



# MALATTIE DEL SANGUE

---

Prof. Gian Matteo Rigolin

# PIASTRINOPENIA (I)

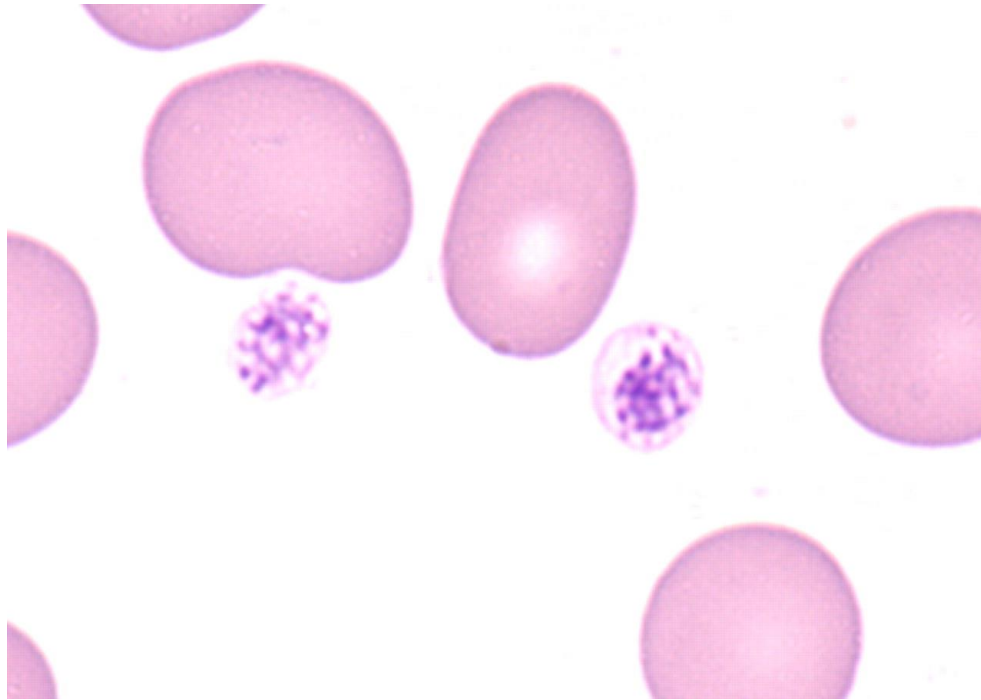
## ■ Definizione

- Condizione morbosa caratterizzata da una diminuzione del tasso di piastrine circolanti nel sangue periferico

## ■ Quadro clinico

- Manifestazioni emorragiche mucose e cutanee che compaiono per lo più quando i livelli di piastrine scendono sotto i 15-20.000/uL

# piastrine



# Piastrine (v.n. 150.000-450.000 $\mu$ l)

- Elementi cellulari anucleati che svolgono un ruolo importante nel processo emostatico:
  - adesione,
  - aggregazione,
  - liberazione del contenuto dei granuli,
  - stabilizzazione e retrazione del coagulo.
  - Favoriscono l'attivazione del processo coagulativo
- 70% nel sangue circolante, 30% nella milza.

# PIASTRINOPENIE (II)

## ■ CLASSIFICAZIONE

1. Da deficiente piastrinopoiesi
2. Da esaltata distruzione o da aumentato consumo periferico
3. Da alterata distribuzione

# PIASTRINOPENIE (III)

- Da deficiente piastrinopoiesi
  - Da ipo- o aplasia midollare megacariocitaria
    - Congenite: sindrome di Fanconi
    - **Acquisite**: infezioni, farmaci, radiazioni, invasione o sostituzione midollare da emopatie o metastasi tumorali
  - Da piastrinopoiesi inefficace
    - **Carenze vitaminiche**: B12 e folati
    - **Sindromi mielodisplastiche**
    - Forme ereditarie (Wiskott-Aldrich)
  - Da alterazione dei fattori di controllo della piastrinopoiesi
    - Trombopoietina, etc.

# PIASTRINOPENIE (IV)

- Da aumentata distruzione/consumo periferico
  - Per **meccanismi immunologici**
    - Da autoanticorpi
      - Idiopatica (**morbo di Werlhof**)
      - Associata a malattie autoimmuni
      - Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
    - Da alloanticorpi
    - Da farmaci: eparina indotta
  - HIV correlata (genesi immunologica, farmaci, infettiva)
  - Per **meccanismi non immunologici**
    - **Coagulazione intravascolare disseminata (CID)**
    - Da processi microangiopatici (porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica)
    - Da circolazione extracorporea
    - Da infezioni batteriche, protozoarie, virali

# PIASTRINOPENIE (V)

- Da alterata distribuzione della massa piastrinica
  - Da sequestro
    - Ipsplenismo, splenomegalia
    - Emangiomatosi diffusa
  - Diluizione da trasfusioni plasmatiche
  - Anestesia ipotermica



# MORBO DI WERLHOF (I)

## PORPORA PIASTRINOPENICA IDIOPATICA

- Definizione
  - Piastrinopenia acquisita primitiva con manifestazioni emorragiche
- Incidenza
  - È la più frequente malattia emorragica, F>M
- Eziopatogenesi
  - Malattia autoimmune, presenza di anticorpi antiplastrine e diminuita sopravvivenza delle piastrine

# MORBO DI WERLHOF (II)

## ■ Sintomatologia

- Manifestazioni emorragiche cutanee, mucose e d'organo da piastrinopenia
- Non splenomengalia né adenomegalie

## ■ Forme cliniche

- Forma acuta: self-limited frequente nel bambino
- Forma cronica: self-perpetuating, nell'adulto
- Compensated thrombocytolytic state: condizione di compenso tra distruzione e produzione delle piastrine frequente nelle forme croniche in remissione
- In gravidanza: può indurre piastrinopenia nel neonato
- Associata ad HIV

# MORBO DI WERLHOF (III)

## ■ Diagnosi

- Piastrinopenia di grado variabile non sempre correlata alla presenza di manifestazioni emorragiche
- Midollo osseo: iperplasia megacariocitaria
- Test coagulativi nella norma
- Durata di vita media delle piastrine accorciata
- Frequente presenza di anticorpi antiplastrine
- Anemia iposideremica correlata a emorragie ripetute e copiose

# MORBO DI WERLHOF (IV)

## ■ Decorso e prognosi

- Forma acuta: inizio improvviso, guarigione spontanea in più dell'80% dei casi entro alcune settimane
- Forma cronica: inizio graduale, remissione spontanea rara, decorso prolungato per anni dopo terapia

## ■ Terapia

- Trasfusionale se emorragie importanti
- Steroidi, immunoglobuline e.v. ad alto dosaggio
- Splenectomia
- Terapia contro Helicobacter Pylori
- Immunosoppressori, anticorpo monoclonale anti CD20
- Nuovi farmaci: romiplostim, eltrombopag (trombopoietina mimetici)

# PIASTRINOPENIE DA FARMACI (I)

- Definizione
  - Piastrinopenie immunologiche conseguenti al legame, diretto o indiretto, tra piastrine e apteni farmacologici
- Eziopatogenesi
  - Piastrinopenia periferica da consumo, a durata di vita delle piastrine in circolo ridotta, dovuta alla formazione di complessi tra farmaco, strutture piastriniche ed anticorpi antiplastrinici
- Farmaci responsabili:
  - penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi, sulfamidici, FANS, sedativi e tranquillanti, antidiabetici, cardiovascolari, diuretici, etc
  - eparina, ticlopidina

# PIASTRINOPENIE DA FARMACI (II)

## ■ Sintomatologia

- Esordio improvviso e risoluzione rapida dopo sospensione del farmaco
- Sintomi da piastrinopenia

## ■ Diagnosi

- Dati anamnestici farmacologici
- Quadro midollare
- Risoluzione con sospensione del farmaco

# SINDROME DI MOSCHCOWITZ

- PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA
- Piastrinopenia da consumo non immunologica da formazione di microtrombi piastrinici a livello della microcircolazione
- Eziopatogenesi: discussa (difetto acquisito o familiare di metalloproteasi che scindono il fattore di von Willebrand: ADAMTS13)
- Sintomatologia
  - Pallore, ittero, manifestazioni emorragiche da piastrinopenia, dolori addominali, interessamento neurologico e renale
- Laboratorio
  - Piastrinopenia, anemia con schistociti, iperbilirubinemia indiretta, iperazotemia, aumento LDH,
- Terapia: plasma exchange mediante plasmaferesi

# PIASTRINOSI

## ■ Definizione

- Aumento del numero delle piastrine circolanti oltre 450.000 uL

## ■ Classificazione

- Piastrinosi primitive: vedi sindromi mieloproliferative croniche
- Piastrinosi secondarie o reattive



# PIASTRINOSI REATTIVE (I)

## ■ Eziopatogenesi

- Stati fisiologici: esercizio fisico, stress, ipossia gravidanza
- Necrosi tissutale da fratture ossee, postpartum, postinfartuale
- Infiammazioni acute, infettive, allergiche, vasculitiche
- Infiammazioni croniche: infettive, collagenosiche, granulomatose, autoimmunitarie
- Trattamenti farmacologici
- Iposplenismo, asplenia, splenectomia
- Anemie emolitiche, sideropeniche, megaloblastiche, poliglobulia secondaria
- Rebound postemorragico o post terapeutico

# PIASTRINOSI REATTIVE (II)

- Sintomatologia
  - Frequentemente assente
  - In alcuni casi sintomatologia emorragica o complicanze trombotiche
- Diagnosi
  - Escludere forme primitive
- Terapia
  - Nessuna od antiaggreganti piastrinici

# COAGULAZIONE (I)

- Processo emostatico coagulatorio
  - Scopo: controllare e mantenere all'interno dei vasi il flusso del sangue dopo un danno vasale
  - **Emostasi primaria:** vasocostrizione locale e formazione trombo bianco costituito da piastrine e poca fibrina
  - **Emostasi secondaria o coagulazione del sangue:** formazione del trombo rosso composto da un reticolo di fibrina con piastrine e globuli rossi impigliati al suo interno
  - La coagulazione del sangue è il complesso di azioni enzimatiche finalizzate alla trasformazione del fibrinogeno plasmatico in fibrina per la costituzione del coagulo ematico

# COAGULAZIONE (II)

- Le reazioni coagulative si svolgono per mezzo di proteine presenti nel plasma come proenzimi inattivi in modo concatenato così che la forma attivata di ciascuno di essi catalizza l'attivazione del fattore successivo (**fattori plasmatici della coagulazione**)
- Si realizza così **la cascata coagulativa** che porta alla formazione del coagulo fibrinico
- Nel plasma sono presenti anche gli **inibitori naturali** ad azione antagonista e modulatrice delle reazioni procoagulanti
- Altre proteine plasmatiche sono deputate alla dissoluzione del coagulo di fibrina partecipando al processo di **fibrinolisi**

# FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

- Fattore I: fibrinogeno
- Fattore II: protrombina + (vitamina K dipendente)
- Fattore III: tromboplastina tissutale
- Fattore IV: calcio
- Fattore V: proaccelerina, fattore labile
- Fattore VII: proconvertina, fattore stabile +
- Fattore VIII: fattore antiemofilico A
- Fattore IX: fattore antiemofilico B +
- Fattore X: fattore di Stuart-Prower +
- Fattore XI: fattore antiemofilico C
- Fattore XII: fattore di hageman
- Fattore XIII: fattore stabilizzante della fibrina
- PK callicreina
- HMWK: chininogeno ad alto peso molecolare

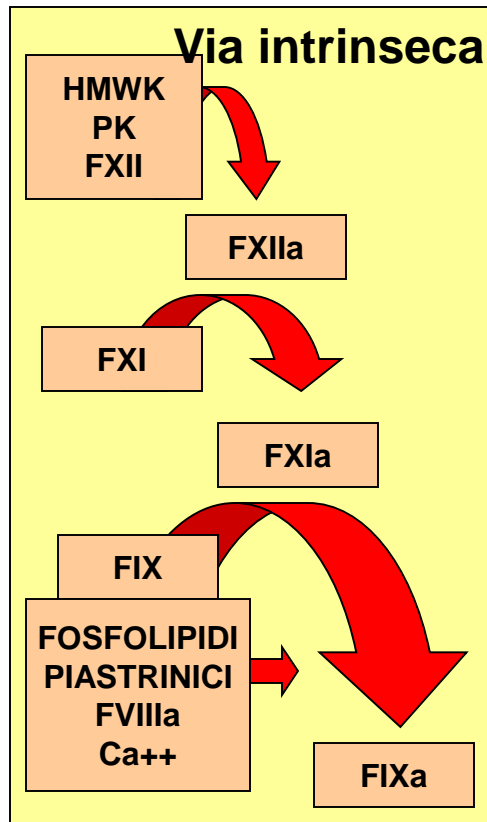
# INIBITORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

- Cofattori eparinici (l'azione anticoagulante dell'eparina prodotta dalle mastcellule necessita del loro intervento)
  - Cofattore I (antitrombina III): inattiva callicreina, FXIIa, FXIa, FIXa, Fxa, trombina
  - Cofattore II: inattiva trombina
- Sistema proteina C e S
  - Proteina C: inattiva FVa, FVIIa
  - Proteina S: cofattore della proteina C
- Altri inibitori
  - Inattivatore della frazione C1 del complemento
  - Alpha-2 macroglobulina
  - Alpha-2-antitripsina

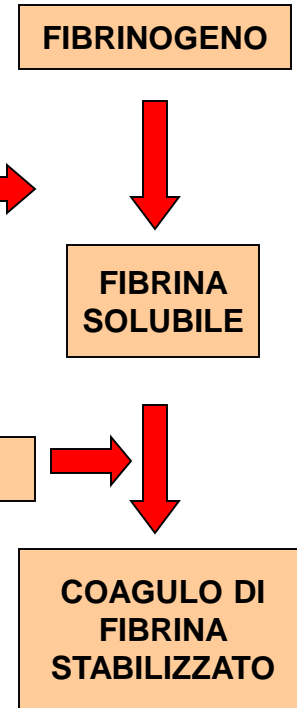
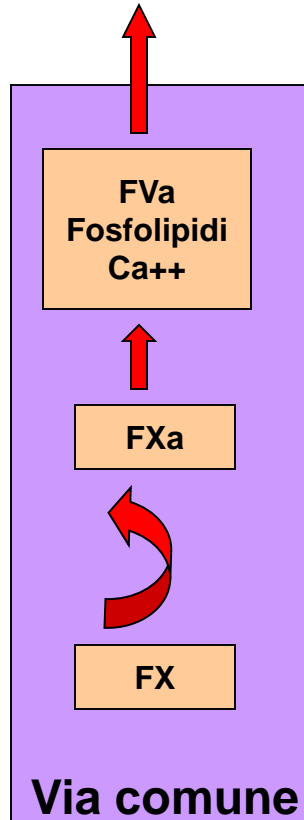
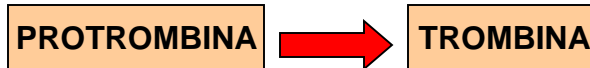
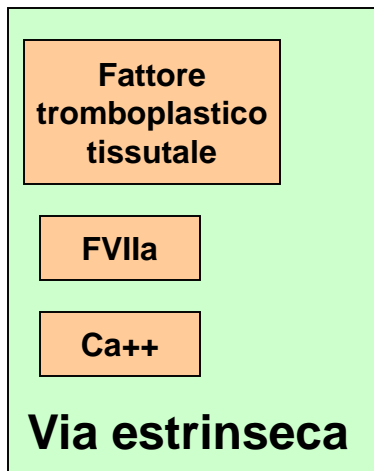
# FASI DEL PROCESSO COAGULATIVO

- Via intrinseca
- Via estrinseca
- Via comune
  
- Fibrinolisi:
  - Processo di degradazione della fibrina formatasi in corso di processi emostatici, infiammatori, e di riparazione di tessuti (La degradazione della fibrina stabilizzata dà origine come prodotto più piccolo al frammento D-D o D-dimero: XDP).

Contatto con superfici estranee

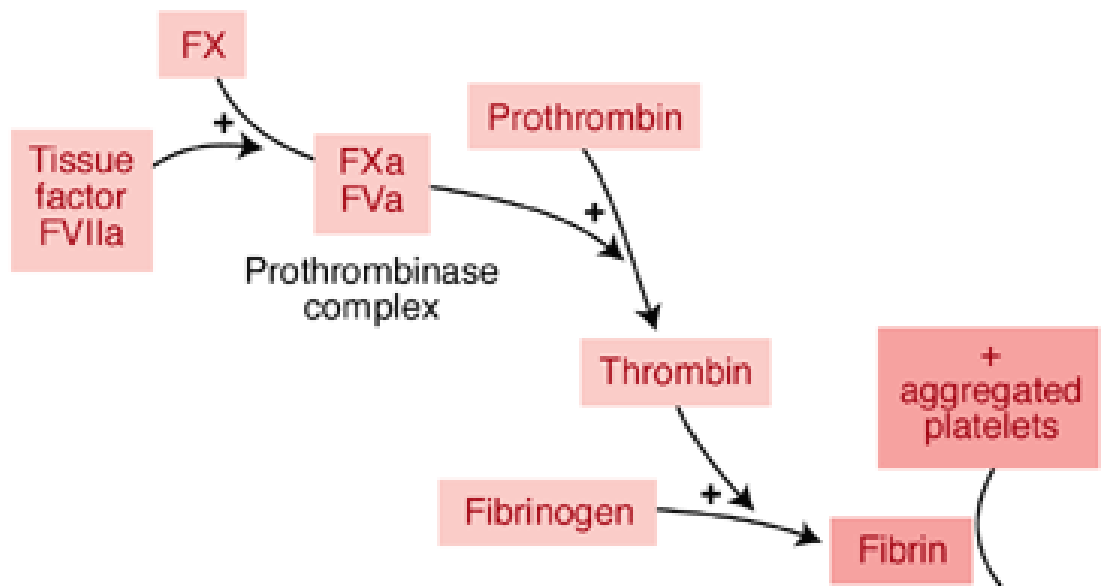


Danno tissutale

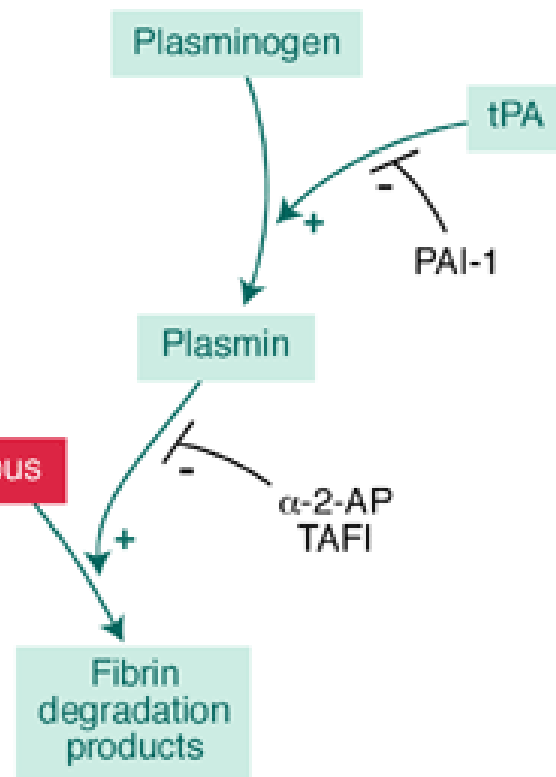




### a The coagulation cascade



### b Plasmin-mediated fibrinolysis



## Summary of the coagulation and fibrinolysis cascades

# TEST EMOCOAGULATORI

- **Tempo di protrombina o tempo di Quick**
- **Tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT)**
- **Fibrinogeno**
- **XDP: dimero D**
- **ATIII: antitrombina III**

# Tempo di protrombina

## ■ **Tempo di protrombina o tempo di Quick**

- Esplora la via estrinseca (FVII e FIII) e la via comune (FII, FV, FX)
- Espresso in International Normalized Ratio (INR)
- Allungato
  - Terapia anticoagulante orale: utilizzato per il monitoraggio
  - CID
  - Epatopatie
  - Deficit vit. K:
    - malattia emorragica del neonato,
    - deficit di assorbimento,
    - ittero ostruttivo

# APTT

## ■ **Tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT)**

- Esplora elettivamente i fattori antiemofilici della via intrinseca (FXII, FXI, FIX, FVIII) oltre ai FII, FV, FX e fibrinogeno della via comune
- allungato
  - terapia anticoagulante con eparina e.v.
  - Epatopatia
  - Emofilia
  - CID

# Fibrinogeno

- Fibrinogeno: proteina sintetizzata dal fegato che svolge un ruolo essenziale nel processo coagulativo.
  - Aumenta
    - malattie infettive e croniche, collagenopatie,
    - necrosi tissutale, post-chirurgico,
    - neoplasie,
    - gravidanza,
    - ustioni, uremia.
  - Diminuzione:
    - Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
    - epatopatie,
    - disprotidemia,

# Antitrombina III (ATIII)

- Funzione: neutralizza l'azione della trombina e di altri fattori della coagulazione (IX, X, XI, XII) in sinergismo con l'eparina.
- Proteina che migra in regione alfa 2 globuline.
  - Aumenta
    - Infiammazione, Epatite acuta
    - Diabete mellito
  - Diminuisce
    - Aumentato consumo: Trombosi, Coagulazione intravascolare disseminata (CID), Neoplasie, Sindrome emolitico uremica, Shock, Dialisi, Infezioni gravi, Postoperatorio, Traumi, Preeclampsia, Cardiopatia acuta
    - Aumentata perdita: Sindrome nefrosica, Plasmaferesi, emofiltrazione, enteropatie
    - Deficit di sintesi: Insufficienza epatica, Neonati prematuri, Nutrizione parenterale, Terapia con estrogeni, aspraraginasasi, e clofibrato

# FIBRINOLISI

## ■ Definizione

- Processo di degradazione della fibrina formatasi in corso di processi infiammatori, di riparazione di tessuti e di processi emostatici

## ■ Fattori della fibrinolisi

- Plasminogeno ---> plasmina (degrada il fibrinogeno, la fibrina solubile e la fibrina stabilizzata formando prodotti di degradazione)
- Attivatori:
  - Fisiologici: Attivatore tissutale del plasminogeno, Attivatore del plasminogeno urokinasi
  - Intrinseci: callicreina
  - Esogeni o terapeutici: urokinasi, streptochinasi, etc.
- Inibitori
  - Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1)
  - Inibitori della plasmina: alpha-2-antiplasmina, alpha-2-macroglobulina

# DEGRADAZIONE DEL FIBRINOGENO E DELLA FIBRINA

- La plasmina può degradare il fibrinogeno, la fibrina solubile e la fibrina stabilizzata dal FXIIIa
- Dalla degradazione del fibrinogeno e della fibrina solubile derivano gli FDP (fibrin/fibrinogen degradation products)
- La degradazione della fibrina stabilizzata procede più lentamente e dà origine come prodotto più piccolo al frammento D-D (D-dimero: XDP)

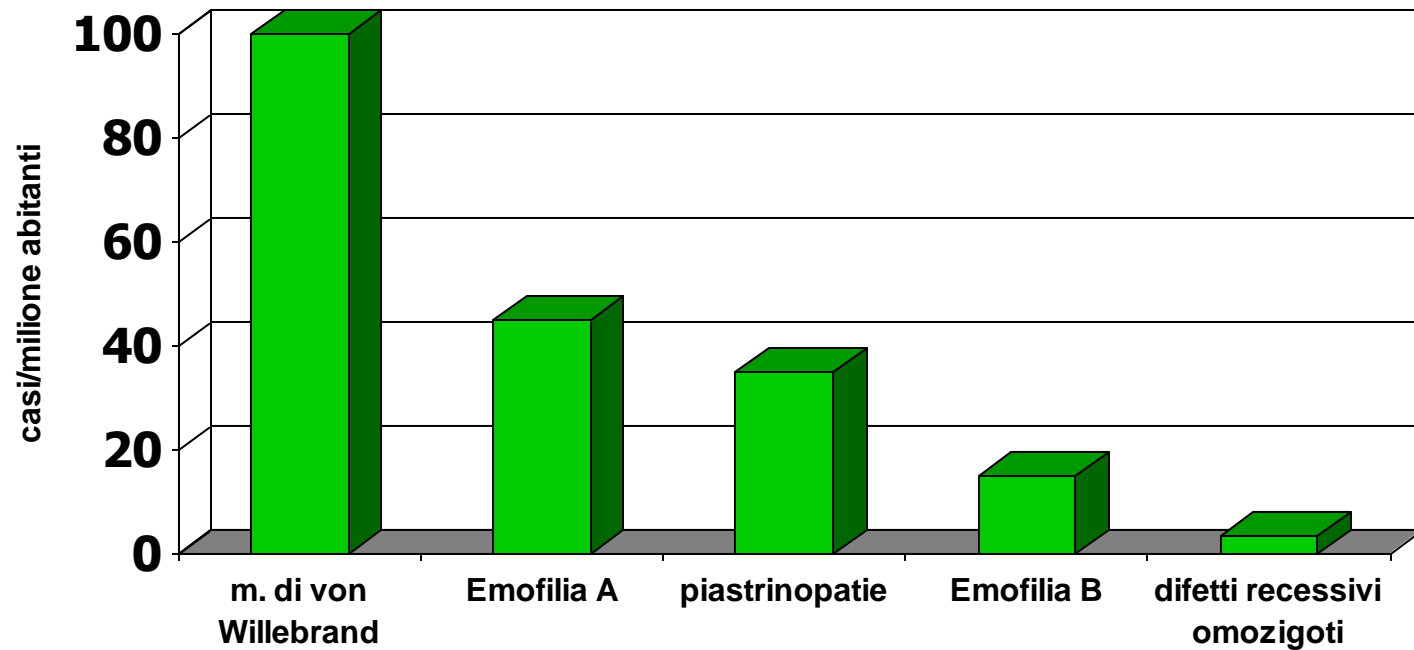


# XDP (dimero D)

- Aumentati:
  - Coagulazione intravascolare disseminata (CID)
  - embolia polmonare,
  - trombosi,
  - tromboflebiti,
  - neoplasie.

# COAGULOPATIE CONGENITE

prevalenza assoluta



# EMOFILIA (I)

## ■ Definizione

- Malattia ereditaria trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X, dovuta a deficienza di fattore VIII (emofilia A o emofilia vera) o IX (emofilia B o morbo di Christmas)

## ■ Eziopatogenesi

- Una mutazione sul gene del FVIII o IX induce un difetto di sintesi e conseguente carenza di fattore VIII o IX plasmatico nel maschio, mentre le femmine sono portatrici sane.

# EMOFILIA (II)

- **Forme cliniche**
  - Emofilia grave: attività coagulante del fattore carente < 1%
  - Emofilia intermedia: attività coagulante del fattore carente tra 1 e 5%
  - Emofilia lieve: attività coagulante del fattore carente > 5%
- **Sintomatologia**
  - Manifestazioni emorragiche: emartri, ematomi muscolari, sottoperiostei, sottocutanei, emorragie mucose, post-traumatiche e post-chirurgiche
- **Complicazioni**
  - Artropatia emofilica anchilosante, per emartri recidivanti
  - Infezioni da virus (epatitici, HIV) trasmessi dagli emoderivati non virus inattivati (prima del 1985)
  - Insorgenza di inibitori acquisiti (alloanticorpi anti-FVIII esogeno somministrato)

# EMOFILIA (III)

## ■ Diagnosi

- Dati anamnestici personali e famigliari
- Allungamento dell'APTT con diminuzione del tasso di fattore VIII o IX e normalità degli altri parametri coagulatori
- Tempo di sanguinamento normale
- Eventuale presenza di inibitore
- Diagnosi di portatrice e prenatale: tecniche i biologia molecolare

# EMOFILIA (IV)

## ■ Prognosi

- Migliorata per la possibilità di terapia della sintomatologia emorragica e sue complicanze
- Terapia sostitutiva: concentrati commerciali virus inattivati, FVIII e IX ricombinante
- Per l'emofilia A lieve è efficace la DDAVP (desmopressina)
- Terapia antifibrinolitica nelle emorragie mucose e nella profilassi pre-estrazioni dentarie insieme ai fattori VIII e IX

## ■ Complicazioni

- Trasmissione di agenti virali (HBV, HCV, delta, parvovirus B19, HIV)
- Comparsa di inibitore specifico

# MALATTIA DI VON WILLEBRAND (I)

## ■ Definizione

- È tra le più frequenti malattie emorragiche ereditarie,
- Trasmessa in modo autosomico dominante (raramente recessivo) ed è causata da carenza quantitativa o qualitativa del fattore di von Willebrand (FvW)

## ■ Eziopatogenesi

- Una mutazione genica a livello del cromosoma 12 causa un difetto di sintesi o secrezione del FvW a livello endoteliale o la produzione di molecole disfunzionali con conseguente difetto nell'emostasi primaria e riduzione del FvW circolante

# MALATTIA DI VON WILLEBRAND (II)

- Fattore di von Willebrand (FvW)
  - Il FvW interviene nell'emostasi primaria
  - Il FvW e le piastrine a contatto del collagene esposto dalle strutture sottoendoteliali lese subiscono rispettivamente un cambio conformazionale e un processo di attivazione
  - **Il FvW promuove quindi l'adesione piastrinica e l'interazione piastrine-piastrine**
  - Il FvW ha inoltre un ruolo indiretto nella coagulazione in quanto **legando il fattore VIII** lo protegge dalla degradazione e lo localizza dove può essere più facilmente attivato (in prossimità delle membrane piastriniche)



# MALATTIA DI VON WILLEBRAND (III)

## ■ Forme cliniche

- Si distinguono molti tipi e varianti della malattia, diversi per modalità di ereditarietà, espressione fenotipica, gravità e risposta alla terapia

## ■ Sintomatologia

- Colpisce ambo i sessi, con sintomatologia emorragica molto variabile nel tempo ed a seconda della malattia a insorgenza precoce nelle forme gravi, tardiva, accidentale o latente nelle lievi

# MALATTIA DI VON WILLEBRAND (IV)

## ■ Diagnosi

- Dati anamnestici personali e familiari
- Manifestazioni emorragiche con tempo di sanguinamento allungato
- Allungamento dell'APTT
- Scarsa od assente aggregazione piastrinica in vitro alla ristocetina (aumentata nel sottotipo 2B)
- Deficienza di FvW:Rco, FvW:Ag e FVIII
- Normalità degli altri parametri emocoagulativi
- Possibilità di piastrinopenia (sottotipo 2B)
- Tipizzazione: analisi dei multimeri del FvW plasmatico e piastrinico

# MALATTIA DI VON WILLEBRAND (V)

## ■ Terapia

- Terapia con DDAVP (desmopressina): efficace nei tipi 1, inefficace negli altri tipi
- Terapia sostitutiva con concentrati plasmatici virus inattivati di FVIII contenenti anche i multimeri ad alto peso molecolare del FvW, nelle forme gravi non responsive alla desmopressina

# DEFICIENZE CONGENITE DEI FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

- Emorragipare
  - Deficienza congenita di fibrinogeno
  - Deficienza congenita di protrombina
  - Deficienza congenita di FVII
  - Deficienza congenita di XI
  - Deficienza congenita di FXIII
- Non emorragipare
  - Deficienza congenita di FXII
  - Deficienza congenita di precallicreina e HMWK
- Trombofiliche
  - Deficienza congenita di antitrombina
  - Deficienza congenita di proteina C
  - Deficienza congenita di proteina S
  - Deficienza congenita di plasminogeno

# TROMBOFILIA (I)

## ■ Definizione

- Aumentato rischio di sviluppare fenomeni tromboembolici venosi
  - **Acquisita**: aumento temporaneo del rischio legato alla presenza di una o più situazioni cliniche acquisite
  - **Ereditaria**: aumento del rischio legato alla presenza di una sfavorevole caratteristica genetica per difetti che causano una riduzione quantitativa o un deficit qualitativo di uno o più inibitori naturali del sistema coagulativo o dei fattori coinvolti nel processo fibrinolitico o alla presenza di varianti molecolari o polimorfismi di alcuni fattori della coagulazione (ad es. fattore V)

# TROMBOFILIA (II)

- Incidenza della trombosi venosa profonda (TVP)
  - 1 caso/1000 soggetti per anno
  - Il 20% dei pazienti va incontro ad una sindrome post-trombotica invalidante
  - 1-2% dei casi si può avere tromboembolia polmonare che può portare anche a morte

# TROMBOFILIA (III)

- Situazioni associate ad **umentato rischio** di tromboembolismo venoso
  - Gravidanza sppt postpartum
  - Trauma
  - Immobilizzazione prolungata, allettamento, periodo postoperatorio
  - Insufficienza cardiaca congestizia
  - Età avanzata
  - Uso di estrogeni in menopausa, pillola anticoncezionale
  - Neoplasie solide
  - Sindromi mieloproliferative croniche (sppt policitemia vera e trombocitemia)
  - Emoglobinuria parossistica notturna ed anemia emolitica
  - Anticoagulante lupico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi
  - Farmaci: L-asparaginasi, terapia adiuvante del carcinoma mammario
  - Cateteri venosi centrali

# TROMBOFILIA EREDITARIA (I)

<b>difetto</b>	<b>Prevalenza nella popolazione (%)</b>	<b>Prevalenza nei pazienti (%)</b>
<b>Proteina C</b>	<b>0,2-0,4</b>	<b>3</b>
<b>Proteina S</b>	<b>Non nota</b>	<b>1-2</b>
<b>Antitrombina</b>	<b>0,02</b>	<b>1</b>
<b>Fattore V Leiden</b>	<b>2-5</b>	<b>15-20</b>
<b>Protrombina 20210A</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>Plasminogeno</b>	<b>Non nota</b>	<b>Non nota</b>
<b>Disfibrinogenemia</b>	<b>Non nota</b>	<b>Non nota</b>
<b>FVIII elevato (&gt; 150%)</b>	<b>11</b>	<b>25</b>
<b>iperomocisteinemia</b>	<b>5</b>	<b>10</b>



# TROMBOFILIA EREDITARIA (II)

- Presentazione clinica che indica la necessità di indagini per l'identificazione di fattori di rischio ereditari in un soggetto con TVP o embolia polmonare
  - Primo episodio di TVP inferiore a 45 anni anche in presenza di situazioni cliniche a rischio
  - Almeno un altro familiare di primo grado con TVP o embolia polmonare avvenuti ad un'età inferiore a 60 anni senza causa apparente
  - Recidiva di TVP o embolia polmonare
  - Trombosi in distretti particolari quali le vene mesenteriche, la vena porta, le vene cerebrali
  - Frequenti trombosi venose superficiali in assenza di neoplasia

# TROMBOFILIA EREDITARIA (III)

- Il rischio relativo di episodi trombotici per i diversi difetti può essere stimato approssimativamente dividendo la prevalenza negli affetti/prevalenza nella popolazione
- L'identificazione di uno dei difetti ereditari in un paziente con TVP o TEP richiede l'attuazione di terapia anticoagulante orale con mantenimento di INR tra 2 e 3 per 6 mesi
- La terapia va invece continuata per tutta la vita in caso di insorgenza spontanea, quadro massivo e TEP
- Similmente una prolungata terapia andrà attuata in caso di episodi a carico di sedi inusuali
- I portatori asintomatici dovranno eseguire attenta profilassi nelle situazioni a rischio

# COAGULOPATIE ACQUISITE (I)

## ■ Classificazione

- Da difettosa sintesi dei fattori della coagulazione
  - Epatopatie croniche
  - Carenza di vitamina K
- Da consumo intravascolare
  - CID
- Aumentata clearance
  - Amiloidosi
- Anticoagulanti acquisiti (allo o autoanticorpi)
  - Inibitori acquisiti dei fattori plasmatici (FVIII, FIX, etc)
  - Anticoagulante lupico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi

# EPATOPATIE CRONICHE

- **Patogenesi** delle alterazioni emostatico-emocoagulatorie in corso di epatopatie croniche
  - Ridotta sintesi dei fattori della coagulazione
  - Sintesi di fattori della coagulazione anomali
  - Ridotta sintesi degli inibitori naturali della coagulazione
  - Ridotta clearance dei fattori della coagulazione attivati e dei prodotti di degradazione dei fattori della coagulazione e della fibrinolisi
  - Generazione di trombina con conseguente coagulazione intravascolare
  - Alterazioni della crasi piastrinica
  - Alterazioni capillari

# CARENZA DI VITAMINA K

- La vitamina K è una proteina liposolubile, origina dall'alimentazione (fillochinone) ma è sintetizzata anche dalla flora batterica intestinale (menachinoni) e per il suo assorbimento necessita della presenza dei sali biliari
- Fattori coagulativi vitamina K dipendenti:
  - protrombina, FVII, FIX e FX
- Diagnosi: allungamento del tempo di protrombina
- Terapia della carenza è sostitutiva: per os od e.v.

# CARENZA DI VITAMINA K: cause

- Deficiente apporto alimentare:
  - ipoalimentazione, diete, anziani, stati cachettici
- Malassorbimento intestinale:
  - sprue, resezioni gastriche ed intestinali, fistole colecistocoliche, deficienza di lipasi da pancreatiti, itteri occlusivi o epatitici con deficiente biligenesi, ipertensione portale, alcolismo cronico
- Ostruzione delle vie biliari:
  - intra od extraepatiche, totale o parziale
- Alterazione della flora intestinale:
  - malattia emorragica del neonato, specie se immaturo, enteriti acute e croniche diarroiche, effetto sterilizzante od inibente di farmaci (antibiotici, FANS, etc)
- Deficiente trasporto plasmatico:
  - ipolipemia con ipotrigliceridemia post terapeutica, ipertiroidismo trattato
- Stasi biliare intraepatica: cirrosi
- Aumentata richiesta: gravidanza, puerperio, postemorragica
- Assunzione di farmaci anti vitamina K

# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (I)

- coagulopatia secondaria ad altra patologia caratterizzata da un'abnorme attivazione del processo emocoagulativo
  - con fenomeni trombotici diffusi,
  - coagulopatia da consumo
  - piastrinopenia sovente
  - componente fibrinolitica

# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (I)

- Momenti evolutivi
  - Fattori scatenanti sulla patologia di base
  - Ipercoagulabilità come reazione della fase acuta
  - CID conclamata con coagulazione diffusa e fibrinolisi secondaria
  - Coagulopatia da consumo con manifestazioni emorragiche
  - Danno d'organo per trombizzazione e necrosi ischemica
  
- Fattori favorenti: shock, acidosi, ipossiemia, stasi vasale, emoconcentrazione



# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (II)

- Principali condizioni associate a CID acuta e subacuta
  - Infezioni: sepsi da batteri gram positivi capsulati, gram negativi, virus
  - Complicanze ostetriche: abruptio placentae, embolismo di liquido amniotico, sepsi, aborto provocato ed aborto settico, rottura dell'utero, mola idatiforme
  - Neoplasie ematologiche: leucemie acute (sptt M3), linfomi avanzati con leucemizzazione
  - Danni tissutali estesi: ustioni, ipertermia, traumi cerebrali e traumi da schiacciamento, rabdomiolisi

# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (III)

- Principali condizioni associate a CID cronica
  - Neoplasie solide metastatizzate
  - Complicanze ostetriche: ritenzione di feto morto, tossiemia gravidica
  - Coagulazione intravascolare localizzata: aneurisma dell'aorta, emangiomi (sindrome di Kasabach-Merrit)
  - Malattie epatiche: epatite fulminante

# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (IV)

- Forme cliniche:

- Acuta, subacuta, cronica compensata e non

- Sintomatologia

- È in relazione al grado di acuzie
- Sintomi generali gastrointestinali, circolatori, respiratori, escretori
- Sintomatologia emorragica: cutanea, mucosa, d'organo, proporzionale al grado di coagulopatia da consumo
- Manifestazioni ischemico-trombotiche d'organo, con necrosi cutanee, infarti intestinali, interessamento del sistema nervoso centrale, e comportanti insufficienza epatica, renale, surrenale, respiratoria

# COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (V)

- Diagnosi: Criteri clinici + dati di laboratorio
  - allungamento del tempo di Quick e dell'APTT,
  - diminuzione del fibrinogeno e dell'antitrombina III,
  - piastrinopenia
  - Aumento degli XDP (fibrinolisi)
  - Frammentazione eritrocitaria con schistociti allo striscio di sangue periferico
- Terapia
  - Fondamentale è la terapia della patologia di base
  - Nella forma acuta sono indicate la terapia sostitutiva con plasma fresco e/o concentrati piastrinici

# ANTICOAGULANTE LUPICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (I)

- Definizione
  - Inibitori acquisiti di natura immunoglobulinica diretti contro componenti fosfolipidici coinvolti nel processo emocoagulativo per l'attivazione del FX e della protrombina
- Eziopatogenesi
  - Malattie autoimmuni, farmaci, infezioni, neoplasie, emolinfopatie
  - Idiopatica
- Sintomatologia
  - Notevole frequenza di trombosi venose ed arteriose
  - Aborti ricorrenti, frequenti nel primo trimestre di gravidanza
  - Disordini neurologici
  - Piastrinopenia, acuta o cronica con scarsa sintomatologia emorragica
  - Alterazioni cutanee

# ANTICOAGULANTE LUPICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (II)

## ■ Criteri diagnostici

### ■ Dati clinici

- Trombosi venose
- Trombosi arteriose
- Aborti o morte fetale ricorrenti

### ■ Dati di laboratorio

- Anticorpi anticardiolipina
- Test positivo per il LAC

### ■ Diagnosi

- Positività di almeno un criterio clinico e di uno di laboratorio, riconfermata a distanza di 8 settimane

# ANTICOAGULANTE LUPICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (III)

## ■ Diagnosi

- Allungamento dell'APTT
- Ricerca del lupus anticoagulant positiva
- Presenza di anticorpi antifosfolipidi

## ■ Terapia

- Nei pazienti asintomatici: prevenzione dei fattori di rischio per trombosi
- Nei pazienti con forme secondarie terapia della forma di base
- Nei pazienti con trombosi: terapia eparinica seguita da terapia anticoagulante orale per almeno 6 mesi o più
- Profilassi delle recidive trombotiche: terapia anticoagulante orale
- In gravidanza dopo aborti ripetuti: terapia eparinica sc

# CARENZA DI ANTITROMBINA

- Deficienza fisiologica: immaturità e neonatalità, anzianità
- Coagulopatia da consumo: CID, sepsi, shock, interventi chirurgici, leucemie acute, trombosi venosa massiva, nefropatia, sindromi nefrosiche
- Epatopatie: epatiti acute e croniche, cirrosi, carcinomi epatici
- Gastroenteropatie: enteriti infiammatorie croniche, enteropatia protidodisperdente
- Farmaci: eparina, L-asparaginasi, estrogeni, tamoxifene
- Emodiluizione: emodialisi, plasmaferesi



# TERAPIA ANTITROMBOTICA

- Terapia anticoagulante diretta
  - Eparina
  - Eparine a basso peso molecolare
  - Eparinoidi
  - Irudina
- Terapia anticoagulante indiretta
  - Terapia anticoagulante orale (TAO)
- Nuovi anticoagulanti orali (NAO, DOA)
  - Dabigatran, rivaroxaban, apixaban
- Terapia antiaggregante piastrinica

# EPARINA (I)

## ■ Terapia anticoagulante diretta

- Eparina: mucopolisaccaride appartenente al gruppo dei glicosaminoglicani dotato do effetto anticoagulante in presenza di antitrombina III e/o del cofattore eparinico II
- Il complesso formatosi inibisce il FII (trombina), FIXa, il Fxa ed il FXIa
- Successivamente l'eparina si libera dal complesso eparina ATIII rendendosi di nuovo disponibile per il legame con SAT
- Il cofattore eparinico II inibisce solo il FIIa

# EPARINA (II)

- Le eparine commerciali vengono ottenute per estrazione e purificazione da mucosa intestinale o da polmone di bovini e suini
- Sono costituite da miscele di poli- e oligosaccaridi a vario grado di solfatazione e polimerizzazione di peso molecolare variabile, superiore a 15000 dalton
- Non viene assorbita a livello gastrointestinale e quindi deve essere somministrata per via endovenosa o sottocutanea
- Per via endovenosa è preferibile eseguire un bolo e quindi la somministrazione in infusione continua
- Per via sottocutanea il picco viene raggiunto dopo 2-3 ore e si esaurisce in 6 ore

# EPARINA (III)

## ■ Indicazioni

- Trombosi venose profonde (e.v.)
- Tromboembolia polmonare (e.v.)
- Profilassi TVP e TEP nella chirurgia maggiore e nelle situazioni mediche associate a rischio trombotico (sc)

## ■ Nella terapia e.v.

- Infusione continua 30000 U/die dopo bolo di 5000 U
- Monitoraggio con APTT mantenuto tra 1,5 e 2,5

# EPARINA (IV)

## ■ Complicanze

- Emorragiche nel 5% dei casi: solfato di protamina 1 mg ogni 100 U di eparina
- Piastrinopenia da eparina nel 5 % dei casi
  - Tipo I: insorge nei primi giorni di terapia, è in genere asintomatica, di grado lieve e scompare in breve tempo pur continuando il trattamento
  - Tipo II: più rara compare dopo 6-10 gg di trattamento e permane a lungo anche dopo la sospensione, è di natura immunologica, necessario sospendere il trattamento ed usare farmaci alternativi (ad es. irudina)
- Osteoporosi per disturbi del metabolismo calcico

# EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

- Le eparine a basso peso molecolare (costituite da meno di 18 disaccaridi, peso molecolare 4-7000 dalton) non sono in grado di complessarsi con la trombina ma solo con il FXa
- Rispetto all'eparina integra hanno quindi attività antitrombotica (anti FXa) e minore attività anticoagulante (anti FIIa)
- Più lunga emivita e maggiore biodisponibilità
- Non richiedono il monitoraggio laboratoristico
- Per profilassi possono essere somministrate in singola dose
- Raramente danno piastrinopenia tipo II

# TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (TAO)

- La terapia anticoagulante indiretta viene condotta con farmaci per via orale e quindi viene detta anche TAO
- I farmaci anticoagulante orali sono antagonisti della vitamina K che inibiscono in sede epatica la carbossilazione dei residui dell'acido glutammico necessari per formare fattori plasmatici vitamina K dipendenti funzionanti (FII, FVII, FIX e FX)
- Gli anticoagulanti orali interferiscono con lo stesso meccanismo con le proteine C e S
- L'effetto della TAO non è immediato in quanto l'emivita dei fattori vitamina k dipendenti è di 60 ore per il FII, 40 per il FX, 30 per la PS, 24 per il FIX, 8 per la PC, e 6 per il FVII
- Solo dopo 72-96 ore si raggiunge uno stato di ipocoagulabilità

# TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (II)

- Gli anticoagulanti orali derivano dalla cumarina o dall'indandione
  - Emivita breve: acenocumarolo
  - Emivita media: warfarin sodico
  - Emivita lunga: fenoprocumone
- Vengono assorbiti rapidamente dal tubo gastroenterico
- Legame con le proteine plasmatiche 99%



# TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (III)

## ■ Indicazioni alla TAO

- Protesi valvolari cardiache
- Fibrillazione atriale
- Prevenzione delle recidive di TEP
- Stati trombofilici da deficit congenito di PS, PC, AT che abbiano manifestato un episodio di TVP giovanile

# TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (IV)

- Modalità di impiego
  - Impiegare in associazione ad eparine nei primi giorni
  - Iniziare con dosaggi inferiori e quindi salire
  - Monitoraggio mediante il tempo di protrombina (INR)
- Controindicazioni ed effetti collaterali
  - Non usare in gravidanza (embriopatie)
  - Accidenti emorragici: riduzione o sospensione del trattamento, infusione plasma fresco, vit. K e.v. o per os (effetto più tardivo)
  - Necrosi cutanee: all'inizio del trattamento per precoce caduta della PC
- Interferenze farmacologiche
  - Farmaci potenzianti: ASA, FANS, tiroxina, ipoglicemizzanti orali, antibiotici (cotrimoxazolo)
  - Farmaci riducenti: barbiturici, difenilidantoina, clorpromazina, contraccettivi orali, rifampicina, vitamina K

# TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA (I)

- Farmaci antiaggreganti inibiscono le reazioni che inducono l'aggregazione e la formazione del trombo piastrinico
- Diversi meccanismi di azione
  - Inibitori della cicloossigenasi piastrinica: acido acetilsalicilico (ASA)
  - Inibitori dei recettori piastrinici per il fibrinogeno: ticlopidina
  - Altri

# TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA (II)

- Indicazioni alla terapia antiaggregante
  - Infarto miocardico acuto:
    - riduce la mortalità ed il reinfarto precoce
  - Prevenzione primaria e secondaria dell'infarto miocardico
  - Angina instabile
  - Mantenimento della pervietà dei bypass coronarici
  - Prevenzione dello stroke ischemico e delle recidive
  - Prevenzione delle riocclusioni arteriose in chirurgia vascolare degli arti inferiori
  - Sindromi mieloproliferative con piastrinosi

# Nuovi anticoagulanti orali

- Recentemente sono state prodotte 3 nuove molecole ad attività anti-Xa o antotrombinica
- Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica maggiore, nella profilassi degli eventi ischemici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e nella terapia della trombosi venosa profonda.
- I vantaggi di tali molecole sono rappresentati da
  - somministrazione orale,
  - il dosaggio fisso,
  - la non necessità di monitoraggio di laboratorio.
- Apixaban, dabigatran e rivaroxaban

# TERAPIA TROMBOLITICA

- Indicazioni
  - Infarto miocardico acuto
  - Trombosi venosa profonda
  - Embolia polmonare massiva
  - Occlusioni arteriose periferiche non suscettibili di disostruzione chirurgica
- Farmaci trombolitici
  - Streptochinasi
  - APSAC: acylated plasminogen-streptokinase activator complex
  - Urokinasi
  - Attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) anche ricombinante
- Complicazioni
  - Emorragie
  - Reazioni allergiche (streptochinasi e APSAC)

# Gruppi sanguigni

- I gruppi sanguigni sono determinati da strutture antigeniche della membrana dei GR.
- Gli antigeni eritrocitari sono determinati sia da strutture carboidratiche che da strutture proteiche.
- Sono noti più di 300 antigeni eritrocitari raggruppati in 30 sistemi.
- In genere gli antigeni dei gruppi sono trasmessi secondo le leggi mendeliane come caratteri autosomici.

TABLE 21-1

## BLOOD GROUP SYSTEMS RECOGNISED BY THE ISBT WORKING PARTY

ISBT No.	System Name	System Symbol	Epitope	Chromosome
001	ABO	ABO	Carbohydrate (N-acetyl-D-galactosamine, galactose). A, B and H antigens mainly elicit IgM antibody reactions, although anti-H is very rare, see the Hh antigen system (Bombay phenotype, ISBT 018)	9
002	MNS	MNS	GPA/GPB (glycophorins A and B). Main antigens M, N, S, s	4
003	P	P <sub>1</sub>	Glycolipid. Antigen P1	22
004	Rh	RH	Protein. C, c, D, E, e antigens (there is no 'd' antigen; lowercase 'd' indicates the absence of D)	1
005	Lutheran	LU	Protein (member of the immunoglobulin superfamily). Set of 21 antigens	19
006	Kell	KEL	Glycoprotein. Antibodies to K <sub>1</sub> can cause haemolytic disease of the newborn (anti-Kell), which can be severe	7
007	Lewis	LE	Carbohydrate (fucose residue). Main antigens Le <sup>a</sup> and Le <sup>b</sup> – associated with tissue ABH antigen secretion	19
008	Duffy	FY	Protein (chemokine receptor). Main antigens Fy <sup>a</sup> and Fy <sup>b</sup> . Individuals lacking Duffy antigens altogether are immune to malaria caused by <i>Plasmodium vivax</i> and <i>Plasmodium knowlesi</i>	1
009	Kidd	JK	Protein (urea transporter). Main antigens Jk <sup>a</sup> and Jk <sup>b</sup>	18
010	Diego	DI	Glycoprotein (band 3, AE1 or anion exchange). Positive blood is found only among North-Central and East Asians and Native Americans	17
011	Yt or Cartwright	YT	Protein (acetylcholinesterase)	7
012	XG	XG	Glycoprotein	X
013	Scianna	SC	Glycoprotein	1
014	Dombrock	DO	Glycoprotein (fixed to cell membrane by GPI)	12
015	Colton	CO	Aquaporin 1. Main antigens Co(a) and Co(b)	7
016	Landsteiner-Wiener	LW	Protein (member of the immunoglobulin superfamily)	19
017	Chido/Rogers	CH/RG	C4a C4b (complement fractions)	6
018	Hh/Bombay	H	Carbohydrate (fucose residue)	19
019	Kx	XK	Glycoprotein	X
020	Gerbich	GE	GPC/GPD (glycophorins C and D)	2
021	Cromer	CROM	Glycoprotein (DAF, decay accelerating factor or CD55, regulates complement fractions C3 and C5, attached to the membrane by GPI)	1
022	Knops	KN	Glycoprotein (CR1 or CD35, immune complex receptor)	1
023	Indian	IN	Glycoprotein (CD44 adhesion function)	11
024	Ok	OK	Glycoprotein (CD147)	19
025	Raph	MER2	Transmembrane glycoprotein	11
026	JMH	JMH	Protein (fixed to cell membrane by GPI)	6
027	Ii	I	Branched (I)/unbranched (i) polysaccharide	6
028	Globoside	GLOB	Glycolipid. Antigen P	3
029	GIL	GIL	Aquaporin 3	9
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	Rh-associated glycoprotein	6

GPI, glycosylphosphatidylinositol; IgM, immunoglobulin M; ISBT, International Society of Blood Transfusion.



# Anticorpi naturali

## ■ Anticorpi immuni:

- si formano in risposta a stimoli antigenici quali infusione di sangue non compatibile, passaggio transplacentare di eritrociti durante la gravidanza.
- Una prima immunizzazione produce IgM, mentre la persistenza dello stimolo o immunizzazioni ripetute determinano la sintesi di IgG che passano la barriera placentare.

## ■ Anticorpi naturali

- sono presenti nel siero in condizioni fisiologiche e non sono indotti da uno stimolo antigenico.
- Esempio gli isoanticorpi del sistema ABO.
- Sono immunoglobuline della classe IgM che fissano il complemento ma non attraversano la barriera placentare.

# Sistema ABO

- Il sistema ABO è il più importante per le trasfusioni.
- I gruppi sono A, B, AB, e O.
- Gli antigeni sono carboidrati presenti sulla membrana cellulare come glicosfingolipidi o glicoproteine,
- I geni che determinano i fenotipi A e B sono sul cromosoma 9p e sono espressi in modo Mendeliano codominante.
- I prodotti dei geni sono enzimi (glicosil transferasi), che conferiscono la capacità di attaccare lo specifico antigene carboidratico
- Gli individui che non hanno la transferasi "A" e "B" sono fenotipicamente "O," mentre coloro che ereditano entrambe le transferasi sono "AB.

# Sistema AB0

- Tutti gli individui producono anticorpi contro gli antigeni carboidratici di cui sono privi.
- Gli anticorpi naturali anti-A and anti-B sono denominati *isoagglutinine*.
- Gli individui A producono anti-B, quelli B anti-A.
- Gli AB né A né B, quelli O anti-A e anti-B.
- I soggetti AB sono riceventi universali perché non hanno anticorpi, mentre i soggetti O sono i donatori universali perché i loro GR non sono riconosciuti dalle isoagglutinine ABO.

# Sistema AB0

- È controllato da 4 geni allelici: A (80% A1 e 20% A2), B e 0 e dalla cui combinazione possono derivare diversi fenotipi.

<b>Fenotipo</b>	<b>Genotipo</b>	<b>Antigeni sui GR</b>	<b>Anticorpi nel siero</b>
<b>A (44%)</b>	<b>AA o A0</b>	<b>A</b>	<b>Anti-B</b>
<b>B (10%)</b>	<b>BB o B0</b>	<b>B</b>	<b>Anti-A</b>
<b>AB (4%)</b>	<b>AB</b>	<b>AB</b>	<b>-</b>
<b>0 (42%)</b>	<b>00</b>	<b>-</b>	<b>Anti-A e Anti-B</b>

# Sistema Rh

- Nel sistema Rh esistono 5 determinanti antigenici principali: C, D, E, c, e.
- "d" non è un determinante antigenico e designa l'assenza di D. Non esistono quindi anticorpi anti-d.
- D è l'antigene più immunogeno.
- Nelle popolazioni europee 85% dei soggetti è Rh+, cioè è omozigote od eterozigote per D.
- I soggetti Rh- hanno il 50% di formare anticorpi anti-D dopo trasfusione di sangue Rh+ e l'80% dopo 2 trasfusioni.
- Il rischio è minore per gli antigeni c ed E (2% e 1,5%) e minimo per quelli e e C (< 0,5%).

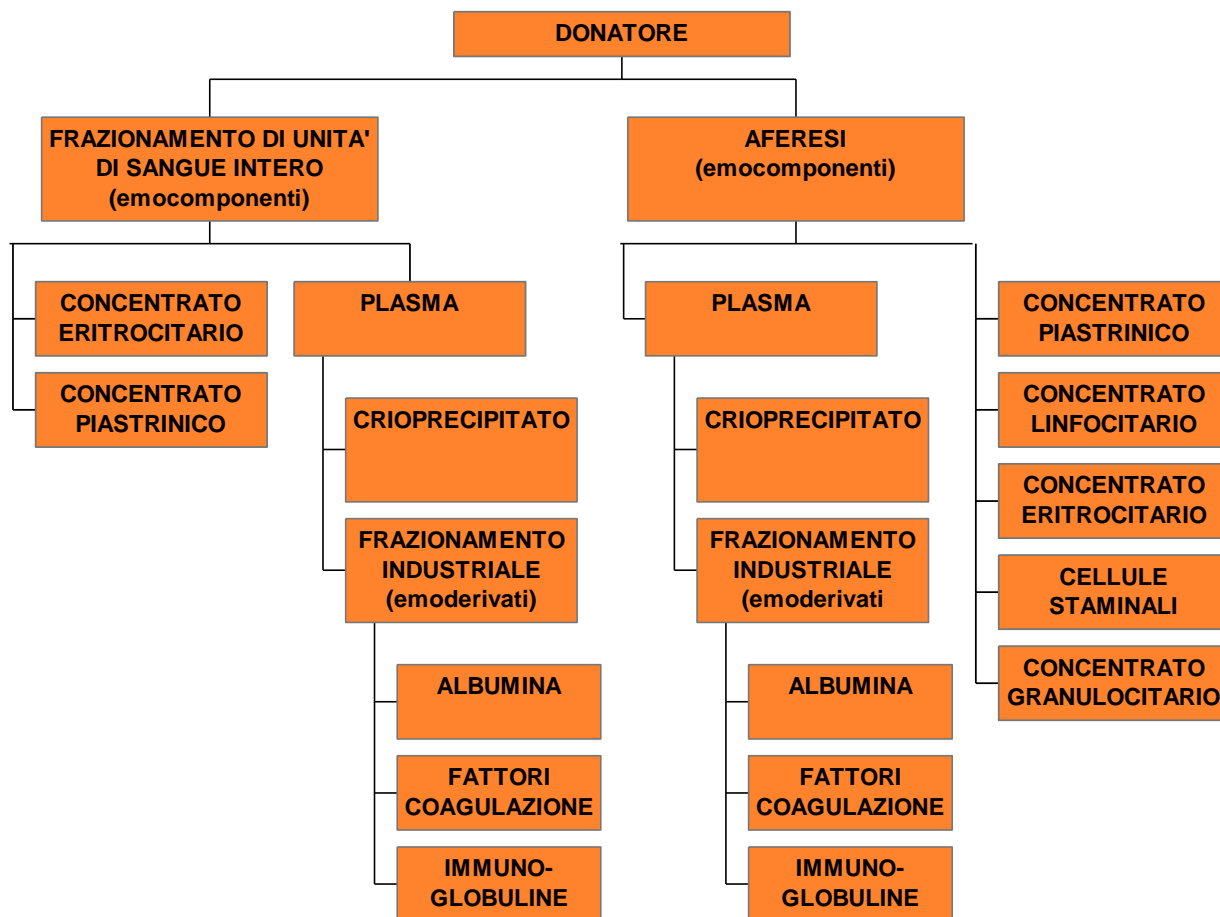
# TERAPIA TRASFUSIONALE (I)

- Concetto della **terapia trasfusionale mirata** che si basa sull'uso degli **emocomponenti** e degli **emoderivati** specifici per i deficit da correggere
- L'uso del sangue intero limitato a pochi casi particolari quali l'exanguinotrasfusione in epoca neonatale e nello shock emorragico

# TERAPIA TRASFUSIONALE (II)

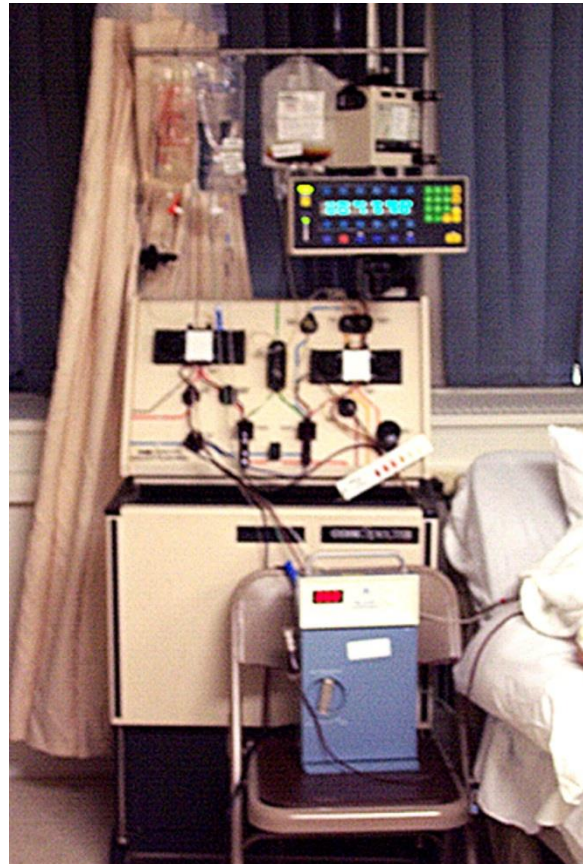
- Gli **emocomponenti** (emazie concentrate, concentrati piastrinici, plasma fresco congelato, etc) vengono preparati
  - per **frazionamento mediante centrifugazione** delle unità di sangue intero raccolto in sacche multiple di plastica che consentono la scomposizione a sistema chiuso
  - Mediante **aferesi produttiva** con l'impiego di separatori cellulari che permettono di prelevare mediante centrifugazione o filtrazione il componente desiderato (GRC, Pst, plasma, linfociti, cellule staminali, etc.) reinfondendo i rimanenti
- Gli **emoderivati** (albumina, immunoglobulina, concentrati dei fattori coagulativi) si ottengono per frazionamento industriale del plasma

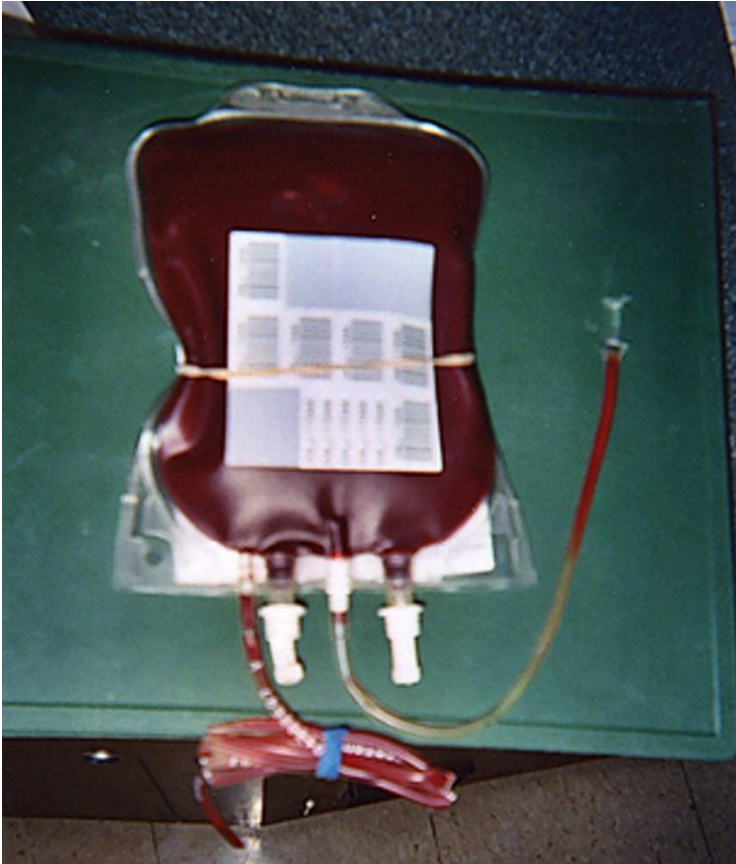
# TERAPIA TRASFUSIONALE (III)





**standard blood cell separator used in harvesting components from the peripheral blood.**





# TERAPIA TRASFUSIONALE (IV)

- Vantaggi della terapia trasfusionale mirata
  1. Ottenimento di risultati terapeutici migliori
  2. Riduzione del rischio trasfusionale
  3. Ridurre l'incidenza di effetti collaterali della trasfusione, evitando quelli legati alla somministrazione degli emocomponenti non necessari
  4. Risparmio di sangue, derivante dalla possibilità di utilizzare diversi emocomponenti ricavati da una singola donazione

# TERAPIA TRASFUSIONALE (V)

## ■ La trasfusione richiede

- Esami immunoematologici per stabilirne la compatibilità con il ricevente
  - Determinazione del gruppo AB0 e del tipo Rh(D) del donatore e del ricevente (due campioni prelevati in tempi diversi da operatori diversi)
  - Prove di compatibilità trasfusionale
- Richiesta compilata dal medico deve indicare
  - Generalità del paziente
  - Indicazioni alla trasfusione
  - Accompagnata da provetta da 5 cc prelevata entro 72 ore dalla trasfusione, su cui indicato il nome del paziente e controfirmata dal medico

# TERAPIA TRASFUSIONALE (VI): COMPATIBILITA' ABO E RH

GRUPPO DEL RICEVENTE	ANTIGENI ERITROCITARI	ANTICORPI PLASMATICI	GLOBULI ROSSI COMPATIBILI	PLASMA COMPATIBILE
0	–	Anti-A e Anti-B	0	0, A, B, AB
A	A	Anti-B	A, 0	A, AB
B	B	Anti-A	B, 0	B, AB
AB	A e B	–	AB, A, B, 0	AB
Rh(D)+	D	–	Rh(D)+, Rh(D)-	–
Rh(D)-	–	Anti-D (se immunizzato)	Rh(D)-	–

# INDAGINI IMMUNOEMATOLOGICHE (I)

- Escludere la presenza nel sangue del ricevente di anticorpi (Ac) antieritrocitari clinicamente rilevanti possibile causa di reazioni trasfusionali se diretti contro antigeni (Ag) espressi sulle emazie del donatore
- Tali Ac, di tipo IgM o IgG, possono determinare se attivi a 37°C
  - emolisi immunomediata intravascolare (da attivazione della cascata complementare) oppure
  - Emolisi extravascolare (dovuta a rimozione degli eritrociti da parte dei macrofagi tissutali)

# INDAGINI IMMUNOEMATOLOGICHE (II)

- Gli allo-Ac entieritrocitari definiti
  - **Regolari** se rilevabili costantemente nel siero dei soggetti privi dell'Ag corrispondente
  - **Irregolari** se riscontrabili solo occasionalmente (Ac diretti contro gli Ag di tutti gli altri sistemi eritrocitari)
  - **Naturali** se presenti senza che vi sia stato uno stimolo antigenico apparente (Ac del sistema AB0)
  - **Immuni** se sintetizzati in seguito a stimolazioni immunitarie quali in gravidanza o dopo trasfusioni
  
- Le indagini immunoematologiche pretrasfusionali
  - Ricerca anticorpi irregolari e/o prove di compatibilità tra donatore e ricevente

# Indagini immunoematologiche pretrasfusionali

<b>Emocomponente</b>	<b>Indagini immunoematologiche</b>
<b>Sangue intero, globuli rossi concentrati</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Gruppo sanguigno</b></li><li>■ <b>Ricerca di Ac antieritrocitari irregolari e prova di compatibilità E/S (oppure Type and Screen)</b></li></ul>
<b>Concentrato piastrinico</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Gruppo sanguigno</b></li><li>■ <b>Cross-match P/S e/o tipizzazione HLA (refrattarietà immunologica)</b></li></ul>
<b>Plasma fresco congelato</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Gruppo sanguigno</b></li></ul>
<b>Crioprecipitato</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Gruppo sanguigno</b></li></ul>

**E: emazie del donatore; P: piastrine del donatore; S: siero del ricevente.**



# SANGUE INTERO

- Raccolto in unità di 450 ml +/- 10%
- Può essere conservato a +4°C fino a 35 gg a seconda dell'anticoagulante usato
- Indicazioni all'uso
  - Ipovolemia acuta: perdita in meno di 3 ore di un volume ematico superiore al 50% della massa circolante
  - Exanguinotrasfusione in età neonatale

# GLOBULI ROSSI CONCENTRATI (I)

- I GRC vengono preparati generalmente per deplasmizzazione delle unità di sangue intero
- Le trasfusioni di GRC aumentano la massa eritrocitaria e la capacità ossiforetica del sangue
- Sono indicate nei casi di anemia non trattabile farmacologicamente (ferro, vitamina B12, folati, eritropoietina)
- Per decidere se eseguire trasfusione di GRC valutare:
  - La natura acuta o cronica dell'anemia
  - La patologia di base, età
  - I livelli di emoglobina: < 8 g/dL
  - Condizioni cliniche generali: situazione cardiovascolare e respiratoria
- Nei casi urgenti in cui non possibile determinare il gruppo si trasfonde sangue 0/Rh(D) negativo

# GLOBULI ROSSI CONCENTRATI (II)

- Globuli rossi leucodepleti mediante filtrazione
  - Complicanze possibili legate alla presenza di leucociti negli emocomponenti trasfusi
    - Alloimmunizzazioni verso antigeni leucocitari, in particolare HLA classe I, con conseguente refrattarietà alle trasfusioni piastriniche, reazioni febbrili trasfusionali non emolitiche, difficoltà nel reperimento di donatori nei trapianti
    - Trasmissione di agenti virali (CMV, EBV, etc) e batterici
    - Graft versus host disease
    - Edema polmonare non cardiogeno
    - Complicanze legate alla liberazione di citochine (TNF alpha, IL1, IL6)
    - Effetto immunomodulate con aumentato rischio di infezioni nel post-operatorio e recidive neoplastiche in pazienti con tumori colon (?)

# GLOBULI ROSSI CONCENTRATI (III)

- 
- 
- 
- 
- Globuli rossi irradiati
  - Irradiazione con raggi gamma 25 Gy
  - Impedire la replicazione dei linfociti senza alterare la funzione eritrocitaria
  - Indicazioni
    - Prevenzione graft versus host disease post trafsusionale
    - Pazienti da sottoporre a trapianto di midollo

# CONCENTRATI PIASTRINICI (I)

- I concentrati piastrinici vengono preparati attraverso
  - Frazionamento delle unità di sangue intero
  - Aferesi da soggetti che nelle 72 ore precedenti non abbiano assunto acido acetilsalicilico
  - I CP mantenuti in agitazione continua con appositi apparecchi possono essere conservati a 22 °C fino a 5 gg se raccolta allestita con sistema chiuso
  - Qualora il contenitore di CP sia stato desigillato per preparare un pool piastrinico o per delecocitare vanno infusi entro 4 ore

# CONCENTRATI PIASTRINICI (II)

- Indicazioni:
  - Trattamento e profilassi delle emorragie causate da difetti piastrinici quantitativi e qualitativi
  - Soglia per trasfondere: 10000 ul
    - 20000 uL in caso di febbre, infezioni, deficit coagulativi, terapia antiblastica, amfotericina B
  - Nei pazienti chirurgici valori di pst pari a 50000 uL sono sufficienti a garantire una adeguata emostasi
    - in caso di interventi ad alto rischio emorragico tuttavia si può trasfondere anche con valori tra 50000 e 100000
  - Non indicate nella sindrome di Moschowitz
  - Non necessarie indagini pretrasfusionali
- Possibile ricorrere a preparati leucodepleti e/o irradiati

# PLASMA FRESCO CONGELATO

- Il plasma fresco congelato (PFC) si ottiene per
  - Frazionamento di unità di sangue intero: 200-300 cc per unità
  - Mediante aferesi: 1-3 unità da 200 cc
  - Deve essere congelato entro 6 ore e può essere conservato a  $-30^{\circ}\text{C}$  fino a 12 mesi senza che si deteriorino i fattori labili della coagulazione (FV, FVIII e FIX)
  - Prima della reinfusione deve essere scongelato a  $+30-37^{\circ}\text{C}$  con agitazione
  - Reinfusione entro 24 ore
- Indicazioni
  - Trattamento delle emorragie acute causate da deficit congeniti od acquisiti dei fattori della coagulazione
  - CID

# EMODERIVATI

- Gli emoderivati vengono ricavati per frazionamento industriale del plasma
  - Concentrati di fattori della coagulazione
  - Albumina
  - Immunoglobuline
  - Concentrati di inibitore della C1-esterasi
  - Concentrati di inibitore dell'α-1-proteinasi



# IMMUNOGLOBULINE (I)

- Immunoglobuline polivalenti umane costituite per il 95% da IgG
- Indicazioni (400 mg/kg):
  - **Ipogammaglobulinemie congenite**
  - **Porpora piastrinopenia idiopatica**
  - **Sindrome di Guillain-Barrè, Sclerosi multipla**
  - Poliradiculopatia infiammatoria cronica demielinizzante, Myasthenia gravis
  - Neuropatia motoria multifocale, Dermatomiosite resistente ai corticosteroidi
  - Malattia di Kawasaki, Uveite autoimmuni
  - Prevenzione della GVDH
  - Vasculite da autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili
  - Malattia autoimmunitaria da anticorpi anti-FVIII
  - Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
  - Polimiosite, Malattia di Crohn
  - Lupus eritematosus sistemico

# IMMUNOGLOBULINE (II)

- Effetti indesiderati:
  - cefalea, brivido, nausea astenia, mialgia, artralgia, dolore alla schiena, rialzo pressorio
  - Reazioni di modesta entità generalmente si sviluppano nei primi 30 minuti dall'inizio dell'infusione possono essere controllate riducendo la velocità di infusione o interrompendo l'infusione per un breve periodo
  - Meningite asettica (rara)
  - Reazioni anafilattiche in pazienti con deficienza per le IgA

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (I)

- Il trattamento trasfusionale anche se correttamente eseguito comporta dei rischi inevitabili (rapporto rischio/beneficio)
- Occorre pertanto trasfondere in situazioni in cui vi sia una precisa e razionale indicazione
- Terapie alternative: ferro, vit. B12 e folati, EPO, pre-depositi (autotrasfusioni), raccolta di sangue intraoperatoria, etc.
- Selezione dei donatori e qualità delle trasfusioni
- Attenzione particolare alla compilazione delle richieste, prelievo per gruppo e compatibilità, controllo delle sacche, registrazione in cartella, controllo della corrispondenza tra paziente e sacca, monitoraggio del paziente durante la trasfusione e nel tempo
- Consenso informato e scritto per eseguire le trasfusioni

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (II)

## ■ Immunologiche

### ■ Immediate

- Reazioni trasfusionali emolitiche acute
- Refrattarietà alle trasfusioni piastriniche
- Piastrinopenia autoimmune passiva
- Reazioni allergiche
- Reazioni febbrili non emolitiche
- Edema polmonare non cardiogeno

### ■ Ritardate

- Reazioni trasfusionali emolitiche ritardate
- Reazione emolitica associata al trapianto
- Piastrinopenia alloimmune associata al trapianto
- Porpora post-trasfusionale
- Graft versus host disease
- Alloimmunizzazioni
- Bystander immune hemolysis
- Effetto immunomodulatore

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (III)

## ■ Non immunologiche

### ■ Immediate

- Reazione da contaminazione batterica
- Sovraccarico di circolo
- Emolisi non immunologica
- Altre (iperpotassiemia, tossicità da citrato)

### ■ Ritardate

- Sovraccarico di ferro
- Trasmissione di agenti patogeni (epatite, CMV, HIV, etc)

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (IV)

- Reazioni trasfusionali emolitiche acute

# REAZIONE EMOLITICA TRASFUSIONALE (I)

- Incidente diretto: emolisi acuta dei GR **trasfusi** in caso di incompatibilità ABO tra donatore e ricevente (isoanticopri naturali IgM) o per incompatibilità di altri antigeni dei GR (Rh, Kell) in soggetti politrasfusi
- Incidente indiretto: emolisi acuta dei GR del **ricevente** di gruppo A, B, AB per la presenza di anticorpi immuni anti-A o anti-B nel siero dei donatori universali (pericolosi) di gruppo 0 per pregresse gravidanze od esposizione a sieri (anticorpi di tipo IgG incompleti)

# REAZIONE EMOLITICA TRASFUSIONALE (II)

## ■ Patogenesi:

- Agglutinazione e lisi intravascolare degli eritrociti con
  - Ostruzione della microcircolazione
  - Liberazione di sostanze derivanti dall'attivazione del complemento ed istamino simili
  - Attivazione della coagulazione disseminata intravascolare
  - Emolisi con emoglobinemia
  - Emoglobinuria e tubulonefrosi
  - ittero



# REAZIONE EMOLITICA TRASFUSIONALE (III)

## ■ Sintomatologia

- Brividi, malessere, dolore lombare e toracico, nausea, ipotensione eshock

## ■ Terapia

- Sospensione della trasfusione
- Mantenimento della pressione arteriosa con dopamina, plasma expanders e liquidi
- Mantenere flusso urinario > 100 ml/ora (diuretici)
- Terapia eparinica in caso di CID associata a plasma fresco e/o piastrine
- Dialisi in caso di insufficienza renale acuta

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (V)

- Refrattarietà alle trasfusioni piastriniche
  - È dovuta alla presenza nel plasma del ricevente di anticorpi (prodotti per precedenti gravidanze o trasfusioni) contro antigeni HLA-A, -B e meno frequentemente antigeni piastrinici del donatore
  - Viene evitata con la leucodeplezione e l'irradiazione piastrinica
- Piastrinopenia alloimmune passiva
  - Forma rara che si manifesta dopo poche ore dalla trasfusione di piastrine per la presenza nel plasma o sangue intero di alloanticorpi diretti contro le piastrine del ricevente. Dura meno di una settimana

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (VI)

## ■ Reazioni trasfusionali allergiche

- Ipersensibilità del ricevente verso le proteine plasmatiche del donatore o altre sostanze presenti nel plasma
- Sintomatologia: eritema, orticaria, prurito generalizzato, broncospasmo, reazioni anafilattiche (gravi in pazienti con deficit di IgA che abbiano sviluppato Ac anti IgA di isotipo IgG)
- Trattamento
  - Antistaminici (clorfeniramina 10 mg) +/- cortisone (la trasfusione può essere quindi ripresa alla scomparsa dei sintomi)
  - Adrenalina nei casi più gravi: shock anafilattico

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI (VII)

- Reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche
  - Costituiscono la maggioranza delle complicanze trasfusionali e possono essere causate dalla presenza nel plasma del ricevente di Ac prodotti nel corso di precedenti trasfusioni o gravidanze contro Ag di membrana dei leucociti o piastrine.
  - Contributo delle citochine liberate dai leucociti: TNF-alpha, IL1, IL6, etc)
  - Sintomi: febbre preceduta o meno da brividi, nausea, vomito, cefalea, mialgie, tachicardia, eruzioni cutanee, ipotensione, dolore toracico, lombare
  - Può insorgere in qualsiasi momento: all'inizio, durante o alla fine della trasfusione
  - Terapia: antipiretici, antistaminici, eventualmente cortisone
  - Prevenzione mediante leucodeplezione

# EMAFERESI TERAPEUTICA (I)

## ■ Definizione

- Rimozione selettiva dal circolo del paziente di emocomponenti o di sostanze presenti nel plasma

## ■ Tecniche di emaferesi

- Per centrifugazione: eritroaferesi, leucoaferesi, piastrinoaferesi, staminoaferesi, plasma exchange
- Per filtrazione:
  - filtrazione semplice,
  - a cascata (elementi plasmatici ad elevato peso molecolare),
  - plasmaperfusione su immunocolonna (eliminazione di auto-Ac)
  - plasmaperfusione su colonna con adsorbenti chimici (rimozione sostanze tossiche),
  - criofiltrazione (rimozione crioglobuline)
  - fotoferesi (trattamento fotochemioterapico)

# EMAFERESI TERAPEUTICA (II)

## ■ Indicazioni:

- **Eritroaferesi:** policitemia, exanguinotrasfusione nell'anemia drepanocitica, gravi infestazioni parassitarie
- **Leucaferesi:** iperleucocitosi leucemiche se non possibile chemioterapia
- **Piastrinoaferesi:** trombocitemie di grado elevato complicate
- **Plasmaferesi:** iperviscosità plasmatica, crioglobulinemia, porpora trombotica trombocitopenica, trapianto di midollo AB0 incompatibile, sindrome di Guillain Barré in fase acuta, polineuropatie infiammatorie croniche demielinizzanti, miastenia gravis, inibitori di fattori della coagulazione, neuropatia periferica paraproteinemica, etc

# EMAFERESI TERAPEUTICA (III)

## ■ Effetti collaterali

- Reazioni vasovagali,
- crisi ipotensive,
- tossicità da citrato,
- crisi ipertensive con edema polmonare acuto,
- embolia polmonare massiva da insufficiente anticoagulazione,
- problemi cardiovascolari e/o respiratori

## ■ Durata del trattamento

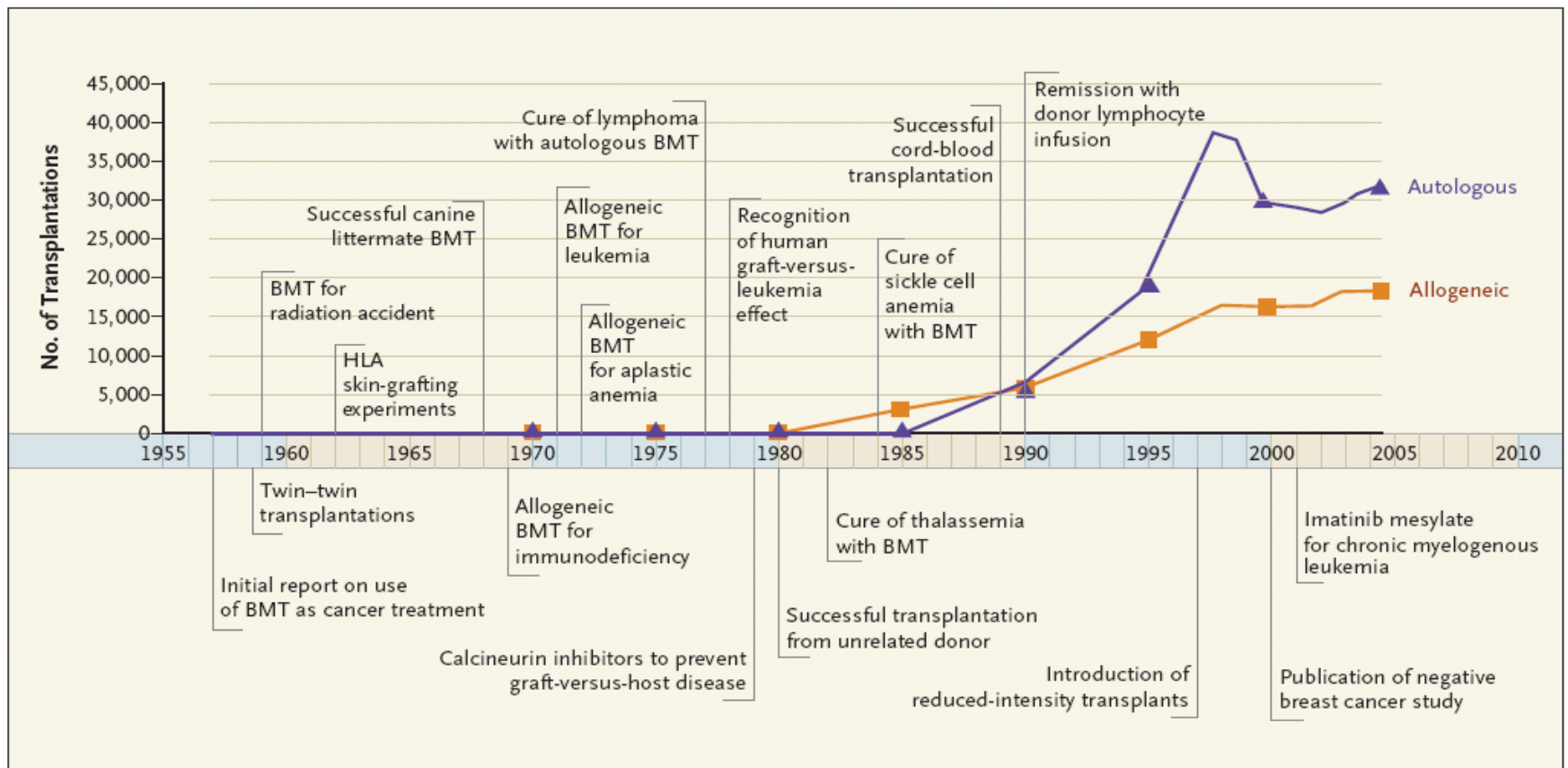
- Da stabilire in base alla situazione clinica ed ai parametri laboratoristici collegati alla malattia di base

# Nobel prize for stem-cell transplantation



Photograph of the Seattle team after announcement of the Nobel Prize in Medicine, which was awarded to E. D. Thomas in 1990. From left to right: Paul Neiman, Alexander Fefer, E. Donnall Thomas, C. Dean Buckner and Rainer Storb.





**Timeline Showing Numbers of Bone Marrow Transplantations and Advances in the Field, 1957–2006.**

BMT denotes bone marrow transplantation, and HLA human leukocyte antigen. Data are from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research.

# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (I)

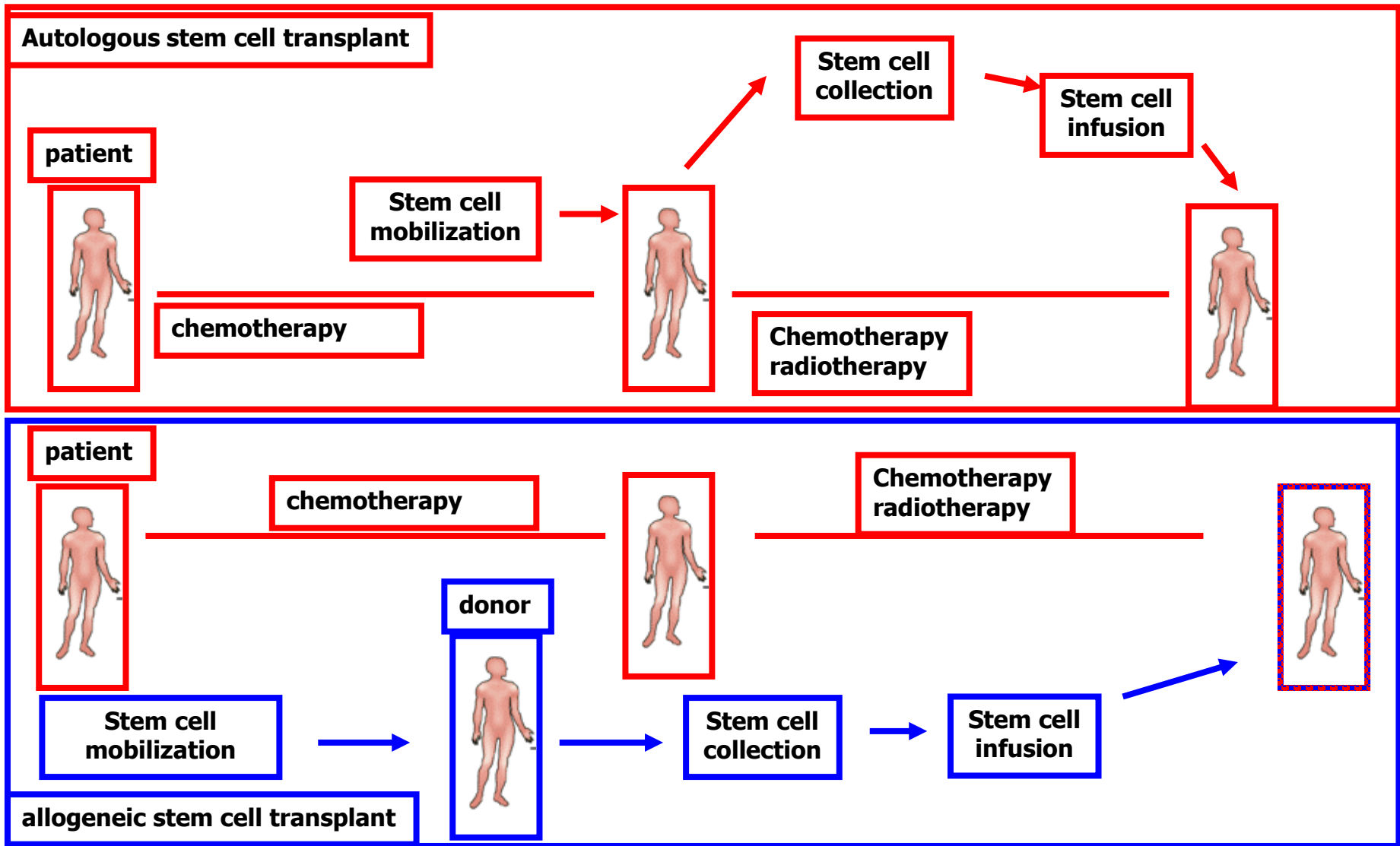
## ■ Definizione

- Prelievo di cellule staminali da midollo, sangue periferico o cordonale, ad un donatore od al paziente, e reinfusione delle stesse dopo trattamento radio-chemioterapico mieloablativo

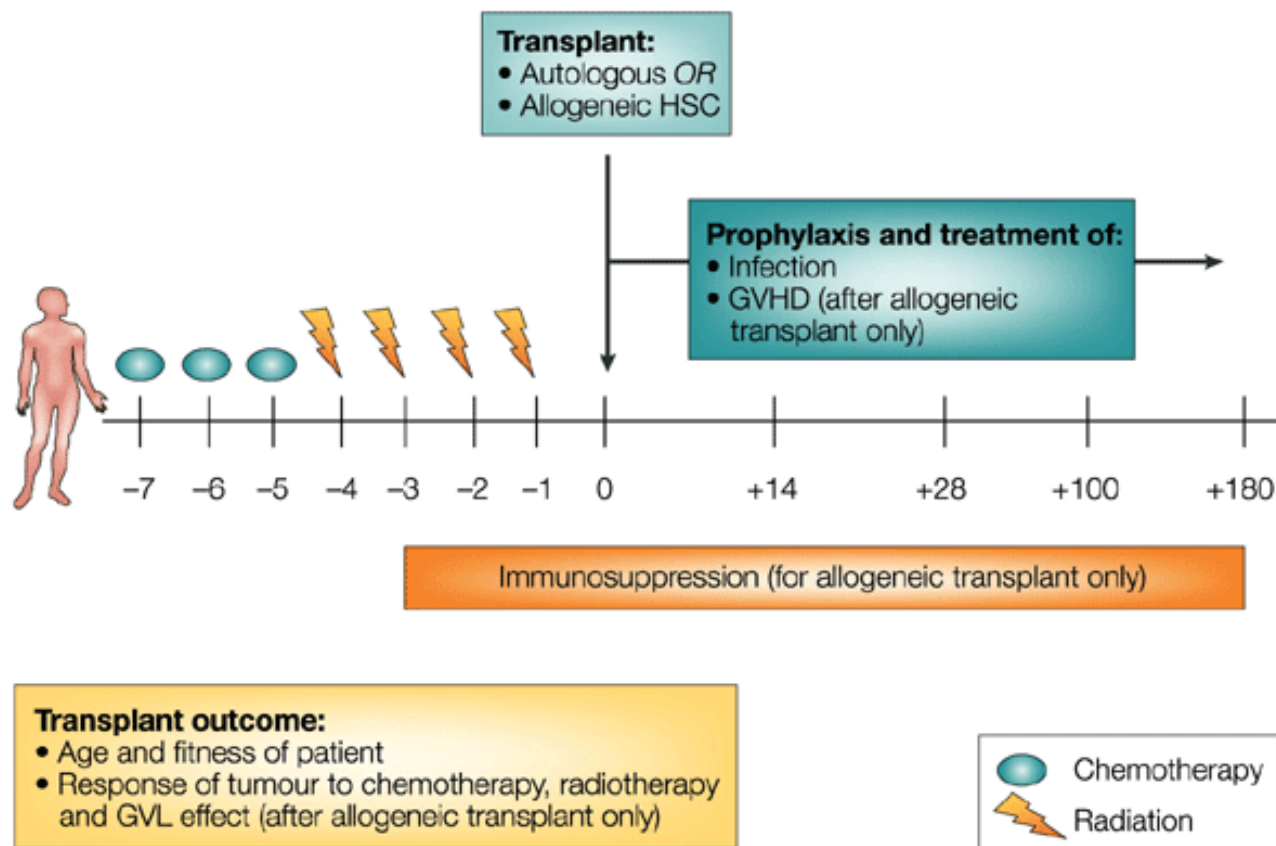
# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

- Il trapianto di cellule emopoietiche nel corso dell'ultimo decennio ha subito molte innovazioni
  - Tipo di trapianto:
    - allogenico, singenico, autologo, familiare HLA identico e non, con mini condizionamento
  - Tipo di sorgente:
    - midollo osseo, cellule staminali periferiche, sangue cordonale, selezionate e non
  - Nuove indicazioni terapeutiche

# haematopoietic stem-cell transplantation



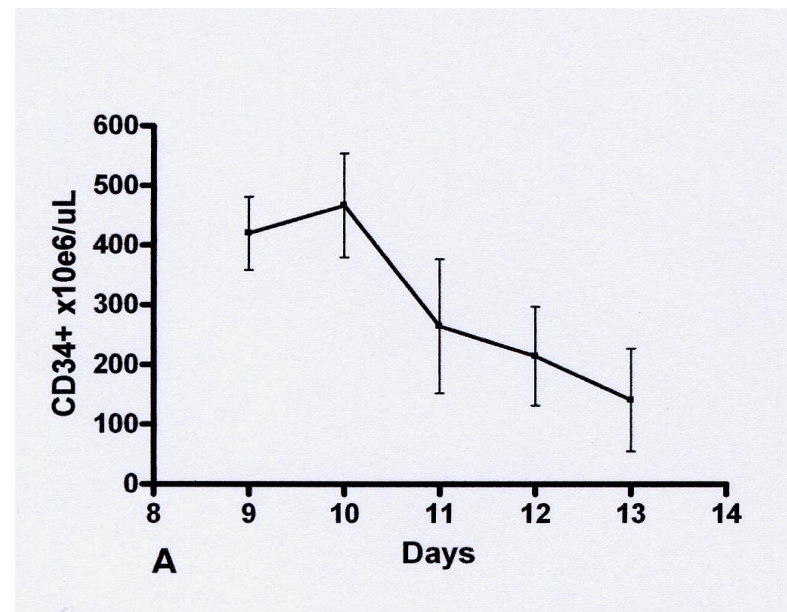
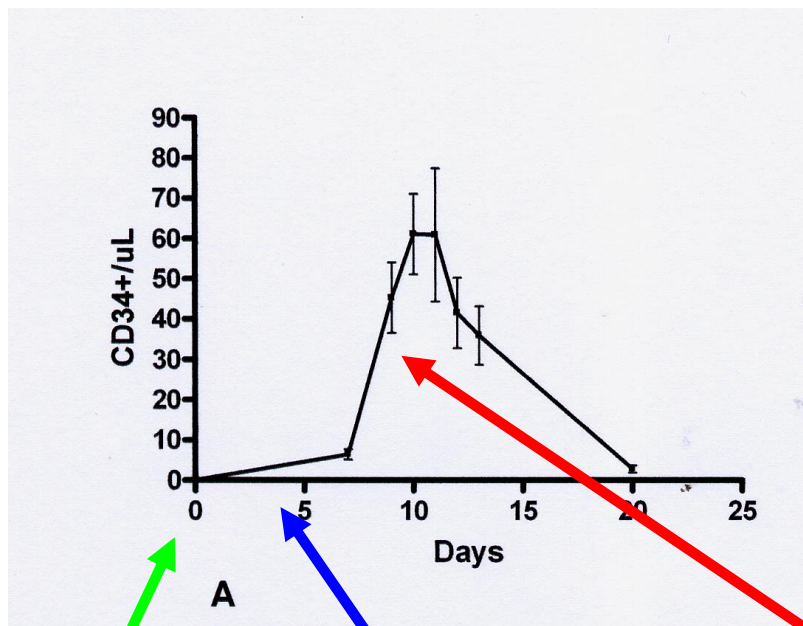
# Treatment regimen and factors influencing the outcome of haematopoietic stem-cell transplantation.



Nature Reviews | Cancer

Juliet N. Barker & John E. Wagner Nature Reviews Cancer 3, 526-532 (2003);

# Mobilizzazione della cellule staminali con Filgrastim e chemioterapia

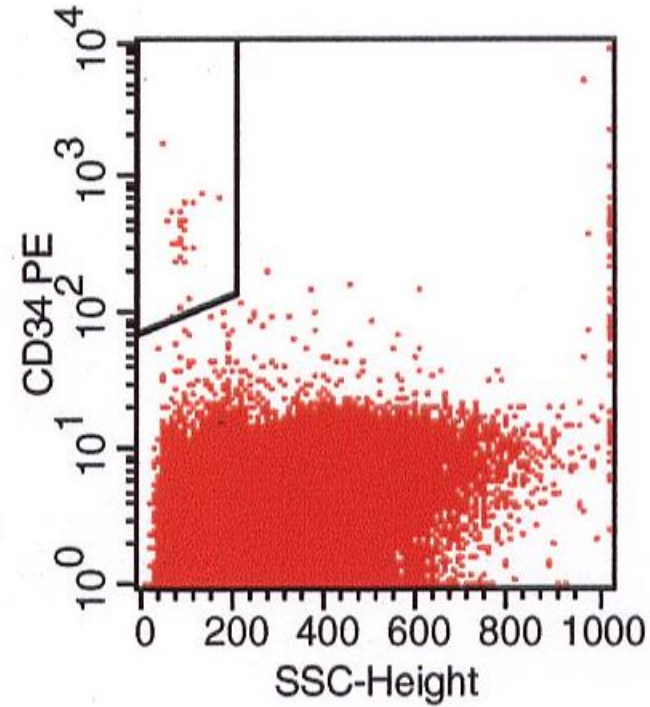
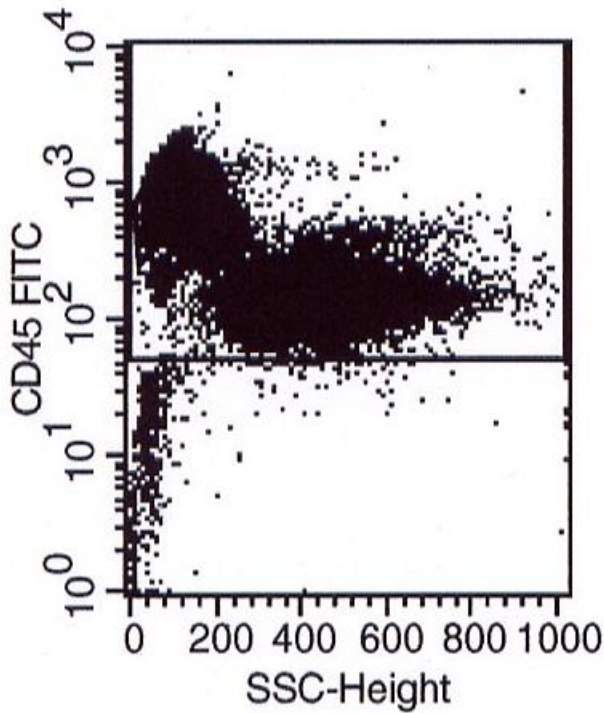


Giorno 0  
chemioterapia

Giorno +4  
G-CSF

Giorno +9  
Conteggio staminali

# Conteggio cellule CD34+



- CD34
- CD45

■ Raccolta se CD34 > 20 uL

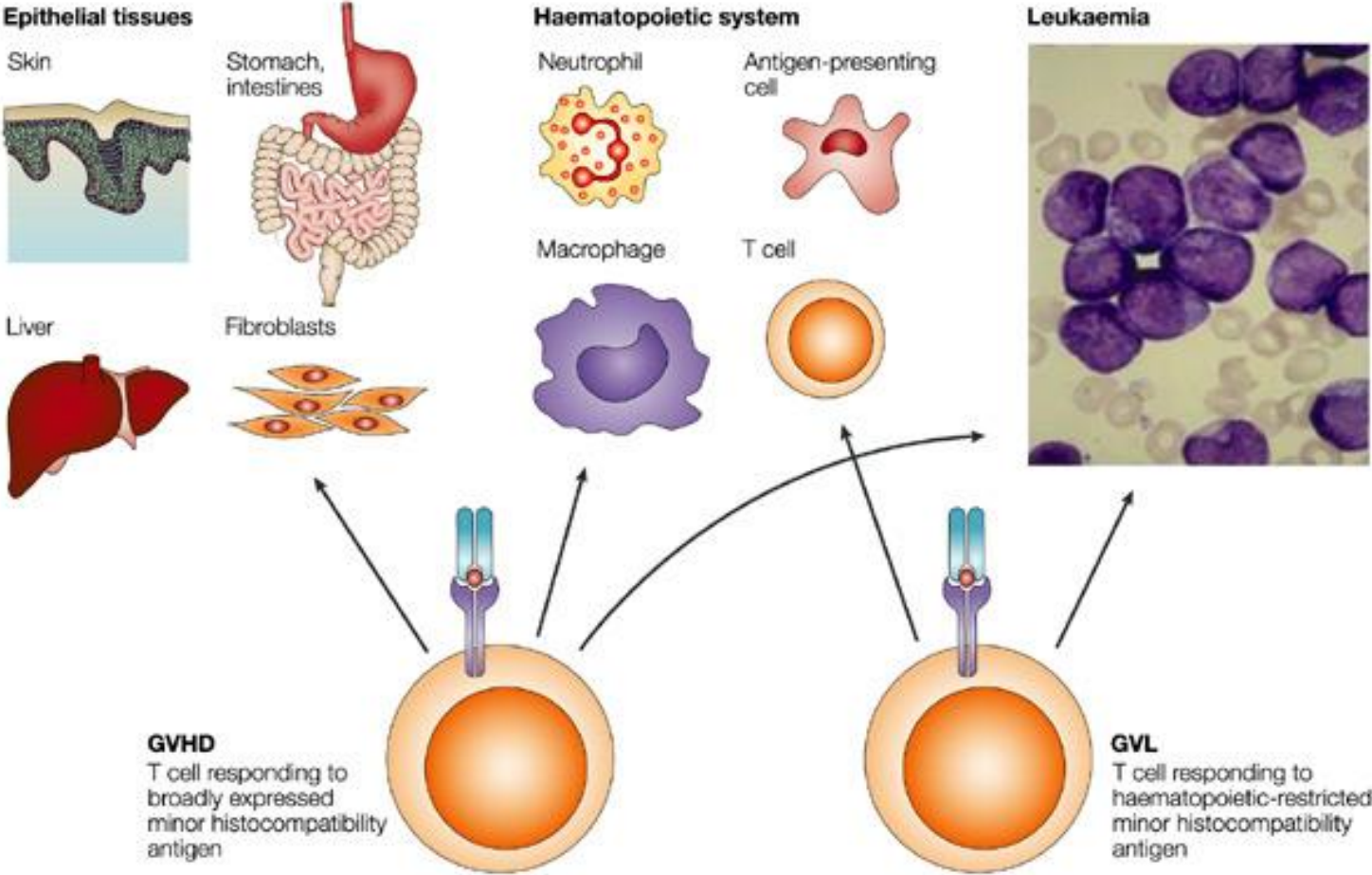
# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (II)

## ■ Trapianto allogenico

- **Prelievo di cellule staminali emopoietiche da donatori sani consanguinei o non, parzialmente o totalmente identici per gli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA)**
- **Le differenze di antigeni HLA tra donatore e ricevente giocano un ruolo fondamentale nell'indurre sia la malattia da trapianto contro l'ospite (Graft versus Host Disease, GvHD) sia l'effetto antileucemico del trapianto (Graft versus Leukemia, GvL)**
- **La limitata disponibilità di donatori consanguinei HLA identici (probabilità del 25% che due fratelli siano HLA identici) ha portato alla creazione di banche dati di donatori non consanguinei per trapianti da donatori non familiari (Matched Unrelated Donor)**



# GVL and GVHD



# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (III)

- Trapianto singenico
  - Prelievo di cellule staminali emopoietiche da gemello geneticamente identico
  - Viene eliminato il problema connesso con la compatibilità degli antigeni HLA
  - Non è però presente il positivo effetto antileucemico del trapianto (Graft versus Leukemia, GvL)
  - Gemelli identici: 0.3% di tutte le nascite

# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (IV)

- Trapianto autologo
  - Prelievo di cellule staminali emopoietiche dallo stesso paziente in remissione di malattia e reinfusione dopo somministrazione di terapia di condizionamento
  - Assenza di problemi di compatibilità HLA e quindi di Graft versus Host Disease (GvHD), ma anche di effetto GvL
  - Maggior rischio di reinfondere cellule neoplastiche e di recidive di malattia
  - Bassa mortalità

# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (V)

- Sorgente delle cellule staminali emopoietiche
  - Midollo osseo: prelievo mediante specifici aghi a livello della cresta iliaca posteriore (numerosi aspirazioni di 2-3 cc di sangue midollare) da eseguirsi in sala operatoria in anestesia generale
  - Sangue periferico: prelievo mediante staminoafèresi dopo terapia di mobilizzazione costituita da chemioterapia +/- fattori di crescita, o solo con fattori di crescita. Monitoraggio delle cellule CD34 periferiche per decidere quando eseguire la staminoafèresi
  - Sangue cordonale: al momento del parto

# Diseases Commonly Treated with Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

Copelan EA. NEJM 354;1813-26:2006

\* More than 30,000 autologous transplantations are performed annually worldwide, two thirds for multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma.

† More than 15,000 allogeneic transplantations are performed annually worldwide, nearly half for acute leukemias. The vast majority are performed to treat lymphoid and hematologic cancers.

**Table 1. Diseases Commonly Treated with Hematopoietic Stem-Cell Transplantation.**

## **Autologous transplantation\***

### Cancers

- Multiple myeloma
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Acute myeloid leukemia
- Neuroblastoma
- Ovarian cancer
- Germ-cell tumors

### Other diseases

- Autoimmune disorders
- Amyloidosis

## **Allogeneic transplantation†**

### Cancers

- Acute myeloid leukemia
- Acute lymphoblastic leukemia
- Chronic myeloid leukemia
- Myelodysplastic syndromes
- Myeloproliferative disorders
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Multiple myeloma
- Juvenile chronic myeloid leukemia

### Other diseases

- Aplastic anemia
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Fanconi's anemia
- Blackfan–Diamond anemia
- Thalassemia major
- Sickle cell anemia
- Severe combined immunodeficiency
- Wiskott–Aldrich syndrome
- Inborn errors of metabolism

# Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Selected Diseases

**Table 2. Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Selected Diseases.\***

Disease	Most Common Preparative Regimen	100-Day Mortality Rate	5-Yr Event-free Survival
		<i>percent</i>	
<b>Autologous transplantation</b>			
Diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma	Carmustine, cyclophosphamide, and etoposide		
First chemotherapy-sensitive relapse		3–5	45–50
Second chemotherapy-sensitive relapse		5–8	30–35
Refractory		10–20	5–10
<b>Allogeneic transplantation†</b>			
Acute myeloid leukemia	Cyclophosphamide and total-body irradiation		
First complete remission		7–10	55–65
Second complete remission		10–20	30–40
Refractory		30–40	15–20
Chronic myeloid leukemia	Busulfan and cyclophosphamide		
Chronic phase <1 yr after diagnosis		5–10	70–80
Chronic phase >1 yr after diagnosis		10–15	50–60
Accelerated		15–20	30–35
Blastic		35–45	5–15

\* The estimated ranges of data are based on recent reports.

† This category refers to the transplantation of hematopoietic stem cells from an HLA-identical sibling donor.

# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (VI)

- Decorso e complicazioni del trapianto
  - Radiochemioterapia di **condizionamento** per:
    - Creare spazio nel midollo
    - Eliminare eventuali cellule neoplastiche residue
    - Azione immunoablativa nel trapianto allogenico
    - Mini trapianto: condizionamento ridotto, in pazienti con età avanzata
  - Ripresa della funzione emopoietica (**attecchimento**) dopo circa 2-3 settimane
    - Periodo di aplasia severa con problemi clinic significativi: anemia, emorragie, infezioni anche gravi, mucosite, nausea, vomito, diarrea, problemi respiratori, alterata funzione epatica, etc
    - Importante la terapia di supporto: posizionamento di catetere venoso centrale, isolamento del paziente, trasfusioni, antibiotici, antifungini, antivirali, fattori di crescita, alimentazione parenterale
  - Problemi a lungo termine
    - Immunodeficienza
    - Complicanze della chemio e radioterapia

# TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (VII)

## ■ **Graft versus Host Disease:**

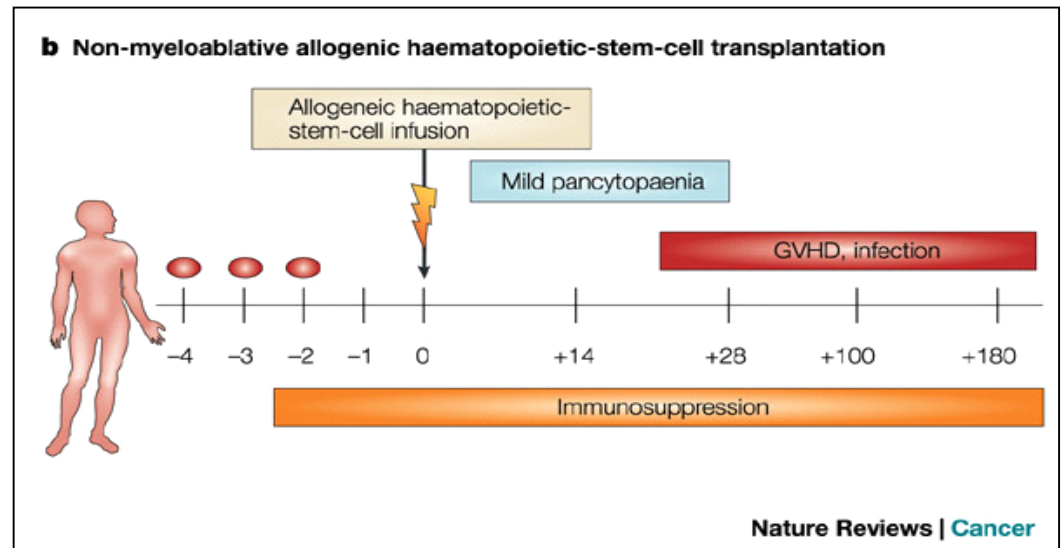
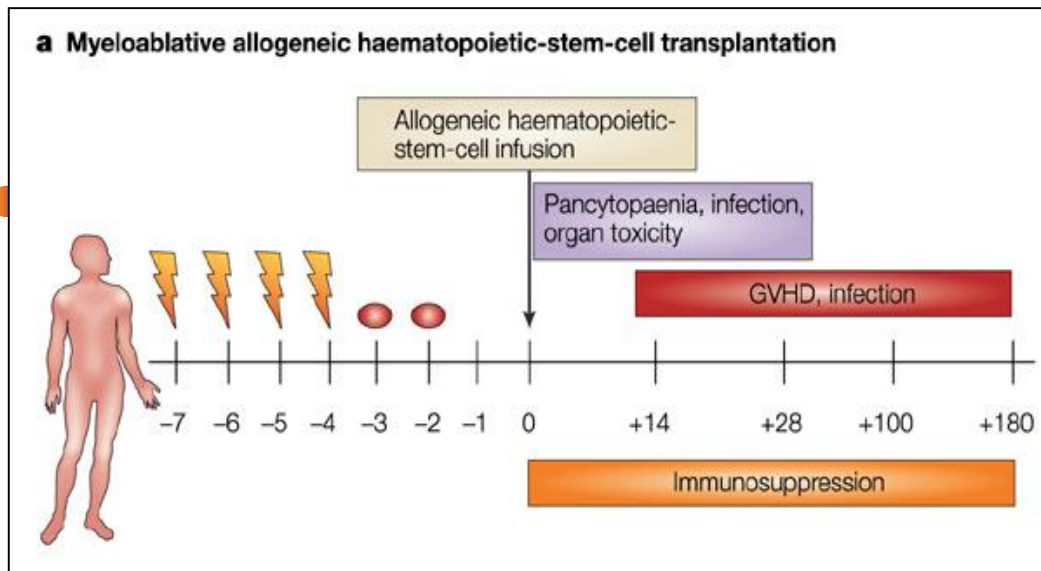
- Principale causa di insuccesso nel trapianto allogenico (può talora manifestarsi anche nelle trasfusioni di sangue)
- Nelle forme acuta/cronica interessa circa il 70% dei pazienti con diversa gravità (anche fino alla morte)
- Dipende dalla diversità degli antigeni HLA tra donatore e ricevente ed è dovuta all'azione dei linfociti CD4, CD8 e cellule NK del donatore infusi con le cellule staminali
- Acuta: sindrome clinico-patologica che interessa cute, intestino e fegato
- Cronica: è un disordine di natura autoimmunitaria che coinvolge più organi

## ■ **Prevenzione:**

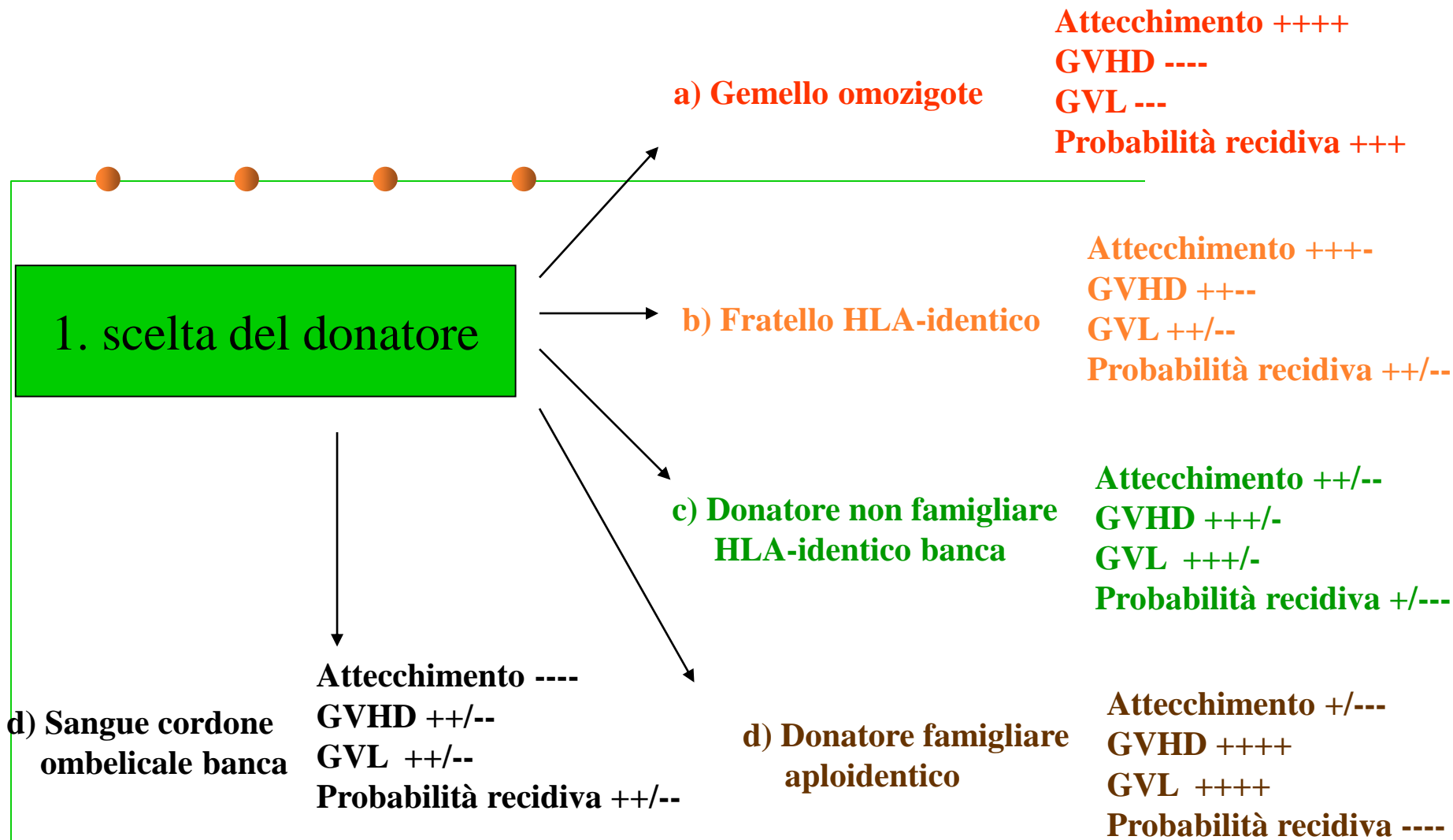
- Istocompatibilità
- Immunospressione: ciclosporina, metotrexate, ciclofosfamide, corisone etc.
- Trattamenti del midollo: T-deplezione, selezione cellule CD34



# Myeloablative and non myeloablative stem-cell transplant



# Fasi del trapianto di midollo allogenico



# CATETERI VENOSI CENTRALI (I)

- Il posizionamento dei cateteri venosi centrali (CVC) è una pratica che si sta sempre più diffondendo
  - 5 milioni di CVC /anno negli USA
- Indicazioni
  - Misurazione dei parametri emodinamici
  - Terapie con farmaci lesivi: chemioterapie
  - Terapie aferetiche
  - Terapie infusionali continue
  - Terapie nutrizionali parenterali o di supporto
  - Terapie dialitiche
  - Etc.

# CATETERI VENOSI CENTRALI (II)

- Cateteri venosi centrali
  - Temporanei
  - A permanenza
    - Hickman
    - Port-a-Cath
- Vene
  - Giugulare interna
  - Succlavia
  - Femorale



# CATETERI VENOSI CENTRALI (III)

- Complicanze (15% di tutti i cateteri)
  - Infettive
  - Meccaniche
  - Trombotiche

# CATETERI VENOSI CENTRALI (IV)

- Complicanze di tipo infettivo
  - Infezione del sito di entrata del CVC
  - Migrazione del germe patogeno lungo il decorso esterno del CVC
  - Contaminazione dell'estremità
  - Colonizzazione endoluminale
  - Sepsi da catetere
- Prevenzione complicanze di tipo infettivo
  - Uso di cateteri impregnati con sostanze antimicrobiche: clorexedina, sulfadiazina, minociclina e rifampina (**no profilassi antibiotica**)
  - Inserzione del CVC in sede succlavia
  - Sterilità nelle manovre di inserimento
  - Istruzione del personale
  - Disinfezione e protezione dell'estremità (non usare pomate antibiotiche)
  - Rimozione dei CVC che non servono più
  - Evitare rimozioni a tempi predeterminati

# CATETERI VENOSI CENTRALI (V)

## frequenza complicanze meccaniche

complicazione	CVC giugulare	CVC succlavia	CVC femorale
Puntura arteria	6.3-9.4%	3.1-4.9%	9.0-15.0%
Ematoma	<0.1-2.2%	1.2-2.1%	3.8-4.4%
Emotorace	--	0.4-0.6%	--
Pneumotorace	<0.1-0.2%	1.5-3.1%	--
Totale	6.3-11.8%	6.2-10.7%	12.8-19.4%



# CATETERI VENOSI CENTRALI (VI)

- Prevenzione complicanze di tipo meccanico
  - Fattori di rischio: obesità, conformazione anatomica, cicatrici, precedenti cateterizzazioni
  - Esperienza dell'operatore
  - Evitare CVC in femorale
  - Uso di ecografia durante l'inserzione
  - Evitare sostituzioni programmate

# CATETERI VENOSI CENTRALI (VII)

## ■ Complicanze trombotiche

- I pazienti che necessitano di CVC sono a rischio di complicanze trombotiche CVC-relate
- Mediante doppler si riscontrano complicanze trombotiche nel 33% dei pazienti con CVC e nel 15% di questi sono dovute al CVC

## ■ Prevenzione complicanze trombotiche

- Inserzione del CVC in succlavia riduce le complicanze si tipo trombotico
- Per evitare che il CVC si occluda usare soluzioni eparinate dopo avere usato il CVC (da rimuovere quando lo si userà nuovamente)

# CATETERI VENOSI CENTRALI (VIII)

- Gestione delle setticemie da catetere
  - Sepsi: risposta sistemica ad una infezione che si manifesta con due delle seguente situazioni:
    - Febbre  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
    - Frequenza cardiaca  $> 90$  battiti per minuto o  $\text{pCO}_2$  arteriosa  $< 32$  mmHg
    - GB  $> 12000$  uL o  $< 4000$  uL
  - Shock settico:
    - ipotensione indotta da uno stato settico che richiede agenti vasopressori od inotropi, con acidosi, oliguria, ed alterazioni dello stato mentale

# CATETERI VENOSI CENTRALI (IX)

- In caso di sepsi, shock settico od infezione del sito di uscita del CVC considerare le seguenti possibilità
  - CVC necessario? Se no rimuoverlo
  - emocolture, tamponi
  - Terapia antibiotica empirica: glicopeptide per Gram+ (stafilococco), e cefalosporina + aminoglicoside (sptt se paziente è neutropenico)
  - Se esami microbiologici positivi: rimozione del CVC colturale della punta del CVC
  - Se emocolture negative ma quadro clinico sospetto per infezione del CVC: rimuovere CVC

# Sindrome da lisi tumorale (I)

## ■ Definizione:

- Emergenza oncologica caratterizzata da
  - Alterazioni elettrolitiche e metaboliche severe
  - Insufficienza renale (frequente)
- Che si sviluppa in seguito alla lisi cellulare che segue alla somministrazione di chemioterapia

# Sindrome da lisi tumorale (II)

- Si realizza in seguito alla rapida distruzione delle cellule tumorali con rilascio nello spazio extracellulare di:
  - Ioni intracellulari
  - Acidi nucleici
  - Proteine e loro metaboliti

# Sindrome da lisi tumorale (III)

- Il rilascio di questi metaboliti supera le capacità di regolazione dell'organismo con conseguente:
  1. Iperuricemia
  2. Iperpotassiemia
  3. Iperfosfatemia
  4. Ipocalcemia
  5. Uremia

# Sindrome da lisi tumorale (IV)

- Manifestazioni cliniche (possibili):
  - Nausea, vomito
  - Ritenzione di liquidi, insufficienza cardiaca congestizia
  - Aritmie cardiache
  - Crampi muscolari, tetania
  - Sincope, attacchi epilettici
  - Morte improvvisa



# Sindrome da lisi tumorale (V)

## ■ Pazienti a rischio:

- Neoplasie con elevato indice proliferativo, di, con notevole massa tumorale e chemiosensibili (es. Linfoma di Burkitt, Leucemia linfoblastica acuta)
- Ridotto flusso urinario
- Disidratazione
- Preesistente iperuricemia

# Sindrome da lisi tumorale (VI)

## ■ Trattamento:

- Identificazione dei pazienti a rischio
- Trattamento profilattico
  - Idratazione (3L mq/die)
  - Mantenimento della diuresi (>100 ml/mq/die ev. con diuretici) per promuovere l'eliminazione renale di acido urico e fosfati
  - Iperfosfatemia: idrossido di alluminio, dialisi
  - Ipocalcemia sintomatica: calcio gluconato e.v.
  - Iperpotassiemia: resine, calcio gluconato e/o insulina, dialisi
  - Ipeuricemia: allopurinolo, rasburicase
  - Alcalinizzazione delle urine (discussa!)
  - Dialisi



# Sindrome da lisi tumorale (VIII)

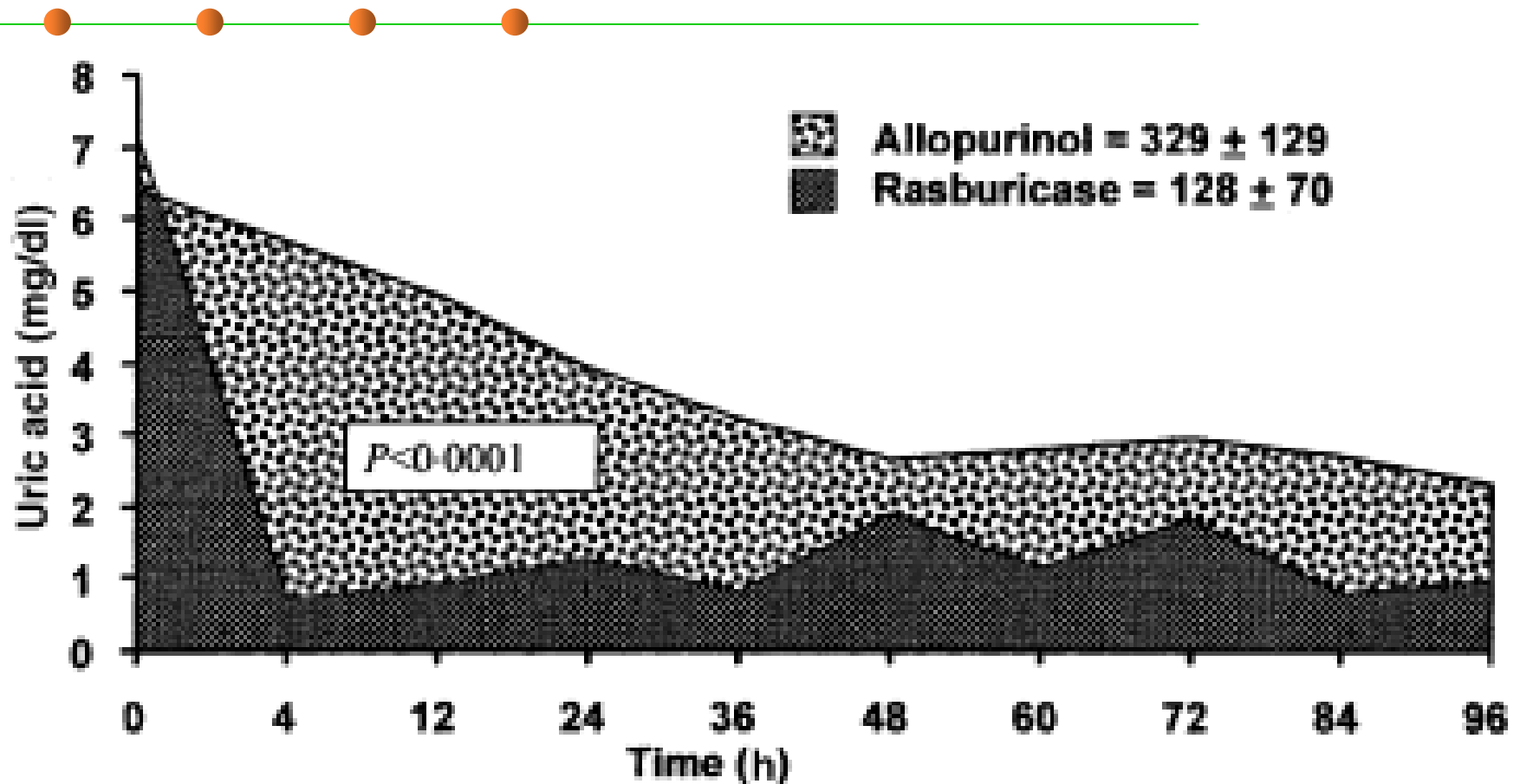
## ■ **Allopurinolo**

- 200-400 mg/mq in 1-3 dosi
- Dose da ridurre del 50% nell'insufficienza renale
- Ridurre la dose di 6MP e azatioprina del 50-70%

## ■ **Rasburicase**

- Evitare in caso di carenza di G6PD
- Determinazione dei livelli di acido urico immediatamente dopo il prelievo che va trasportato in ghiaccio per evitare azione enzimatica
- Formazione di anticorpi nel 10% dei casi

# Sindrome da lisi tumorale (IX)



# Sindrome da lisi tumorale (X)

	<b>Allopurinolo</b>	<b>Rasburicase</b>
<b>Livelli di ac. urico</b>	<b>Normali</b>	<b>Elevati</b>
<b>Neoplasia</b>	<b>Non ematologica, LNH, LMC</b>	<b>L di Burkitt, LLA, LMA</b>
<b>GB</b>	<b>&lt; 50.000 sul</b>	<b>&gt; 50.000 ul</b>
<b>LDH</b>	<b>&lt; 2x normale</b>	<b>&gt; 2x normale</b>
<b>Infiltrazione renale</b>	<b>assente</b>	<b>presente</b>

# Neutropenia febbrile

## ■ Definizione

- Conteggio assoluto dei neutrofili  $< 500 \text{ uL}$
- Temperatura  $> 38.0 \text{ °C}$

## ■ Emergenza medica

- La  $>$  parte dei pazienti ha una infezione batterica occulta
- Mortalità  $> 70\%$  se non si instaura terapia antibiotica ad ampio spettro
- In caso di neutropenia non febbrile, si deve sospettare una infezione se ci sono sintomi clinici compatibili

## ■ L'incidenza aumenta in relazione

- Gravità della neutropenia  $< 500, 100-500, < 100 \text{ uL}$
- Durata della neutropenia
- Severità della mucosite
- Presenza di altre comorbidità

# Neutropenia febbrile: eziologia

- 
- 
- 
- 
- Le infezioni sono
  - Clinicamente documentabili in circa il 50% dei casi
  - Microbiologicamente documentabili nel 25% circa dei casi
- Batteri
  - Gram negativi: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, etc.
  - Gram positivi: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, enterococcus
- Infezioni fungine
  - Insorgono più tardivamente come infezione secondaria in pazienti con neutropenia prolungata ed in terapia antibiotica
  - *Candida*, *Aspergillus*
- Infezioni virali
  - Herpes Simplex e Zooster, CMV



# Neutropenia febbrile: valutazioni

- Anamnesi
- Registrazione della temperatura
- Esame obiettivo giornaliero:
  - Segni di infiammazione, Cute, Sen paranasali, fundus oculi, Orofaringe, Polmoni, Addome, Area perineale (ascessi), Cateteri
- Esami di laboratorio
  - Emocromo, transaminasi, bilirubina, sodio, potassio, creatinina
- Esami colturali
  - Emocolture (sangue periferico e catetere), escreato, urine, feci e/o diarrea (tossina Clostridium difficile, Salmonella Shigella, Yersinia, etc), virus (CMV), protozoi (criptosporidium)
- Puntura lombare (se indicato)
- Rx torace, TC polmonare o altro, ecografia addominale, RMN

# Neutropenia febbrile: trattamento

- Antibiotici ad ampio spettro
  - Cefalosporina + aminoglicoside , piperacillina/tazobactam
  - Vancomicina, teicoplanina
  - Antimicotici
  - Antivirali
  - G-CSF
- Catetere: valutare se da rimuovere

# Disordini emorragici in corso di neoplasia ematologica

- Possono essere dovuti
  - Alla neoplasia
  - Al trattamento
- La causa più comune di sanguinamento è rappresentata dalla piastrinopenia (50%). Dovuta alla
  - Chemioterapia
  - Coinvolgimento midollare
  - CID
  - Meccanismi autoimmunitari
  - Infezioni
  - Sequestro
- Emorragie severe sono infrequenti per conteggi piastrinici >15.000-20.000 ul

# Disordini emorragici: eziologia

- Ridotta produzione di fattori della coagulazione
  - Interessamento epatico
  - M. di von Willebrand acquisita
  - Da farmaci: derivati cumarinici, asparaginasi, cefalosporine
- Da consumo di fattori della coagulazione: CID
  - Batteriemie
  - Shock
  - Leucemie acute
  - Trasfusioni massive
- Fibrinolisi
  - Neoplasie ematologiche
  - CID
  - Da farmaci
- Anticoagulanti circolanti
  - Inibitori di fattori coagulativi
  - Anticoagulante lupico

# Disordini emorragici: eziologia

- Piastrinopenia
  - Immunomediata (anche da farmaci)
  - Da ridotta produzione per infiltrazione midollare
  - Da sequestro
  - Da chemioterapia o radioterapia
  - CID
- Piastrinopatie
  - Disordini mieloproliferativi
  - Leucemie acute/ leucemia a cellule capellute
  - Sindromi mielodisplastiche
  - Da farmaci (eparina, ASA, amfotericina B etc)
  - Da paraproteine
- Vascolari
  - Infiltrazione
  - Leucostasi / iperviscosità
  - Da ematopoesi extramidollare

# Disordini emorragici: valutazione

- Sintomi
  - epistassi, cefalea, disturbi visivi, ematuria, dispnea etc
- Esame clinico
  - Sanguinamenti cutanei
  - Sanguinamenti delle mucose
  - Sanguinamenti gastrointestinali, polmonari etc
- Esami di laboratorio
  - Emocromo, conta differenziale,
  - Esame citologico striscio di sangue periferico (CID)
  - Test coagulativi
  - Test di Coombs,
  - Autoimmunità: atc antiplt, antifosfolipidi etc
  - Azotemia, creatinina, funzionalità epatica, elettroforesi delle proteine
- Esami strumentali
  - Aspirato midollare
  - Ecografia addome
  - TC

# Disordini emorragici: prevenzione e trattamento

- Valutare condizione clinica ed eziologia
  - Trasfusioni di plt
    - Valutare le indicazioni
  - Coagulazione:
    - Monitoraggio: aptt e pt
    - Vitamina K
    - Plasma fresco congelato (CID)
    - Crioprecipitati (von Willebrand)
  - Chemioterapia (LAM)
  - etc

# Anemia e cancro

- L'anemia è presente alla diagnosi nel 30% dei pazienti affetti da cancro
- La sua incidenza aumenta con la progressione della malattia e per effetto dei trattamenti
- È correlata a diversi aspetti quali età, tipo di tumore, istologia, stadio del tumore, presenza di infezioni e di altre comorbidità
  - Tra i tumori che più si associano ad anemia vi sono quelli ematologici quali leucemie, linfomi e mielomi



# Anemia e cancro: WHO e NCI

Severità	WHO	NCI
Grado 0 (nei limiti di norma)	> 11.0 g/dL	Nei limiti di norma
Grado 1 (lieve)	9.5-10.9 g/dL	10.0 g/dL – limiti di norma
Grado 2 (moderata)	8.0-9.4 g/dL	8.0-9.9 g/dL
Grado 3 (severa)	6.5-7.9 g/dL	6.5-7.9 g/dL
Grado 4 (pericoloso per la vita)	< 6.5 g/dL	< 6.5 g/dL

# Anemia e cancro: eziologia

- Anemia delle malattie croniche (fe, ferritina) (IL1, TNF, IFNgamma)
- Trattamento: Chemioterapia, radioterapia
- Altre cause tumore relate
  - Sanguinamento
  - Emolisi
  - Splenomegalia
  - CID
  - Infiltrazione midollare / fibrosi midollare
  - Ipervolemia
  - Infezioni
  - Cachessia
- Altre cause non tumore relate
  - Deficienza di vit. B12 e/o folati
  - Carenza di ferro
  - Disfunzioni renali
  - Disfunzioni endocrine

# Anemia e cancro. clinica

- Sistema cardiovascolare: affaticabilità, palpitazioni, tachicardia
- Polmone: dispnea, dolori ischemici
- Rene: edema (riduzione perfusione renale)
- Sistema gastrointestinale: nausea, anoressia
- Cute e mucose: pallore, fragilità ungueale e capelli, ridotta elasticità della cute
- Sistema immunitario: infezioni
- SNC: vertigini, capogiri, ronzii, cefalea
- Sistema genitourinario: calo della libido, impotenza, alterazioni mestruali
- Qualità della vita (QOL): affaticamento, sindrome depressiva, insonnia, ridotta funzione cognitiva
- Prognosi: anemia fattore prognostico negativo in diverse neoplasie (LLC, MM, etc)

# Anemia e cancro: trattamento

- 
- 
- 
- 
- Traslusioni GRC
  - Valutare indicazioni
- Eritropoietina
- Ferro

# Sindrome ipercalcemica

- È la più frequente complicanza metabolica in pazienti con cancro
  - Incidenza 15-20 casi per 100.000 persone
  - Rischio maggiore per: mieloma, tumore mammella, tumore del polmone.
- Eziopatogenesi
  - PTH e PTH related proteins, Vit. D3, Prostaglandine, Citochine (IL6, RANK-L etc)

# Calcio

- Il calcio è necessario per
  - la contrazione muscolare,
  - la trasmissione dell'impulso nervoso,
  - la secrezione ormonale,
  - l'emostasi,
  - le mitosi,
  - la motilità cellulare,
  - la riparazione delle ferite.
- Il calcio serico rappresenta circa l'1% del calcio totale presente nell'organismo.
- La maggior parte è depositata nel tessuto osseo ed è in equilibrio dinamico con il calcio dei liquidi extracellulari.

# Calcio serico: v.n. 4,5-5,5 mEq/l

- L'omeostasi del calcio dipende dall'attività
  - del paratormone (PTH) mediata dalla vit. D (effetto ipercalcemizzante)
  - della calcitonina (ipocalcemizzante).
- L'assorbimento di calcio avviene a livello del primo tratto dell'intestino tenue e dipende
  - Dal 1-25 diidrossicolecalciferolo (forma attiva della vit. D),
  - dal pH intestinale
  - dall'apporto di fosfati
  - da un normale assorbimento lipidico.
- I livelli effettivi di calcio sono meglio valutabili determinando il calcio ionizzato.
- Se si valuta il calcio totale si deve considerare la concentrazione dell'albumina (1 g/dl di albumina corrisponde a 0.8 mg/dl di calcio)

# ipercalcemia

## ■ Aumento

- Neoplasie (PTH ectopico) e metastasi ossee
- Mieloma e leucemie
- Iperparatiroidismo primario e secondario (malattie renali)
- Intossicazione da vit. D
- Immobilizzazione prolungata
- Sarcoidosi e M. di Paget

## ■ Sintomi

- Cardiovascolari e neuromuscolari: ipertensione, ischemia miocardica, aritmie, bradicardia, alterazioni della conduzione, tossicità da digitale, disidratazione, ipotensione, deficit cognitivi, coma, convulsione, morte improvvisa
- Manifestazioni gastrointestinali: nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, costipazione, pancreatite, malattia ulcerosa
- Manifestazioni renali: poliuria (contribuisce alla deplezione del volume), insufficienza renale, diabete insipido nefrogenico, calcoli renale, nefrocalcinosi



# Sindrome ipercalcemica: clinica

- Manifestazioni iniziali a volte insidiose
  - Affaticamento, debolezza muscolare, dolori addominali, costipazione, anoressia
- Sintomi
  - Cardiovascolari e neuromuscolari: ipertensione, ischemia miocardica, aritmie, bradicardia, alterazioni della conduzione, tossicità da digitale, disidratazione, ipotensione
  - Manifestazioni gastrointestinali: nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, costipazione, pancreatite, malattia ulcerosa
  - Manifestazioni renali: poliuria (contribuisce alla deplezione del volume), insufficienza renale, diabete insipido nefrogenico, calcolosi renale, nefrocalcinosi
  - SNC: alterazioni cognitive, allucinazioni, psicosi, sonnolenza, convulsioni, coma

# Sindrome ipercalcemica: trattamento

- 
- 
- 
- 
- Trattamento della neoplasia
- Limitare l'apporto di calcio
- Aumentare l'escrezione di calcio
  - Idratazione
  - Diuretici (furosemide)
- Inibizione del riassorbimento osseo
  - Bisfosfonati (pamidromato, zoledronato)
- Steroidi