

Un PTT lungo “per caso”

UGO RAMENGI, GIULIA ANSALDI, MIRELLA DAVITTO

Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Torino

I meccanismi della coagulazione? Chi se li ricorda? E se non ce se li ricorda, come si fa a valutare le deviazioni dalla norma nei risultati del laboratorio? Dura, fare il dottore.

CASO 1 (prima parte)

Davide è un bambino magrolino di 4 anni e mezzo, con facies adenoidea, che ha un intervento programmato di adenotonsillectomia. L'anestesista lo rinvia però al pediatra curante perché nella visita pre-intervento riscontra esami della coagulazione “non normali”:

- Tempo di stillicidio 2,50 min/sec (vn 0-4)
- PT 104% (vn 80-120)
- INR 0,94 (vn 0,9-1,2)
- aPTT 44,5 sec (vn 26-36)
- aPTT ratio 1,48 (vn 0,8-1,2)
- Fibrinogeno 265 mg/dl (vn 200-400)

Gli altri accertamenti (emoglobina, leucociti e valori ematochimici) sono nei limiti della norma. È presente una lieve piastrinosi (P: 576.000/ml).

Il pediatra valuta gli esami. La coagulazione è un argomento che ha un po' dimenticato, e decide pertanto di rinfrescarlo prima di inviare Davide a una consulenza ematologica.

L'emostasi

La prima risposta al danno subito dall'endotelio di un vaso è rappresentata da una reazione di vasocostrizione. Parallelamente la lesione della parete determina il contatto tra il sangue e il subendotelio, dove si trovano sostanze che hanno forte attività di richiamo e attivazione delle piastrine: è questa la cosiddetta **fase vasculo-piastrinica**. Dalle piastrine e dalle cellule endoteliali vengono liberate numerose sostanze che innescano la **fase solu-**

A PROLONGED PTT

(Medico e Bambino 2011;30:379-383)

Key words

Coagulation, PTT, Anticoagulants

Summary

The aim of this short report is to discuss the abnormality that is more frequently found in coagulation assays, i.e. prolonged aPTT. This is most frequently due to presence of low levels of lupus anticoagulants. This alteration is transient and does not lead to clinical complications. However, in some cases, it may be due to the reduction of coagulation factors, in particular factor VIII, and this may be the only sign of von Willebrand disease. The report should help paediatricians to interpret the main coagulation assays correctly.

bile della coagulazione. Tra le sostanze liberate il più noto è il fattore tissutale (*Tissue Factor*, TF). Il TF si lega al fattore VII e attiva il fattore X che con il fattore V come cofattore porta alla produzione di trombina: è questa la fase centrale della coagulazione. La trombina è un potente enzima proteolitico e inizia la produzione di fibrinogeno dalla fibrina, mentre parallelamente innesca sia i meccanismi di controllo della coagulazione (anticoagulanti) che i fattori della via intrinseca (XI, IX, VIII) per amplificare il fenomeno coagulativo. L'innescamento della coagulazione in vivo vede quindi come punto centrale il fattore VII e il fattore X che attivano la trombina (*Figura 1*). La cascata emocoagulativa, che parte dal fattore XII, ha interesse come amplificazione del fenomeno. È esplorata dal PTT, che valuta tutta la cascata che va dall'attivazione del fattore XII alla formazione della fibrina e che coinvolge i

fattori XI, IX, VIII, V, X, II e il fibrinogeno (*Figura 2*). Il PT, invece, esplora la via più breve che è la via “fisiologica della coagulazione” e che dall'attivazione del fattore VII porta alla formazione di fibrina attraverso l'attivazione dei fattori V e X (*Figura 3*).

Quali test eseguire

Di fronte a un bambino che debba essere sottoposto a un intervento chirurgico è necessario, qualora indicato:

1. Esplorare la fase vasculo-piastrinica
Era utilizzato per questo il **tempo di emorragia** che valuta il tempo che intercorre tra l'inizio del sanguinamento di un'incisione e il momento in cui il sanguinamento cessa. Esistono differenti tecniche, una delle più comuni è il tempo di stillicidio di Ivy, che consiste nell'eseguire un'incisione sulla cute dell'avambraccio e nel valutare il tempo di arresto del sanguinamento. Il

tempo è allungato in caso di alterazione del numero o della funzionalità delle piastrine. Il limite di questo tipo di test è che risente moltissimo della capacità dell'operatore. Per questo motivo oggi si suggerisce di ricorrere a un **test funzionale di aggregazione piastrinica** come il PFA 100 (*Platelet Functional Analyzer 100*). Il test valuta l'aggregazione piastrinica mediante un analizzatore automatico. Risulta allungato in caso di piastrinopenia, piastrinopatia e malattia di von Willebrand. Ha una sensibilità del 90% per rilevare un deficit di aggregazione dovuto a carenza di fattore VIII von Willebrand.

2. Valutare la fase emocoagulativa

Sono sufficienti due test:

A. L'aPTT (tempo parziale di tromboplastina, aPTT, dove **a** sta per attivato). Esplora la via intrinseca (dal XII allo VIII) che, come abbiamo detto, rappresenta l'amplificazione del fenomeno emocoagulativo, e la via "comune", dal fattore X alla formazione della fibrina (*Figura 2*). La durata "normale" di questo test oscilla tra i 25 e i 40 secondi, e varia da un laboratorio all'altro, in quanto dipende dalla miscela utilizzata per innescare la coagulazione. Per uniformare il risultato ottenuto da laboratori differenti è più corretto considerare l'**aPTT ratio**, cioè il rapporto tra l'aPTT del paziente e quello del plasma di controllo (fornito insieme al kit impiegato per l'esame). Vengono accettati come limiti di normalità tempi sino al 20% più lunghi rispetto al plasma di controllo: ciò significa che l'aPTT ratio sarà considerato normale sino al valore di 1,20. *Nota.* Il test è utilizzato anche per monitorare la terapia con eparina standard.

B. Il PT (tempo di protrombina o tempo di Quick) esplora la via estrinseca (dal VII al X) e la via comune (dal X alla formazione di fibrina) (*Figura 3*). Il risultato può essere espresso in secondi (vn 10-12 secondi), ma più frequentemente è espresso in percentuale di attività. Anche in questo caso non si valuta tanto il valore assoluto quanto il rapporto tra l'attività del paziente e quella del plasma di controllo. Tale rapporto viene ancora elevato a un coefficiente fornito dalla casa produttrice, le-

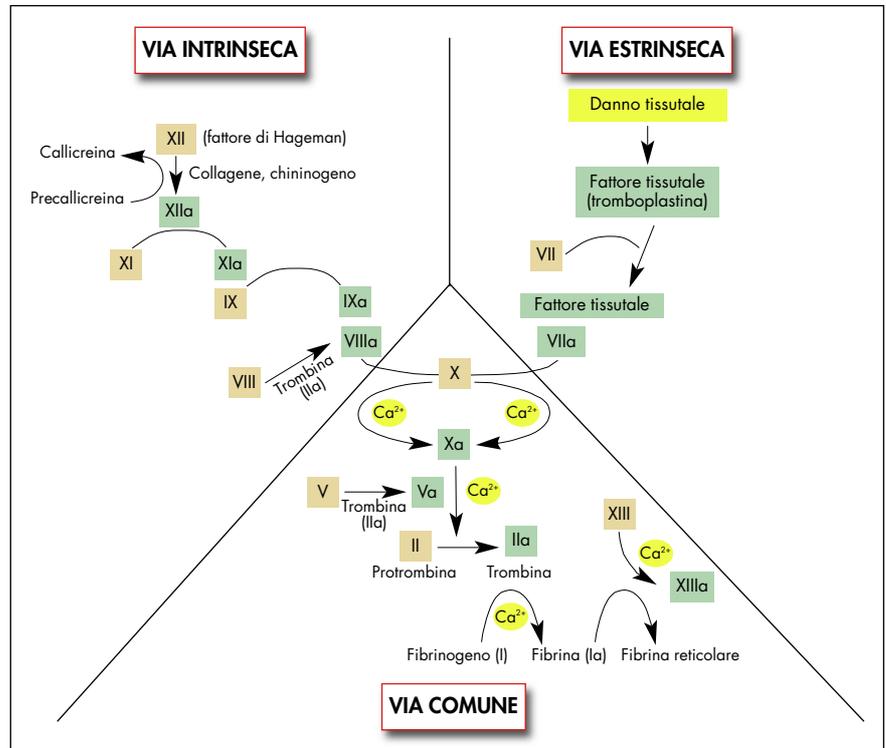


Figura 1. Cascata emocoagulativa.

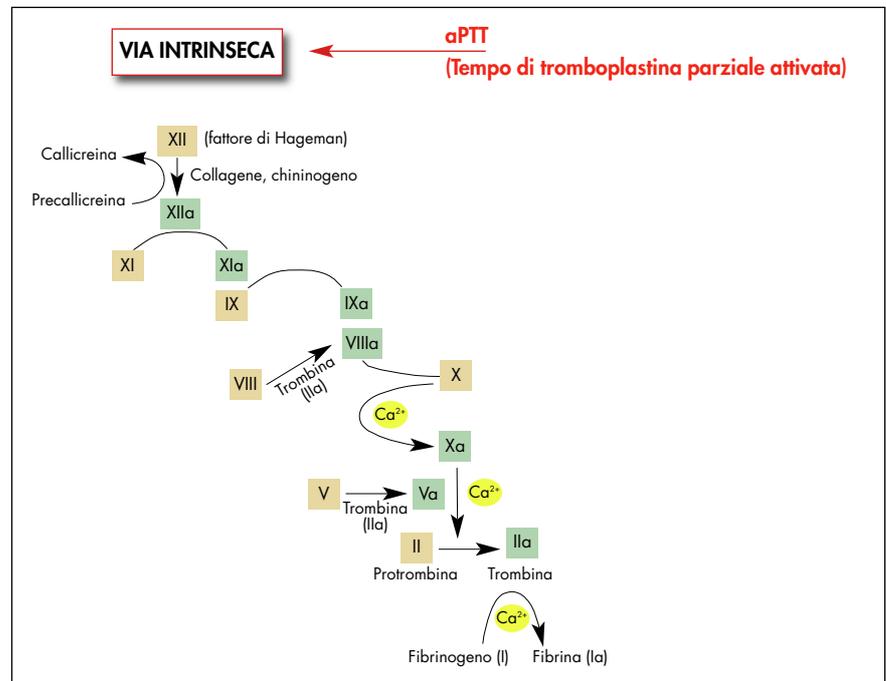


Figura 2. aPTT: esplora la via intrinseca (fattori XII, XI, VIII) e la via comune (fattori X, V, II e fibrinogeno) della cascata emocoagulativa.

gato alla sensibilità della tromboplastina utilizzata per attivare la coagulazione (ISI, *International Sensibility Index*). Il risultato finale è il rapporto "norma-

lizzato" tra paziente e plasma di controllo (**INR, Internazional Normalized Ratio**). Anche per questo test si accetta come limite di normalità un valore del

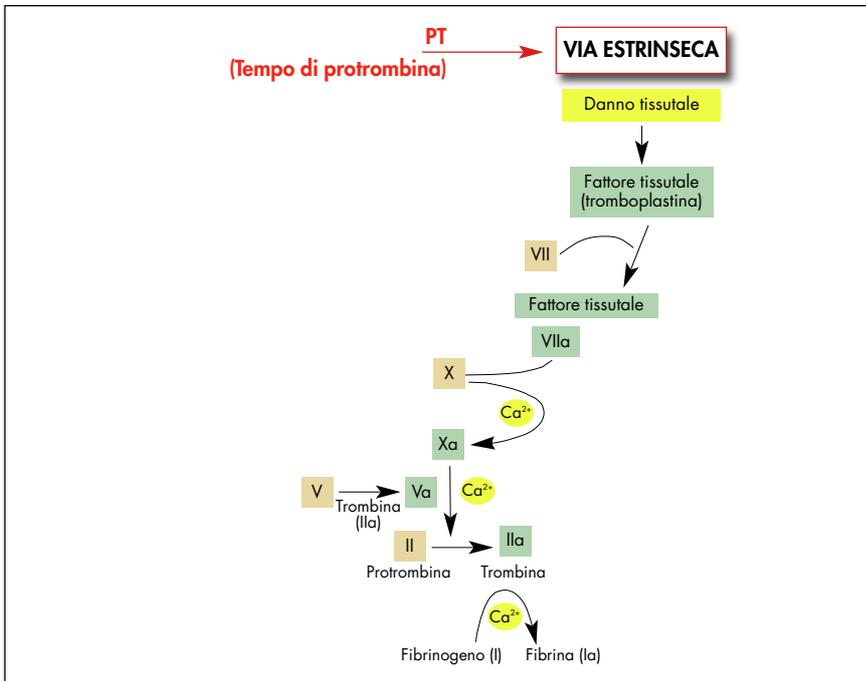


Figura 3. PT: esplora la via estrinseca (fattore VII) e comune (fattori X, V, II e fibrinogeno) della cascata emocoagulativa.

20% maggiore di quello del controllo. Sono ritenuti normali valori di rapporto tra 0,9 e 1,2.

Nota. Il test è utilizzato anche per monitorare la terapia con anticoagulanti orali.

Questi tre esami sono sufficienti a esplorare l'emostasi. È necessario ricordare che non viene analizzato in questi test il fattore XIII, il cui ruolo è la stabilizzazione del coagulo. Per avere un'emostasi normale sono tuttavia sufficienti per questo fattore livelli di attività del 10%. Sono sintomatici solamente i soggetti che hanno mutazioni su entrambi gli alleli del gene che codifica per il XIII (1:2.000.000 di nati). Poiché hanno diatesi emorragica importante dalla nascita, difficilmente si presentano senza diagnosi in epoca successiva.

Nei pazienti ricoverati si esegue spesso anche il **tempo di trombina (TT)**, che consiste nell'innescare direttamente l'attivazione della trombina. Questo parametro è allungato in caso di carenza di fibrinogeno (evento raro) o se vi è presenza di eparina nel prelievo (prelievo da cannula o catetere venoso).

Effettuati gli esami, occorre interpretarne il risultato tenendo conto delle possibili patologie della coagulazione. Nella *Tabella 1* sono elencati i deficit congeniti della coagulazione con la loro prevalenza. Come si può vedere, si tratta per la grande maggioranza di malattie molto rare che ben difficilmente avremo occasione di incontrare nella pratica clinica. Sono relativamente frequenti solo il deficit di VIII (emofilia A), il deficit di IX (emofilia B) e la malattia di von Willebrand.

L'analisi delle singole patologie esula dallo scopo di questo articolo. Ci limiteremo a fare alcune considerazioni sui risultati possibili dei test, qualora non risultino normali.

PT allungato con PTT nei limiti della norma

Se il paziente non è in terapia con anticoagulanti, si tratta di un deficit di fattore VII (talora solo per deficit di vitamina K cui il fattore VII è molto sensibile).

PT e PTT entrambi allungati

Eventualità legata al deficit di fattori della via comune o comunque di più fattori. È osservabile nel deficit di vita-

mina K (malattia emorragica del neonato), nella CID, nelle gravi epatopatie.

PTT allungato con PT nei limiti della norma

È l'alterazione che si riscontra più frequentemente. Di per sé significherebbe che è carente uno dei fattori esplorati dal solo PTT (VIII, IX, XI, XII). Effettivamente nell'emofilia A e B si riscontra un PTT molto lungo, mentre il PT è normale. Si tratta però di patologie relativamente rare.

L'ipotesi più probabile è invece che ci si trovi di fronte a un soggetto che ha prodotto anticoagulanti. Gli anticoagulanti, che chiamiamo LAC (*lupus anticoagulant*) anche nell'età pediatrica, sono sostanze in grado di inibire in vitro i fattori della coagulazione, in particolare i fattori VII, IX, V e XII. Si osservano in corso di malattie autoimmuni e in gravidanza. Derivano il loro nome dall'essere stati evidenziati per la prima volta in pazienti con lupus eritematoso sistemico.

Nel bambino sono di frequente riscontrato in seguito a trattamento antibiotico e nel soggetto che presenta infezioni ripetute. In vivo non facilitano le emorragie ma, se il loro livello è elevato, favoriscono le trombosi e sono causa di aborti ripetuti.

Come confermare che il paziente a cui sto proponendo l'adenotonsillectomia ha un PTT lungo solo perché, a causa delle otiti ricorrenti, ha prodotto anticorpi anticoagulanti e non ha in realtà un rischio emorragico?

In genere si ripete l'aPTT con aggiunta di plasma ricco di fattori: il **PTT corretto**.

Se l'allungamento dell'aPTT era dovuto alla carenza di un fattore della coagulazione, rientra nella normalità (**si corregge**); se invece sono presenti anticoagulanti, si accorcia, ma permane più lungo della norma (**non si corregge**).

Se il PTT si corregge, si procede al dosaggio dei quattro fattori della coagulazione esplorati solamente dall'aPTT, cioè il XII, XI, IX, VIII, per evidenziare quello carente.

Se il paziente deve essere sottoposto a intervento con rischio emorragi-

DEFICIT DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Fattore carente	Incidenza	Cromosoma	Trasmissione
VIII (emofilia A)	1:10.000	X	X-linked
IX (emofilia B)	1:60.000	X	X-linked
VII	1:500.000	13	AR
V	1:1 milione	1	AR
X	1:1 milione	13	AR
XI	1:1 milione	4	AR
XIII	<1:1 milione	6 (sub A) 1 (sub B)	AR
Fibrinogeno	1:1 milione	4	AR
Protrombina	<1:1 milione	11	AR
vWF	1:5000 (o >)	12	AD o AR

vWF= Fattore di von Willebrand, AR= Autosomico recessivo, AD= Autosomico dominante

- Fattore VIII 101%
- Fattore IX 115%
- Fattore XI 85%
- Fattore XII 93%

Invia poi il bambino a visita specialistica, perché richiesta dall’anestesista. L’ematologo non può far altro che confermare che, in presenza di un PT normale, un aPTT che non si corregge, nonostante l’aggiunta di una miscela di fattori, depone per la presenza di anticoagulanti a basso titolo. Questi non sono significativi ai fini dell’emostasi in vivo. Il dosaggio dei singoli fattori conferma l’assenza di deficit congeniti. Per prudenza suggerisce l’esecuzione del DRVV test, che risulterà alterato.

In Davide le piastrine elevate e la presenza di LAC avrebbero già deposto, in un certo senso, per la necessità dell’intervento, in quanto suggerivano l’esistenza di una flogosi cronica.

Malattia di von Willebrand

Non possiamo concludere senza un accenno al deficit di fattore VIII von Willebrand (vW), che rappresenta l’alterazione congenita dell’emostasi più frequente.

Il fattore vW ha una doppia funzione: il suo ruolo principale è quello di “incollarsi” all’endotelio lesionato e favorire l’aggregazione delle piastrine; la seconda attività è una funzione di trasporto e “protezione” del fattore VIII coagulante, la cui vita media è ridotta in carenza di fattore vW.

Si riconoscono tre forme cliniche:

- tipo 1, la forma classica con deficit quantitativo del fattore;
- tipo 2, dovuta a un deficit qualitativo del fattore; è distinta in un tipo A e un tipo B;
- tipo 3, deficit gravissimo del fattore, dipendente da mutazioni su entrambi gli alleli del gene.

Il tipo 1 e 2 sono trasmessi come carattere autosomico dominante. La penetranza è variabile, ma è comunque molto importante un’accurata anamnesi familiare (epistassi, metrorragie) per sospettare il difetto.

Il fattore vW è prodotto, come il fattore VIII coagulante, dalle cellule endoteliali. Nel tipo 1 è possibile incrementare il livello del fattore, in caso di

Tabella 1

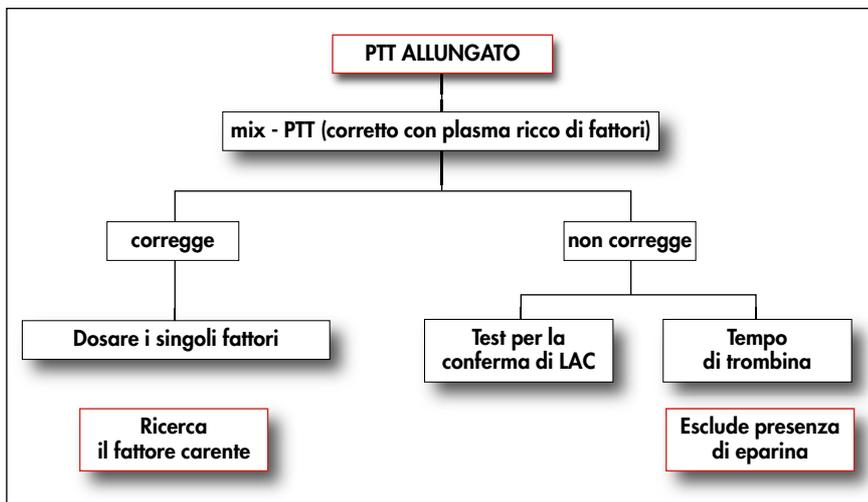


Figura 4. Algoritmo in presenza di PTT allungato (con PT normale).

co, è opportuno valutare questi quattro fattori anche in presenza di PTT non corretto da plasma, per escludere con certezza un lieve deficit congenito. Nella Figura 4 è riassunta la “prova di correzione”, che in pratica è l’algoritmo diagnostico in presenza di PTT allungato. In caso di intervento chirurgico può essere opportuno confermare la presenza di LAC.

Esistono vari test volti alla dimostrazione della presenza di anticoagulanti. Oggi più che alla ricerca di APA (anticorpi anti-fosfolipidi, di classe IgG e IgM) o ACA (anticorpi anti-cardiolipina), si ricorre a varianti del PTT sensibili alla presenza di LAC come il **PTT-LA**. Si tratta di un aPTT “sensibilizzato” alla presenza di anticoagulanti.

ti. Risulta allungato in caso di deficit di fattori della via intrinseca, ma è molto più lungo in caso di presenza di LAC. Un test “sensibilizzato” è anche il DRVV test, abbinato al **DRVV test di conferma**. Quest’ultimo è la ripetizione con aggiunta di un eccesso di fosfolipidi: se l’allungamento era dovuto alla presenza di anticorpi antifosfolipidi, il tempo del test si accorcia; se era dovuto a deficit, resta invariato.

CASO 1 (seconda parte)

Il pediatra di Davide richiede un **aPTT corretto**. Risulta di 38,30 secondi (vn 26-36).

Richiede anche il dosaggio dei fattori della via intrinseca, con esito:

MESSAGGI CHIAVE

□ Viene proposto il quadro emostatico-emocoagulativo di due pazienti e viene richiamato alla mente il significato delle varie indagini.

□ Il test più antico per valutare la fase vasculo-piastrinica della coagulazione è il tempo di stillicidio; ma è troppo operatore-dipendente. Oggi si dovrebbe utilizzare (con un Analizzatore Funzionale Automatico, PFA) il test di aggregazione piastrinica, alterato nella piastrinopenia, nelle piastrinopatie e nella malattia di von Willebrand.

□ La via intrinseca della fase coagulativa (dal fattore XII al fattore VIII), più la via comune (dal fattore X alla formazione della fibrina), viene misurata dal tempo parziale di tromboplastina, aPTT. Il valore normale (da 25" a 40") oscilla da laboratorio a laboratorio, sicché conviene usare "aPTT ratio", cioè il rapporto tra l'aPTT del paziente e quello del controllo (valore massimo 1,20; monitora anche i trattamenti eparinici).

□ La via estrinseca (dal VII al X), più la via comune, viene misurata dal PT, o tempo di protrombina, o tempo di Quick; anche qui, piuttosto che il tempo oggettivo (10"-12"), conviene usare il rapporto tra il sangue del paziente e il controllo (INR, *International Normalized Ratio*, vn 0,9-1,2; monitora anche i trattamenti con anticoagulanti orali).

□ In sintesi: il PT alterato, da solo = difetto di fattore VII; aPTT allungato, da solo = difetto di VIII, o IX, o XI, o XII; aPTT e PT entrambi allungati = difetto di vitamina K, CID, epatopatia grave.

□ Infine, se un difetto della coagulazione NON si corregge completamente con l'aggiunta di plasma ricco di fattori, questo indica che il difetto è dovuto alla presenza di un anticoagulante in circolo.

emorragia o per profilassi prima di un intervento, somministrando DDAVP che determina la liberazione delle "riserve" dalle cellule endoteliali. Riman-

diamo ai test di ematologia per una trattazione esaustiva.

CASO 2

Giacomo è un bambino di 9 anni che deve essere operato di tonsillectomia. L'esame emocromocitometrico è perfettamente normale: Hb 13,9 g/dl, GB 8740/ml (N 5460, L 2630), P 308.000/ml. Le prove emogeniche mostrano:

• PT	110% (vn 80-120)
• INR	0,96 (vn 0,9-1,2)
• aPTT	37,1 sec (vn 26-36)
• aPTT ratio	1,28 (vn 0,8-1,2)
• Fibrinogeno	313 mg/dl (vn 200-400)

Il laboratorio, pur non avendolo richiesto, effettua:

• aPTT corretto	33,1 sec
-----------------	----------

È dunque presente un modesto allungamento dell'aPTT, che si corregge perfettamente con l'aggiunta di plasma normale. Il sospetto è che vi sia una lieve carenza di un fattore (*vedi Figura 4*). Si effettua il dosaggio dei fattori della coagulazione: XII, XI, IX, VIII. L'VIII risulta ridotto: 56% di attività. Trattandosi di un maschio, non può essere un'emofilia A lieve. Si prosegue col dosaggio del fattore vW che risulta del 15,6%. I test di aggregazione piastrinica confermano il deficit di aggregazione. Giacomo ha una malattia di von Willebrand. Se fosse stato sottoposto all'intervento, quasi sicuramente avrebbe avuto una importante emorragia.

L'analisi effettuata prima dell'intervento non era completa, poiché non è stato fatto nessun test per valutare la fase vasculo-piastrinica.

Il conteggio piastrinico è fornito dall'esame emocromocitometrico, ma le piastrine potrebbero non funzionare. Le piastrinopatie congenite sono rare e si associano quasi sempre ad alterazioni numeriche. Pertanto, difficilmente sfuggono alle indagini di routine.

La malattia di von Willebrand non è rara e, se il livello di fattore vW è basso, le piastrine aggregano in maniera anomala. Per fortuna in Giacomo il deficit di vW ha causato una riduzione del fattore VIII coagulante che ha determinato un allungamento dell'aPTT e la malattia non è sfuggita.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'allungamento dell'aPTT è l'alterazione dei test della coagulazione riscontrata con maggiore frequenza nella pratica clinica. È quasi sempre dovuto alla presenza di anticoagulanti e non ha significato ai fini dell'emostasi in vivo.

Occorre sempre eseguire un test che valuti la fase vasculo-piastrinica dell'emostasi prima di avviare un paziente a un intervento chirurgico a rischio di sanguinamento, come l'adenotonsillectomia. La malattia di von Willebrand è relativamente frequente e può non determinare alcuna alterazione nei test che valutano la cascata emocoagulativa (PT e aPTT).

Indirizzo per corrispondenza:

Ugo Ramenghi

e-mail: ugo.ramenghi@unito.it

Bibliografia di riferimento

- Male C, Lechner K, Eichinger S, et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999;134:199-205.
- Rajpurkar M, Lusher JM. Clinical and laboratory approach to the patient with bleeding. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Saunders, 2009:1449-62.
- Saracco P, Farinasso L. Coagulazione. In: Madon E, Gabutti V, Miniero R (Eds). Ematologia e Oncoematologia Pediatrica. Mc Graw-Hill, 1998:170-9.
- Sutor AH. The bleeding time in pediatrics. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:531-43.