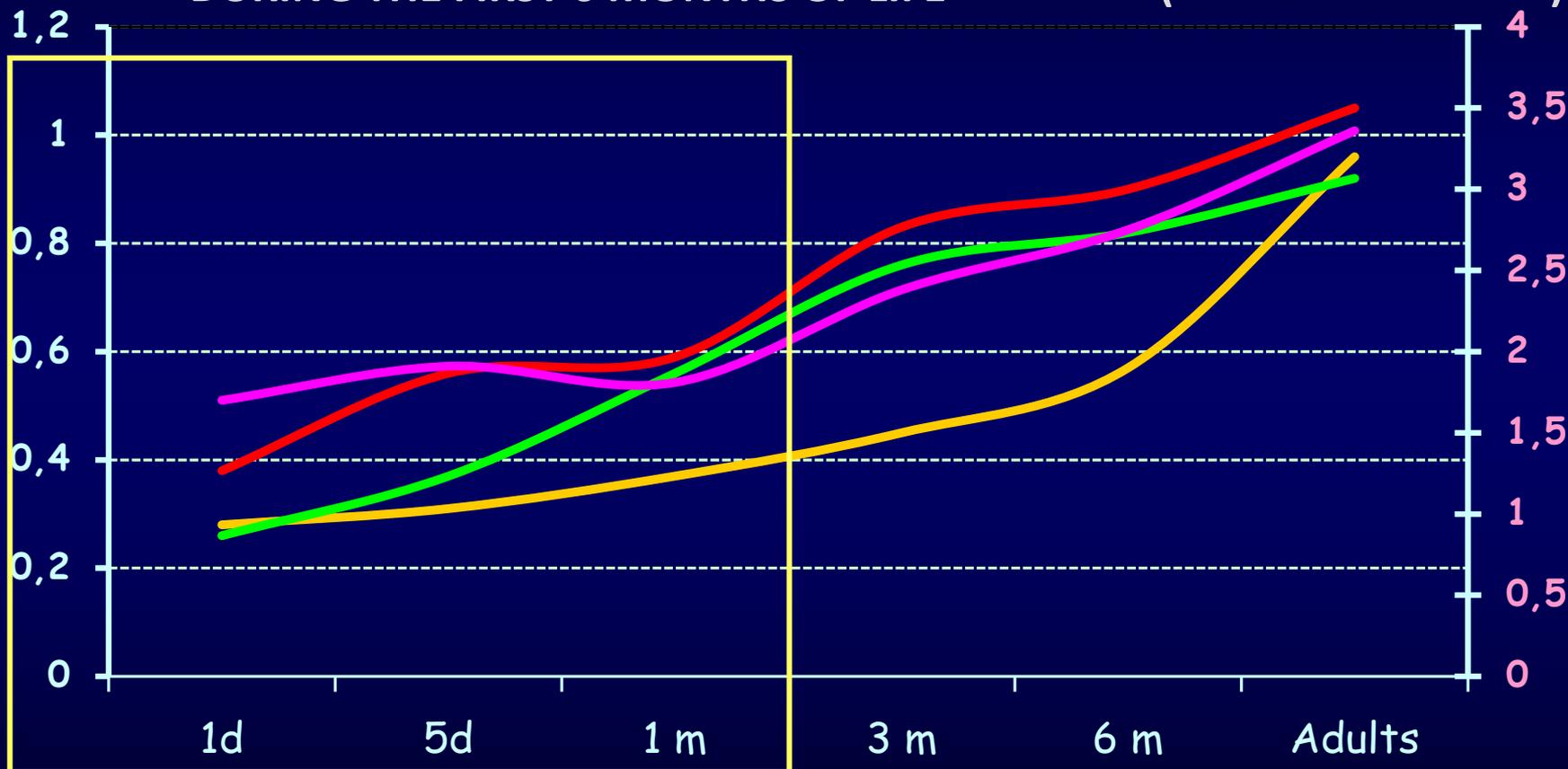
Modified from Williams MD, Br J Haematol 2002

Developmental Hemostasis: Maturation of coagulation proteins

TREND OF SOME INHIBITORS

DURING THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE

(PRETERM INFANTS)



— AT — PC — PS — PLG

Modified from Williams MD, Br J Haematol 2002

Modified from Williams MD, Br J Haematol 2002

Developmental Hemostasis: Maturation of coagulation proteins

Table 1
Maturation of coagulation proteins from birth to adulthood

	Age					
	Birth	1 mo	6 mo	1-5 y	11-16 y	Adult
Procoagulants						
FII	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
FV	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
FVII	Decreased	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
FVIII	Adult	—————→				
FIX	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
FX	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
FXI	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Adult	Decreased ^a	Adult
FXII	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Adult	Decreased ^a	Adult
FXIII	Decreased	Adult	—————→			
PK	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Adult	—————→	
HMWK	Decreased	Adult	—————→			
Fibrinogen	Adult	—————→				
Anticoagulants						
AT	Decreased	Decreased	Adult	—————→		
α 2M	Increased	Increased	Increased	Increased	Increased	Adult
HCII	Decreased	Decreased	Increased	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
Protein C	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Decreased ^a	Adult
Protein S	Decreased	Decreased	Decreased ^a	Adult^b	—————→	

Developmental Hemostasis: impact on laboratory tests

Table 2

Comparison of coagulation testing between the normal term infant or child and the adult

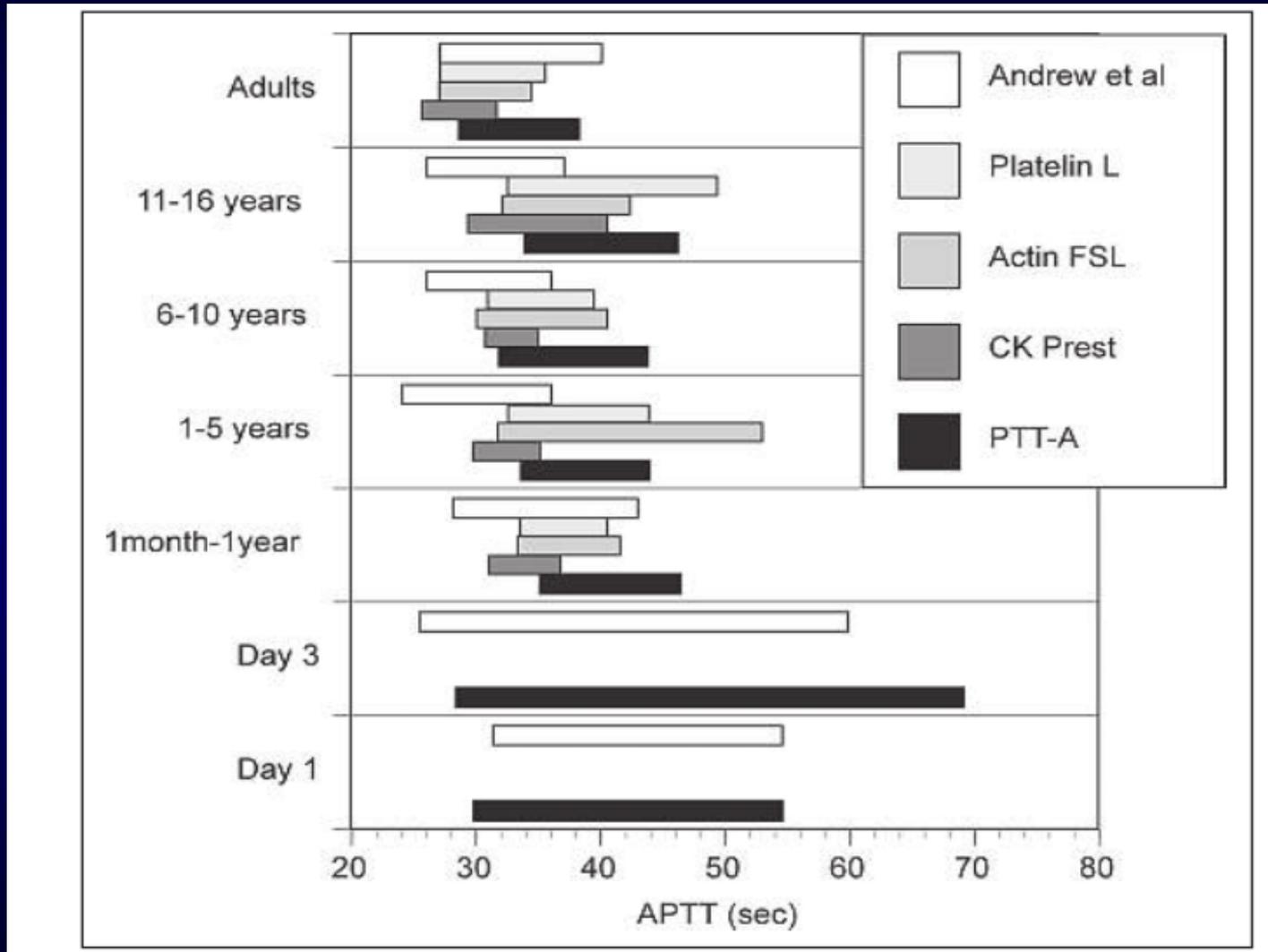
Coagulation Tests	Age					
	Birth	1 mo	6 mo	1–5 y	11–16 y	Adults
PT	1.15	0.95	0.99	0.97	0.99	1.0
aPTT	1.2	1.27	1.11	1.10	1.14	1.0
INR	1.2	0.95	0.95	0.96	0.97	1.0
TCT	1.12	1.17	1.22	0.84	0.81	1.0
D-dimer	8.17	1.22	1.22	1.39	1.50	1.0

Values represent the ratio between infant and child means compared with adult means. A ratio greater than 1 reflects a higher mean value in the infant/child compared with the adult mean.

Data from Refs. ^{6–8,13}

Jaffray, Pediatr Clin N Am 2017

Developmental Hemostasis: impact on laboratory tests



Monagle, *Thromb. Hemost* 2006

Developmental Hemostasis: impact on laboratory tests

Table 2: APTT reference values for neonates and children using 4 different reagents compared to APTT results from Andrew et al. For each reagent the first row shows the mean and boundaries including 95% of the population. The second row shows the number of individual samples and the ratio of males to females for each group. *Denotes values that are significantly different from adult values ($p < 0.05$). #Denotes values that are significantly different from adult values for Andrew et al. data.

APTT results (sec)	Age						
	Day 1	Day 3	1 month – 1 year	1 – 5 years	6 – 10 years	11–16 years	Adults
PTT-A	38.7* (34.3–44.8)	36.3* (29.5–42.2)	39.3* (35.1–46.3)	37.7* (33.6–43.8)	37.3* (31.8–43.7)	39.5* (33.9–46.1)	33.2 (28.6–38.2)
	N=21 (10F / 11M)	N=25 (13F / 12M)	N=35 (3F / 30M)	N=56 (26F / 30M)	N=71 (27F / 44M)	N=54 (12F / 42M)	N=42
CK Prest	Not available	Not available	34.4* (31.1–36.6)	32.3* (29.8–35.0)	32.9* (30.8–34.8)	34.1* (29.4–40.4)	29.1 (25.7–31.5)
			N=20 (3F / 17M)	N=22 (11F / 11M)	N=22 (12F / 10M)	N=39 (8F / 31M)	N=40
Actin FSL	Not available	Not available	37.4* (33.4–41.4)	36.7* (31.8–42.8)	35.4* (30.1–40.4)	38.1* (32.2–42.2)	30.8 (27.1–34.3)
			N=20 (3F / 17M)	N=20 (10F / 10M)	N=21 (12 / 9M)	N=39 (9F / 30M)	N=40
Platelin L	Not available	Not available	36.5* (33.6–40.4)	37.3* (32.5–43.8)	35* (31.0–39.3)	39.4* (32.6–49.2)	31.3 (27.2–35.4)
			N=20 (3F / 17M)	N=21 (11F / 10M)	N=22 (12F / 10M)	N=35 (7F / 28M)	N=38
Andrew et al.	42.9# (31.3–54.5)	42.6# (25.4–59.8)	35.5 (28.1–42.9)	30 (24–36)	31 (26–36)	32 (26–37)	33 (27–40)

NOTE: Andrew et al results shown for day 3 are actually day 5 results. M = males, F = females

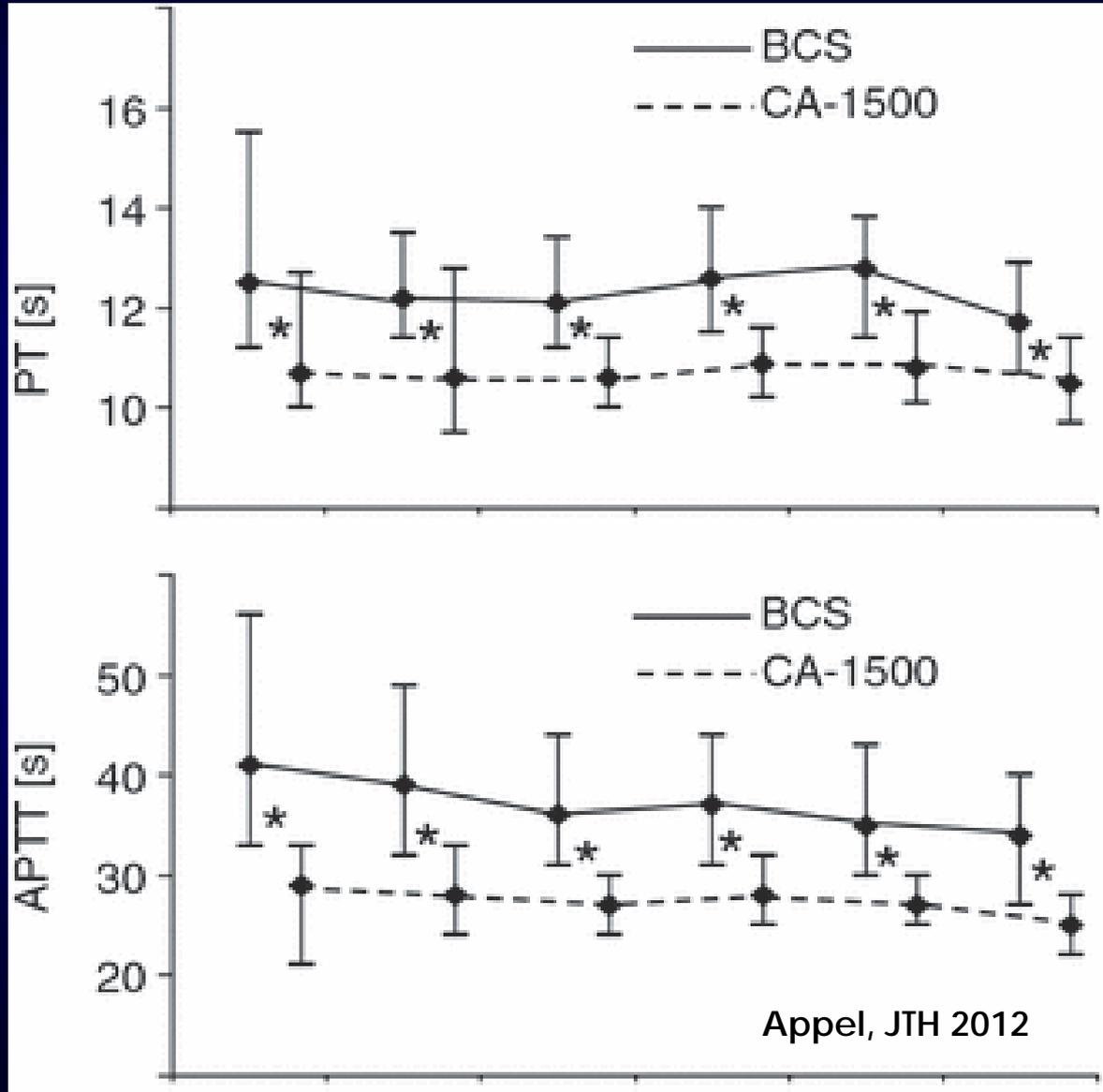
Developmental Hemostasis: impact on laboratory tests

Table 4 Reference Values in Healthy Children Aged 1 to 16 Years Compared with Adults

	Values for Coagulation Tests			
	1 to 5 Years	6 to 10 Years	11 to 16 Years	Adult
PT (sec)	11.0 (10.6–11.4)	11.1 (10.1–12.1)	11.2 (10.2–12.0)	12.0 (11.0–14.0)
INR	1.00 (0.96–1.04)	1.01 (0.91–1.11)	1.02 (0.93–1.10)	1.10 (1.00–1.30)
aPTT (sec)	30.0 (24.0–36.0)	31.0 (26.0–36.0)	32.0 (26.0–37.0)	33.0 (27.0–40.0)
Fibrinogen (g/L)	2.76 (1.70–4.05)	2.79 (1.57–4.00)	3.00 (1.54–4.48)	2.78 (1.56–4.00)
Bleeding Time (min)	6.00 (2.50–10.0)*	7.00 (2.50–13.0)*	5.00 (3.00–8.00)*	4.00 (1.00–7.00)
II (U/mL)	0.94 (0.71–1.16)*	0.88 (0.67–1.07)*	0.83 (0.61–1.04)*	1.08 (0.70–1.46)
V (U/mL)	1.03 (0.79–1.27)	0.90 (0.63–1.16)*	0.77 (0.55–0.99)*	1.06 (0.62–1.50)
VII (U/mL)	0.82 (0.55–1.16)*	0.85 (0.52–1.20)*	0.83 (0.58–1.15)*	1.05 (0.67–1.43)
VIII (U/mL)	0.90 (0.59–1.42)	0.95 (0.58–1.32)	0.92 (0.53–1.31)	0.99 (0.50–1.49)

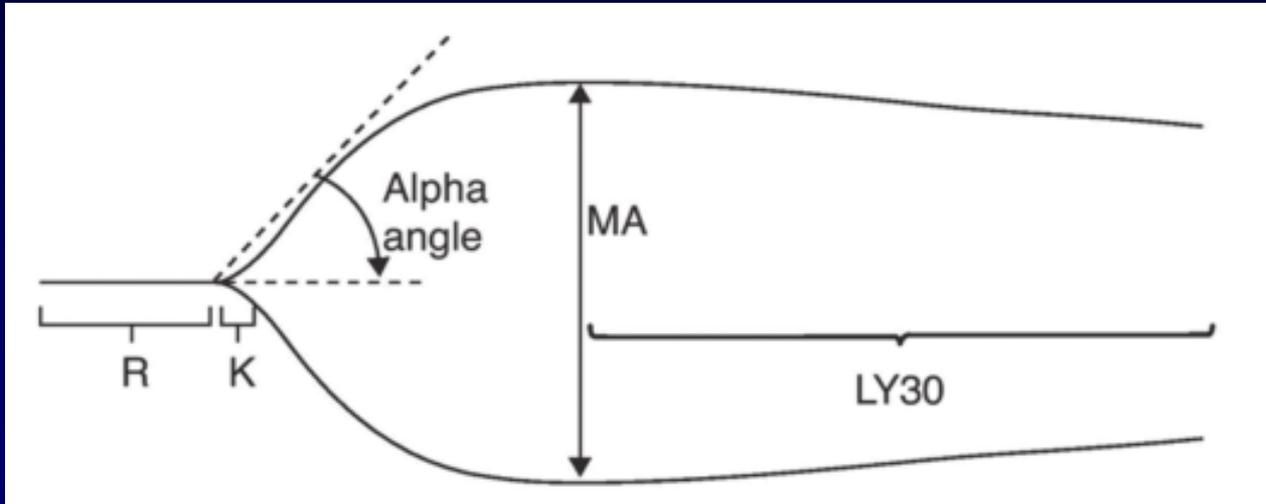
Kuhle, Seminars Thromb Hemost 2003

Developmental Hemostasis: impact on laboratory tests



Appel, JTH 2012

Developmental Hemostasis: impact on laboratory tests



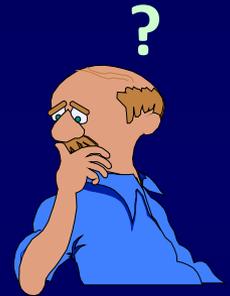
Parameters	FTg	Ag	P value
R (min)	5.41±1.96	6.41±1.66	0.096
K (min)	2.5±1.59	1.58±0.55	0.199
α -angle (degrees)	59.44±12.58	66.38±7.48	0.332
MA (mm)	58.50±13.85	66.9±6.2	0.60
Ly30 (%)	0.44±0.67	0.46±1.3	0.97
FLEV (mg/dL)	243.07±85.39	385.5±89.3	0.73
CI	-0.20±3.54	-0.78±1.99	0.077

INTERAZIONE TRA CLINICO E LABORATORISTA NELL'INQUADRAMENTO DEL BAMBINO EMORRAGICO



Quando un bambino presenta manifestazioni emorragiche si genera abitualmente il seguente scenario:

Il clinico ha il piccolo da inquadrare e trattare ma spesso ha poca confidenza con il laboratorio di emostasi ed i risultati dei test



il laboratorista è richiesto di fare diagnosi sul contenuto di una provetta disponendo di scarse notizie anamnestiche e cliniche.

RISULTATO:

Dispendio di tempo e reagenti, potenziali ritardi nella diagnosi e nella terapia

INQUADRAMENTO DEL BAMBINO CON EMORRAGIA

Anamnesi

Haemophilia (2005), 11, 193–202

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01100.x

REVIEW ARTICLE

Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking

A. GIROLAMI, G. LUZZATTO, C. VARVARIKIS, D. PELLATI, R. SARTORI and B. GIROLAMI
Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padua Medical School, Padua, Italy



DESCRIVIAMO CORRETTAMENTE I SINTOMI CUTANEI

Petecchie: piccole lesioni, generalmente di diametro inferiore a 2 mm, non confluenti, frequenti agli arti e alle pieghe cutanee.

Lesioni o chiazze purpuriche: Lesioni irregolari più grandi delle petecchie (tra i pochi millimetri ed il centimetro di diametro); spesso risultano dalla confluenza di petecchie in una particolare area, usualmente localizzate agli arti inferiori con una variabile tendenza a confluire.

DESCRIVIAMO CORRETTAMENTE I SINTOMI CUTANEI

Ecchimosi: macchie da stravasamento ematico larghe, irregolari, di diametro sempre superiore al centimetro, con tendenza a confluire. Non modificano il profilo cutaneo. Zone esposte (arti inferiori, anche). Possono coesistere con le petecchie e chiazze purpuree.

Ematoma: stravasamento di sangue sufficiente a produrre una elevazione della cute e una massa palpabile con margini irregolari, inizialmente rossastra, talvolta calda. Successivamente sfuma in blu scuro, poi diviene azzurrognola e infine verde-giallognola. Scompare completamente dopo circa 10 giorni.

ANAMNESI DEL BAMBINO CON EMORRAGIA _{1/2}

EVENTO DA INDAGARE	INFORMAZIONI SIGNIFICATIVE DA RACCOGLIERE
Storia familiare	Positività per sanguinamenti frequenti
Epoca neonatale	Sanguinamento protratto alla caduta del moncone ombelicale
Emartri	Frequenza; sedi interessate, evoluzione, artropatia
Ematomi	Superficiali o profondi, dimensioni, risoluzione
Ematuria	Caratteristiche, cause scatenanti, recidive
Emorragie dal cavo orale	Sedi; cause scatenanti

ANAMNESI DEL BAMBINO CON EMORRAGIA 2/2

EVENTO DA INDAGARE	INFORMAZIONI SIGNIFICATIVE DA RACCOGLIERE
Epistassi	Frequenza; epoca di insorgenza, recidive, cause scatenanti (ASA)
Estrazioni dentarie	Esordio e durata di eventuale emorragia, risoluzione
Farmaci	Loro assunzione e comparsa di manifestazioni emorragiche
Interventi chirurgici pregressi	Tipo di intervento; durata e sede; sanguinamenti successivi, necessità di revisione chirurgica
Petecchie ed ecchimosi	Sede, dimensioni, frequenza di comparsa, cause scatenanti
	Frequenza; recidive

INQUADRAMENTO DEL BAMBINO CON EMORRAGIA IN BASE ALL' ANAMNESI E AL QUADRO CLINICO 1/2

Dati clinico anamnestici	Alterazione plasmatica	Difetto vasopiastrinico
Anamnesi familiare	Frequentemente a volte positiva	Negativa, raramente positiva
Sesso	80-90% maschi	Non determinante
Assunzione farmaci	Non determinante	Può slatentizzare il sanguinamento
Sanguinamento per ferite superficiali o abrasioni	Raro	Frequente
Petecchie e porpora	Rare	Molto frequenti
Ecchimosi	Ampie e singole	Piccole e multiple

INQUADRAMENTO DEL BAMBINO CON EMORRAGIA IN BASE ALL' ANAMNESI E AL QUADRO CLINICO 2/2

Dati clinico Anamnestici	Alterazione plasmatica	Difetto vasopiastrinico
Sanguinamento di tipo mucoso (epi- stassi, enterorragia)	Solitamente raro, si associa a lesioni locali	Frequente
Ematuria	Frequente	Poco frequente
Ematomi profondi e/o emartri	Frequenti	Rari
Sanguinamento (traumi o chirurgia)	Tardivo e profuso	Immediato
Emostasi locale	Poco efficace	Spesso efficace

APPROCCIO AL NEONATO EMORRAGICO



ATTENZIONE AL PRELIEVO!

- *Adeguare la quantità di anticoagulante all'HT*
- *Piastrinopenia da EDTA o coaguli*
- *Riempimento improprio provetta*
- *Prelievo da accesso eparinato*
- *Prelievi difficoltosi*

DISORDINI EMORRAGICI CONGENITI

- ❖ **Piastrinopatie ereditarie:** raramente sintomatiche
- ❖ **Coagulopatie:** diagnosi non automatica:
 - F.VIII, F.XIII, F.V, Fibrinogeno: valori normali alla nascita
 - ❖ F.II, F.VII, F.IX, F.X: vit K dipendenti, ridotti alla nascita
 - ❖ F. XI: valori ridotti alla nascita
 - ❖ VWF: aumentato per alcuni mesi
- ❖ **Manifestazioni neonatali delle MEC:**
 - **Moncone ombelicale:** FXIII, ipo/afibrinogenemia
 - **ICH:** emofilie, F.VII , FXIII, Fibrinogeno

NEONATO: DISORDINI EMORRAGICI ACQUISITI

- ❖ **Piastrinopenie neonatali da alloanticorpi**
- ❖ **Piastrinopenia precoce del prematuro**, entro le 72 ore di vita, da insufficiente produzione in relazione a un ritardo di crescita o a ipertensione materna
- ❖ **Piastrinopatia** acuta da assunzione da parte della madre di acidoacetilsalicilico accumulatosi nel fegato e nel rene del feto
- ❖ **Insufficienza epatica**
- ❖ **CID secondaria a:**
 - **Sofferenza fetale acuta con anossia**
 - **Acidosi**
 - **Sindrome da distress respiratorio**
 - **Sepsi**
 - **Enterocolite necrotizzante (NEC)**
 - **Inalazione di meconio o liquido amniotico**

Vitamina K

La vitamina K è il **cofattore di una carbossilasi**, che catalizza la carbossilazione di specifici residui di acido glutammico presenti in alcune proteine (acido γ -carbossiglutammico)



L'acido γ -carbossiglutammico ha la proprietà di fissare il calcio e conferisce tale proprietà alla proteina di cui è costituente

Proteine che subiscono questa reazione



Protrombina
Fattore VII, IX, X
Proteina S
Proteina C
Osteocalcina
Aterocalcina

Deficit neonatale di Vitamina K

FISIOPATOLOGIA

Esagerazione della fisiologica diminuzione di alcuni dei fattori della coagulazione Vit K dipendenti (Fattore II, VII, IX e X)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Emorragie diffuse in neonati altrimenti sani

- 
- gastroenterorragie
 - ematuria
 - moncone ombelicale
 - epistassi
 - cuoio capelluto
 - cefaloematoma
 - intracerebrale
 - shock
 - morte

- Presentazione entro le 24 ore: assunzione da parte della madre di anti.vit. k, barbiturici, antiepilettici o antibiotici durante la gravidanza
- Carenze tardive 10-13 settimana: no profilassi ed allattamento al seno esclusivo, malassorbimento vitamine liposolubili

LE COAGULOPATIE CONGENITE

GRUPPO ETEROGENEO DI CONDIZIONI CHE RIFLETTONO ANOMALIE QUALITATIVE O QUANTITATIVE DELLE PROTEINE NOTE COME FATTORI DELLA COAGULAZIONE

L'ESPRESSIONE CLINICA E' IN GENERE UNA ASSENTE O RIDOTTA FORMAZIONE DELLA FIBRINA.

IN QUALCHE RARA FORMA IL COAGULO VIENE FORMATO MA E' INSTABILE

**FATTORE
RESIDUO**

**DEFINIZIONE
DIFETTO**

**RILEVANZA DEI SINTOMI
EMORRAGICI**

> 5 %

LIEVE

emorragie dopo traumi gravi e/o chirurgia

1-5%

MODERATO

emorragie rare, spesso dopo traumi minori

<=1%

GRAVE

possibili emorragie spontanee

LE COAGULOPATIE CONGENITE

Le emofilie A e B

Emofilia A → deficit Fattore VIII

X linked 1:10000

Emofilia B → deficit Fattore IX

X linked 1:60000

In Italia 4208 ≈ il 50%
di tutte le MEC

Sintomi: < 2 aa: caviglia, ginocchio, labbra e cavo orale

2aa →: ginocchio, gomito, spalla, anca

Emorragie dal c. orale

→ Anemizzazione

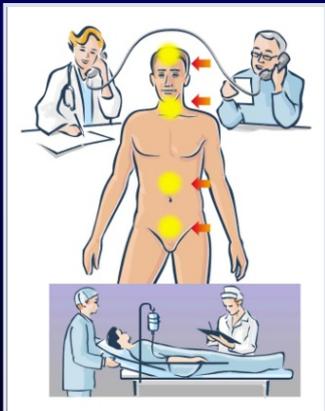
Emartri

→ Evoluzione in artropatia e sinovite cronica

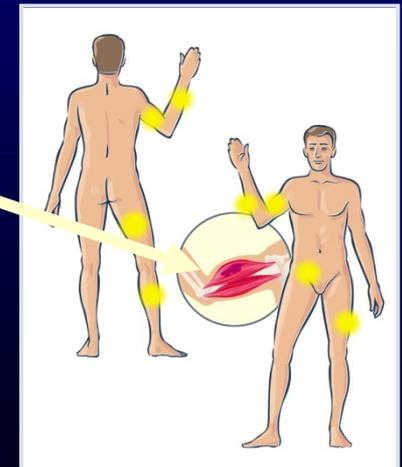
Ematomi muscolari

→ Formazione di pseudotumor o cisti emofilica

→ Sanguinamenti retroperitoneali (ileopsoas)



Emorragie intense in sedi critiche (cerebrali, regione del collo, ileopsoas, addome e retroperitoneo) ed interventi chirurgici indifferibili sono da considerare **emergenze**



IL PROCESSO DELL'EMOSTASI

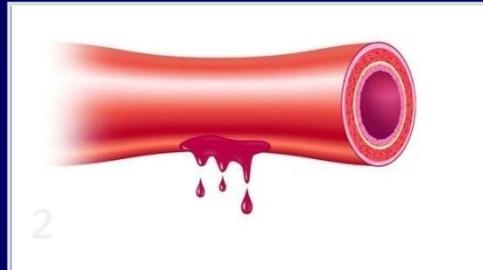
Normale

Coagulopatico

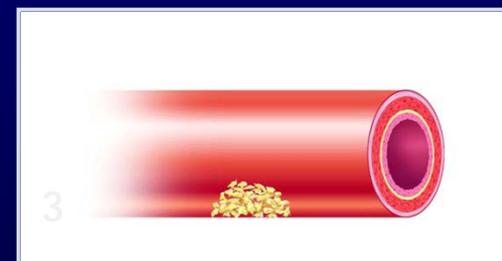
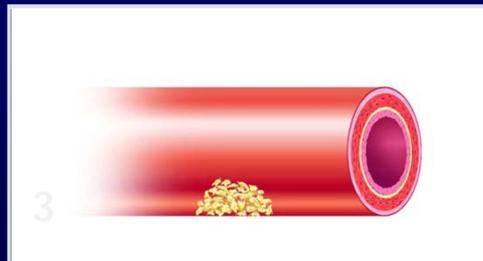
Inizio emorragia



Vaso costrizione



Tappo piastrinico



Fase coagulativa



LE COAGULOPATIE CONGENITE

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

deficit quali e/o
quantitativi :



difetto del carrier plasmatico del F.VIII (difetto di FVIII)
difetto di aggregabilità ed adesività piastrinica

Globalmente in Italia 1:5000

1958 AFFETTI, 25 % di tutte le MEC

Tipo 1: deficit <i>quantitativo</i> parziale	(80 %)	Dominante	1:100 ?
Tipo 2: deficit <i>qualitativo</i>	(15 %)	Dominante	1:8000
Tipo 3: deficit <i>quantitativo grave</i>	(5 %)	Recessivo	1:500000 1:1000000

SINTOMATOLOGIA CARATTERISTICA

Epistassi:	Bilaterali, ricorrenti, severe, scatenate da ASA
Menorragie:	Persistenti con anemia sideropenica
Gengivorragie:	Specie dopo estrazioni dentarie
Ecchimosi:	Ampie, ricorrenti, sproporzionate al trauma, in sedi unusuali
Gastroenterrorragie:	Ricorrenti
Emartri ed ematomi:	Solo nelle forme gravi

USO APPROPRIATO DEL LABORATORIO



TEST DI BASE PER ESPLORARE L'EMOSTASI

TEST

CARATTERISTICHE

Conta Piastrine

Facilità, rapidità

Striscio periferico

Presenza e morfologia piastrinica

Tempo di emorragia

Esplora la fase vasopiastrinica
Richiede tempo e pratica, poco sensibile

PFA-100[®]

Screening funzione pia: rapido, sensibile,

PT

↓ fattori II, V, VII, X, fibrinogeno

aPTT

↓ dei fattori XII, XI, VIII, IX, X, V, II, fibrinogeno. Sensibile all'eparina

Tempo di Trombina

Studio fibrinoformazione.
Sensibile all'eparina

Tempo di Reptilase/Botroxobina

Studio fibrinoformazione.
Non sensibile all'eparina

FDP

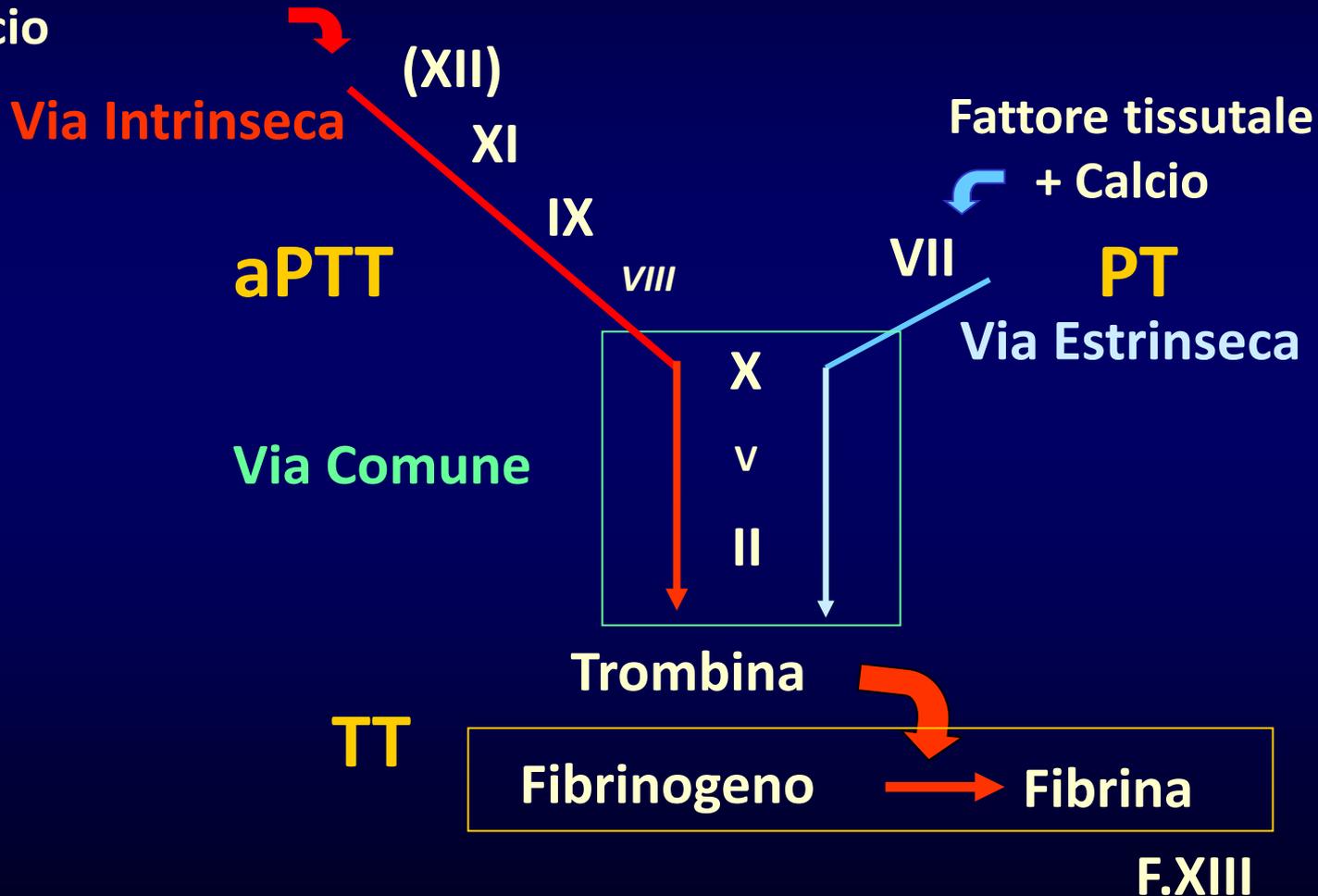
Documenta fibrinogenolisi

D-Dimero

Documenta fibrinolisi

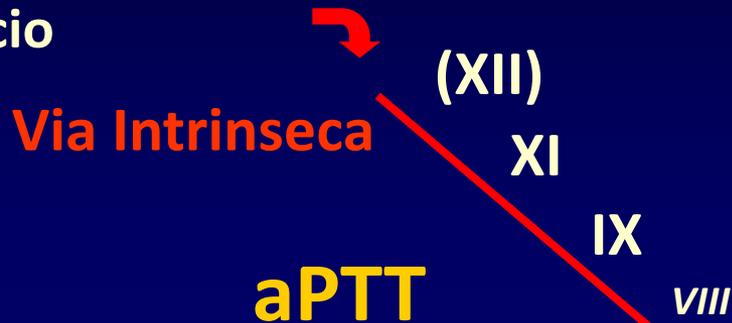
SIGNIFICATO DEI TEST DI SCREENING

Attivatore di superficie
+ Calcio



SIGNIFICATO DEI TEST DI SCREENING

Attivatore di superficie
+ Calcio



Fattore tissutale
+ Calcio



Via Comune



Trombina

TT

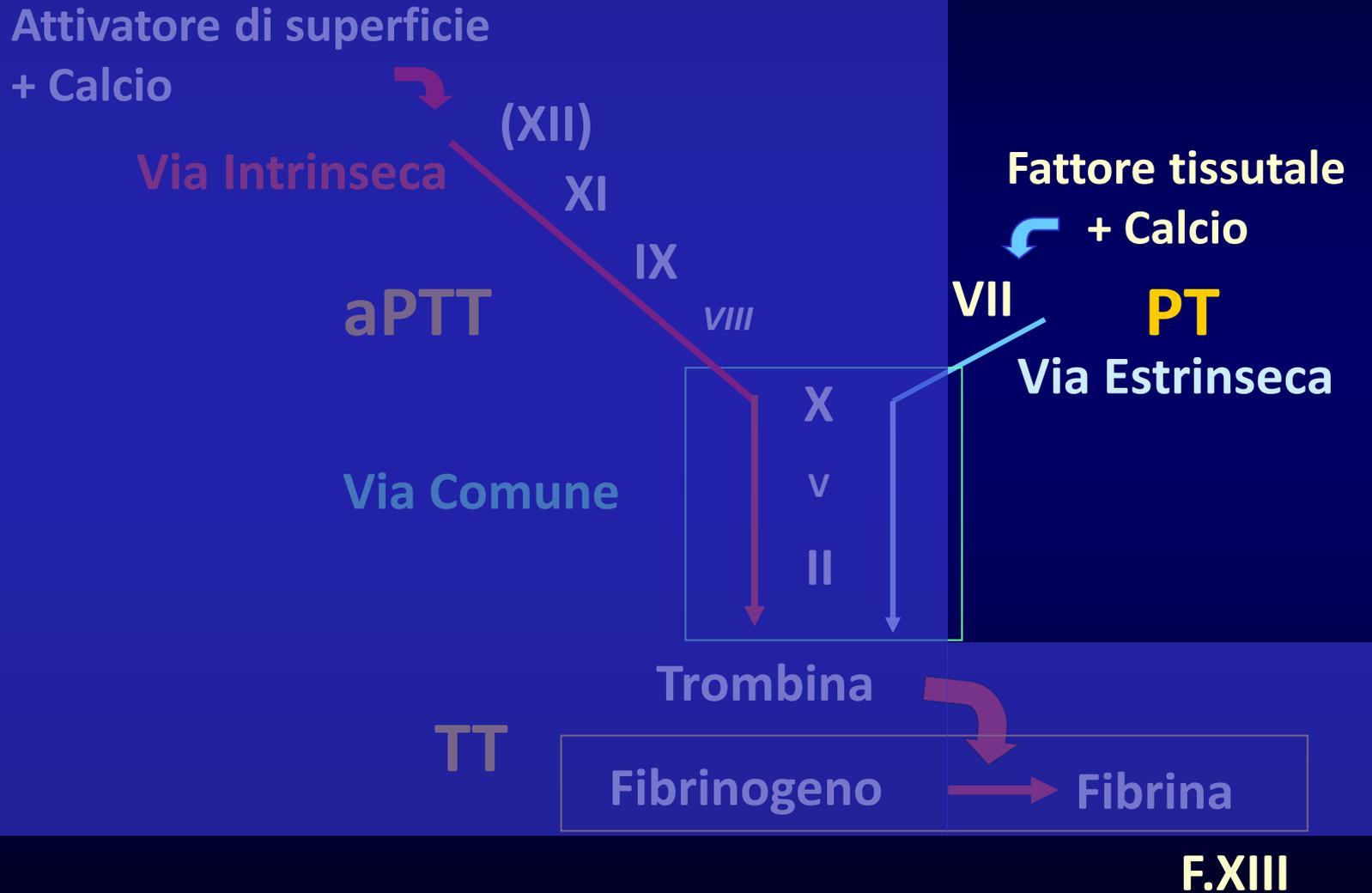
Fibrinogeno



Fibrina

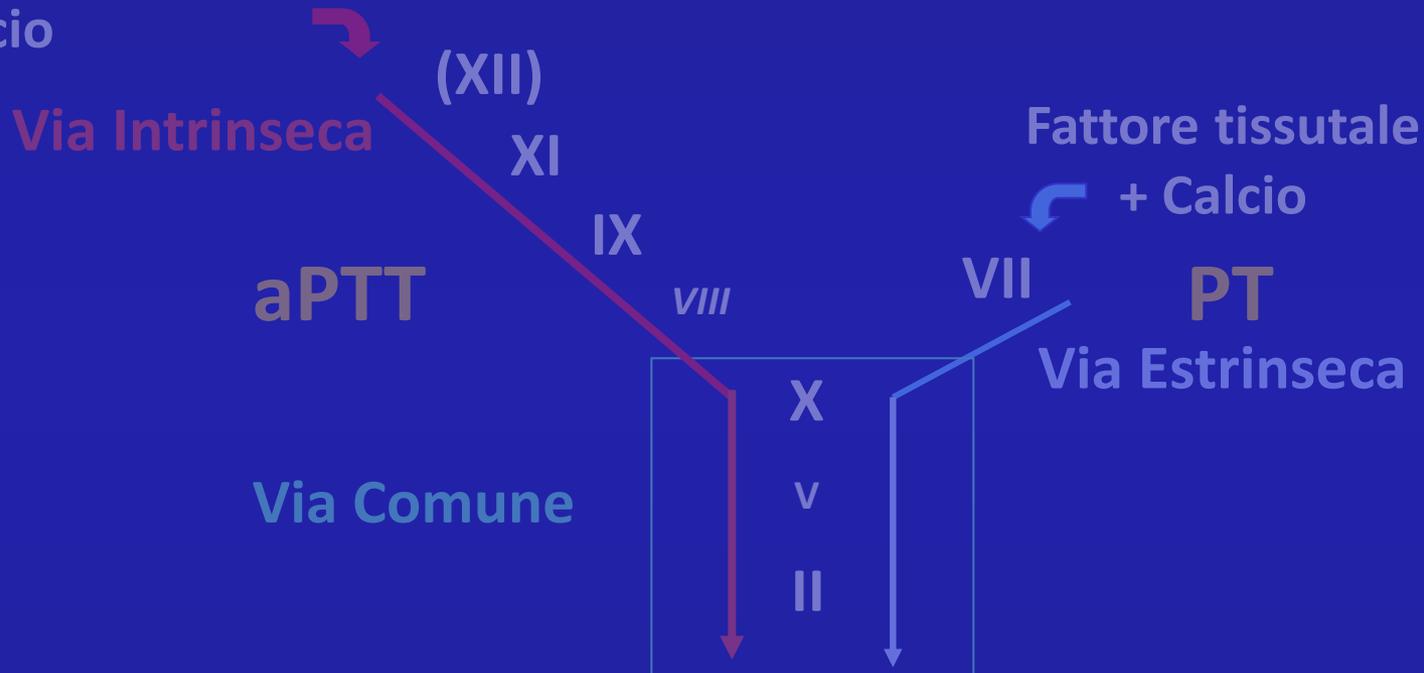
F.XIII

SIGNIFICATO DEI TEST DI SCREENING



SIGNIFICATO DEI TEST DI SCREENING

Attivatore di superficie
+ Calcio

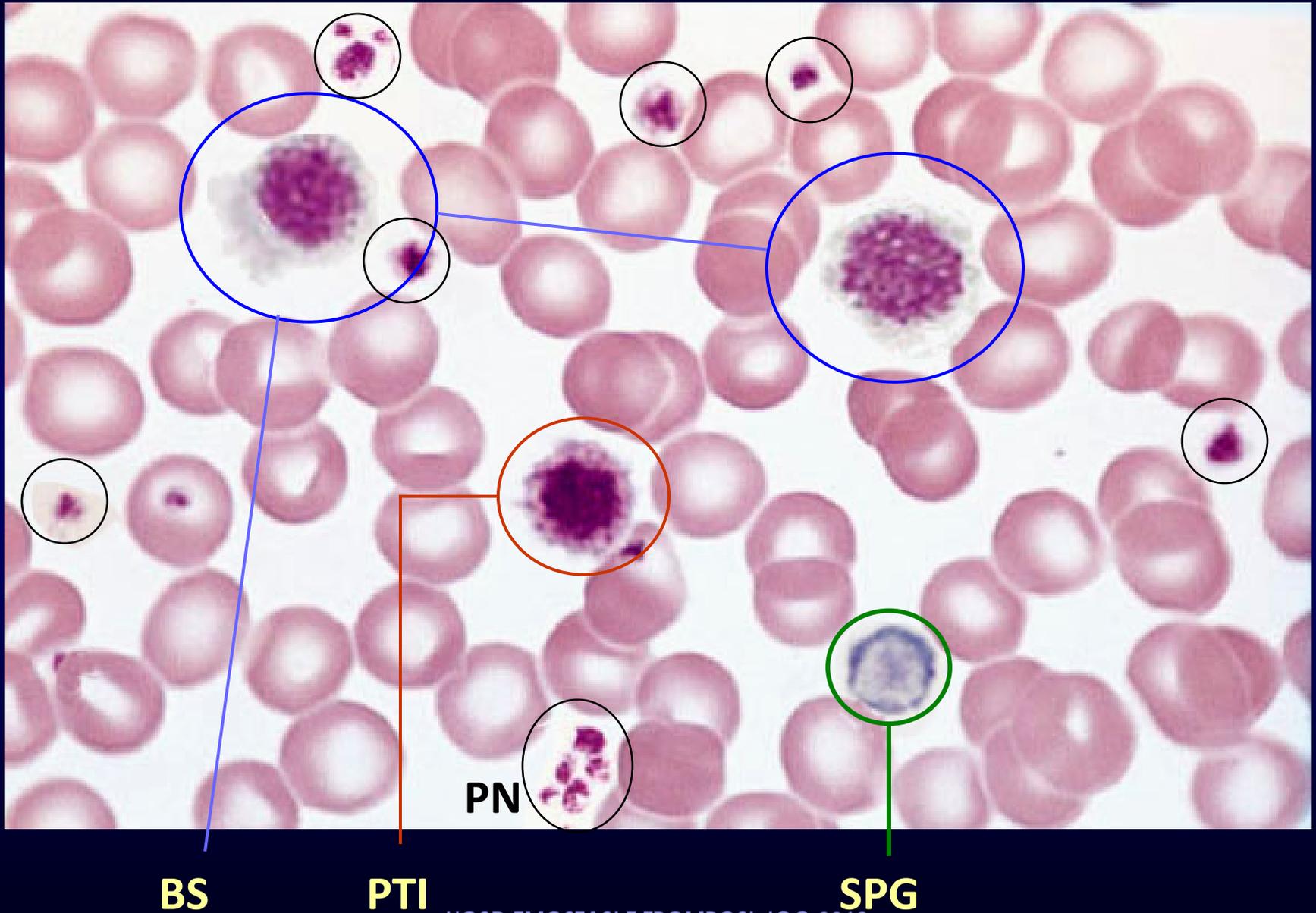


TT

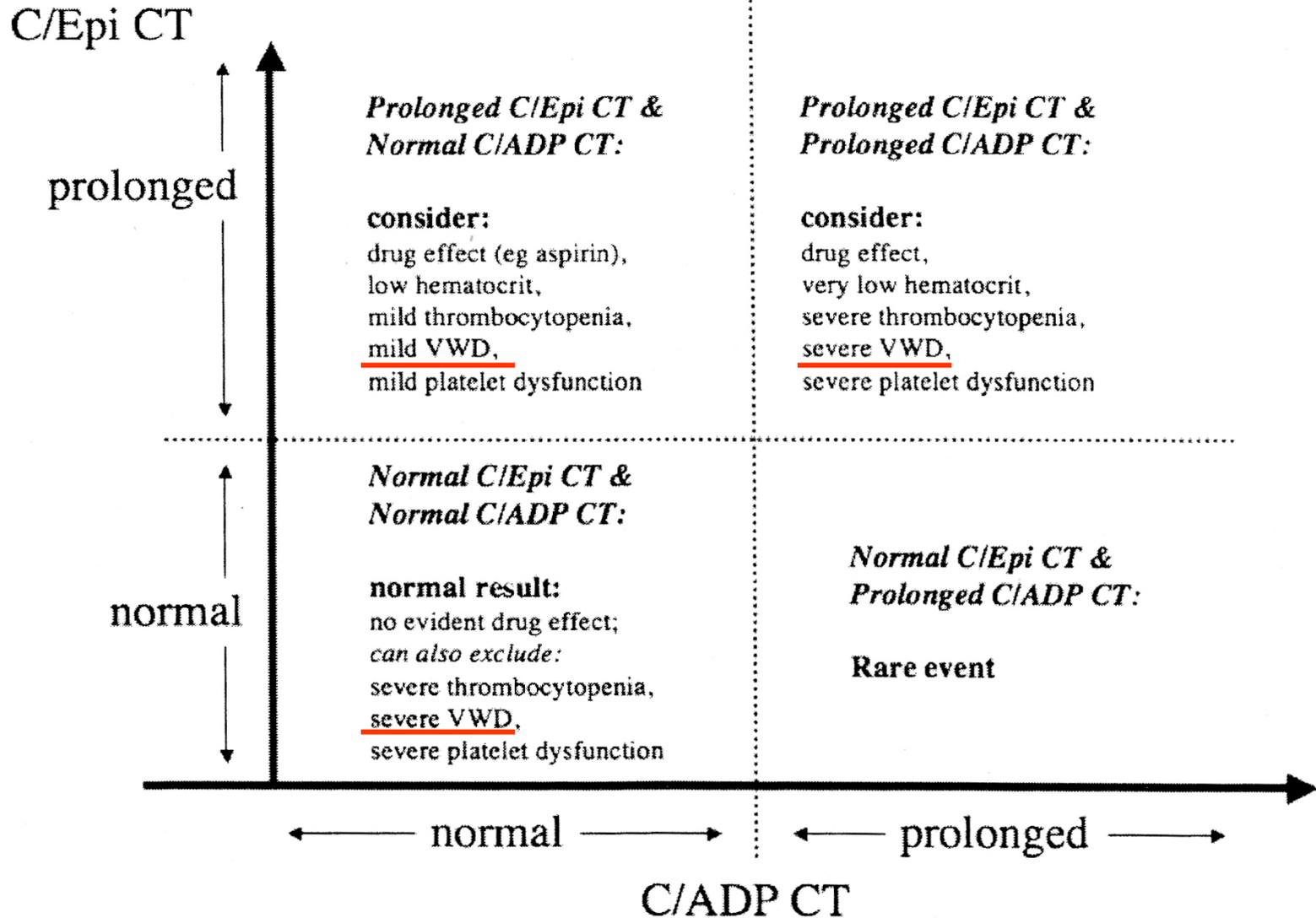


F.XIII

MORFOLOGIA PIASTRINICA



PFA-100



Favaloro EJ. Semin.Thromb.Hemost. 2008

INTERPRETAZIONE DEI TEST DI SCREENING

PFA100®	Alterato	Normale	Normale	Normale	Alterato	Normale	Normale o alterato per piastrinopenia*
PT	Normale	Normale	Alterato	Alterato	Normale	Normale	Alterato
PTT	Normale	Alterato	Normale	Alterato	Alterato o Normale	Alterato o Normale	Alterato
TEMPO DI TROMBINA	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Alterato	Alterato
FASE ALTERATA	Vaso piastrinica	Coagulazione	Coagulazione	Coagulazione	Vasopiastrinica e coagulazione	Coagulazione	Coagulazione + vasopiastrinica
POSSIBILE DIFETTO	Funzione piastrinica	FVIII FIX FXI	FVII	FII FV FVII FIX FX	Fattore VW	Eparina in circolo o nel prelievo	Fibrinogeno + FII FV FVII FX
DIAGNOSI IPOTETICA	Piastrinopenia	Sindromi emofiliche Anticoagulanti circolanti	Carenza congenita FVII	Difetto Vit K epatopatie carenze congenite	Malattia di Von Willebrand		Afibrinogenemia Ipofibrinogenemia Disfibrinogenemia Epatopatie, CID*
INDAGINI DI SECONDO LIVELLO	Aggregazione piastrinica Metaboliti piastrinici	Miscela con plasma normale Dosaggio FVIII, FIX, FXI (il dif. di FXII non è sintomatico)	Dosaggio FVII	Dosaggio FII, FV FVII FIX FX	VWF:Ag Dosaggio VWF:RCO FVIII Multimerica	Tempo di trombina-coagulase o di reptilase	Dosaggio di Fibrinogeno e/o FII, FV, FVII, FX; D-Dimeri* AT *

SINDROMI EMORRAGICHE CON SCREENING NORMALE

- Deficit di F XIII
- Deficit di α_2 - antiplasmina
- Disordini vascolari
- Scorbuto
- Telangectasia emorragica ereditaria
- Sindrome di Ehlers - Danlos



DIFETTO FXIII

AUTOSOMICO RECESSIVO 1: 2'500'000-5'000'000 ?

LIVELLO MINIMO EMOSTATICO: 2 - 3 U/dL
ASINTOMATICO > 5%

SINTOMI:

- **RISANGUINAMENTO DAL CORDONE OMBELICALE NELL'85% DEI CASI**
- SANGUINAMENTI ED EMATOMI POST TRAUMATICI MOLTO TARDIVI (DOPO 24-36H)
- ABORTIVITA' RICORRENTE
- SCARSA CICATRIZZAZIONE DELLE FERITE
- **EMORRAGIE CEREBRALI SPONTANEE O POST TRAUMI MINIMI**



porpora nelle cicatrici, specialmente intorno alle ginocchia; cute fine, facilmente lacerabile e poco cicatrizzabile



S. di Ehlers-Danlos

emorragie perifollicolari petecchiali diffuse tendenti a confluire, associate ad ematomi più profondi.



Scorbuto

Malattia di Rendu-Osler

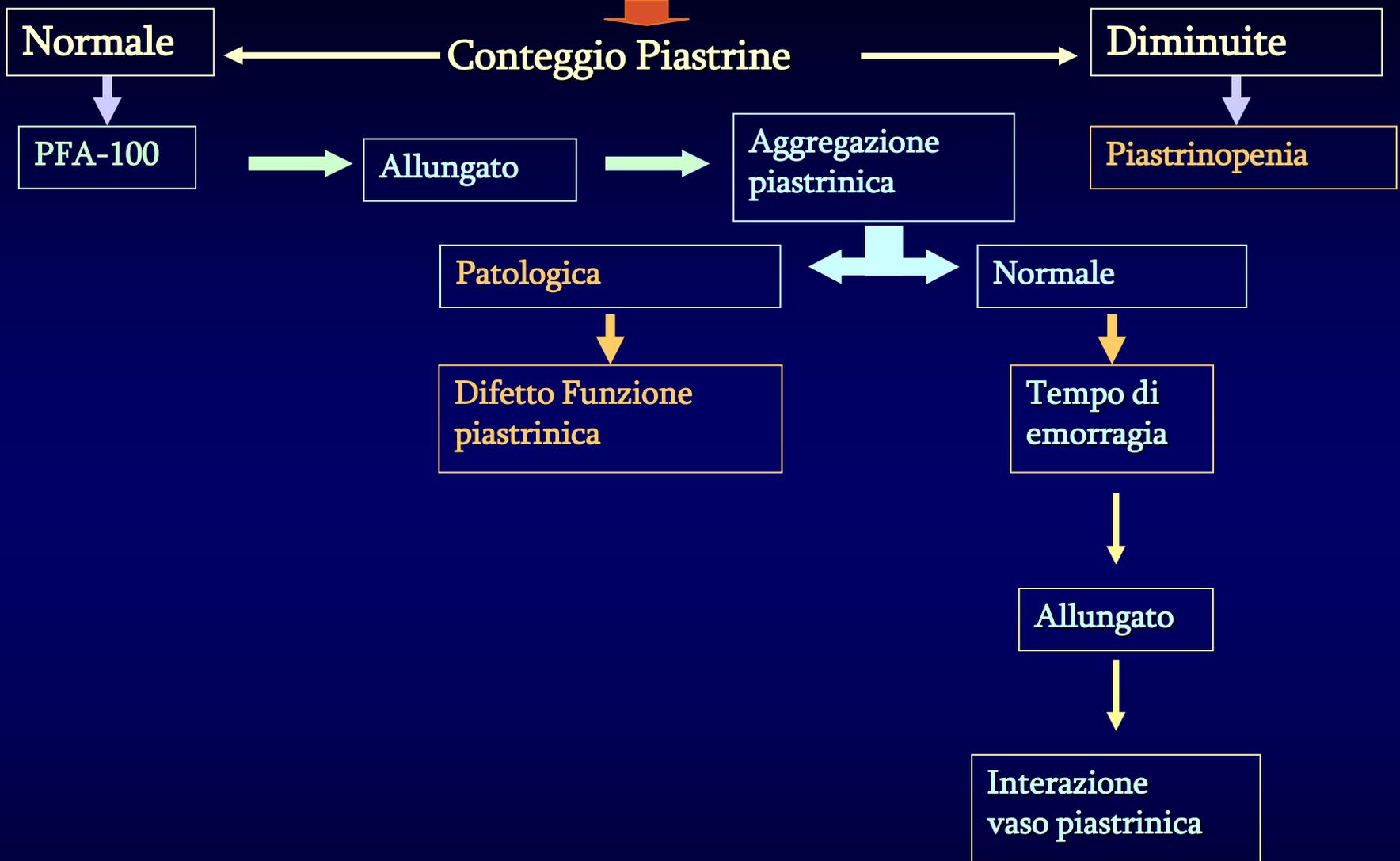


1. Epistassi spontanee e ricorrenti
2. Teleangiectasie multiple presenti nelle sedi tipiche della malattia (labbra, cavo orale, naso e polpastrelli delle dita)
3. Fistole, MAV o altre anomalie vascolari agli organi interni (stomaco, intestino, fegato, cervello, midollo spinale o polmoni)
4. Familiarità positiva (un parente di 1° grado con HHT “definita”)

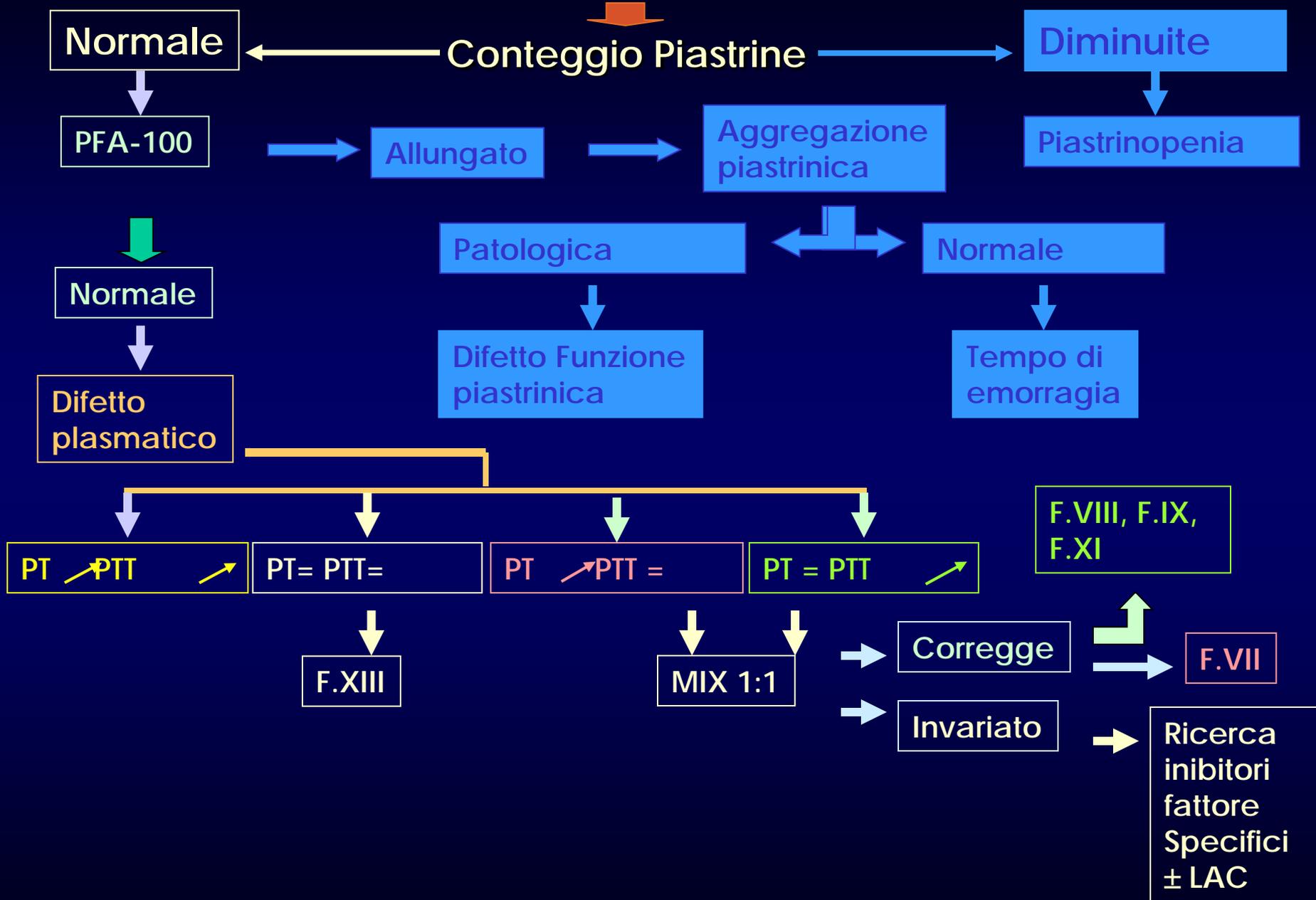
Diagnosi: definita	→	≥ 3 /4 criteri;
sospetta	→	2 /4 criteri;
improbabile	→	<2 /4 criteri

Shovlin Am J Med Genet 2000

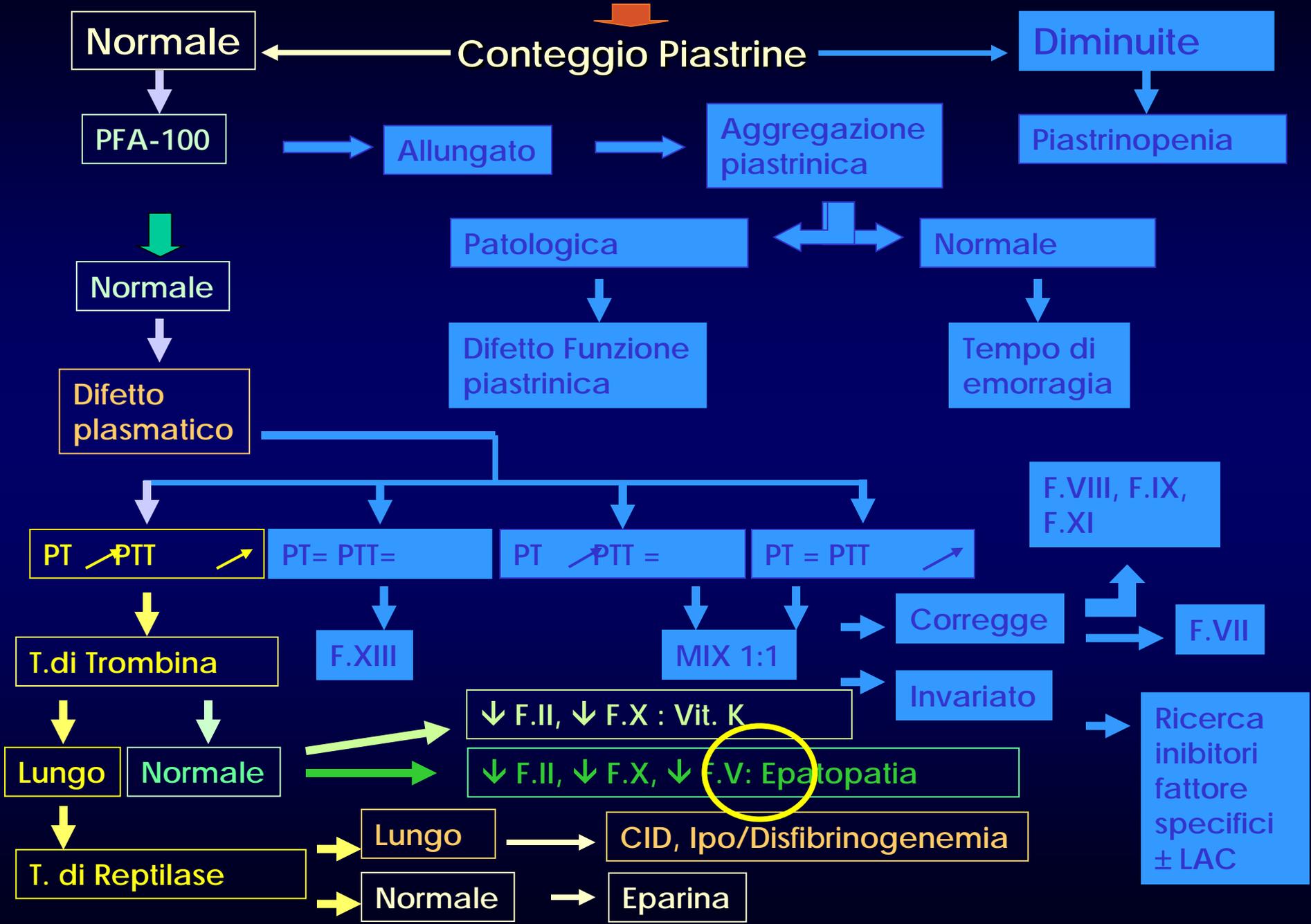
BAMBINO EMORRAGICO



BAMBINO EMORRAGICO

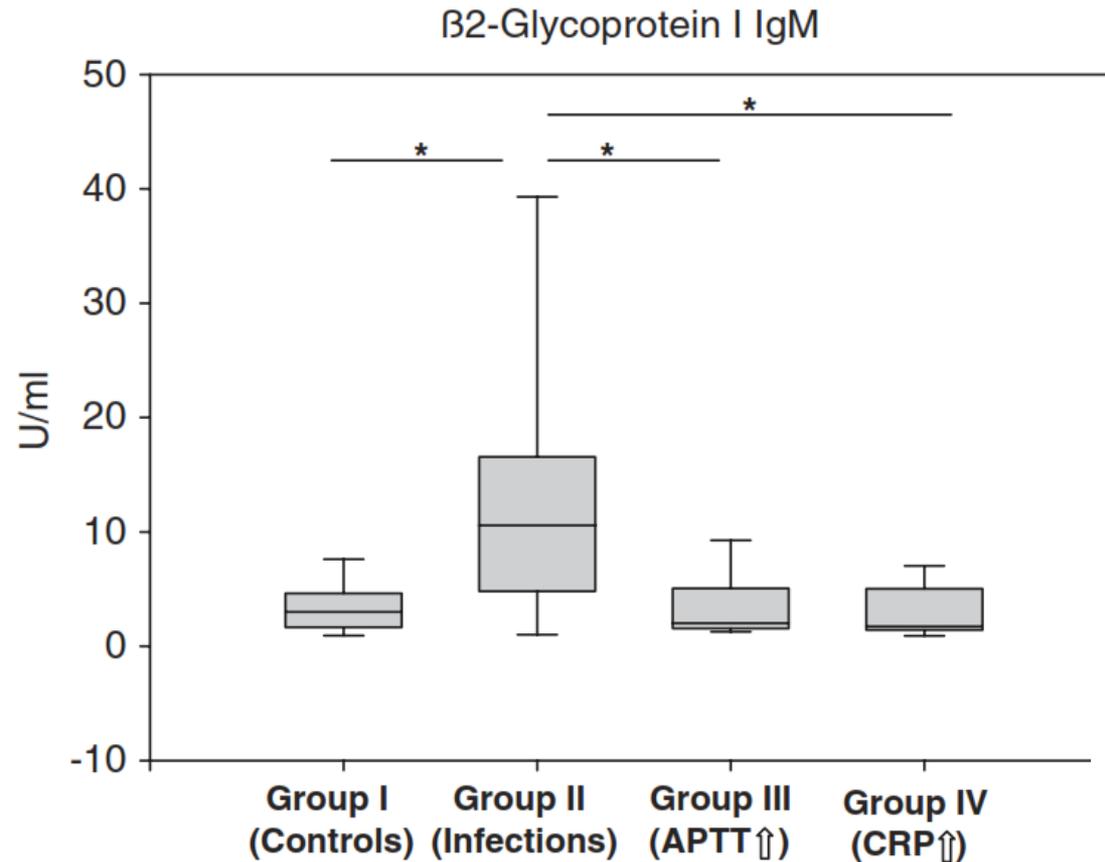


BAMBINO EMORRAGICO



aPTT allungato
negli esami preoperatori

Infezioni, aPTT e aPL



* $p < 0.05$

Group 1 (Controls): Sera from 54 patients (23 female/31 male) with a normal aPTT (< 36 s), a normal CRP-level (< 5 mg/dl) and without a diagnosis of an acute infection and/or fever were collected to compare the aPL levels (Supplemental Table 1).

Group 2 (Infections): Thirty-seven patients (15 female/22 male) were selected with prolonged aPTT (> 37 s), elevated CRP levels (> 5 mg/dl), the diagnosis of infection and/or fever. Additional diagnoses are shown in Supplemental Table 2.

Group 3 (APTT): Eighteen patients (9 female/9 male) were selected with prolonged aPTT, without infection and fever and without an elevated CRP-level (Supplemental Table 3).

Group 4 (CRP): Thirteen patients (4 female/9 male) were selected with an elevated CRP-level and the diagnosis of infection and/or fever, but without a prolonged aPTT (Supplemental Table 4).

TEST DELLA MISCELA



RODAGGIO

a) USARE MISCELA CARBURANTE "ESSO MIX" AL 2% DI OLIO SIA DURANTE CHE DOPO IL PERIODO DI RODAGGIO.
b) NEI PRIMI 2000 KM. NON INSISTERE COL PIENO GAS.
c) QUALORA SIATE COSTRETTI A RIDURRE LA VELOCITA' NON ESITATE A PASSARE ALLA MARCIA INFERIORE.
d) OLIO CAMBIO - Dopo i primi 1000 km. sostituire l'olio del cambio usando "ESSO MOTOR OIL 30"

AVVIAMENTO

- INSERENDO LO STARTER TENERE IL GAS AL MINIMO.
- AD AVVIAMENTO AVVENUTO DISINSERIRE LO STARTER.

PRESSIONE PNEUMATICI

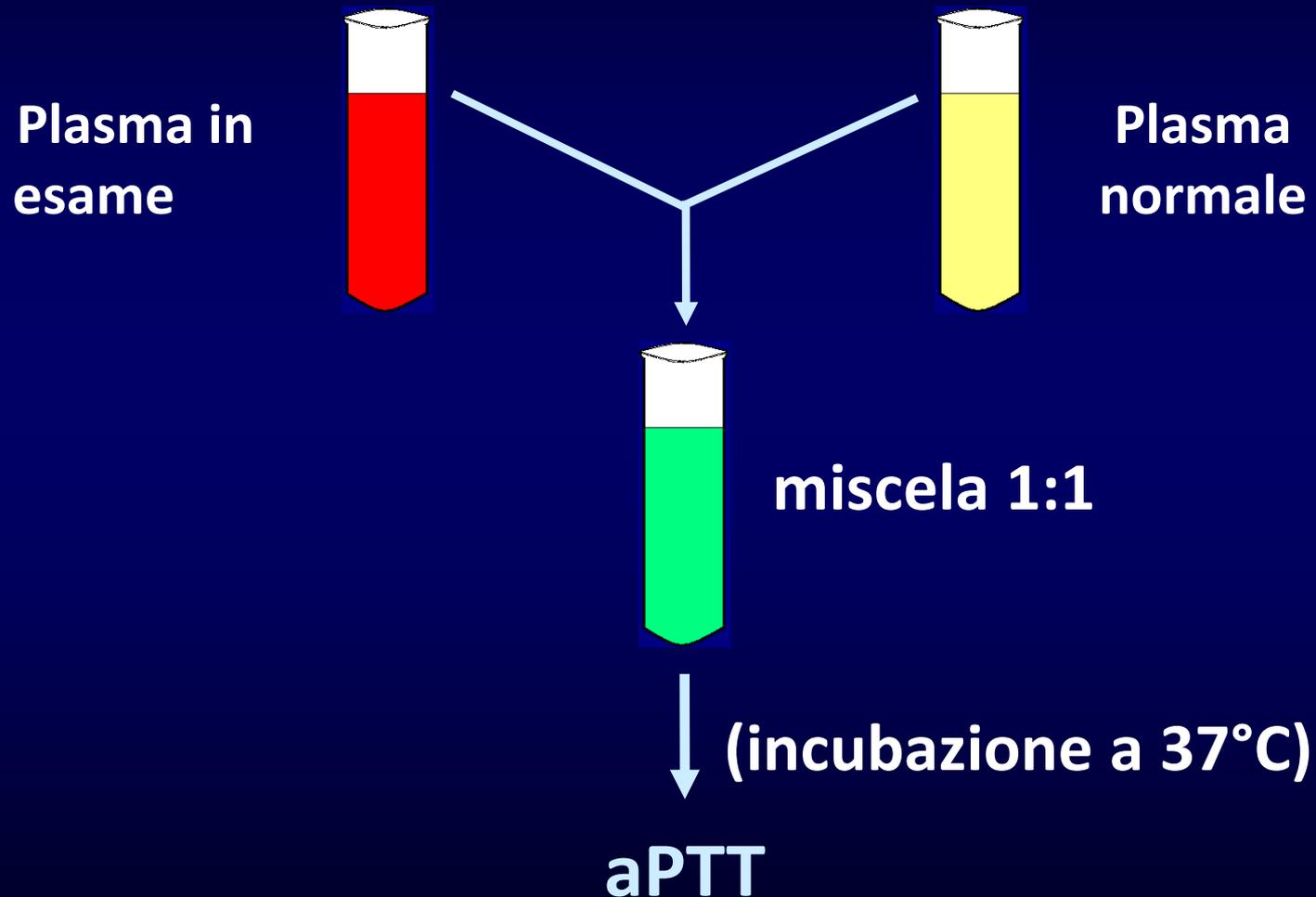
ANTERIORE	POSTERIORE con 1 persona	POSTERIORE con 2 persone
1,2 kg./cm ²	1,6 kg./cm ²	2,3+ 2,5 kg./cm ²



TEST DELLA MISCELA

- Il tempo di coagulazione allungato (aPTT o PT) viene ripetuto su di una miscela al 50% tra il plasma campione patologico ed un pool di plasmi normali (o plasma del commercio)
- Eseguito di norma senza incubazione
- Discrimina tra una carenza di fattori e la presenza di un inibitore (LAC o Inibitore specifico diretto contro un singolo fattore)
- L'incubazione a 37°C aumenta la sensibilità

TEST DELLA MISCELA



TEST DELLA MISCELA

- Avvenuta correzione = carenza di fattori
- Mancata correzione = presenza inibitore
- Correzione parziale:
 - Verificare la presenza di eparina
 - Ripetere dopo prolungata incubazione a 37°
 - Eseguire comunque la ricerca del LAC



ALTRE CAUSE DI ALTERAZIONE DEI TEST COAGULATIVI

- ✓ Prelievo difficoltoso con stasi prolungata o spandimento emorragico
- ✓ Prelievo difficoltoso da agocannula o catetere venoso
- ✓ Inadeguato rapporto plasma/Na Citrato (9:1)
- ✓ Insufficiente miscelatura del campione
- ✓ Esecuzione dell'esame oltre 4 h dal prelievo
- ✓ Contaminazione da eparina di siringhe, provette o vie venose
- ✓ Prelievo eseguito dopo lavaggio di altre vie venose con soluzione eparinata con particolare riguardo a pazienti di peso < 5 kg
- ✓ In presenza di sindrome iperfibrinolitica, attivazione della fibrinolisi in vitro se il campione non è mantenuto in ghiaccio



Grazie!



EMORRAGIE E TROMBOSI IN CONDIZIONI RARE E PARTICOLARI

SAVE THE DATE

GIOVEDÌ 12 APRILE 2018

Dalle ore 9 alle ore 17.15

*Meeting Starhotels President
Corte Lambruschini, 4 16129 Genova*

COORDINATORE SCIENTIFICO

Dott. Angelo Claudio Molinari

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER

NOEMA Bologna • tel. 051 230385

www.noemacongressi.it info@noemacongressi.it