

Coagulazione: test di screening e percorsi diagnostici

S. Testa, A. Alatri, G. Morstabilini, O. Paoletti

Centro Emostasi e Trombosi, A.O. Istituti Ospitalieri di Cremona

Riassunto

Lo studio dell'emostasi è indicato in alcune condizioni quali: emorragia in atto; sospetto diagnostico di diatesi emorragica; valutazione preoperatoria di soggetti che debbano essere sottoposti ad intervento chirurgico o manovre invasive; monitoraggio della terapia anticoagulante; valutazione preanalitica negli screening trombofilici. Le indagini vanno condotte in maniera mirata, sulla base del sospetto diagnostico, per evitare l'enorme dispendiosità e spesso l'inutilità di screening condotti in modo generalizzato. Di seguito verranno descritti i vari percorsi diagnostici.

Summary

Coagulation: screening tests and diagnostic protocols

Laboratory tests of blood coagulation and haemostatic evaluation are performed in several clinical conditions including suspected haemorrhagic diathesis; preoperative evaluation; monitoring of anticoagulant therapy; pre-analytical evaluation of screening for thrombophilia. The tests should be performed according to well established protocols, based on clinical suspicion, to avoid expensive costs. In this review we describe the diagnostic protocols.

Introduzione

L'emostasi rappresenta un processo complesso che si attiva in risposta ad una trauma, un intervento chirurgico o, più in generale, quando viene alterata l'integrità strutturale e funzionale della parete vascolare¹.

Classicamente vengono distinte tre fasi:

1. fase vasale
2. fase piastrinica
3. fase della coagulazione.

A queste tre fasi classiche ne segue una quarta, la fase fibrinolitica (Fig. 1).

La formazione e la stabilizzazione del trombo è la risultante di una fase anabolica (fibrinosintesi) e catabolica (fibrinolisi) per cui il trombo stesso si trova in equilibrio dinamico fra frammenti fibrinici che vengono rimossi e nuova fibrina che viene depositata su di esso.

Schematicamente possiamo definire la fase piastrinica come emostasi primaria e la fase della coagulazione come emostasi secondaria.

Uno studio dell'emostasi è indicato in alcune condizioni quali: emorragia in atto; sospetto diagnostico di diatesi emorragica²; valutazione pre-operatoria di soggetti che debbano essere sottoposti ad intervento chi-

rurgico^{3,4}; monitoraggio della terapia anticoagulante⁵; valutazione preanalitica negli screening trombofilici. Le indagini vanno condotte in maniera mirata, sulla base dell'indicazione, per evitare l'enorme dispendiosità e spesso l'inutilità di screening condotti in modo generalizzato.

Indicazioni

- Pazienti emorragici. Si tratta di situazioni di emergenza che riguardano solitamente pazienti ospedalizzati e che possono essere secondarie a numerose condizioni cliniche (es. coagulazione intravascolare disseminata (CID), sindrome da trasfusione massiva, epatopatie, iperdosaggio di farmaci anticoagulanti).
- Pazienti con sospetto difetto emorragico congenito
- Valutazione preoperatoria dei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o manovra invasiva. I test devono essere in grado di individuare difetti emostatici in pazienti con una pregressa storia emorragica ed identificare eventuali difetti dell'emostasi in soggetti asintomatici che debbano sottoporsi ad intervento chirurgico.
- Valutazione della fase preanalitica negli screening trombofilici. I test di screening risultano utili per escl-

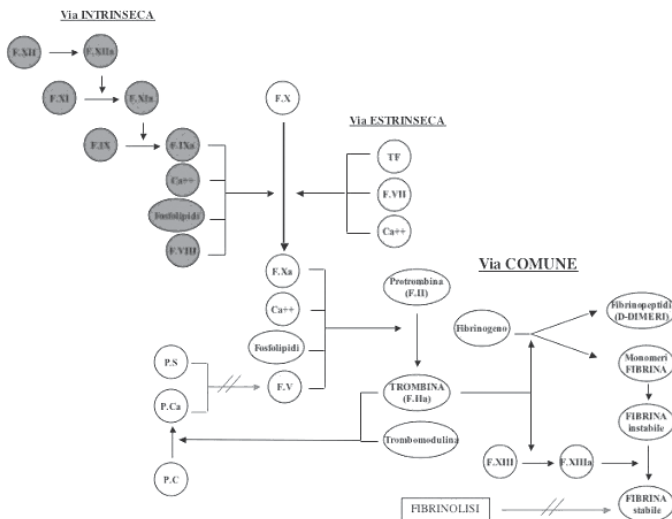


Figura 1. Rappresentazione schematica del sistema coagulativo, fibrinolitico e degli inibitori naturali della coagulazione.

dere artefatti dovuti alla presenza di eparina nel prelievo od alla inaccurata proporzione tra anticoagulante e sangue.

Le manifestazioni cliniche dei difetti emostatici sono indubbiamente eterogenei sia per localizzazione che per entità del sanguinamento. Il più importante test di screening è la raccolta della storia clinica personale e familiare che deve avvenire nel modo più accurato possibile ed è utile per differenziare la fase vasopiastrinica o coagulativa. Generalmente i difetti della fase vasopiastrinica si accompagnano a petecchie, epistassi e gengivorragie. I difetti della fase coagulativa invece determinano prevalentemente ematomi, ematriti, emorragie post-traumatiche ritardate.

In caso di anamnesi personale e/o familiare fortemente suggestiva per un difetto emorragico, anche in caso di negatività dei test di screening, è indicato proseguire gli accertamenti.

La clinica rappresenta in ogni caso il punto di partenza per la valutazione dei pazienti con difetti dell'emostasi ed è indispensabile per orientare nella scelta dei test da eseguire e quindi del relativo percorso diagnostico.

Di seguito vengono riportati i test cosiddetti di screening ed i test di conferma, indicati per valutare l'efficacia e la funzionalità del processo emostatico.

Test di primo livello

- Tempo di Emorragia
- Conteggio Piastrinico
- Tempo di Protrombina
- Tempo di Tromboplastina Parziale Attivato

Nelle emergenze emorragiche è consigliabile eseguire anche:

- Tempo di Trombina
- Tempo di Reptilase
- Fibrinogeno
- FDP, D-Dimero

Test di Conferma o approfondimento diagnostico

- Aggregazione piastrinica
- Dosaggio dei fattori della via intrinseca ed estrinseca
- Fattore XIII
- Fattore Von Willebrand

Tempo di emorragia

Valuta il tempo necessario all'arresto del sanguinamento cutaneo provocato da uno o più incisioni effettuate sulla cute dell'avambraccio. La tecnica più utilizzata è quella di Ivy che può essere standardizzata dall'operatore con dispositivi commerciali. Il tempo di sanguinamento normale è di circa 6-8 minuti (è consigliato stabilire il proprio range di normalità). *Il tempo di emorragia varia in funzione del numero e/o della funzione piastrinica.*

Conteggio piastrinico

Esplora l'emostasi primaria, viene effettuato con contaglobuli automatici che danno informazioni sul numero e dimensioni delle piastrine. Si consiglia, in caso di riscontro di piastrinopenia, di valutare sempre anche lo striscio di sangue periferico per escludere con certezza la presenza di una pseudopiastrinopenia da EDTA (acido etilendiamminotetracetico), anticoagulante utilizzato per la raccolta dei campioni di sangue, che rappresenta una forma di frequente riscontro; in tali casi deve essere utilizzato un anticoagulante diverso (es. il citrato-piridossalfosfato-Tris, CPT).

Tempo di Protrombina (PT)

Test globale, sensibile alla via estrinseca della coagulazione: si allunga in caso di carenza dei fattori VII, X, V, II e fibrinogeno. È fondamentale per valutare la sintesi epatica dei fattori della coagulazione ed i deficit di vitamina K. È utilizzato per monitorare la terapia anticoagulante orale.

Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT)

È il test sensibile ai fattori della via intrinseca e comune e fattori della fase di contatto; il deficit di quest'ultimi non si associa a problemi emorragici. Viene utilizzato per monitorare la terapia con eparina non frazionata. L'allungamento del PTT può essere provocato, oltre che da una carenza di uno o più fattori della via intrinseca, anche dalla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi tipo Lupus Anticoagulant (la cui presenza deve essere confermata da test appropriati)^{6,7}.

È di estrema importanza clinica che la diagnostica di laboratorio indirizzi o identifichi il tipo di difetto, in quanto l'una (difetto di fattore) o l'altra (presenza di autoanticorpi) si associa a manifestazioni cliniche opposte (emorragia nei difetti di fattori o trombosi in caso di anticorpi tipo LA).

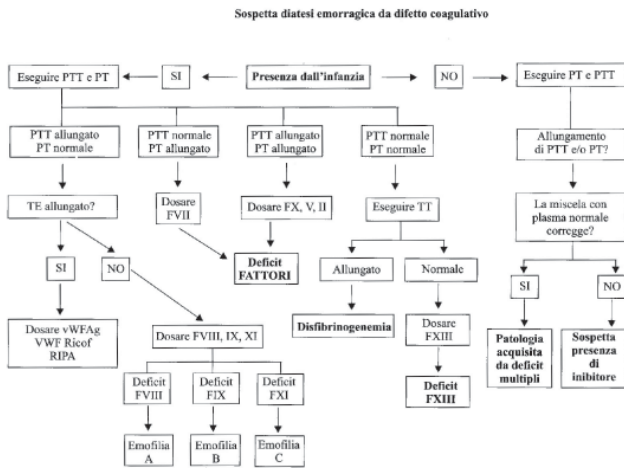


Figura 2. Accertamenti di laboratorio nella diatesi emorragica.

Test di miscela

In caso di riscontro di PT e/o aPTT allungati, per distinguere tra una carenza di fattori o la presenza di inibitore devono essere eseguiti i test di miscela; ovvero il test deve essere ripetuto su una miscela preparata con il plasma del paziente e un plasma normale in rapporto 1:1. Se il tempo di coagulazione eseguito sulla miscela corregge, ovvero si avvicina a quello del plasma normale, si tratta di una carenza (è infatti sufficiente solo il 50% del fattore carente fornito dal plasma normale per normalizzare il test); viceversa, con buona probabilità, si è in presenza di un inibitore. Questo semplice test può pertanto fornire informazioni estremamente utili per proseguire l'iter diagnostico.

Tempo di Trombina (TT)

Il tempo di trombina esplora direttamente la reazione di conversione del fibrinogeno in fibrina ed è estremamente sensibile alla presenza di eparina non frazionata. È allungato nei difetti qualitativi e quantitativi del fibrinogeno.

Tempo di Reptilase

Il tempo di Reptilase rappresenta un utile test per la diagnostica delle disfibrinogenemie, in quanto, al contrario del tempo di trombina risulta insensibile all'azione dell'eparina.

Fibrinogeno

Poiché nell'emergenza emorragica interessa la quantità del fibrinogeno coagulabile, i metodi di scelta sono quelli funzionali; il più idoneo è quello proposto da Clauss. Ridotti livelli si evidenziano in corso di epatopatie, CID, trasfusioni massive. Si deve ricordare che il fibrinogeno, proteina sintetizzata dal fegato, è anche una proteina di fase acuta che quindi aumenta in corso di infiammazione e/o infezione.

FDP, D-Dimero

Gli FDP sono i prodotti di degradazione del fibri-

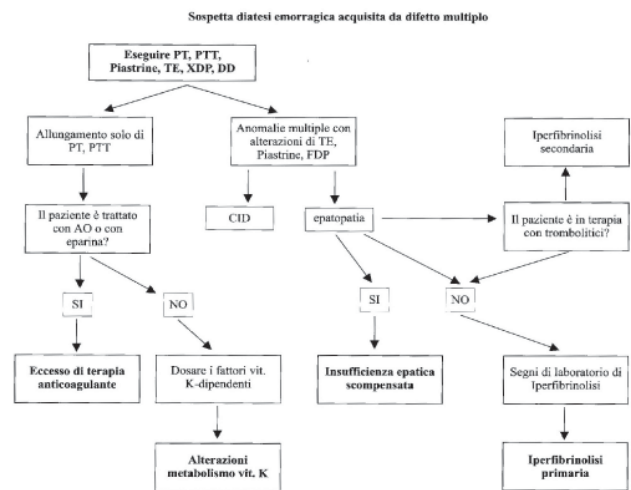


Figura 3. Esami di laboratorio per difetti multipli del sistema emostatico.

nogeno e della fibrina e quindi valutano indirettamente l'attività del sistema fibrinolitico. Valori elevati si riscontrano nella CID e nelle sindromi da iperfibrinolisi. Il D-Dimero rappresenta un prodotto di degradazione della fibrina stabilizzata e quindi esprime l'attivazione trombinica e la fibrino-formazione. Tale test è altamente specifico per la diagnosi di esclusione della trombosi venosa profonda (TVP) quando i valori plasmatici sono nella norma. Valori elevati sono riscontrabili, non solo nei casi di TVP/Embolia polmonare, ma anche nel periodo post-chirurgico, nei traumi, nelle ustioni, nelle infezioni e stati settici.

L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente con diatesi emorragica dovrebbero orientare alla diagnosi attraverso la richiesta mirata di accertamenti di laboratorio (Fig. 2). Rappresentano due momenti indispensabili per un razionale e mirato iter-diagnostico.

Come evidenziabile in Tabella I, se la diatesi emorragica è attribuibile a difetto dell'emostasi primaria il percorso diagnostico da seguire sarà innanzitutto rivolto verso lo studio della fase vascolare e piastrinica; mentre se il quadro clinico orienta verso un difetto dell'emostasi secondaria le indagini saranno rivolte alla valutazione della fase emocoagulativa. Non sempre la discriminazione risulta così chiara, come appare in una classificazione didattica. È quindi importante ricordare che i test di screening globali sono a loro volta orientativi. Infatti i difetti dell'emostasi primaria sono generalmente caratterizzati da allungamento del tempo di emorragia e/o dalla riduzione del numero di piastrine, mentre i difetti dell'emostasi secondaria possono presentare un allungamento del aPTT e/o del PT. A volte, inoltre, possono coesistere plurimi difetti delle diverse fasi del sistema emostatico (Fig. 3).

Per la valutazione dei difetti dell'emostasi primaria i test consigliati sono:

1. Conteggio delle piastrine
2. Tempo di Emorragia

Tabella I. Segni e sintomi clinici prevalenti in corso di difetti dell'emostasi primaria e secondaria

	<i>Emostasi primaria</i>	<i>Emostasi secondaria</i>
Petecchie	++++	+
Ecchimosi	+++	++
Epistassi	+++	++
Gengivorragia	++++	++
Ematuria	++	+++
Emartro	+	++++
Ematomi	+	++++
Emorragie post-traumatiche ritardate	-	+++
Sanguinamento prolungato da ferite superficiali	++++	+
Efficacia emostatica della compressione	+++	+

3. Aggregazione Piastrinica a diversi agenti stimolanti (diagnosi di certezza in caso di piastrinopatia possono essere ottenute attraverso indagini complesse di tipo biochimico, citofluorimetrico, ultrastrutturale, disponibili solo in centri altamente specializzati).

Il percorso diagnostico dei difetti emocoagulativi è più articolato rispetto ai difetti della fase vasculo-piastrinica. Vengono presentati due algoritmi diagnostici, il primo da seguire in caso di diatesi emorragica congenita ed il secondo in caso di diatesi emorragica acquisita.

I difetti congeniti singoli o acquisiti della coagulazione sono comunque un'evenienza rara, mentre le diatesi emorragiche più frequenti sono attribuibili a patologie acquisite concomitanti oppure⁸ a terapie anticoagulanti⁵.

Le cause più frequenti di sanguinamento sono rappresentate da:

- terapie trombolitiche
- terapie anticoagulanti
- coagulazione intravascolare disseminata
- epatopatie.

Pazienti prechirurgici

È ancora oggetto di discussione l'utilità di sottoporre a screening dell'emostasi tutti i soggetti che debbano essere sottoposti ad intervento chirurgico o manovra invasiva⁹⁻¹³. Secondo alcuni autori le indagini non sono sempre utili a predire il sanguinamento post-chirurgico in quanto non sono in grado di evidenziare la presenza di difetti gravi, anche se rari, quali il deficit di fattore XIII e di alfa-2-antiplasmina; inoltre un prolungamento dell'aPTT può essere determinato dal deficit di alcuni fattori (F XII, precalticreina, HMWK), irrilevanti dal punto di vista clinico o dalla presenza di Anticoagulante Lupico (LA) che rappresenta, invece, un fattore di rischio per eventi tromboembolici. Secondo altri autori uno screening di base andrebbe comunque eseguito, soprattutto per le procedure ad elevato rischio emorragico. Con queste premesse i test di screening suggeriti sono:

- PT
- aPTT
- Conteggio delle piastrine.

In caso di storia personale e/o familiare fortemente suggestiva per diatesi emorragica, pur in presenza di normalità dei succitati test di screening, è consigliabile proseguire gli accertamenti con i test di I° e II° livello.

Bibliografia

1. Colman RW, Clowes AW. Overview of Hemostasis. In: Colman RW et al. eds. Haemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.3-16.
2. Greaves M, Preston FE. Approach to the bleeding patient. In Colman RW et al. eds. Haemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.783-93.
3. Kaplan EB, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Roizen MF, Beal SL, Cohen SM et al. The usefulness of preoperative laboratory screening. JAMA 1985; 253:3576-81.
4. Litaker D. Preoperative screening. Med Clin North Am 1999; 83:1565-81.
5. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. Chest 2004; 126:287S-310S.
6. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. Thromb Haemost 1995; 1185-90.
7. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. Thromb Haemost 2001; 86:83-91.
8. Joist JH, George JN. Hemostatic Abnormalities in Liver and Renal Disease. In: Colman RW et al. eds. Haemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 955-73.
9. ASA Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation. Anesthesiology 2002; 96:485-96.
10. NICE /NHS The use of routine preoperative tests for elective surgery. 2003.
11. Roizen MF. More preoperative assessment by physicians and less by laboratory tests. N Engl J Med 2000; 342: 204-5.
12. Kitchens CS. Preoperative PT's, PTT's, cost effectiveness, and health care reform. Radical changes that make good sense. Chest 1994; 106:661-2.
13. Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? J Thromb Hemost 2005; 3:2607-11.