Il laboratorio di coagulazione nelle situazioni di emergenza

E. Pattarini, A. Fattorini, F. Sampietro, P. Della Valle, L. Crippa, S. Viganò, A. D'Angelo

Servizio di Coagulazione e Unità Ricerca Trombosi, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Riassunto

Non è impresa facile oggigiorno definire il ruolo del laboratorio di coagulazione nelle situazioni di emergenza. Questo per ragioni economiche, ma soprattutto culturali. Le emergenze coagulative sono evenienze tutto sommato rare, ma che si possono verificare in qualsiasi momento. Prevedere che il settore urgenze del laboratorio possa gestire questa tipologia di richieste richiede un grosso investimento in termini di organizzazione del laboratorio. E più ancora che per le risorse economiche da mettere a disposizione – di certo non indifferenti -, per l'addestramento del personale, che deve acquisire una conoscenza razionale della materia. Infatti, ciò che al laboratorio viene richiesto non è tanto una diagnosi di per sé, ma un'indicazione terapeutica che solo una diagnosi corretta e tempestiva può fornire. In questo articolo si portano esempi di "emergenze coagulative" e si pone in evidenza come queste possono essere affrontate solo in termini sommari dai laboratori di coagulazione, tanto da assistere ad una vera e propria rivoluzione con l'impiego, da parte dei colleghi intensivisti, di strumenti point-of-care, quali la tromboelastografia computerizzata, che fornendo in tempi più brevi una maggiore quantità di informazioni sembrano permettere un risparmio economico non indifferente. È pertanto necessario ripensare in termini soprattutto culturali alla figura dello specialista di coagulazione nell'ambito della Medicina di Laboratorio.

Summary

Coagulation laboratory in emergency clinical settings

A definition of the role of the Coagulation laboratory in emergency clinical settings is far from being clear, based on the current organization of Italian laboratories. This is due in part to economic reasons, but mostly to a cultural problem. What is defined by the term "coagulative emergency" is a rare occurrence, which can however be encountered anytime. Under these circumstances, the laboratory is asked for a prompt and exhaustive diagnosis supportive of a rational therapeutic intervention. Herewith, examples are reported of a series of "coagulative emergencies" where the Coagulation laboratory can only provide a partial – if any – answer to the requests of the clinical counterpart. In the setting of critical care, the use of point-of-care devices is being increasingly adopted, and there are reports showing that in heart surgery departments computerized thromboelastography may result in a significant sparing of economic resources. Time has come for reconsidering the role of the coagulation "specialist" within the modern clinical laboratory.

Key-words: anticoagulant treatment, lupus anticoagulant, acquired hemophilia, thrombotic microangiopathies, disseminated intravascular coagulation.

All'alba del secondo decennio del nuovo millennio, risulta sempre più difficile l'individuazione di un ruolo chiaro per lo specialista di coagulazione nell'ambito del laboratorio. I laboratori, e soprattutto quelli dei grandi ospedali, si stanno infatti trasformando in esamifici, raccogliendo campioni dall'interno e soprattutto da altri ospedali e laboratori di minore dimensione che trovano più conveniente sotto il profilo economico deman-

Ricevuto: 17-04-2009 Pubblicato on-line: 04-05-2009

Corrispondenza a: Prof. Armando D'Angelo, Servizio di Coagulazione e Unità Ricerca Trombosi, Istituto Scientifico San Raffaele, Via Olgettina n.60, 20132 Milano. Tel. 02-26432228, fax 02-26432308, e-mail: armando.dangelo@hsr.it

dare ad altri le richieste dei clinici. Se questo priva della necessità di un esperto le realtà minori, non necessariamente rafforza la figura del "coagulologo" in quelle maggiori. La figura moderna, ma soprattutto vincente, dell'esperto di coagulazione, dovrebbe riunire competenze di laboratorio specifiche - indispensabili - e cliniche, altrettanto necessarie, nell'affrontare le problematiche che sempre più spesso si pongono in relazione all'avanzamento delle metodiche chirurgiche ed interventistiche in generale. Non è strettamente necessario che tali competenze si sommino in un'unica persona, ma è chiaro che come venga a mancare uno dei due piatti della bilancia ecco che l'aspetto culturale si dissolve e non trova supporto nel ricambio con altra tipologia di specialisti, quali possono essere i colleghi cardiologi, neurologi o di terapia intensiva. Il frazionamento culturale non è purtroppo di per sé legato ad approfondimento scientifico. Basti pensare agli oltre 1700 corsi di laurea attualmente presenti nelle nostre università ed al risultato non entusiasmante che ne deriva.

Ma c'è anche di peggio, se pensiamo al frazionamento delle Società Scientifiche. La coagulazione può dirsi l'archetipo della materia trasversale a tutte le discipline mediche e chirurgiche, e bene è stata la creazione della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET) nei primi anni '70 del secolo scorso. Ad essa hanno aderito internisti, ematologi, angiologi, trasfusionisti, laboratoristi, ma anche cardiologi, ginecologi, farmacologi, patologi e biochimici. La Società ha filiato nel tempo due gemme: la Federazione dei Centri per la Sorveglianza degli Anticoagulati (FCSA) e l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE). Nulla da dire circa i buoni intenti di tali iniziative, nate peraltro da Centri che coprivano entrambe le esigenze assistenziali. In particolare, la FCSA ha avuto senza dubbio il merito di rendere più stretta la collaborazione tra laboratoristi e clinici nelle realtà ospedaliere più piccole dove non esisteva una figura professionale specifica. Ma adesso la stessa Federazione si è evoluta in quella dei Centri Trombosi, cosicché all'interno della SISET assistiamo a due entità distinte: la trombologia e l'emostasiologia (perdonateci i neologismi). E allora perché la SISET?

Nell'ambito della Medicina di Laboratorio le cose non vanno certo meglio. Proprio per il rischio della trasformazione in esamificio dei laboratori – ma è rischio futuribile o già realtà quotidiana? - si insiste sugli aspetti della qualità come indicatore di eccellenza. Ma è solo nella qualità che si riassume il termine di Medicina? Ed i medici di laboratorio sono tali oppure una sottospecie dei clinici?

I due o tre lettori di queste pagine non ancora annoiati si chiederanno il perchè di questo lungo cappello introduttivo nel trattare del ruolo del laboratorio di coagulazione nelle situazioni di emergenza, ma speriamo di convincerli che l'aspetto culturale, il motore dell'efficienza, trova nel nostro Paese - e non solo - enormi difficoltà a superare per importanza le esigenze organizzative/economiche.

Per come intendiamo le situazioni di emergenza, ciò che si chiede al Laboratorio non è tanto una diagnosi di per sé, ma un'indicazione terapeutica che solo una diagnosi corretta e tempestiva può fornire.

Muoviamoci per esempi riferendoci ad ospedali di grande dimensione.

a) Arriva in Pronto Soccorso un paziente in terapia anticoagulante con un'evidenza clinica di ictus. È più importante una TAC od il dato di INR? Entrambi gli esami verranno richiesti contemporaneamente, ma il dato strumentale sarà di gran lunga il più condizionante circa l'intervento terapeutico. È vero che nel caso di un'emorragia cerebrale il dato dell'INR può dare un'indicazione circa il dosaggio di concentrati del complesso protrombinico da somministrare al paziente[1,2], ma è altrettanto vero che qualora si dovesse riscontrare un INR all'interno del *range* terapeutico sarebbe comunque necessario correggere immediatamente il difetto coagulativo. E se l'ictus fosse di natura ischemica in un paziente fibrillante? Non sarebbe magari il caso di correggere comunque il difetto coagulativo vitamina K-dipendente e passare ad una più "sicura" eparinizzazione?

b) Arriva in Pronto Soccorso un paziente, non in terapia anticoagulante, con una evidenza clinica di ictus. Come di routine si richiedono coagulazione e TAC. La lesione è emorragica con il riscontro di un valore di aPTT ratio di 2,0 e PT normale. È probabile al giorno d'oggi incorrere in un'emofilia A o B grave non precedentemente nota che esordisce con una emorragia cerebrale? Uno degli autori di questa pubblicazione ricorda distintamente il caso del fratello di un emofilico grave noto che soffrì la sua prima manifestazione emorragica all'età di oltre 30 anni, venne solo allora diagnosticato come emofilico grave, fu trattato con crioprecipitato, contrasse epatite C, ed in seguito anche infezione da HIV a seguito di ulteriori episodi emorragici trattati con concentrati di fattore VIII. Oggi che gli emofilici gravi sono posti in profilassi fin dai primissimi anni di vita è ancora così? Ebbene, qual è il settore Urgenze del laboratorio che prevede non diciamo l'analisi dei singoli fattori della coagulazione ma di una semplice miscela 50:50 con il plasma normale? Qual è l'informazione che giunge al medico di Pronto Soccorso? Trattasi di emofilia grave? E se fosse una malattia di von Willebrand tipo 3? Fattore di von Willebrand ed esami di funzionalità piastrinica sono parte del *repertoire* delle Urgenze? E se fosse un anticoagulante lupico – molto più frequente di entrambe le patologie di cui sopra -, che tutto sommato può permettersi di esitare in una manifestazione emorragica? È compito del settore Urgenze la diagnosi di anticoagulante lupico? Certo, sono casi rari, ma va ricordato che esistono anticoagulanti lupici in associazione ad ipoprotrombinemia vera e che questi esordiscono con manife-

stazioni emorragiche anziché trombotiche[3]. E se infine giungesse all'osservazione un emofilico con inibitore od un'emofilia acquisita? Anche qui casi sempre rari, ma dalla collaborazione di laboratorio Urgenze e medico di Pronto Soccorso quante volte esiterebbe la terapia appropriata? Il nostro Servizio fornisce una reperibilità 24 ore su 24, ma siamo a conoscenza di almeno un caso in cui il paziente è stato trattato con l'infusione di dosi massicce di plasma fresco congelato.

Sorvoliamo il caso dei trapianti di fegato - una vera emergenza coagulativa - e veniamo ai sanguinamenti intra- e peri-operatori in cardiochirurgia. Il *turn-around time* dei test richiesti al laboratorio di coagulazione - in realtà al settore Urgenze - è sicuramente non inferiore ai 60 minuti. Il cardio-anestesista richiede - se non altro per motivi legali - esami come PT, aPTT, fibrinogeno, emocromo (conta piastrinica), ma nell'attesa agisce ed infonde plasma fresco congelato, concentrati piastrinici, concentrati del complesso protrombinico ed alle volte fattore VIIa ricombinante. Quando ottiene i risultati il quadro è già totalmente cambiato. Cosa se ne fa?

Li butta nel cestino, e si affida a strumenti *point of care*, quali la tromboelastografia computerizzata che gli permette un risultato entro 15-20 minuti con indicazioni circa i livelli di fibrinogeno, di piastrine competenti, dell'effetto contrario di eparina e protamina, e dell'attività fibrinolitica, tutte informazioni che non può certo ottenere dal laboratorio di coagulazione, Urgenze o Routine, entro tempi utili. Ci si può chiedere se questo atteggiamento è efficace in termini di salvaguardia della vita dei pazienti o perlomeno in termini di risparmio di risorse economiche. Sono stati pubblicati recentemente due lavori[4,5] che hanno fornito una riposta al quesito.

Nella loro unità di cardiochirurgia, Anderson et al.[4] hanno acquisito un Rotem nel gennaio del 2002 ed hanno svolto un'analisi retrospettiva dell'uso di sangue e derivati nei 6 mesi precedenti e nei 6 mesi successivi al suo utilizzo routinario, per un totale di 990 pazienti consecutivi. Nei 6 mesi precedenti l'introduzione del Rotem, emazie concentrate, plasma fresco e piastrine erano stati somministrati rispettivamente al 60%, 17% e 16% dei pazienti. Nei sei mesi successivi le percentuali risultavano ridotte al 53%, 12% ed 11% ($p<0,05$).

Spalding et al.[5] hanno analizzato i costi relativi al consumo di concentrati piastrinici, plasma, emazie concentrate, concentrati del complesso protrombinico, fattore VIIa, fattore XIII e fibrinogeno, per interventi cardiochirurgici in 729 e 693 pazienti consecutivi prima e dopo l'introduzione del Rotem nella loro Unità. Su base media mensile l'introduzione dello strumento ha ridotto del 25% l'utilizzo di emazie concentrate, del 50% l'utilizzo di concentrati piastrinici, del 80% quello di fattore XIII e concentrati del complesso protrombinico, del 100% quello di FVIIa, mentre ha raddoppiato l'utilizzo di concentrato di fibrinogeno. I costi mensili relativi sono passati da 126000 a 75000 euro (-44%), contro una spesa per utilizzo del Rotem di circa 1600 euro. Cosa altrettanto importante, è stato pure osservato un *trend* per una riduzione del numero di reinterventi (dal 6,6% al 5,5%).

Quale è il ruolo che la SISET e le Società di Medicina di Laboratorio hanno svolto nell'affermarsi di questa tipologia di strumenti *point-of-care*? Poco[6-8] o niente: tutto è *anesthesiologist-driven*.

Anche nel campo dei gravi traumi e della coagulopatia ad essi connessa esiste una crescente utilizzazione dei tromboelastografi di nuova generazione da parte dei colleghi rianimatori[9,10], non ben correlata ai parametri coagulativi classici.

E le microangiopatie trombotiche? I pazienti affetti da porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o da sindrome emolitica uremica atipica (senza diarrea) possono essere gravemente e congenitamente carenti di ADAMTS13 o di fattori regolatori delle vie del complemento, ma possono anche avere sviluppato autoanticorpi diretti contro i suddetti[11]. Si tratta di patologie fortunatamente molto rare, ma circa 50 anni fa la mortalità ad esse associata raggiungeva il 90% dei casi. Oggi è chiaro che la somministrazione di plasma (nel caso delle carenze congenite) o la plasmaferesi (nel caso delle forme autoimmuni) è estremamente efficace in termini di sopravvivenza. In quanti laboratori - con l'inclusione del nostro - risulta *cost-effective* l'introduzione di un test per l'analisi di ADAMTS13 e di eventuali anticorpi contro essa diretti, per non parlare dei difetti congeniti od acquisiti del complemento?

Un'altra emergenza è certamente rappresentata, particolarmente negli ospedali dove è presente la cardiochirurgia, dalla trombocitopenia da eparina. Se è vero che qualora il sospetto sia forte e supportato da parametri clinici è possibile sostituire prontamente l'eparina - non frazionata od a basso peso molecolare - con agenti anticoagulanti alternativi, è altrettanto vero che una diagnosi precisa, che solo il laboratorio può fornire, è di estrema importanza. Infatti, i pazienti con vera trombocitopenia da eparina, anche in assenza di manifestazioni trombotiche al momento della diagnosi sospetta, sono ad alto rischio di sviluppare trombosi nei 2 mesi successivi, e vanno pertanto anticoagulati al pari di quelli con trombosi in atto[12]. Non diciamo in regime di urgenza, ma quanti laboratori sono in grado di fornire una diagnosi di certezza di trombocitopenia da eparina, risparmiando alla maggioranza dei pazienti un inutile rischio emorragico dovuto alla prolungata anticoagulazione a livelli terapeutici?

Veniamo ad un ultimo punto - ce ne sarebbero altri - la coagulazione intravascolare disseminata. Fiumi di parole sono stati riempiti per quanto ne riguarda la diagnosi, ma ciò che più conta a parere degli autori di questo articolo è il significato prognostico fornito dai parametri coagulativi. È infatti assolutamente chiaro che la presenza di coagulopatia nel paziente con sepsi grave/shock settico rappresenta un fattore prognostico

negativo. Non è dimostrato con certezza che la sua correzione influenzi la prognosi, ma non crediamo sia possibile trovare un medico di terapia intensiva che di fronte ad un quadro di coagulopatia non cerchi di intervenire per ripristinare un quadro coagulativo vicino alla norma.

Anche in questo *setting* esistono dati circa l'utilizzo della tromboelastografia computerizzata[13], ma esiste anche una lunga bibliografia circa l'utilizzo di *score* di gravità della coagulopatia ottenuti con metodiche tradizionali di laboratorio[14]. Anche se solo una parte di questi *score* è stata validata con i criteri dell'*Evidence-Based Medicine*, il loro impiego permette ai medici di terapia intensiva di computare un quadro più completo, in aggiunta agli *score* più tipicamente rianimatori - quali SOFA, SAPS o APACHE - riguardo alla gravità delle condizioni cliniche del paziente. La somministrazione di plasma in questa tipologia di pazienti non si è mai dimostrata utile, mentre esistono evidenze che la somministrazione di proteina C attivata[15] o di antitrombina - nei pazienti non contemporaneamente trattati con dosi profilattiche di eparina[16] - ne potrebbe influenzare in misura significativa la sopravvivenza. Gli studi PROWESS[17] e Kybersept[18] hanno entrambi evidenziato nei rispettivi bracci placebo una maggiore mortalità dei pazienti con associata coagulopatia, ed hanno pure evidenziato come il beneficio in termini di mortalità della infusione di proteina C attivata e di antitrombina fosse maggiore proprio in questa categoria di pazienti. Lo *score* comunemente utilizzato in Occidente è quello approntato dall'ISTH[19] che definisce la coagulopatia "manifesta" (*overt DIC*), oltre che sulla presenza di una patologia di base nota per essere associata allo sviluppo di coagulazione intravascolare disseminata, sulla base di semplici parametri di laboratorio, quali PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero e conta piastrinica. È stato peraltro evidenziato come pazienti che non raggiungono lo *score* diagnostico di coagulopatia manifesta (*non-overt DIC*), ma che eventualmente ne presentino la trasformazione in, hanno comunque un rischio di morte simile a quello dei pazienti con coagulopatia manifesta[20]. Questi pazienti possono essere identificati precocemente per mostrare una riduzione significativa dei loro livelli di antitrombina e proteina C. Quanti sono i laboratori che offrano questi test in urgenza alla controparte clinica?

In conclusione, trattare di emergenze per il laboratorio di coagulazione ha scarso significato se al puro dato di laboratorio non si aggiunge il valore di una reale cultura medica che permetta il diritto all'approfondimento della diagnosi anche in assenza di una richiesta specifica. Fino ad ora l'*establishment* universitario di internisti, ematologi e trasfusionisti non ha risposto in modo appropriato a questa necessità. Che sia l'occasione della Medicina di Laboratorio?

Bibliografia

1. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke 2006; 37:1465-70.
2. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. J Thromb Haemost 2008; 6:622-31.
3. Baca V, Montiel G, Meillón L, Pizzuto J, Catalán T, Juan-Shum L., et al. Diagnosis of lupus anticoagulant in the lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. Am J Hematol 2002; 71:200-7.
4. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. Transfus Med 2006; 16:31-9.
5. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31:1052-7.
6. Papa ML, Capasso F, Pudore L, Torre S, Mango S, Russo V, et al. Thromboelastographic profiles as a tool for thrombotic risk in digestive tract cancer. Exp Oncol 2007; 29:111-5.
7. Spiezia L, Radu C, Marchioro P, Bertini D, Rossetto V, Castelli M, et al. Peculiar whole blood rotation thromboelastometry (Rotem) profile in 40 sideropenic anaemia patients. Thromb Haemost 2008; 100:1106-10.
8. Simioni P, Spiezia L, Meneghetti L, Valle FD, Tognin G, Radu C, et al. Potential role of thrombelastography in the monitoring of acquired factor VIII inhibitor hemophilia A: report on a 78-year-old woman with life-threatening bleedings. Clin Appl Thromb Hemost 2008 Oct 16. [Epub ahead of print]
9. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost 2007; 5:289-95.
10. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. Br J Anaesth 2008; 100:792-7.
11. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu Rev Pathol 2008; 3:249-77.
12. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl):340S-380S.
13. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. Br J Haematol 2006; 135:220-7.
14. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, et al. Diagnosi e terapia della coagulazione intravascolare disseminata. Linea Guida 9 della Società Ita-

liana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. (In stampa 2009).
15. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709.
16. Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. Thromb Haemost 2006; 95:850-6.
17. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2004; 2:1924-33.
18. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2006; 4:90-7.
19. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001; 86:1327-30.
20. Toh CH, Downey C. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16:69-74.