

# EMOSTASI



Con il termine emostasi (letteralmente arresto del sanguinamento) si intende definire l'insieme di tutti i meccanismi fisiologici finalizzati alla riduzione delle perdite ematiche in seguito ad un danno vascolare

# EMOSTASI



L'emostasi è l'attivazione controllata dei fattori della coagulazione e delle piastrine che portano alla formazione di un coagulo, con la sua successiva lisi, in un processo responsabile dell'arresto dell'emorragia senza che avvenga la formazione di un coagulo incontrollato (trombosi)

# EMOSTASI



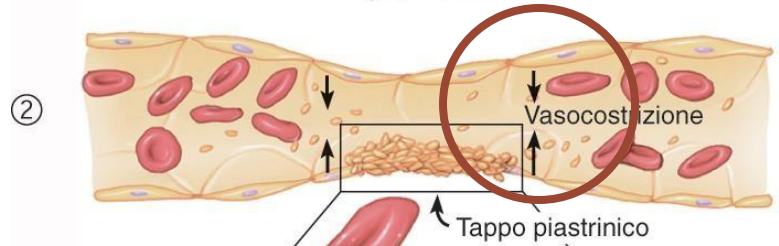
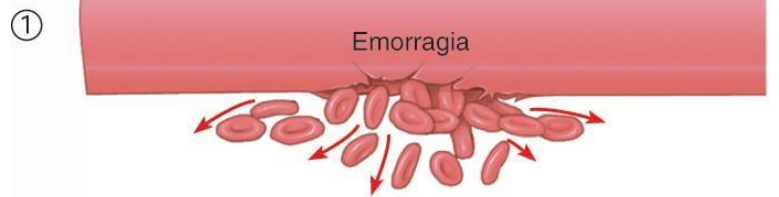
La formazione del coagulo implica l'attivazione delle piastrine e la conseguente generazione di fibrina per mezzo dell'attivazione della cascata della coagulazione

# EMOSTASI



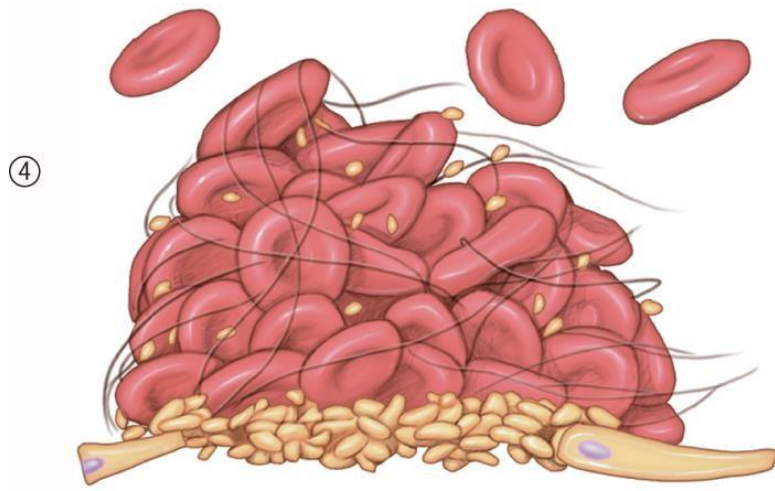
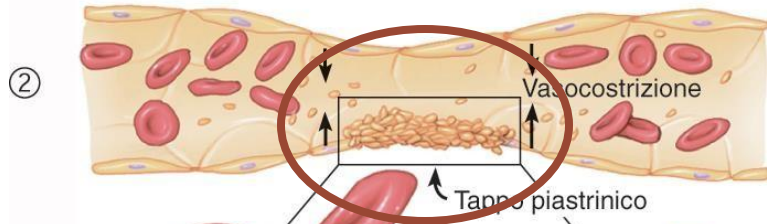
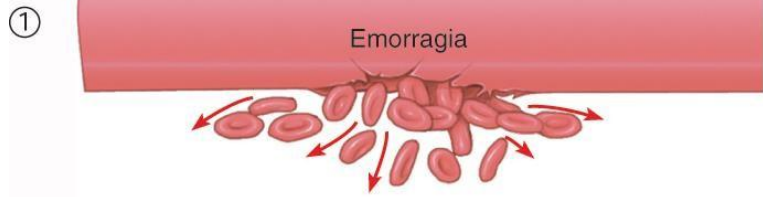
4 fasi

1. Vasocostrizione
2. Formazione aggregato piastrinico
3. Formazione di un coagulo ematico
4. Retrazione e dissoluzione del coagulo



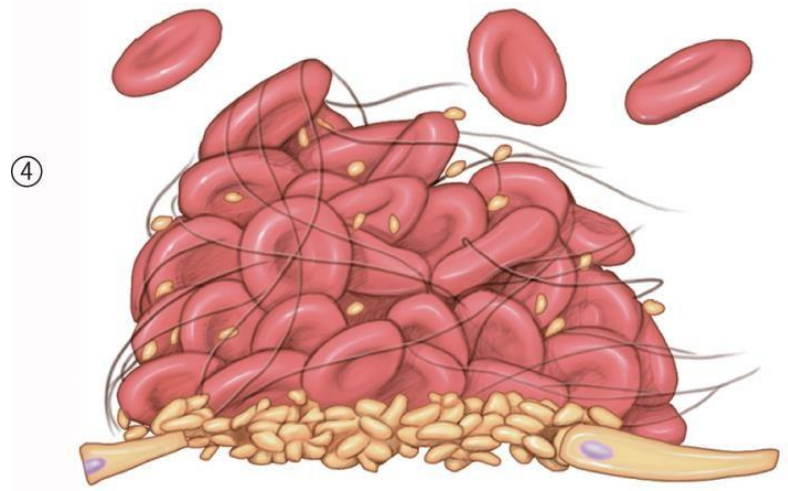
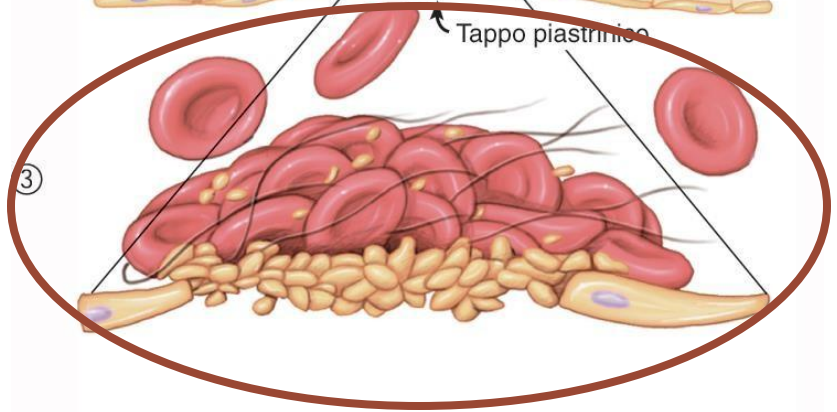
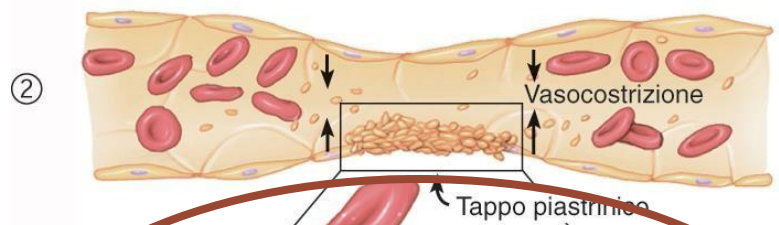
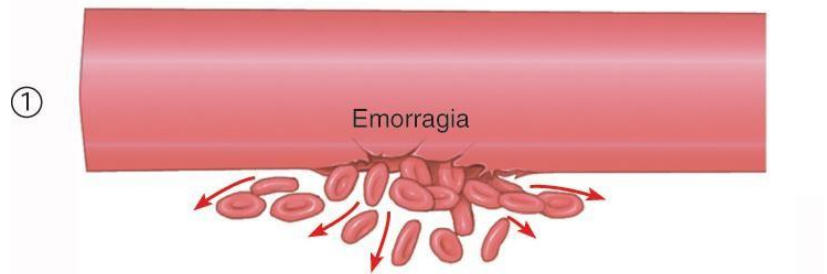
### 4 fasi

1. Vasocostrizione
2. Formazione aggregato piastrinico
3. Formazione di un coagulo ematico
4. Retrazione e dissoluzione del coagulo



## 4 fasi

1. Vasocostrizione
2. Formazione aggregato piastrinico
3. Formazione di un coagulo ematico
4. Retrazione e dissoluzione del coagulo



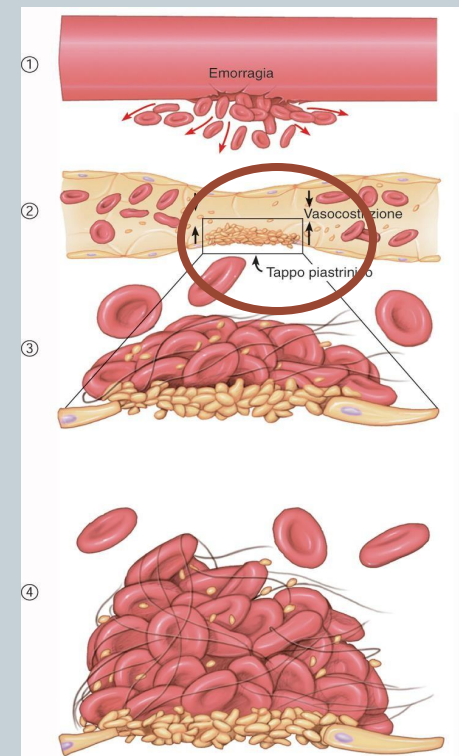
4 fasi

1. Vasocostrizione
2. Formazione aggregato piastrinico
3. Formazione di un coagulo ematico
4. Retrazione e dissoluzione del coagulo

# EMOSTASI fase vasocostrizione



Nei momenti immediatamente successivi all'instaurarsi di un danno a carico della parte del vaso si assiste ad una reazione riflessa di vasocostrizione, finalizzata a ridurre l'emorragia.



Un riflesso nervoso è una risposta automatica e involontaria dell'organismo



# EMOSTASI fase vasocostrizione



Nei momenti immediatamente successivi all'instaurarsi di un danno a carico della parte del vaso si assiste ad una reazione riflessa di vasocostrizione, finalizzata a ridurre l'emorragia.

- ✓ spasmo locale muscolatura liscia vasale
- ✓ riflessi simpatici (stimolazione dei nervi vasorum)
- ✓ liberazione sostanze vasocostrittrici da parte delle cellule endoteliali (endotelina 1 *ET-1*) e poi dalle piastrine (serotonina, contenuta nei granuli  $\delta$ )

# EMOSTASI fase vasocostrizione

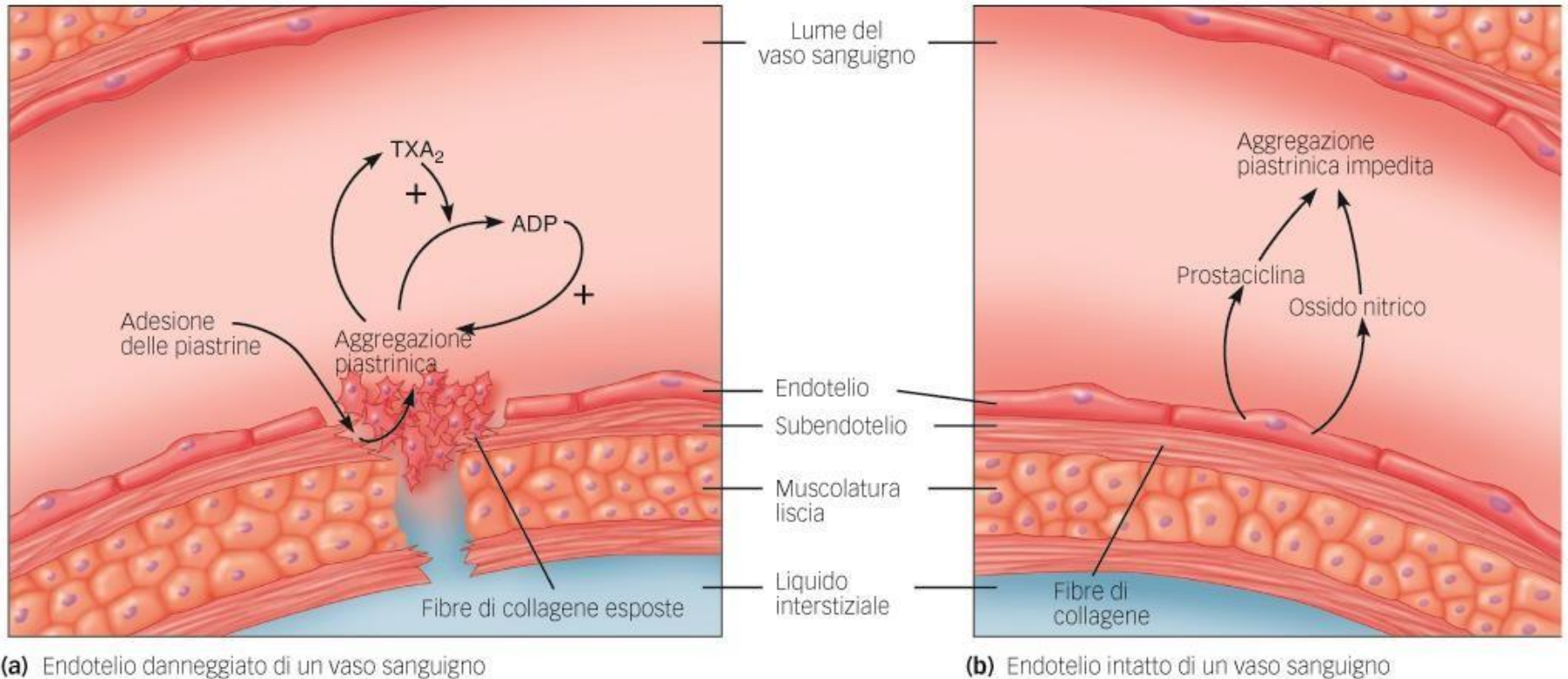


Nei momenti immediatamente successivi all'instaurarsi di un danno a carico della parte del vaso si assiste ad una reazione riflessa di vasocostrizione, finalizzata a ridurre l'emorragia.

- ✓ spasmo locale muscolatura liscia vasale
- ✓ riflessi simpatici (stimolazione dei nervi vasorum)
- ✓ liberazione sostanze vasocostrittrici da parte delle cellule endoteliali (endotelina 1 *ET-1*) e poi dalle piastrine (serotonina, contenuta nei granuli  $\delta$ )

Riduce l'entità dell'emorragia, facilita la marginazione delle piastrine e le attiva, favorisce l'accumulo locale dei fattori della coagulazione

# Ruolo dell'endotelio



(a) Endotelio danneggiato di un vaso sanguigno

(b) Endotelio intatto di un vaso sanguigno

**Figura 16.6 Formazione del tappo piastrinico.** (a) Le piastrine aderiscono alle fibre di collagene in corrispondenza del punto danneggiato del vaso. Le piastrine adese secernono ADP che stimola l'aggregazione piastrinica nel sito d'adesione, inducendo un maggior numero di piastrine a secernere ADP. Le piastrine aggregate rilasciano anche trombossano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) nel lume del vaso, che stimola l'aggregazione di altre piastrine. (b) Le cellule endoteliali sane secernono ossido nitrico (NO) e rilasciano prostaciclina, che assieme inibiscono l'aggregazione piastrinica.

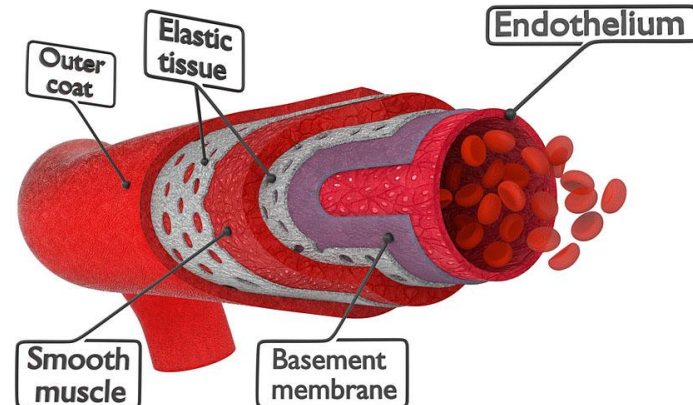
# Endotelio

Il **tessuto endoteliale** è un tipo particolare di [tessuto epiteliale pavimentoso non stratificato](#) che costituisce il monostrato cellulare che riveste la superficie interna dei [vasi sanguigni](#), dei [vasi linfatici](#) e del [cuore \(endocardio\)](#).

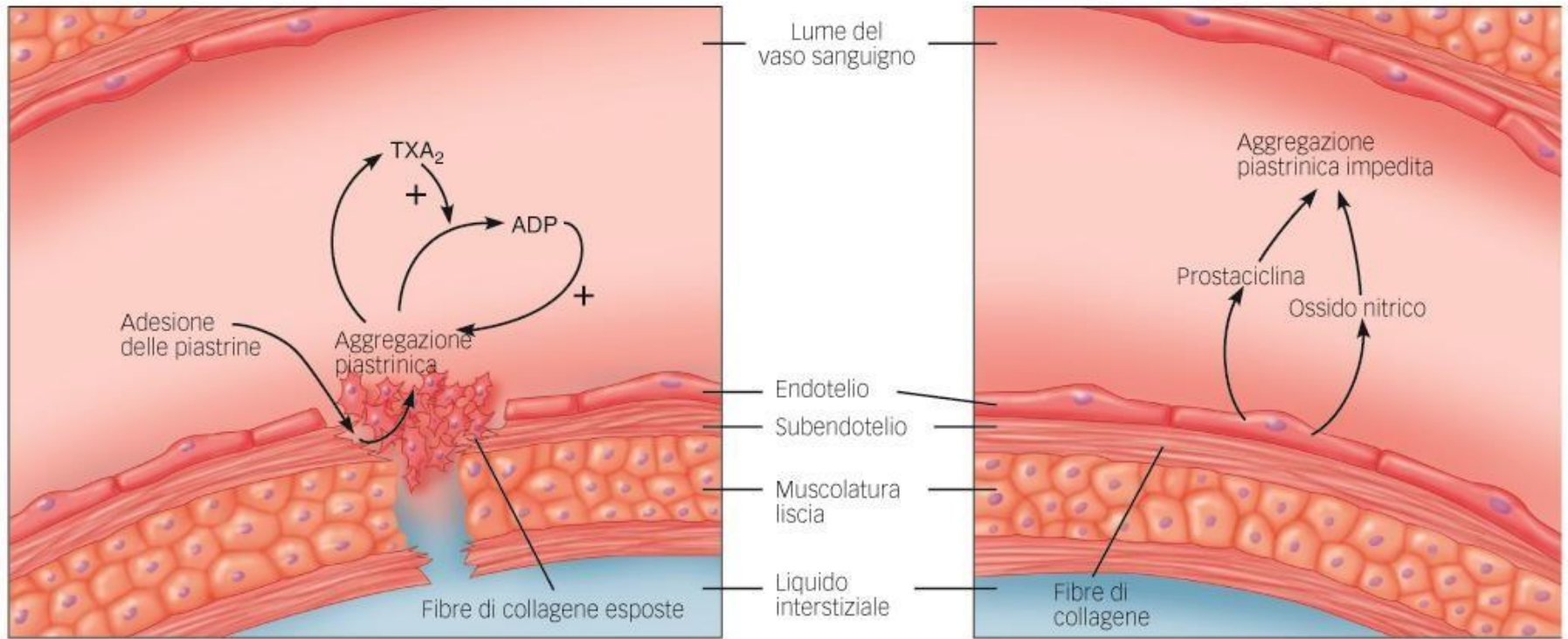
L'endotelio è il tessuto più voluminoso del corpo umano, ha un peso totale di 1,0-1,8 kg.

Le cellule che formano l'endotelio sono chiamate cellule endoteliali: cellule endoteliali vascolari, se in contatto con il sangue, e cellule endoteliali linfatiche, se in contatto con la linfa.

Le cellule endoteliali vascolari si trovano nell'intero [sistema circolatorio](#), dal cuore alle vene e sono esposte sia al flusso ematico che ai costituenti plasmatici



# Ruolo dell'endotelio



(a) Endotelio danneggiato di un vaso sanguigno

(b) Endotelio intatto di un vaso sanguigno

**Figura 16.6 Formazione del tappo piastrinico.** (a) Le piastrine aderiscono alle fibre di collagene in corrispondenza del punto danneggiato del vaso. Le piastrine adese secernono ADP che stimola l'aggregazione piastrinica nel sito d'adesione, inducendo un maggior numero di piastrine a secernere ADP. Le piastrine aggregate rilasciano anche trombossano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) nel lume del vaso, che stimola l'aggregazione di altre piastrine. (b) Le cellule endoteliali sane secernono ossido nitrico (NO) e rilasciano prostaciclina, che assieme inibiscono l'aggregazione piastrinica.

Le piastrine giocano un ruolo chiave nel processo emostatico, formando il primo “tappo piastrinico” che blocca la fuoriuscita di sangue dal vaso danneggiato (adesione) e si creano le condizioni necessarie per l’attivazione della cascata coagulativa (aggregazione).



La formazione del tappo piastrinico in vivo inizia con l’esposizione del subendotelio vascolare alle piastrine in seguito al danno di un vaso

Le piastrine aderiscono al subendotelio, si stratificano sulla sua superficie e rilasciano sostanze che inducono l’aggregazione di altre piastrine nella sede del danno

Le piastrine accelerano anche la formazione del coagulo di fibrina fornendo una superficie reattiva per parecchi fattori della cascata della coagulazione

L’adesione delle piastrine alla superficie subendoteliale è facilitata da una proteina plasmatica (il Fattore von Willebrand)

Le piastrine giocano un ruolo chiave nel processo emostatico, formando il primo “tappo piastrinico” che blocca la fuoriuscita di sangue dal vaso danneggiato (adesione) e si creano le condizioni necessarie per l’attivazione della cascata coagulativa (aggregazione).



L’attivazione piastrinica avviene per mezzo della interazione piastrine/agonisti piastrinici che tra le altre modifiche determina il cambiamento di forma delle piastrine da discoidale a sfera spinosa

Le piastrine rilasciano il loro contenuto (granuli) nell’ambiente extracellulare

E successivamente si verifica l’aggregazione piastrinica

Si lega il fibrinogeno alle piastrine

La superficie delle piastrine attivate può anche avviare le vie enzimatiche della coagulazione

Così l’attivazione piastrinica e la formazione di fibrina, che avviene per mezzo della cascata della coagulazione, sono processi biologici interattivi

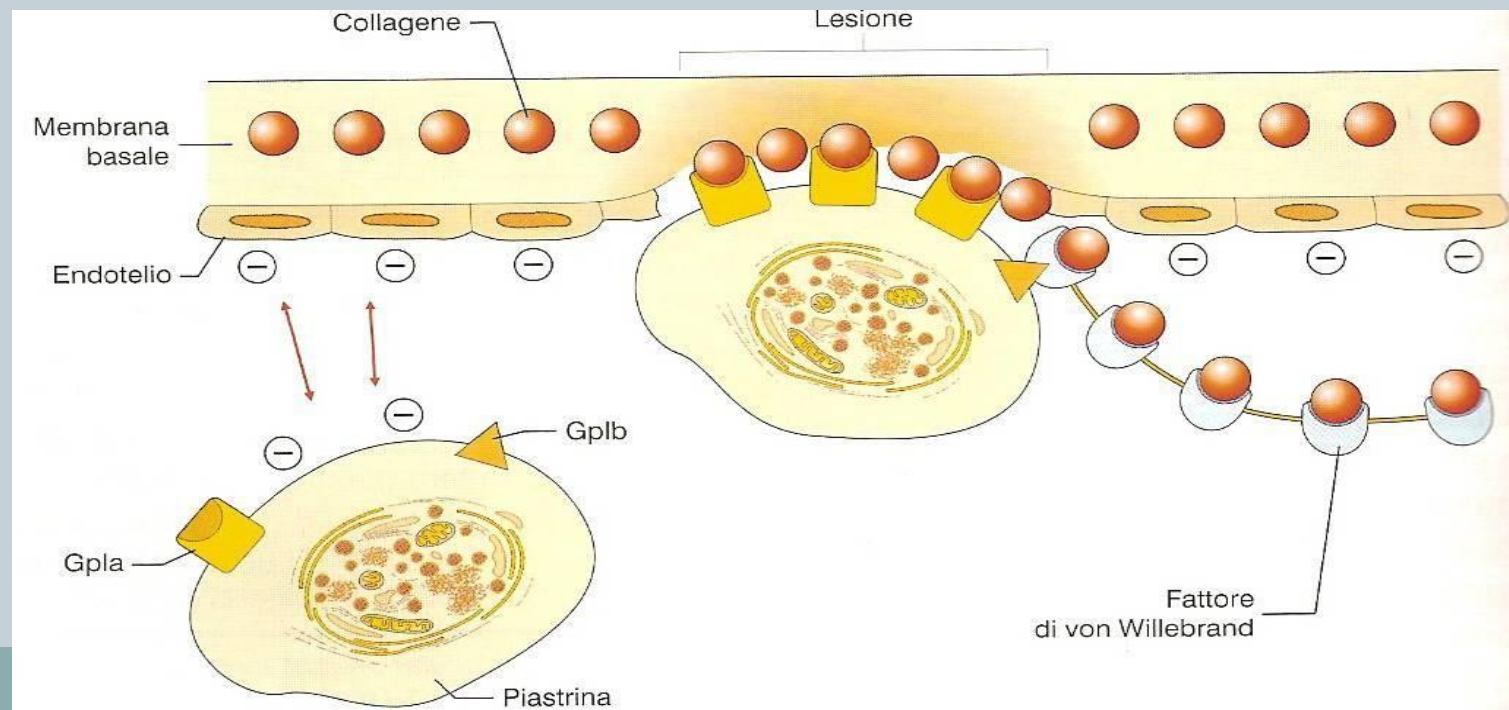
# EMOSTASI fase piastrinica

## A. adesione e attivazione piastrinica

Danno vascolare → attivazione endoteliale + vasocostrizione riflessa.

Nella sede del danno vasale la barriera endoteliale è interrotta e i componenti del flusso ematico entrano in contatto con le componenti del tessuto connettivo subendoteliale ricco di sostanze (collagene, laminina, vitronectina, fibronectina e multimeri ad alto peso molecolare di vWF).

Le piastrine sono ricche di recettori capaci di legare con queste molecole portando alla loro adesione.





# EMOSTASI fase piastrinica

## B. cambiamento di forma delle piastrine

Il legame del vWF con il recettore piastrinico (Gp Ib/V/IX) oltre a determinare l'adesione piastrinica alla sede del danno vasale, innesca profondi cambiamenti strutturali e metabolici nelle piastrine.

La piastrina perde la sua forma discoidale e assume una forma sferica dotata di estroflessioni che permettono la formazione di zone di contatto fra le piastrine stesse permettendo la successiva fase di aggregazione piastrinica.

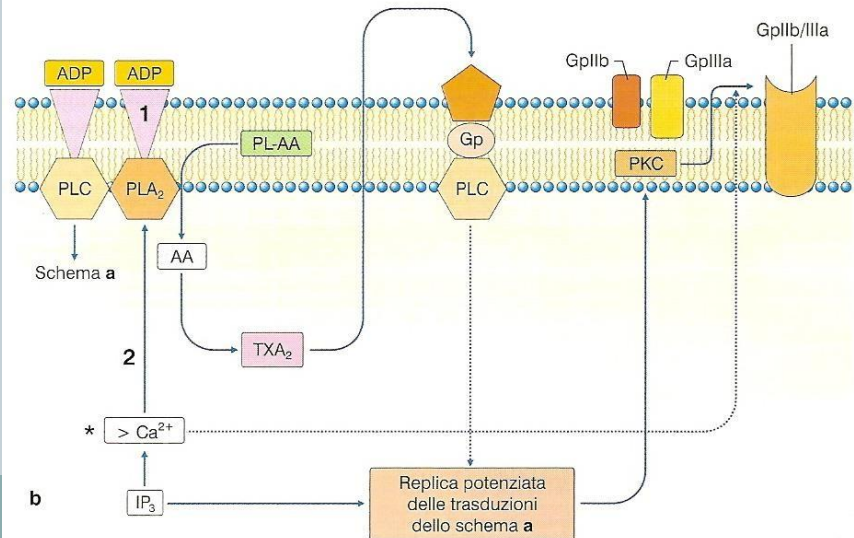
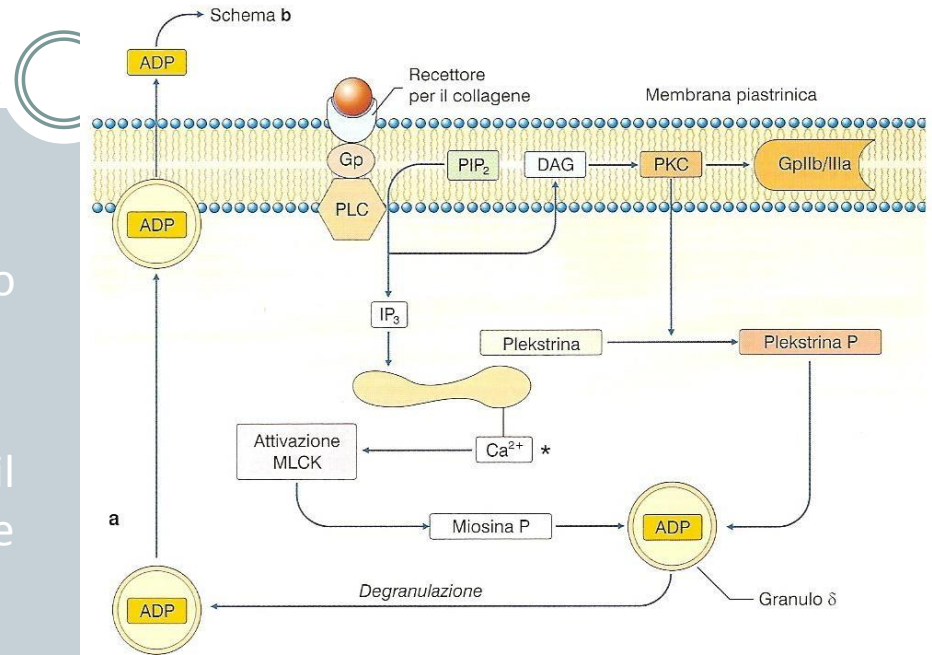


# EMOSTASI fase piastrinica

## C. secrezione granuli piastrinici

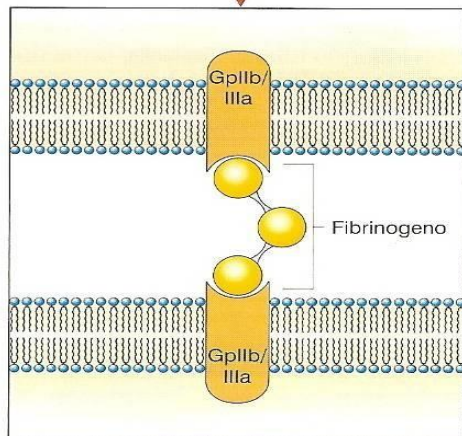
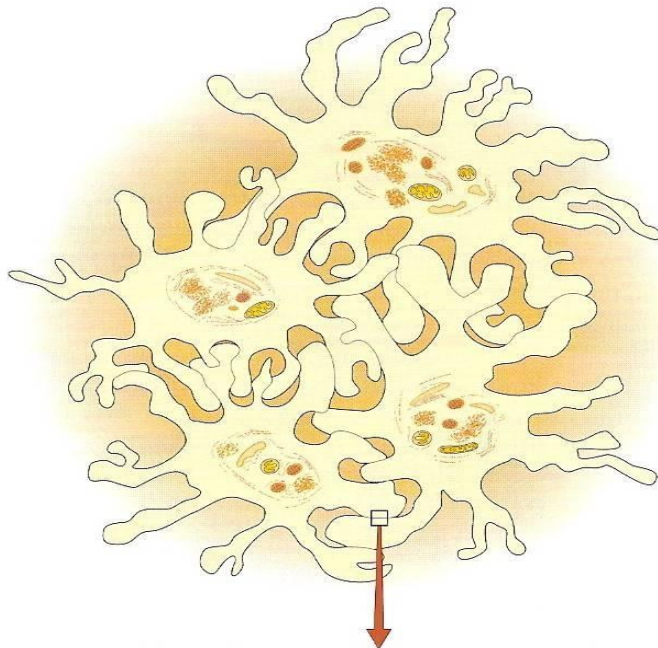
Durante l'attivazione piastrinica vengono attivati gli enzimi PLC e PLA<sub>2</sub>

Nelle piastrine si può produrre solo il TXA<sub>2</sub>, mentre per la PGI<sub>2</sub> non è presente l'enzima (è nelle cellule endoteliali)



# EMOSTASI fase piastrinica

## D. aggregazione piastrinica



L'aggregazione piastrinica comporta la formazione di un aggregato trombocitario sempre più stabile, definito "tappo emostatico secondario".

Tale fase è sostenuta principalmente dal recettore piastrinico Gp IIb/IIIa attivato che acquisisce la capacità di legare le molecole di fibrinogeno circolanti, generando in questo modo dei "ponti tra piastrine diverse".

Il legame del fibrinogeno al recettore Gp genera inoltre delle alterazioni metaboliche che potenziano ulteriormente l'attivazione e l'aggregazione piastrinica.

Vengono infatti attivate due vie metaboliche, la via dell'acido arachidonico e quella della **ciclossigenasi**. La ciclossigenasi (COX) porta alla formazione di endoperossidi ciclici, a loro volta substrati della trombassano-sintetasi che catalizza la formazione del trombassano A2 (TAX2), uno dei più potenti stimolatori dell'aggregazione piastrinica ( circuito a feedback positivo).

# EMOSTASI fase piastrinica

## D. aggregazione piastrinica

Alcuni farmaci inibiscono l'aggregazione piastrinica inibendo la cicloossigenasi (COX):

- ✓ ASA Acido acetil salicilico
- ✓ FANS

Poiché le piastrine non hanno nucleo, l'azione inibitoria dell'ASA dura fino a 7 gg (quasi tutta la vita delle piastrine)

# EMOSTASI

## fase coagulativa

La stabilizzazione definitiva del coagulo è data dalla cascata coagulativa che può essere definita come una serie di conversioni reciproche di proenzimi da forme inattive a funzionalmente attive che culminano con la formazione di **trombina**.

La trombina converte una proteina solubile, il **fibrinogeno**, in fibrina insolubile, che precipitando crea una rete capace di stabilizzare il coagulo.

**I fattori della coagulazione** sono 13 enzimi, complessi molecolari proteici, ioni plasmatici o fosfolipidi. Di questi, 10 sono fattori della coagulazione, la cui carenza è responsabile di una coagulopatia.

Ognuno dei fattori è tradizionalmente indicato in numeri romani, che possono essere seguiti da una "a" per distinguere la forma attivata.

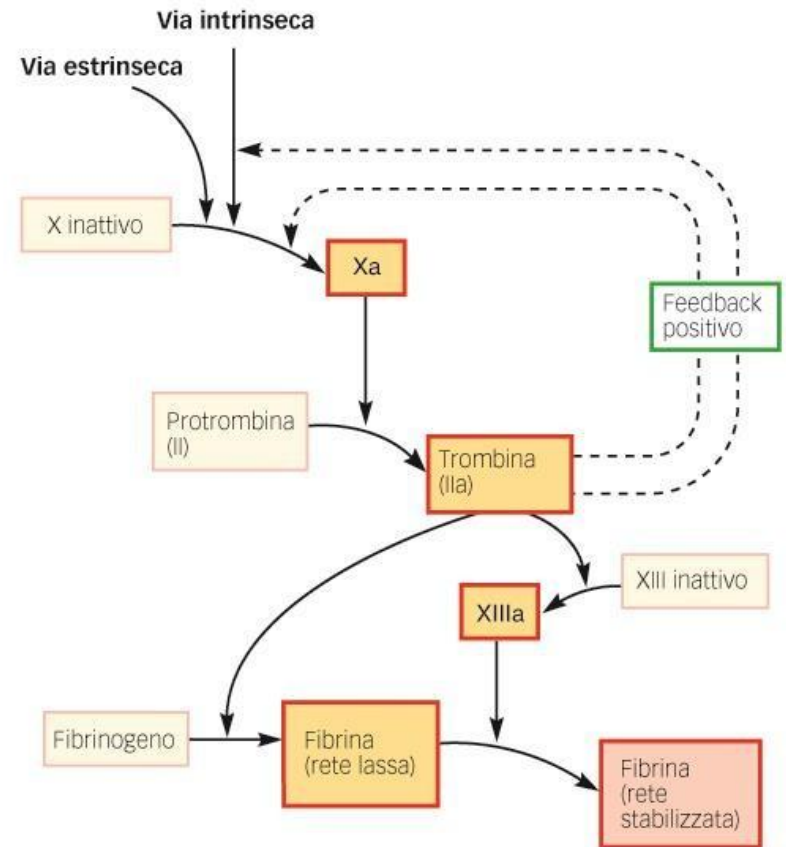


Figura 16.8 Ruolo della trombina nella formazione del coagulo

# Fattori della coagulazione

FATTORE	NOME	CARATTERISTICHE	EMIVITA	CONCENTRAZIONE PLASMATICA	%MINIMA NECESSARIA
I	Fibrinogeno	Glicoproteina	75-100 h	200-400 mg/dL	~ 25%
II	ProTrombina	Proteasi serinica Vitamina K dipendente	72h	100 µg/mL	40%
III	Tromboplastina tissutale	Proteina con attività enzimatica (Tissue Factor) + fosfolipidi	-	Non circolante	-
IV	Calcio Ionizzato	Elettrolita plasmatico	-	1,1-1,4 mmol/L	-
V	Proaccelerina	Proteina con ruolo di cofattore enzimatico	12-24 h	10 µg/mL	10-15%
VI	Proaccelerina attivata	Non più considerato fattore indipendente (Fattore V attivato)	-	-	-
VII	Proconvertina	Proteasi serinica Vitamina K dipendente	4-6 h	0,5 µg/mL	5-10%
VIII	Fattore antiemofilico	Proteina con ruolo di coFattore enzimatico	10-12 h	0,1 µg/mL	10-40%
IX	Fattore di Christmas	Proteasi serinica Vitamina K dipendente	24 h	5 µg/mL	10-40%
X	Fattore di Stuart	Proteasi serinica Vitamina K dipendente	24-60 h	10 µg/mL	10-15%
XI	Antecedente della tromboplastina plasmatica	Proteasi serinica	48-84 h	5 µg/mL	20-30%
XII	Fattore di Hageman	Proteasi serinica	60 h	30 µg/mL	0%
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	Transglutaminasi	120 h	30 µg/mL	1-5%

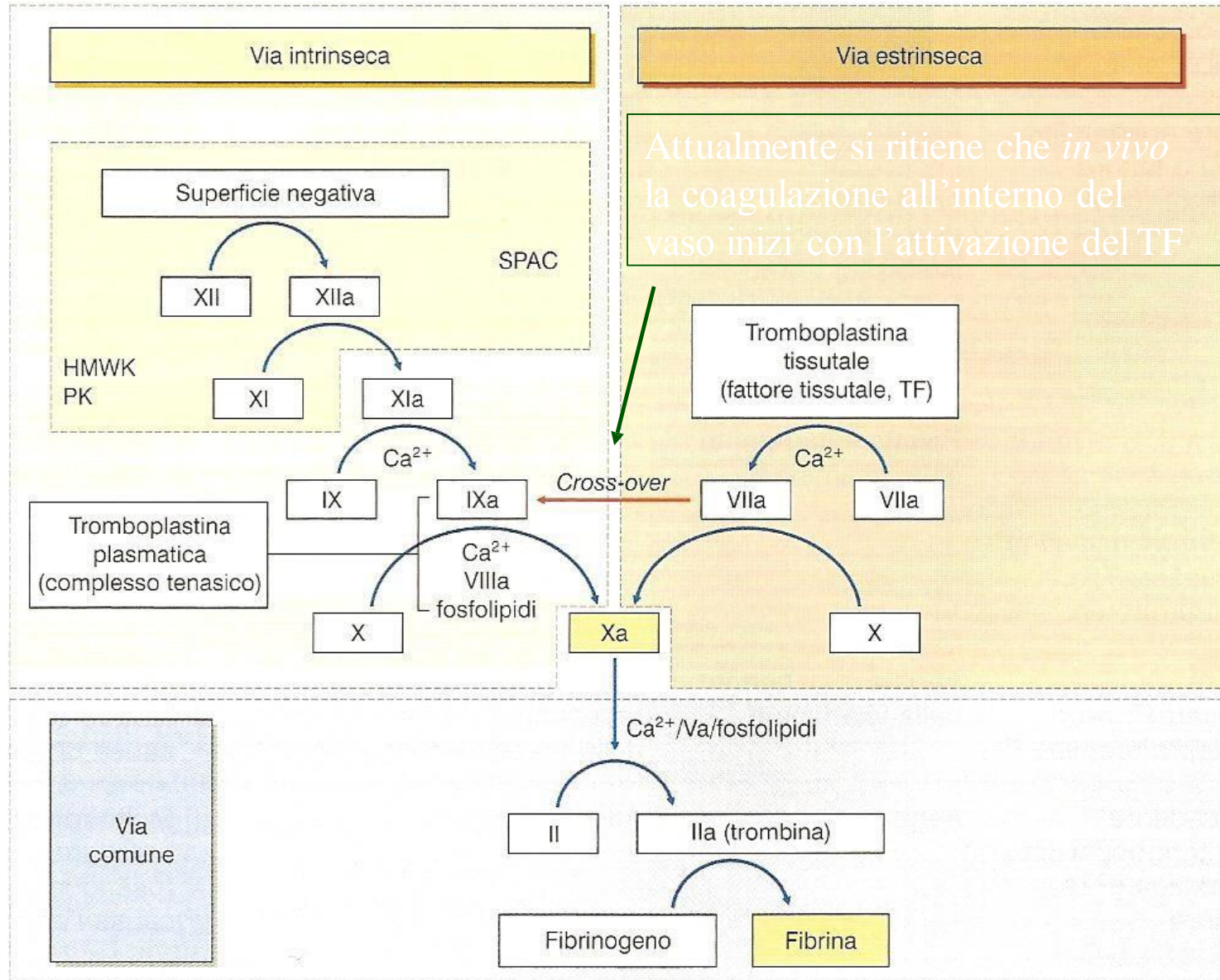


Convenzionalmente si identificano due vie di innesco della cascata coagulativa,  
la via Intrinseca  
e la via Estrinseca

e un solo sistema effettore, la via Comune.

In realtà questa è una semplificazione nata da esperimenti in vitro, in quanto in vivo esiste un solo meccanismo di innesco. Le vie intrinseca ed estrinseca sono collegate in più punti e si influenzano reciprocamente. I fattori della via Comune, inoltre, hanno profondi effetti regolatori su entrambe le vie di innesco.

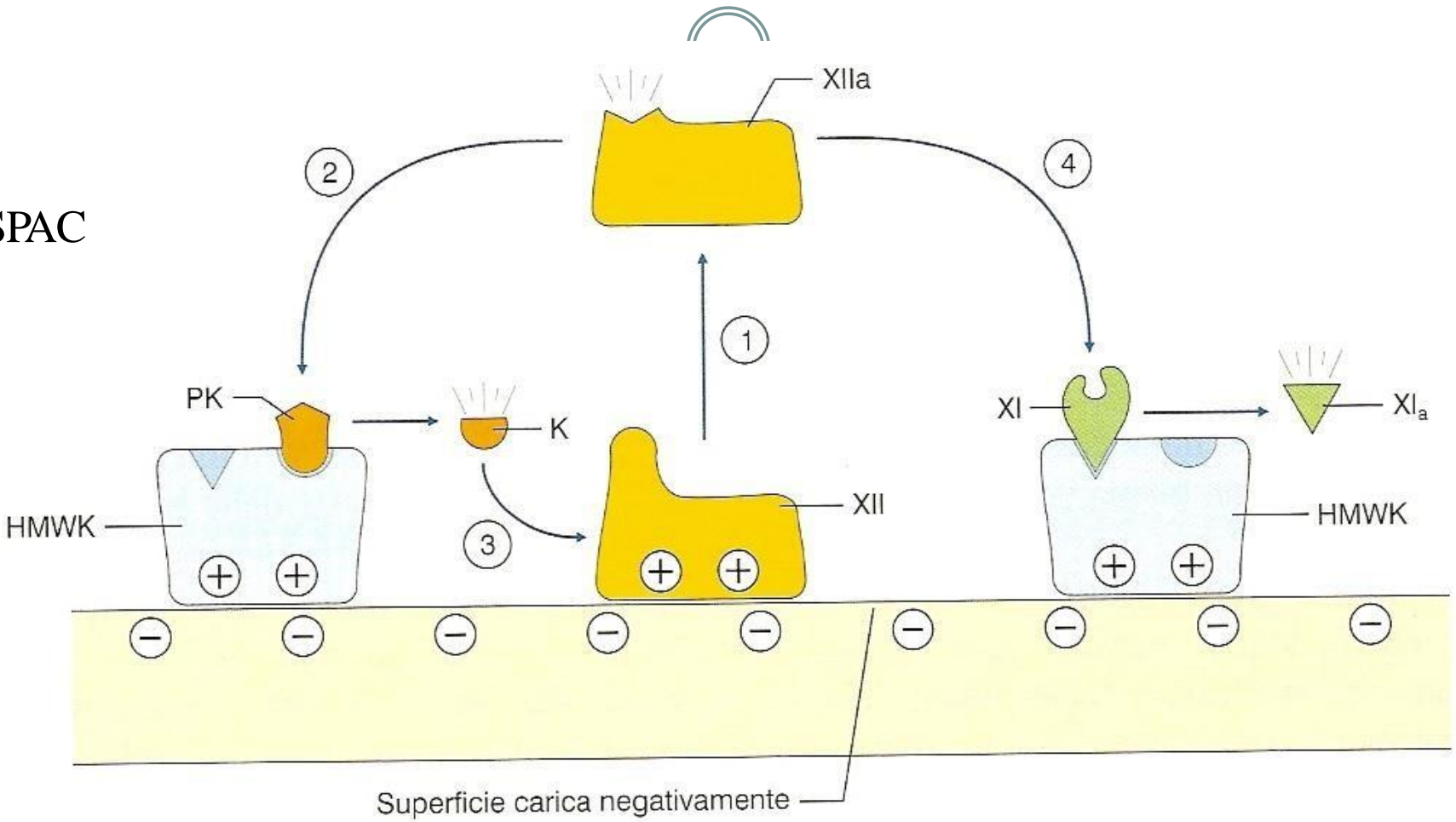
# Coagulazione: via intrinseca ed estrinseca





# VIA INTRINSECA- attivazione

SPAC





La via intrinseca è costituita da una serie di reazioni enzimatiche finalizzate all'attivazione del **fattore X**.

Il primo componente è il **fattore XII** che una volta attivato acquisisce capacità proteasica aspecifica per il **fattore XI**, diverse proteine della famiglia del Complemento.

(Questa sua capacità di attivare contemporaneamente enzimi della cascata coagulativa e proteine coinvolte in processi infiammatori, il fattore XI gioca un ruolo significativo nel legame fra infiammazione e coagulazione).

La funzione del fattore XIa, nella via intrinseca, è quella di attivare il **fattore IX**, fattore di Christmas, reazione cruciale per il processo coagulativo e può avvenire solamente in presenza di ioni calcio.



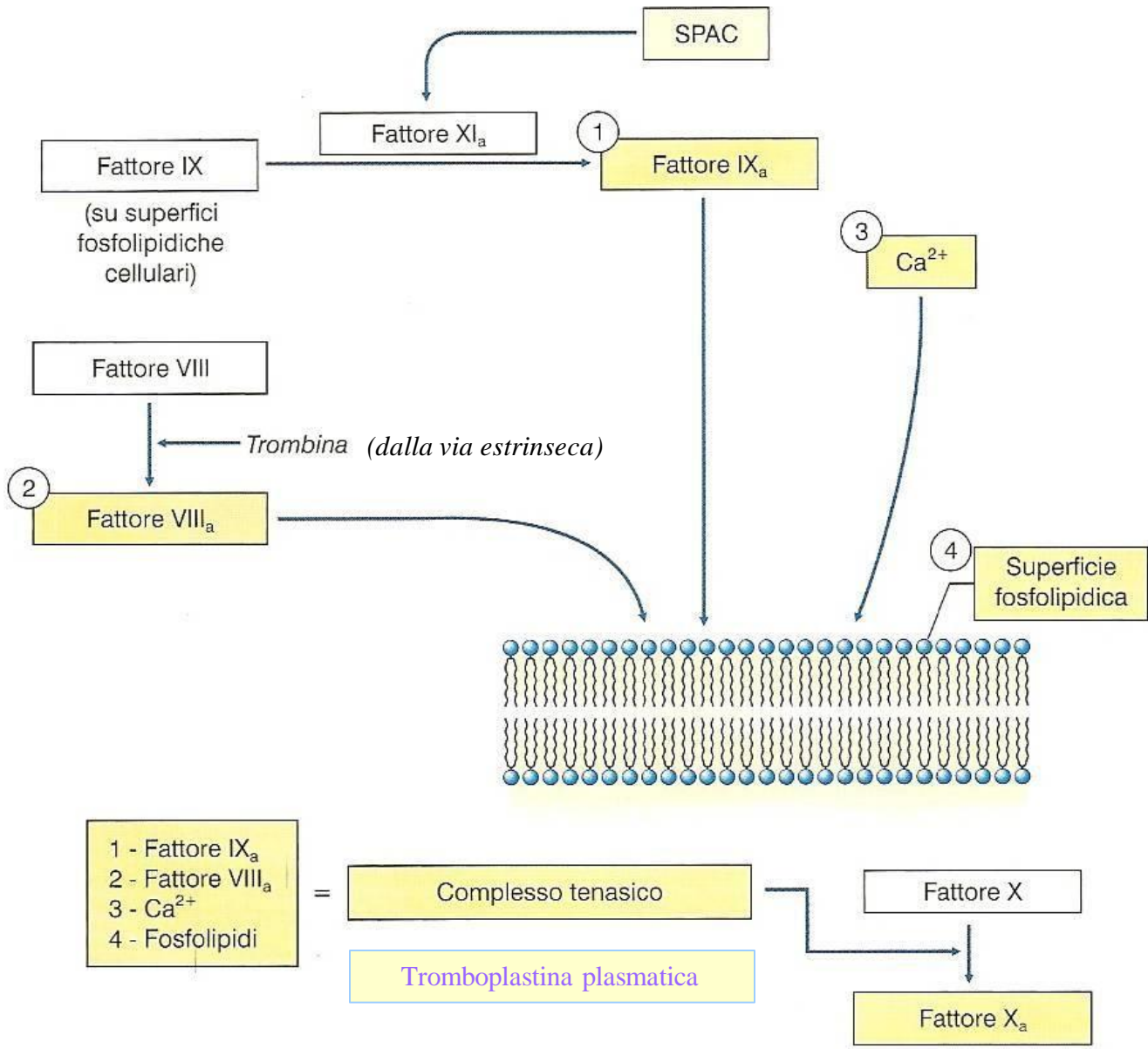
A sua volta il **fattore IXa** partecipa alla tappa principale della cascata coagulativa, ovvero l'attivazione del **fattore X**, infatti è da questo punto che iniziano le reazioni della via Comune che porteranno alla formazione di trombina e fibrina.

Poiché questo avvenga è necessaria la presenza, anche, del **fattore VIII** (o fattore antiemofilico poiché la sua carenza è causa di emofilia A).

Il fattore VIII ha una concentrazione estremamente variabile, influenzata da numerosi fattori ( gravidanza, adrenalina, vasopressina ed estrogeni).

Una volta attivato funge da cofattore per il **fattore IXa** e permette la formazione del complesso proteasico (complesso tenasico), cui partecipano anche ioni calcio e fosfolipidi, la cui attività enzimatica sul fattore X è significativamente più elevata di quella del solo FIXa.

# VIA INTRINSECA



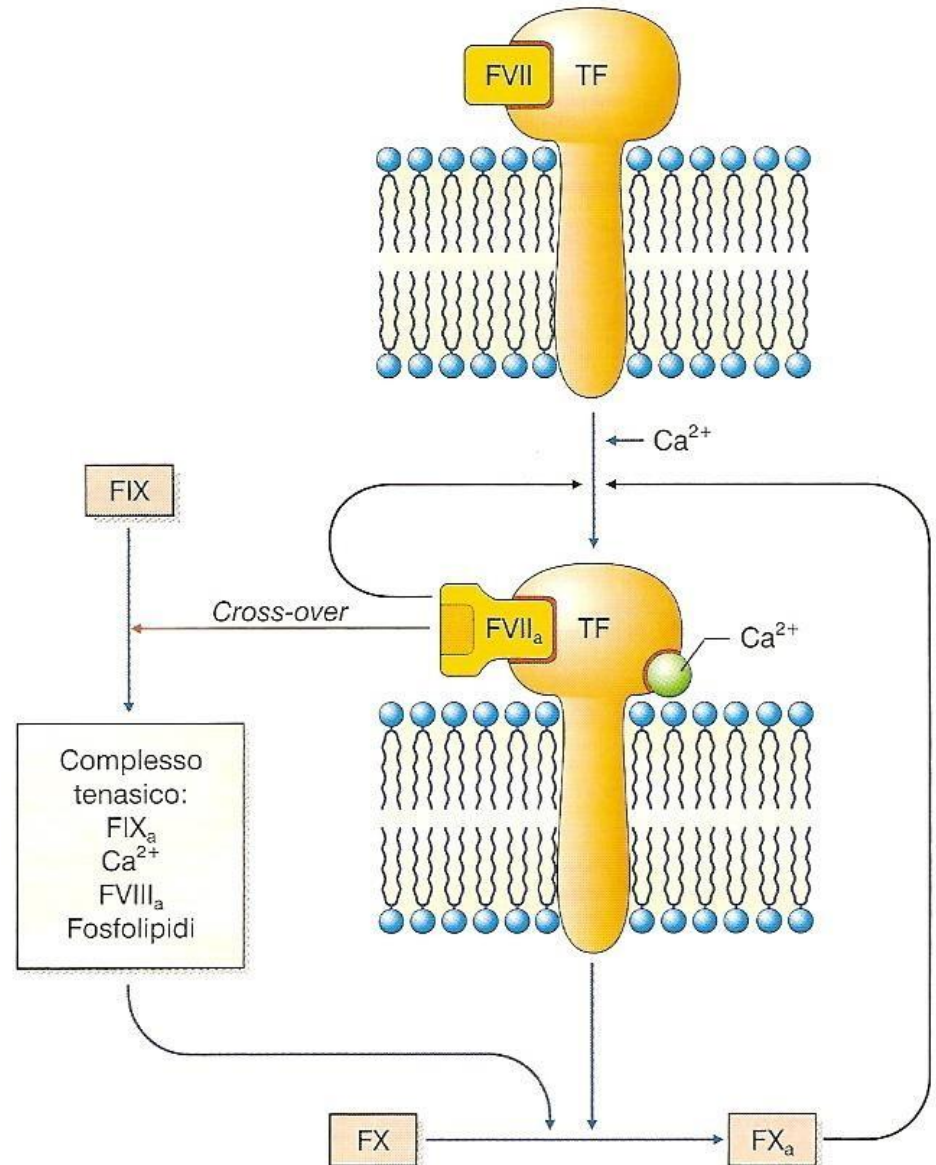
## VIA ESTRINSECA

La via estrinseca è innescata dalla Tromboplastina Tissutale, Fattore Tissutale (TF), una lipoproteina esposta sulla superficie delle membrane.

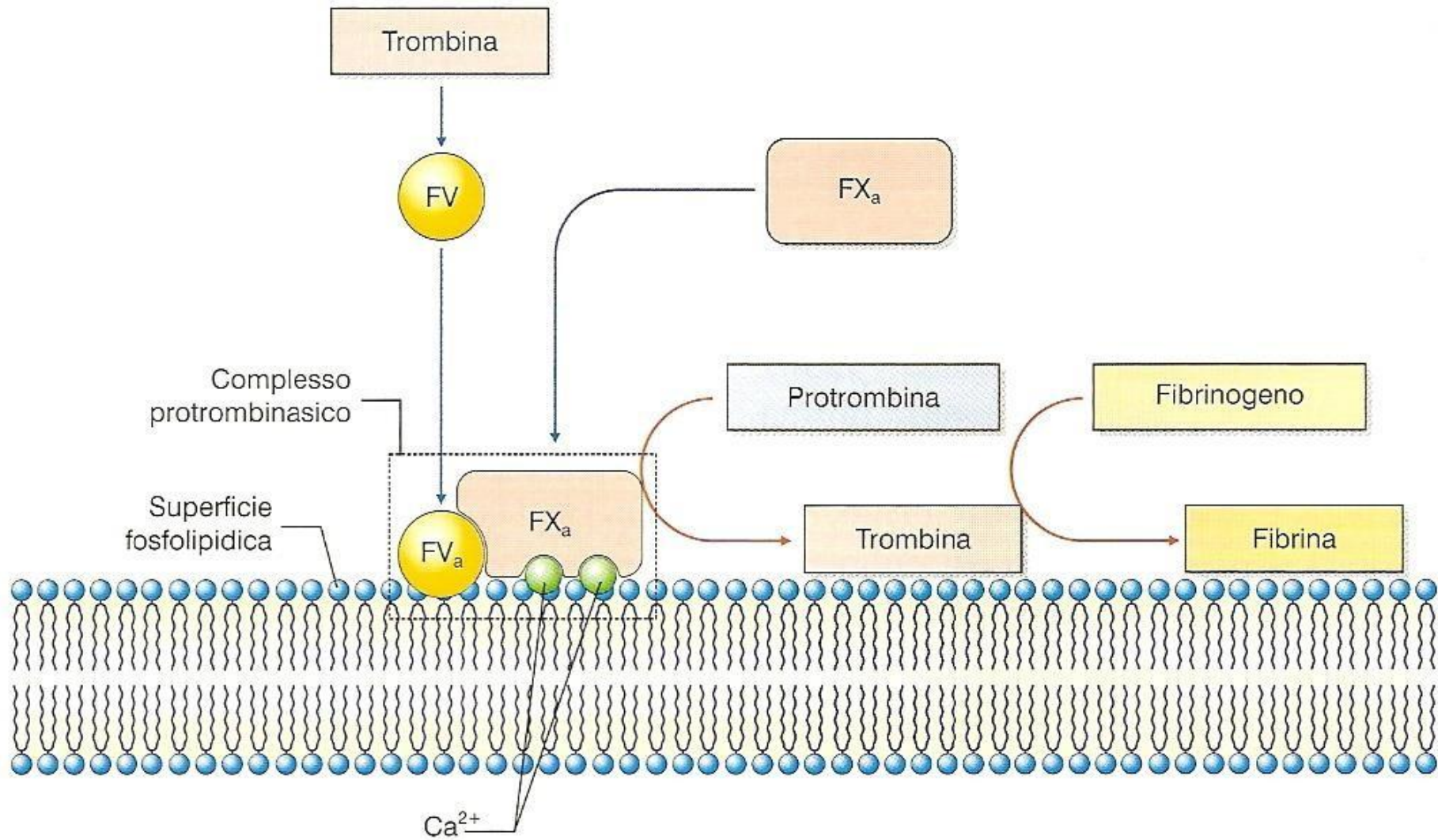
Le cellule endoteliali normalmente non espongono il TF, ma lo sintetizzano ed esprimono una volta attivate in seguito ad una lesione della parete vasale.

Il TF agisce come cofattore del fattore VII, proteasi serinica sintetizzata a livello epatico in presenza di vitamina K.

Il complesso TF-FVIIa è così capace di attivare a sua volta il fattore X, il fattore IX creando così un collegamento importante tra via intrinseca e via estrinseca.



# VIA COMUNE



# VIA COMUNE

L'attivazione del fattore X, o fattore di Stuart, porta alla formazione di fibrina e alla genesi del coagulo. Nella sua forma attivata il fattore X forma un complesso con gli ioni calcio, i fosfolipidi presenti sulla membrana plasmatica delle piastrine attivate ed il fattore V.

Questo complesso è anche conosciuto con il nome di protrombinasi, in quanto ha la capacità di scindere la protrombina in trombina.

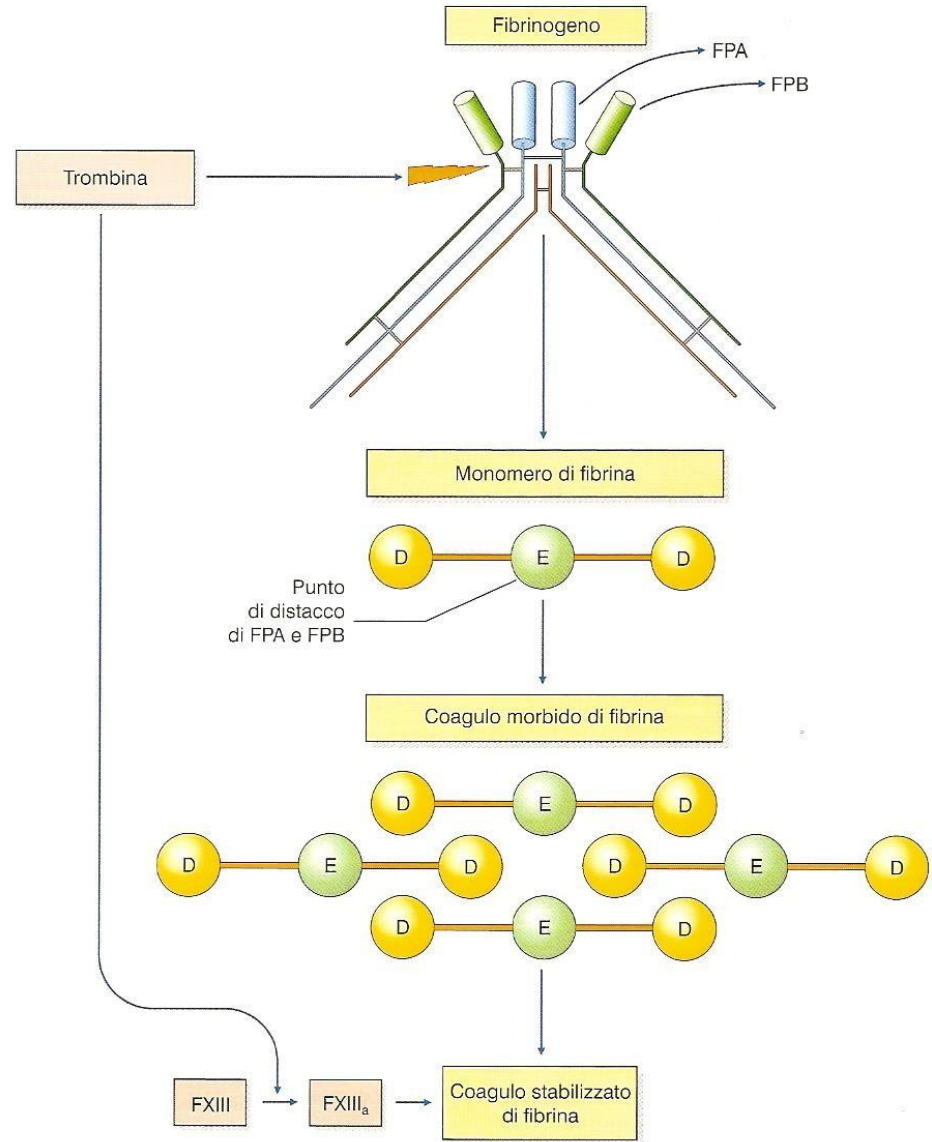
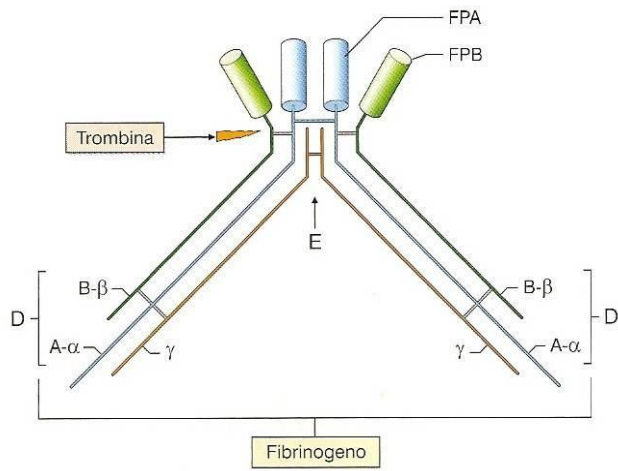
La trombina, a sua volta, agisce su molti substrati:

- Attiva il FXI, il FVIII e il FV, potenziando e amplificando la fase coagulativa dell'emostasi
- Possiede proprietà chemiotattiche per i monociti e i neutrofili
- Induce il rilascio di attivatori del plasminogeno dalle cellule endoteliali
- Stimola la contrazione delle fibrocellule muscolari della parete vasale
- Favorisce l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine

L'azione principale della trombina è svolta però sul fibrinogeno, che viene scisso in fibrina, che può così giocare un ruolo fondamentale nella stabilizzazione del coagulo.

Il fibrinogeno, o fattore I, è il punto finale su cui converge tutta la cascata coagulativa.

Il risultato finale è la creazione di una fitta rete di fibrina, che è capace di rendere più resistente il tappo piastrinico formatosi nella fase precedente dell'emostasi, intrappolando nelle sue maglie anche globuli rossi e leucociti e dando così vita al coagulo definitivo.



La trombina si lega anche alla trombomodulina (rec) e attiva la prot C che ha attività anticoagulante



# Fase di rivascularizzazione

Fase di rivascularizzazione può essere vista come una fase di controllo che ha il compito di limitare la formazione del coagulo alla sede del danno vascolare, evitando l'espansione e la successiva occlusione vasale (trombosi).

# Fase di rivascularizzazione

Fase di rivascularizzazione può essere vista come una fase di controllo che ha il compito di limitare la formazione del coagulo alla sede del danno vascolare, evitando l'espansione e la successiva occlusione vasale (trombosi).

Troviamo tre meccanismi effettori distinti:

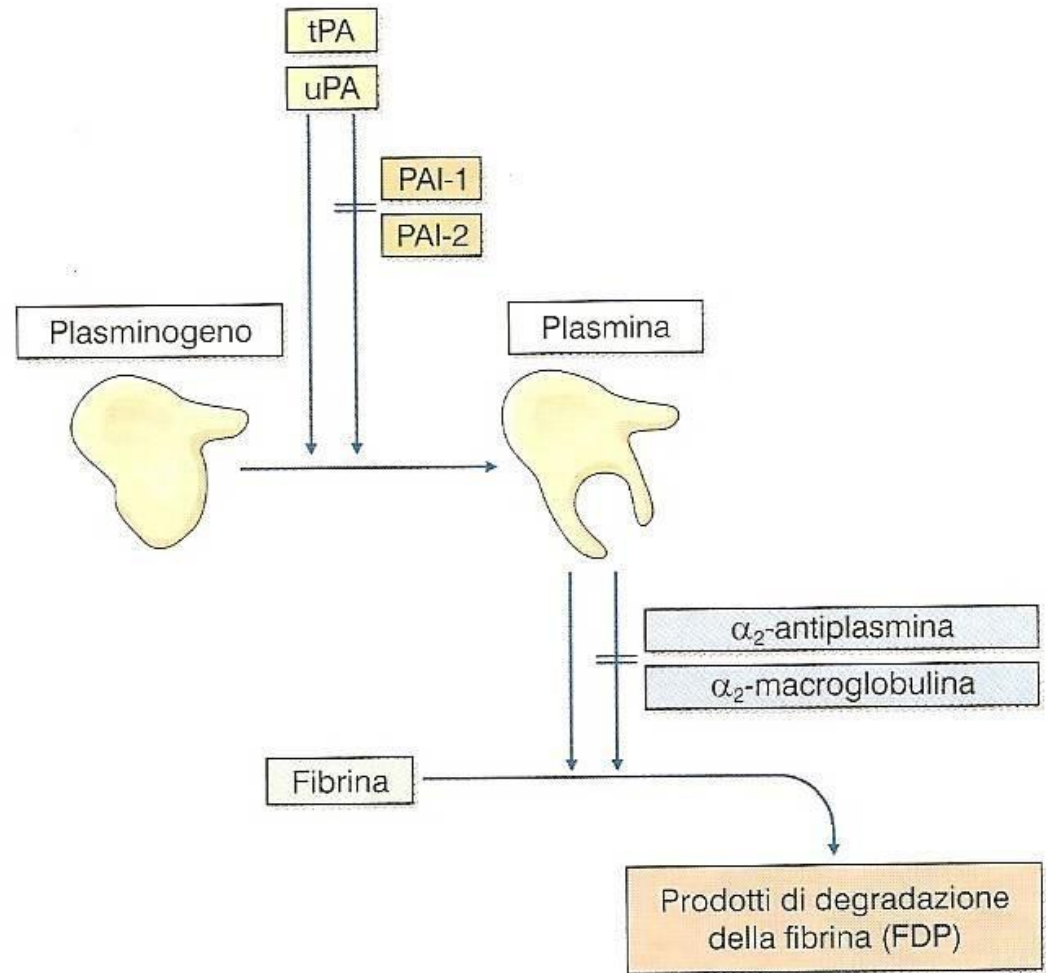
- Anticoagulanti naturali, il cui compito principale è arrestare il processo coagulativo
- Sistema della fibrinolisi che si occupa di degradare la fibrina prodotta
- Meccanismi di riparazione tissutale che riparano i tessuti danneggiati

Il sistema fibrinolitico presenta strette analogie con il sistema coagulativo e in condizioni normali i due sistemi si trovano in una condizione di equilibrio dinamico.

Il sistema fibrinolitico è costituito, come il sistema coagulativo, da una cascata di reazioni plasmatiche.

La reazione conclusiva della cascata è la trasformazione del plasminogeno in plasmina.

La conversione avviene per mezzo di una serie di enzimi definiti Attivatori del plasminogeno: attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), urochinasi u-PA e i fattori FXIIa, FXIa e la Precallicreina.



## **PT: Tempo di protrombina**

è l'esame che misura quanto rapidamente si coagula il sangue.

La protrombina è una proteina prodotta dal [fegato](#) che interviene infatti nel processo di coagulazione e che, in caso di sanguinamento, si converte in trombina, innescando una reazione a catena che porta alla formazione di un coagulo.

È conosciuta anche come **fattore II**.

Il valore è dato in secondi: un aumento dei secondi rispetto all'intervallo di riferimento considerato "normale" sta a significare che il sangue ci impiega più tempo a coagulare e può provocare emorragie; una diminuzione dei secondi, significa che il sangue ci impiega meno tempo a coagulare e rischia così di provocare la formazione di coaguli.

## **PT: Tempo di protrombina**

È l'esame che misura quanto rapidamente si coagula il sangue.

La protrombina è una proteina prodotta dal [fegato](#) che interviene infatti nel processo di coagulazione e che, in caso di sanguinamento, si converte in trombina, innescando una reazione a catena che porta alla formazione di un coagulo.

È conosciuta anche come **fattore II**.

Il valore è dato in secondi: un aumento dei secondi rispetto all'intervallo di riferimento considerato "normale" sta a significare che il sangue ci impiega più tempo a coagulare e può provocare emorragie; una diminuzione dei secondi, significa che il sangue ci impiega meno tempo a coagulare e rischia così di provocare la formazione di coaguli.

## **PTT e aPTT: Tempo di tromboplastina parziale e parziale attivata**

Valutano l'efficacia della via intrinseca e della via comune della coagulazione.

L'**aPTT** è "attivata" perché al valore del **PTT** si aggiunge, in laboratorio, un attivatore che accelera il tempo di coagulazione del sangue stimolando il fattore XII della coagulazione.

Per questo motivo il tempo rilevato dall'aPTT è più breve rispetto a quello del PTT.

PTT e aPTT vanno a valutare la funzionalità dei fattori della coagulazione e la loro quantità. Più è alto il valore dell'aPTT, più lentamente coagula il sangue.

## I dosaggi di PT e PTT

Spesa: Bassa

Altamente automatizzati

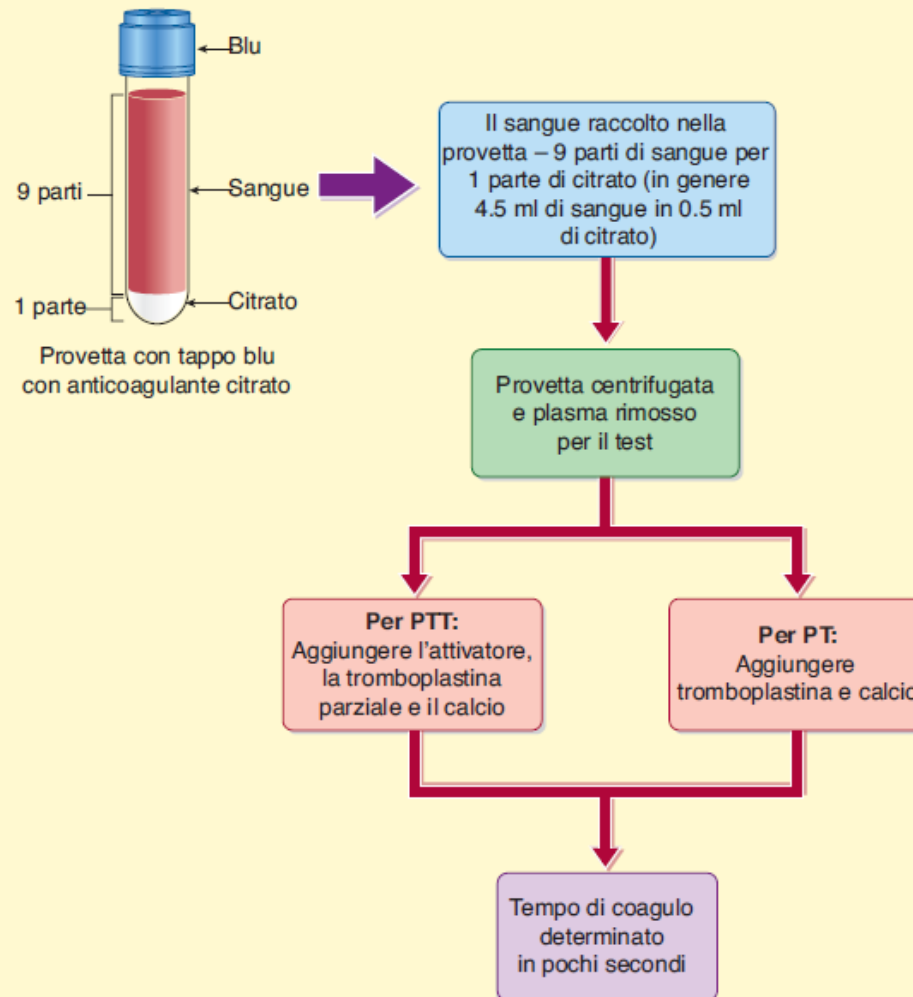


FIGURA 2-17

## Dosaggio dei fattori della coagulazione

Spesa: Moderata,  
dovuta ai reagenti usati

Altamente automatizzato  
dopo la diluizione e i passaggi  
di mescolamento

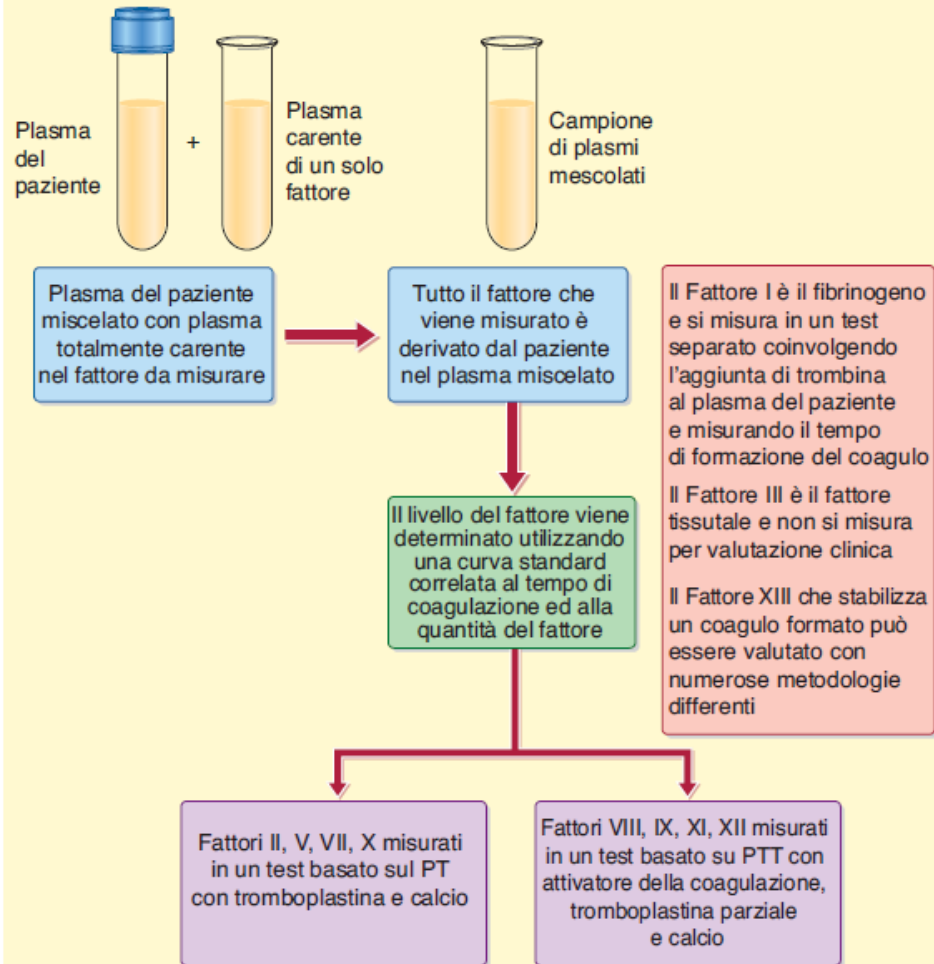


FIGURA 2-19

# **DISTURBI DELL'EMOSTASI**

## **TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE**

TROMBOSI processo patologico che dà origine alla formazione di una massa semisolida adesa alla parete vascolare, almeno in un punto.



# **DISTURBI DELL'EMOSTASI**

## **TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE**

TROMBOSI processo patologico che dà origine alla formazione di una massa semisolida adesa alla parete vascolare, almeno in un punto.

### **Patogenesi (TRIADE DI VIRCHOW)**

Alterazioni dell'endotelio vasale

Alterazioni del flusso sanguigno

Alterazioni dei componenti

# DISTURBI DELL'EMOSTASI

## TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE

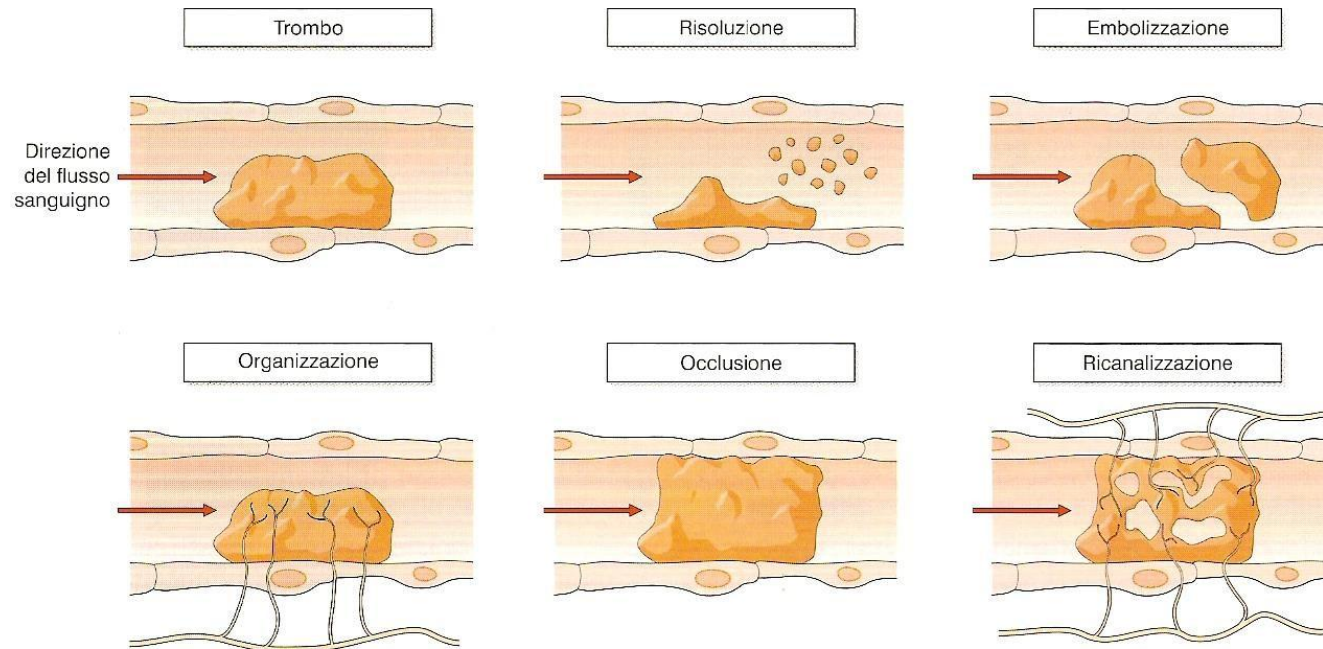
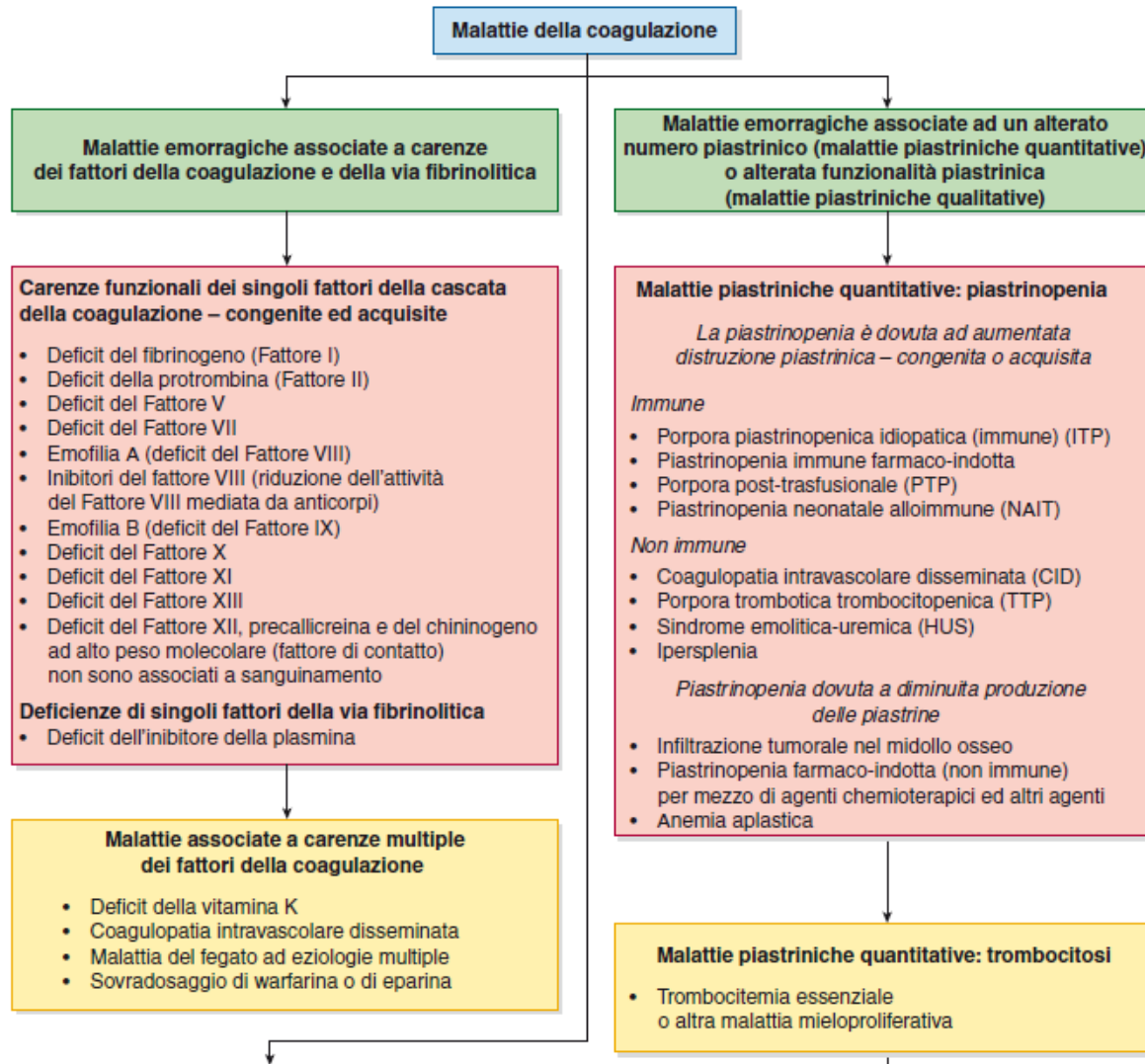


Figura R40.10 Evoluzione di un trombo.

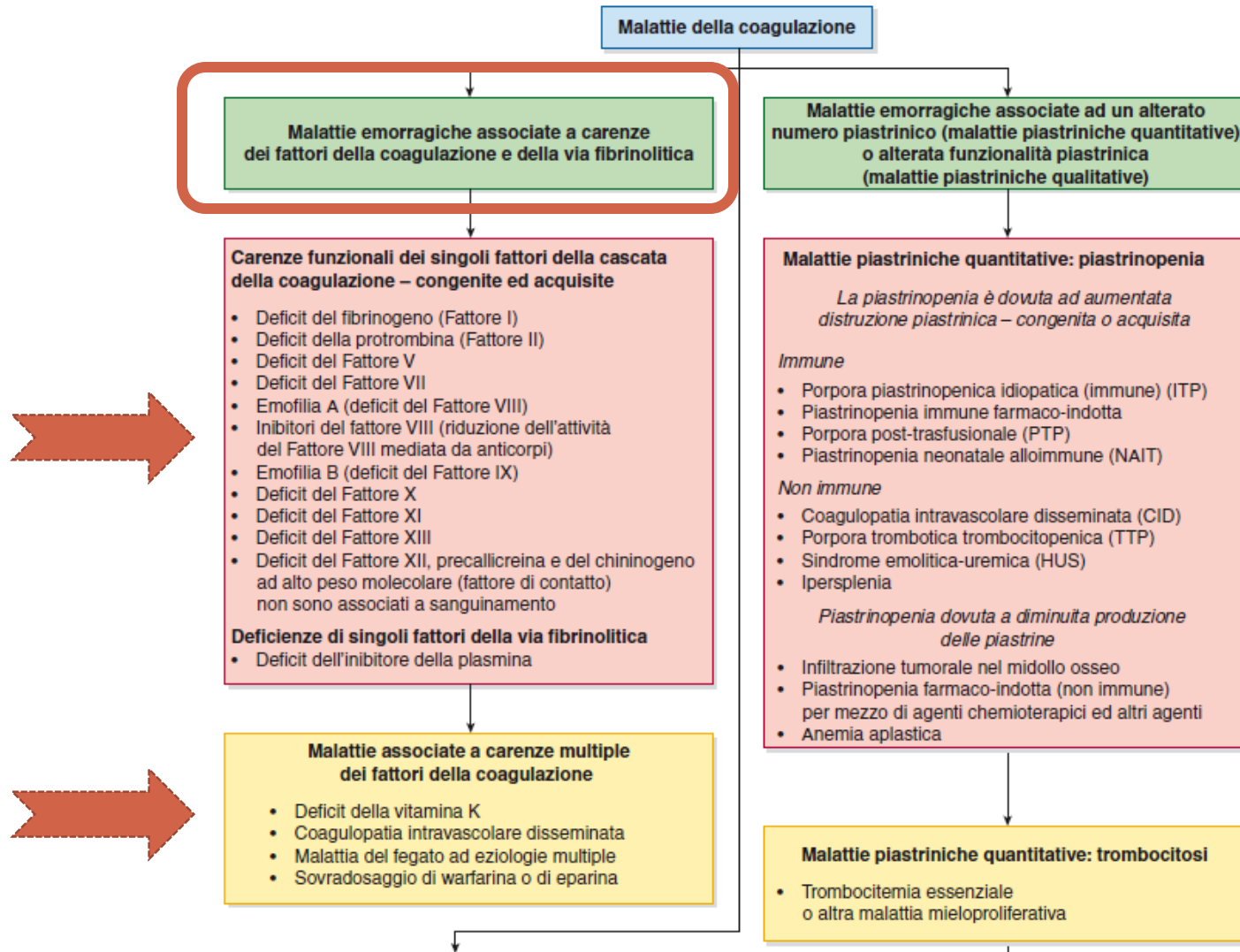
# DISTURBI DELL'EMOSTASI

## TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE



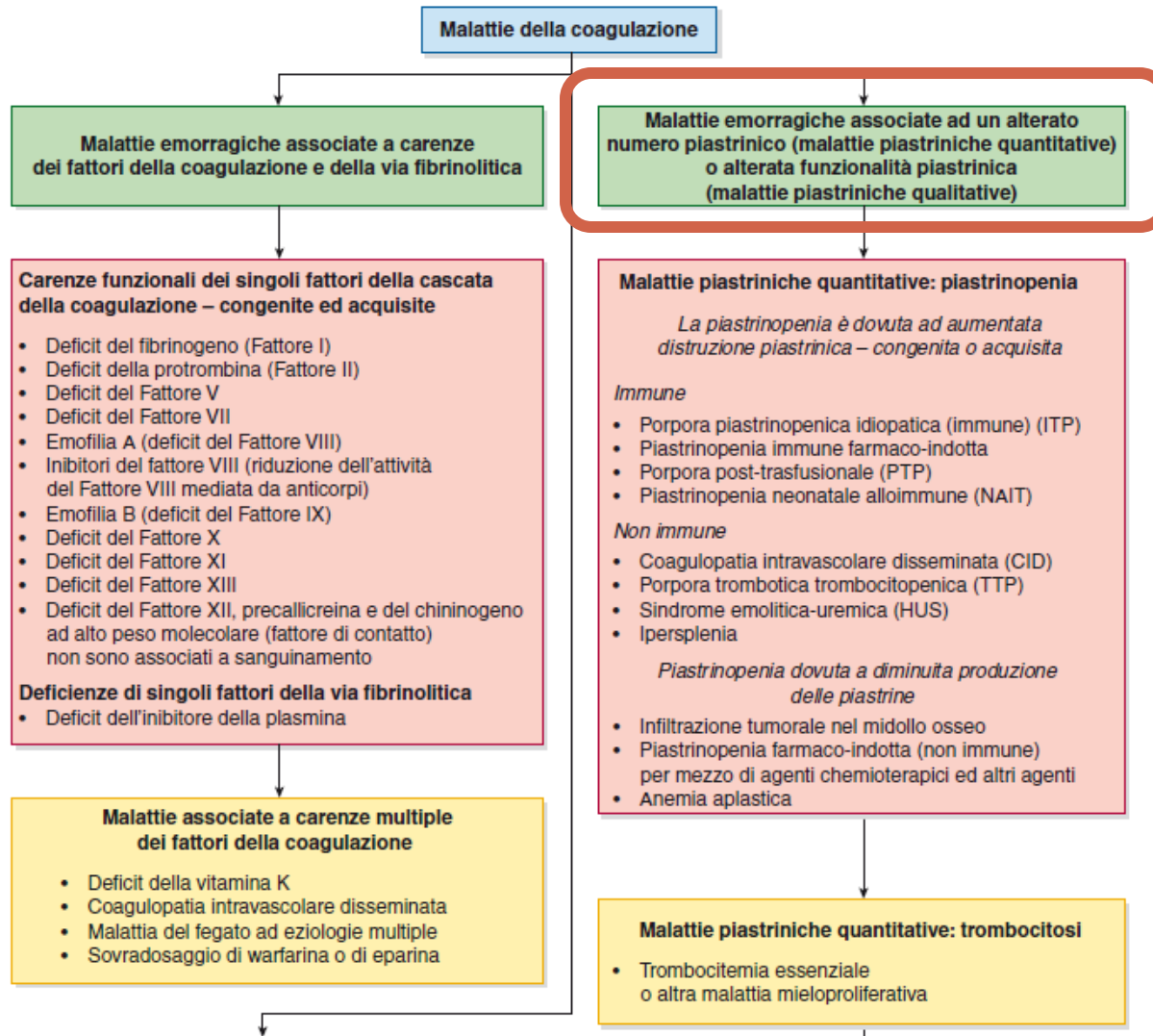
# DISTURBI DELL'EMOSTASI

## TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE



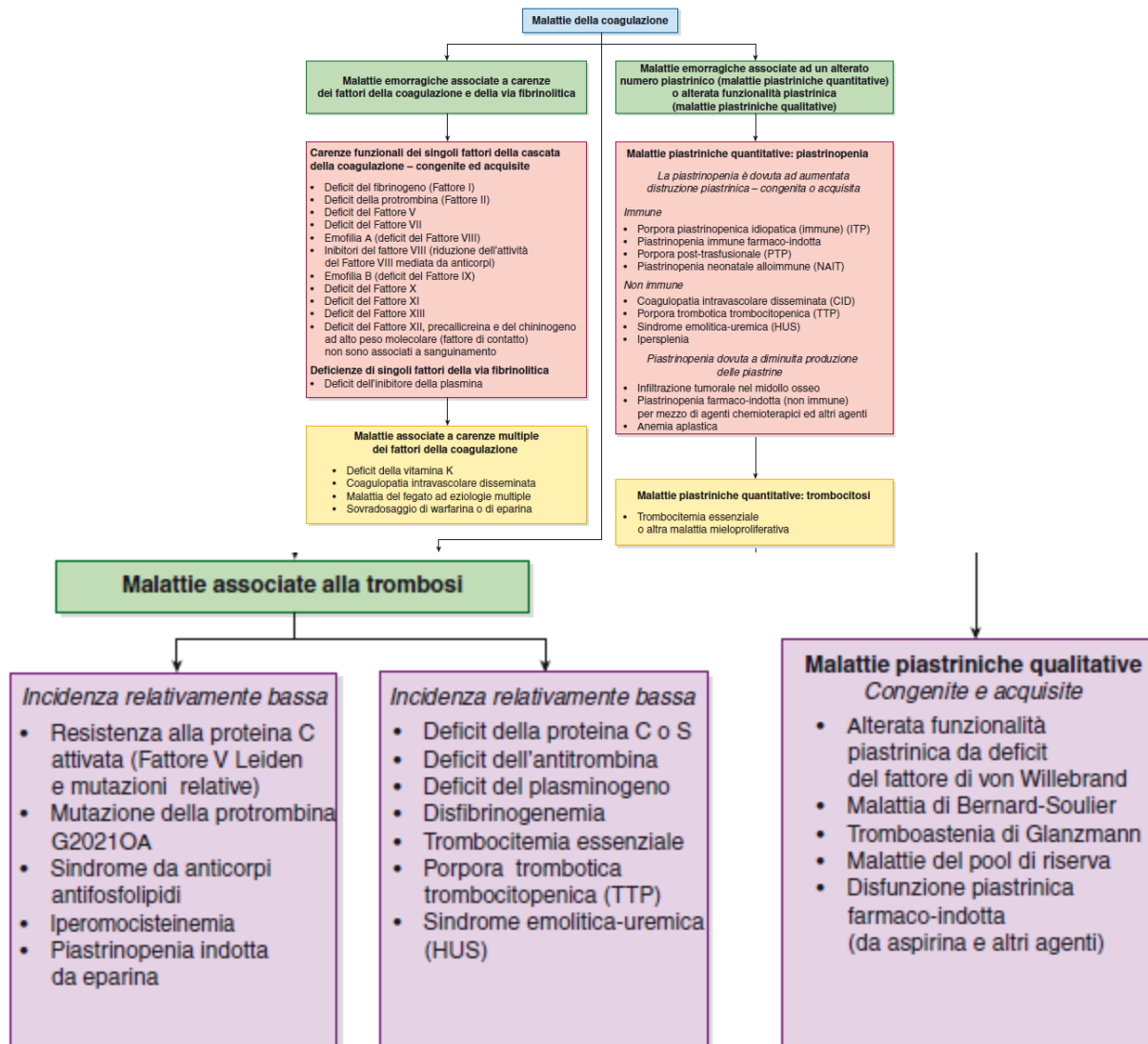
# DISTURBI DELL'EMOSTASI

## TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE



# DISTURBI DELL'EMOSTASI

## TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE



**FIGURA 11-5** Classificazione delle coagulopatie.

# **DISTURBI DELL'EMOSTASI**

## **TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE**

### **EMOFILIA**

Patologia emorragica da carenza dell'attività procoagulante del fattore VIII.

Approssimativamente il 90% dei pazienti sintetizza bassi livelli di una molecola funzionale del Fattore VIII, e il 10% dei pazienti sintetizza normali livelli di una molecola non funzionale di Fattore VIII

# DISTURBI DELL'EMOSTASI

## TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE

### EMOFILIA

Patologia emorragica da carenza dell'attività procoagulante del fattore VIII.

Approssimativamente il 90% dei pazienti sintetizza bassi livelli di una molecola funzionale del Fattore VIII, e il 10% dei pazienti sintetizza normali livelli di una molecola non funzionale di Fattore VIII





## DISTURBI DELL'EMOSTASI TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE

Il suo genoma conteneva un **gene mutato che causa l'assenza, o la scarsa** attività, di una proteina essenziale per la *coagulazione del sangue*.

La regina, essendo femmina, possedeva due cromosomi X in ogni sua cellula, ma solo uno dei due X aveva la mutazione in questione.

Pertanto il difetto non poteva manifestarsi, perché l'altro cromosoma X (sano) provvedeva a far fabbricare la proteina indispensabile per la coagulazione.



## DISTURBI DELL'EMOSTASI TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE

La regina Vittoria, come tutte le femmine che hanno uno dei due cromosomi X difettoso, era una *portatrice* [dell'emofilia] *sana*.

Non così alcuni dei suoi figli maschi che risultarono emofiliaci, mentre alcune sue figlie furono portatrici sane.

Portatrici sane, in particolare, furono la figlia Alice e la figlia di costei, che poi divenne la zarina Alessandra di Russia



## DISTURBI DELL'EMOSTASI TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE

La regina Vittoria, come tutte le femmine che hanno uno dei due cromosomi X difettoso, era una *portatrice* [dell'emofilia] *sana*.

Non così alcuni dei suoi figli maschi che risultarono emofiliaci, mentre alcune sue figlie furono portatrici sane.

Portatrici sane, in particolare, furono la figlia Alice e la figlia di costei, che poi divenne la zarina Alessandra di Russia

La madre trasmette il cromosoma (col gene) difettoso, le possibilità sono due:

se nasce una bambina sarà sana (perché l'altro X, ereditato dal padre, è quasi sempre normale);

Se nasce un maschio, in ogni sua cellula, avrà un unico cromosoma X (difettoso), poichè il cromosoma omologo molto più corto, detto Y, risulta privo del gene per la coagulazione del sangue.

Il neonato maschio, perciò, sarà **emofiliaco e cioè impossibilitato** ad avere processi di coagulazione normali.



## DISTURBI DELL'EMOSTASI TROMBOSI E MALATTIE EMORRAGICHE

### La malattia dei re



La zarina Alessandra di Russia sposata con lo zar Nicola II, ebbe un figlio, Aleksej (1904-1918), affetto da emofilia.

I pazienti emofilici presentano emorragie gravi in seguito a traumi o interventi chirurgici se non sono stati trattati in precedenza con elevati livelli del Fattore

## EMOFILIA A (85%)

### **Deficit F VIII**

Patologia ereditaria legata al cromosoma X.

Il Fattore VIII circolante nel plasma si lega al vWF (la carenza parziale quantitativa o il difetto qualitativo del vWF determina la Malattia di vonWillebrand che è la coagulopatia ereditaria più comune e può colpire maschi e femmine).

## EMOFILIA B (15%)

### **Deficit FIX**

Patologia ereditaria legata al cromosoma X.

Clinicamente emofilia A e Emofilia B sono indistinguibili

