

Malattie oculari con interessamento sistemico

**MALATTIE VASCOLARI RETINICHE:
quali accertamenti, quale terapia**

X Corso F.O.VE.A.
19 settembre 2008

Dr. Roberto Facchinetti
Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche
Ospedale Civile Maggiore
Centro 186 della F.C.S.A. (Federazione dei Centri
per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle
terapie antitrombotiche)

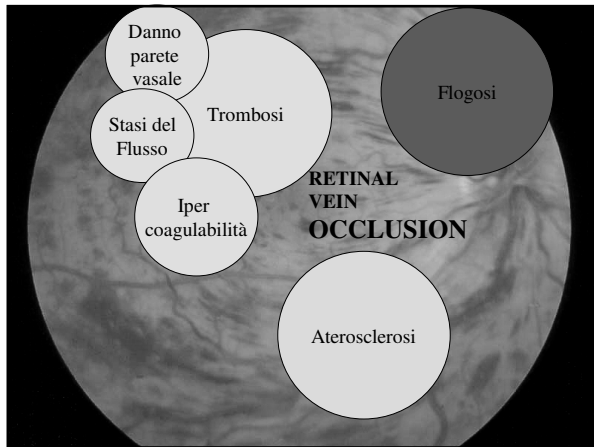
F.C.S.A. =

- Federazione dei Centri per la Sorveglianza della
Terapia Anticoagulante Orale

-Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e
la sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche

Circa 350 Centri in Italia

www.fcса.it



Modello generale degli studi

294 Pazienti e 294 controlli

< 0.05

Fattore di rischio	Odds Ratio	P	significatività
Iperensione arteriosa	2.32	< 0.001	SI
Ipercolesterolemia	2.54	< 0.001	SI
Fumo	1.48	0.053	NO
Mutazione F II	1.50	0.528	NO
Mutazione Leiden F V	0.92	0.787	NO
Mutazione fibrinogeno	1.05	0.730	NO
Mutazione F XI	1.21	0.177	NO
Mutazione GPIa	0.98	0.904	NO
Mutazione GPIIla	1.06	0.754	NO

Weger M et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2005.

Retinal vein occlusion

ANNI	ASSOCIAZIONI			Bibliografia
	SI	DUBBIA	NO	
1960	glaucoma			Vannas. Br J Ophthalmol 1960.
1968	macroglobulinemia			Rosen. Am J Ophthalmol 1968
1984	LES			Laroche. Ophthalmologica 1984
1988	iperviscosità ematica			Lip. Eye. 1988.
1992	flogosi (vasculite)			Fong. Retina 1992.
1996	ipertensione arteriosa			The Eye disease group. Am J Ophthalmol 1
1996	diabete			The Eye disease group. Am J Ophthalmol 1
1996	aterosclerosi			The Eye disease group. Am J Ophthalmol 1
1997	ipertensione oculare			Williamson. Br J Ophthalmol 1997.

Retinal vein occlusion

ANNI	ASSOCIAZIONI			Bibliografia
	SI	DUBBIA	NO	
2001	Resistenza PC attivata			Marcucci. Thromb Haemost 2001
2001	iperomocisteinemia			Marcucci. Thromb Haemost 2001
2001		Mutazione MTHFR		Marcucci. Thromb Haemost 2001
2001	Aumento PAI-1			Marcucci. Thromb Haemost 2001
2001	Lp(a)			Marcucci. Thromb Haemost 2001
2001	ipertensione arteriosa			Hayreh. Am J Ophthalmol 2001
2001	aterosclerosi			Hayreh. Am J Ophthalmol 2001
2001	diabete			Hayreh. Am J Ophthalmol 2001
2003	iperomocisteinemia			Cahill. Am J Ophthalmol 2003

Retinal vein occlusion				
ANNI	ASSOCIAZIONI			Bibliografia
	SI	DUBBIA	NO	
2005		Mutazione LEIDEN FV		Janssen. Thromb Haemost 2005
2005	Ipercolesterolemia		Mutazione LEIDEN FV	Weger. Ophthalmology 2005
2005			Mutaz. protrombinica	Weger. Ophthalmology 2005
2005			Mutaz. fibrinogeno	Weger. Ophthalmology 2005
2005			Mutaz. FXII	Weger. Ophthalmology 2005
2005			Mutaz. GPIa	Weger. Ophthalmology 2005
2005			Mutaz. GPIIb	Weger. Ophthalmology 2005
2005			No deficit AT	Janssen. Thromb Haemost 2005
2005			No deficit PC	Janssen. Thromb Haemost 2005
2005			No deficit PS	Janssen. Thromb Haemost 2005
2005	ipertensione arteriosa			Wong. Ophthalmology 2005
2005	obesità			Wong. Ophthalmology 2005
2005	placche carotidee			Wong. Ophthalmology 2005
2005	fibrinogeno elevato			Wong. Ophthalmology 2005
2005	anticorpi antifosfolipidi			Janssen. Thromb Haemost 2005

Associazioni con Retinal Vein Occlusion (p < 0.05):

FATTORI LOCALI:

- Glaucoma
- Iperensione oculare
- Flogosi
- Placche ateromasiche

TROMBOFILIA:

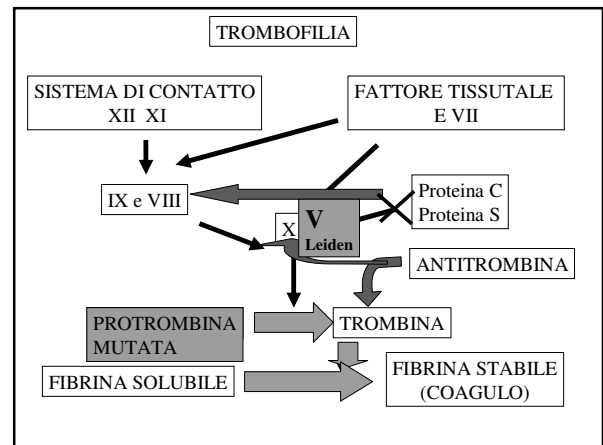
- Resistenza alla Proteina C attivata
- Iperomocisteinemia
- Anticorpi antifosfolipidi
- Aumento Lp(a)
- Aumento PAI-1
- Iperfibrinogenemia

FATTORI SISTEMICI:

- Iperensione arteriosa
- Diabete
- Aterosclerosi
- Obesità
- Ipercolesterolemia
- Fumo

RVO è una malattia trombotica? TROMBOFILIA e RVO

Anomalia	NELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA	NELLA RETINAL VEIN OCCLUSION
Deficit Antitrombina	SI	NO
Deficit Proteina C	SI	NO
Deficit Proteina S	SI	NO
Resistenza alla Proteina C attivata	SI	SI
Mutazione Leiden F V	SI	NO
Mutazione Protrombina	SI	NO
Lupus Anticoagulant	SI	SI
Anticorpi antifosfolipidi	SI	SI
Iperomocisteinemia	SI	SI
Iper Lp(a)	SI	SI
Deficit PAI-1	SI	SI



RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA

Reagente aPTT

30 secondi

Reagente aPTT + Proteina C attivata

PLASMA NORMALE: 90 secondi

PLASMA RESISTENTE: mancato allungamento dopo PC attivata

40 secondi

MUTAZIONE LEIDEN DEL FATTORE V

Nucleotide 1691

GENE: ADENINA

506

Proteina: Glutamina Q

Il Fattore V mutato (R506Q) è:

- ATTIVO in senso pro-coagulante
- RESISTENTE alla inibizione da Proteina C attivata.

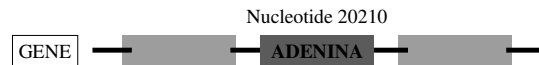
Effetto PRO-COAGULANTE

Resistenza alla Proteina C attivata

- 90 % dovuta a mutazione Leiden del Fattore V
- 10 % ? (altre mut. del F V, mut. F VIII)

La trombofilia è legata al fenomeno della resistenza indipendentemente dalla sua causa

MUTAZIONE PROTROMBINICA

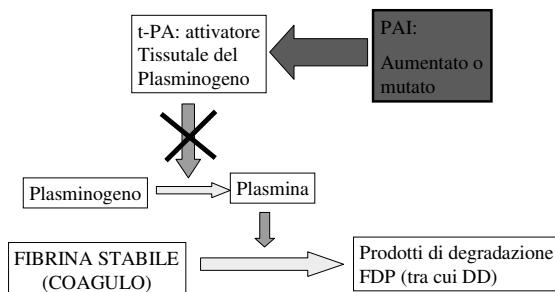


Maggiore produzione e stabilità di mRNA

Maggiore concentrazione di PROTROMBINA (FII)

Effetto PRO-COAGULANTE

Fibrinolisi fisiologica: ruolo del PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR



APS: Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2008.

Almeno 1 criterio clinico + 1 di laboratorio

Criteri clinici:

- 1) **Almeno un episodio trombotico** arterioso, venoso o del microcircolo, in qualsiasi tessuto o organo
- 2) **Almeno 3 aborti spontanei consecutivi** < 10 sett grav senza anomalie anatomiche o ormonali materne e senza anomalie cromosomiche materne e paterne
- 3) **Morte fetale** > 34 sett grav con feto normale
- 4) **Nascita prematura** =< 34 sett grav per eclampsia o insuff. placentare

Criteri di laboratorio:

- 1) **LAC** positivo confermato a 12 settimane
- 2) **ACA** (IgG o IgM) positivo confermato a 12 settimane
- 3) **Anti B2GPI** (IgG o IgM) confermato a 12 settimane

Specificità degli Anticorpi Antifosfolipidi (APA):

- anti cardiolipina (ACL)
- Anti B2GP1 (proteina adesa ai fosfolipidi)
- Anti Protrombina
- Anti Proteina C
- Altri antigeni

IN VITRO: attività anticoagulante. LUPUS ANTICOAGULANT (LAC);

IN VIVO: attività è procoagulante

Meccanismi patogenetici della SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

- inibizione della PC attivata
- inibizione di AT
- stimolazione aggregazione piastrinica
- stimolazione del TF ed inibizione del suo inibitore TFPI
- attivazione complemento
- inibizione t-PA
- inibizione diretta e flogosi mediata del trofoblasto placentare

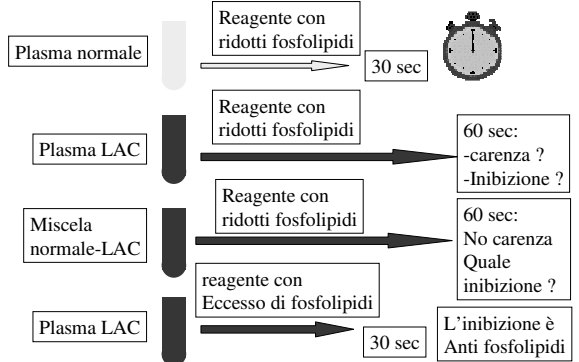
DIATESI PROTROMBOTICA

Lupus anticoagulant. Diagnosi di laboratorio:

Criteri:

- Allungamento di un test coagulativo fosfolipido-dipendente:**
 - carenza di fattori
 - presenza di inibitore eparina
 - presenza di inibitore Anticorpi anti fattori
 - presenza di LAC
- Mancata correzione nel test in miscela con plasma normale:**
 - si esclude la carenza di fattori, quindi presenza di inibitore
- Correzione con saturazione di fosfolipidi,**
 - si conferma la specificità anti fosfolipidi dell'inibitore

Lupus Anticoagulant (LAC): laboratorio



LUPUS ANTICOAGULANT:

approccio corretto con 2 test diversi. Noi usiamo:

- DRVVT: diluted Russel Viper Venom Time.**
Il reagente è veleno di vipera Russel (stimola direttamente il FX)
- SCT: Silica clotting Time** (simile ad aPTT ma povero di fosfolipidi)

Negativo ad entrambi i test

Neutrofili	3.18	10 ⁹ /L	1.10 - 6.60
Linfociti	39.8	%	
Linfociti	2.39	10 ⁹ /L	0.90 - 3.40
Monociti	7.2	%	
Monociti	0.43	10 ⁹ /L	0.20 - 1.30
Eosinofili	0.0	%	
Eosinofili	0	10 ⁹ /L	0.00 - 0.50
Basofili	0.0	%	
Basofili	0	10 ⁹ /L	0.00 - 0.10

nota alla formula:
Formula leucocitaria eseguita in citometria a flusso in fluorescenza

Sg. VES	36	mm/h	1 - 45
---------	----	------	--------

P-Anticoagulante tipo Lupus			
DRVVT screening	1.01	Rapporto	< 1.20
SCT screening	0.99	Rapporto	< 1.20
Commento	Negativa la ricerca dell'anticoagulante tipo Lupus		

S-Tirotrina	1.05	n.0/L	0.35 - 4.3 (3.7-4.3 a tale il monitoraggio)
-------------	------	-------	--

In entrambi i test: positivo allo screening e negativo in miscela

AZIENDA OSPEDALIERA Pag. 1 / 1
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA
LABORATORIO DI ANALISI CHIMICO-CLINICHE ED EMATOLOGICHE - Direttore: Dott. Paolo Rizzotti
Unità Operativa con Sistema Qualità UNI EN ISO 9001:2000 Certificato n. 7882/02/5
Laboratorio Accreditato dal Clinical Pathology Accreditation (UK) N. 1931

Richiesta N° 193538 da 08082008 Ora: 09:29 Stampato in data 15/09/2008 Ora: 16:39
Sesso M Data di nascita 4/01/938 Numero 53036099
755 SRAU Clara, Ostia Lido

Esame	Valore	Unità di Misura	Intervallo di Riferimento
P-Anticoagulante tipo Lupus			
DRVVT screening	1.31 *	Rapporto	< 1.20
DRVVT miscela	1.18	Rapporto	< 1.20
SCT screening	1.21 *	Rapporto	< 1.20
SCT miscela	1.09	Rapporto	< 1.20
Commento	Negativa la ricerca dell'anticoagulante tipo Lupus		

Referto Completo

il Direttore
Dott. Paolo Rizzotti

Tutto positivo alla Silice, negativo alla vipera

F-AST	23	U/L	5 - 43
F-ALT	19	U/L	5 - 50
F-Fosfatasi alcalina	164 *	U/L	50 - 130
F-GST	71	U/L	5 - 85

P-Anticoagulante tipo Lupus			
DRVVT screening	1.13	Rapporto	< 1.20
SCT screening	1.93 *	Rapporto	< 1.20
SCT miscela	1.61 *	Rapporto	< 1.20
SCT conferma	1.91 *	Rapporto non	< 1.20
Commento	Positiva la ricerca dell'anticoagulante tipo Lupus.		

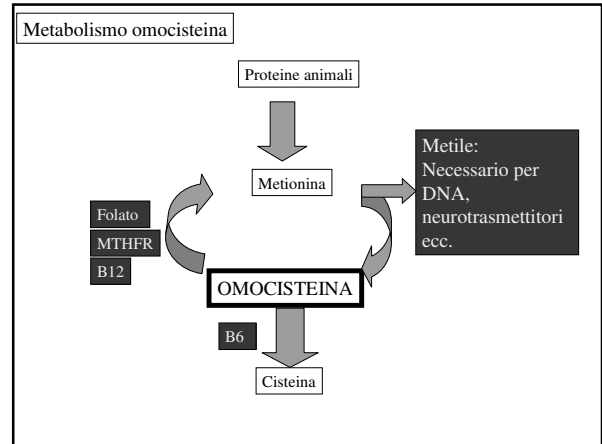
S-Ag prostatite specifico (PSA)	1.36	ng/L	Intervallo decisionale 4 (su 2 e 4 "valutare all'interno del quadro clinico-sindromico")
---------------------------------	------	------	---

Referto Completo

il Direttore
Dott. Paolo Rizzotti

Tutto positivo alla vipera, negativo alla silice

Formula leucocitaria eseguita in citometria a flusso in fluorescenza			
Sg.VES	36 *	na 0	1 - 30
P-Anticoagulante tipo Lupus			
DRVV T screening	1.49 *	Rappresenta	< 1.20
DRVV T media	1.78 *	Rappresenta	< 1.20
DRVV T coefficiente	1.43	Rappresenta	< 1.20 LAC normale 1.21-1.50 LAC dubbio 1.51-2.00 LAC moderato >2.01 LAC forte
SCT screening	1.13	Rappresenta	< 1.20
Commento	Positiva la ricerca dell'anticoagulante tipo Lupus.		
S-Elettroliti			
albumina	56	%	50 - 65



- Perché l'OMOCISTEINA è "tossica" e protrombotica ?**
- Aumenta le specie tossiche dell'ossigeno (anione superossido e perossido di idrogeno), il che provoca danno endoteliale e aggregazione piastrinica.
 - Attiva fattori della coagulazione (V, X, XII)
 - Inibisce l'attivazione della Proteina C
 - Diminuisce l'attività del t-PA
 - Promuove la proliferazione del muscolo liscio
 - Aumenta la perossidazione dei lipidi
 - Aumenta i trigliceridi
 - Stimola l'infiammazione

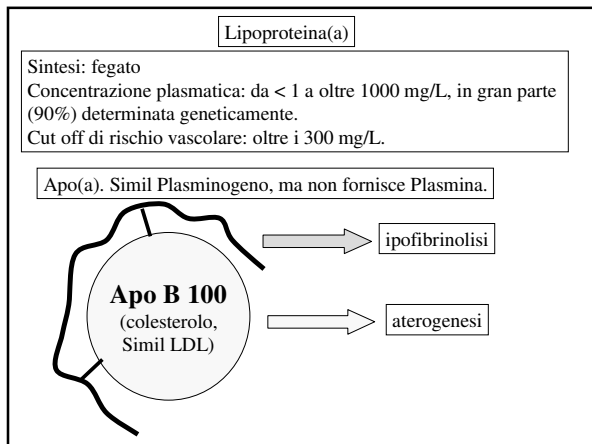
M Cahill et al: Meta-analysis of Plasma Homocysteine, Serum folate, serum vit B 12, and the polymorphic MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. Am J Ophthalmol. 2003

Cause di iperomocisteinemia:

- Fattori genetici:** MTHFR, Cystationine synthase, Methionine synthase
- Fattori nutrizionali:** deficit folati, B6, B12, eccesso assunzione metionina
- Fattori demografici:** età avanzata, sesso maschile, razza bianca, postmenopausa
- Malattie croniche:** insuff. Renale, diabete, ipotiroidismo, psoriasi, neoplasie, trapianto organo
- Droghe:** alcool, tabacco, caffeina, anticonvulsivanti, metotrexate, cyclosporina

Conclusioni: nella malattia vascolare occlusiva retina:

- 1) Omocisteina più elevata
- 2) Folati più bassi
- 3) MTHFR indifferente
- 4) B 12 indifferente



- Lipoproteina(a)**
- Fattori extragenetici in grado di modificare la concentrazione di Lp(a)
- | AUMENTO | RIDUZIONE |
|-----------------------|------------------------|
| -insufficienza renale | -insufficienza epatica |
| -menopausa | -ormoni tiroidei |
| -sindrome metabolica | -somatotropo |
| -flogosi fase acuta | -testosterone |
| | -vino rosso moderato |

Lp(a): in quali Pazienti dosarla ?

- Storia familiare positiva per malattie cardiovascolari (specie se insorte in giovane età)
- Aterosclerosi precoce
- Dislipidemia
- Iperomocisteinemia
- Ipertensione
- Diabete
- Postmenopausa
- Malattia occlusiva della retina venosa o arteriosa

Terapia della iperlipoproteinemia(a)

- l'iper Lp(a) isolata asintomatica non va trattata
- le statine non hanno effetto
- acido nicotinico può abbassare Lp(a)
- N acetil-cisteina può abbassare Lp(a)
- **aspirina abbassa Lp(a)**
- LDL aferesi in casi selezionati (segue rebound)

Indagini consigliate in PZ con occlusione vascolare retina

- **valutare per ipertensione arteriosa**
- **valutare per glaucoma**
- **valutare per diabete**
- **valutare per dislipidemia**
- **valutare per iperviscosità ematica (emocromo, proteine)**
- **screening trombofilia:**
 1. *aPTT, Fibrinogeno*
 2. *resistenza alla proteina C attivata (APCR)*
 3. *lupus anticoagulant (LAC)*
 4. *anticorpi anticardiolipina (ACA)*
 5. *anticorpi anti B2GPI*
 6. *omocisteina e folati*
 7. *Lp(a)*

7 AT, PC, PS

8 Mutazioni FV, Fattore II, MTHFR

?

Gli studi non hanno trovato associazione significativa con RVO

Quindi : **NON SERVE DOSARLE**

Gli studi non hanno **raggiunto** associazione significativa con RVO

Sapere di avere un deficit trombofilico può essere utile:

- al paziente (altre condizioni a rischio presenti o future)
- ai familiari (altre condizioni a rischio presenti o future)

Quindi : ?

AT, PC, PS, mutazione FII : **SI (una volta !)**

Mutazione FV: se si riscontra APCR

Mutazione MTHFR: se si riscontra iperomocisteinemia

Razionale della terapia medica

Trattare la patologia di base (ipertensione, dislipidemia, diabete)

Steroidi (componente flogistica)

anticoagulanti: generalmente no, ma forse utili se trombofilia o LAC

antiaggreganti piastrinici: non vi è evidenza sulla RVO, ma usati in ipertensione arteriosa, diabete, arteriopatia, iper Lp(a)

eparine e LMWH: non vi è evidenza, usate nella fase acuta di RVO

vitamine: folati e B12 nella iperomocisteinemia

Terapie locali

- t-PA nelle occlusioni arteriose (rischio emorragico)
- steroidi intravitreali (off label)
- bevacizumab, pegatanib ed altri anticorpi anti Vascular Endothelial Growth Factor (effetto antiangiogenico ed antiinfiammatorio)

Altre terapie

- Ossigeno iperbarico
- Eritrocitoferesi (per emodiluire nelle policitemie)
- Emodiluzione isovolemica
- Laser fotocoagulazione

Resistenza agli antiaggreganti piastrinici

Biochimica: incapacità di inibire l'aggregazione piastrinica

Problemi:

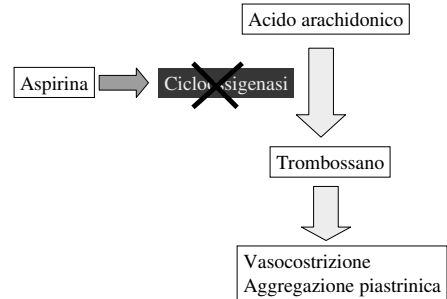
- metodo di valutazione
- dosaggi di agonisti
- studi limitati

Clinica: insuccesso della terapia con antiaggreganti

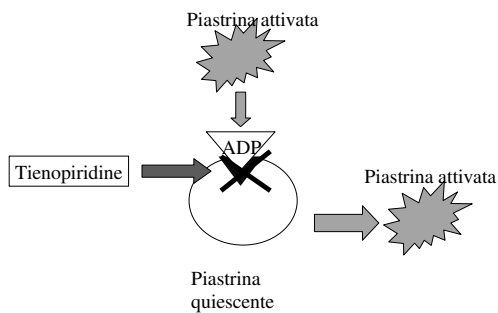
Problemi:

- tipo di Pazienti studiati
- dosaggi di farmaco e compliance
- durata del trattamento
- comorbidità

Meccanismo di azione dell'aspirina



Meccanismo di azione delle TIENOPIRIDINE -ticlopidina - clopidogrel



Fattori che influenzano l'aggregazione piastrinica in vivo

- Postura del paziente
- Ora del giorno
- Esercizio fisico
- Colesterolo
- Fumo di sigaretta
- Altri FANS
- Dosaggio di farmaco
- Isoforme della cicloossigenasi
- Catecolamine
- Serotonina

Variabilità individuale nella risposta all'antiaggregante

Metodi di laboratorio per valutare l'aggregabilità piastrinica

- Tempo di emorragia in vivo
- Aggregometria ottica: ADP, ac arachidonico, collagene, epinefrina,
- **Platelet Function Analyzer (PFA): ADP, collagene**
- Rapid Platelet Function Analyzer (fibrinogeno)

Difficoltà di standardizzazione nelle procedure e nei cut off decisionali

NON UTILE NEL SINGOLO PAZIENTE