

## FATTORI DELLA COAGULAZIONE

I Fattori della Coagulazione sono un insieme eterogeneo di molecole che prende parte alla cascata coagulativa, in quella che viene chiamata FASE COAGULATIVA del processo emostatico.

Vengono indicati, nella corrente nomenclatura, con numeri romani, attribuiti secondo l'ordine cronologico di scoperta e non hanno alcun rapporto con la sequenza di reazioni della cascata coagulativa. Il numero indica il Fattore presente nel plasma in forma di precursore inattivo, la presenza dopo il numero della lettera "a" indica la forma attiva. Il Fattore VI non esiste.

Vengono classificati in tre categorie in base al loro ruolo funzionale:

- **PROTEINE ENZIMATICHE** (Protrombina, Fattori VII, IX, X, XI, XII e Proteina C): si tratta di serin-proteasi Vit. K dipendenti che circolano in forma di precursori inattivi (zimogeni) che, una volta attivati, agiscono sul fattore successivo attivandolo. La famiglia enzimatica delle serin-proteasi comprende, oltre ai suddetti Fattori, anche enzimi coinvolti in altri processi fisiologici quali la digestione e la risposta immunitaria.
- **COFATTORI ENZIMATICI** (Fattori V e VIII, e Proteina S): coadiuvano taluni Fattori attivati aumentando la cinetica di reazione.
- **PROTEINE STRUTTURALI** (Fibrinogeno e Fattore di Von Willebrand - vedi).

Classicamente la cascata coagulativa può essere attivata attraverso due vie: la Via Intrinseca e la Via Estrinseca. In condizioni fisiologiche è la Via Estrinseca la più importante. Entrambe queste vie convergono nella Via Comune che porta alla formazione del reticolo di Fibrina.

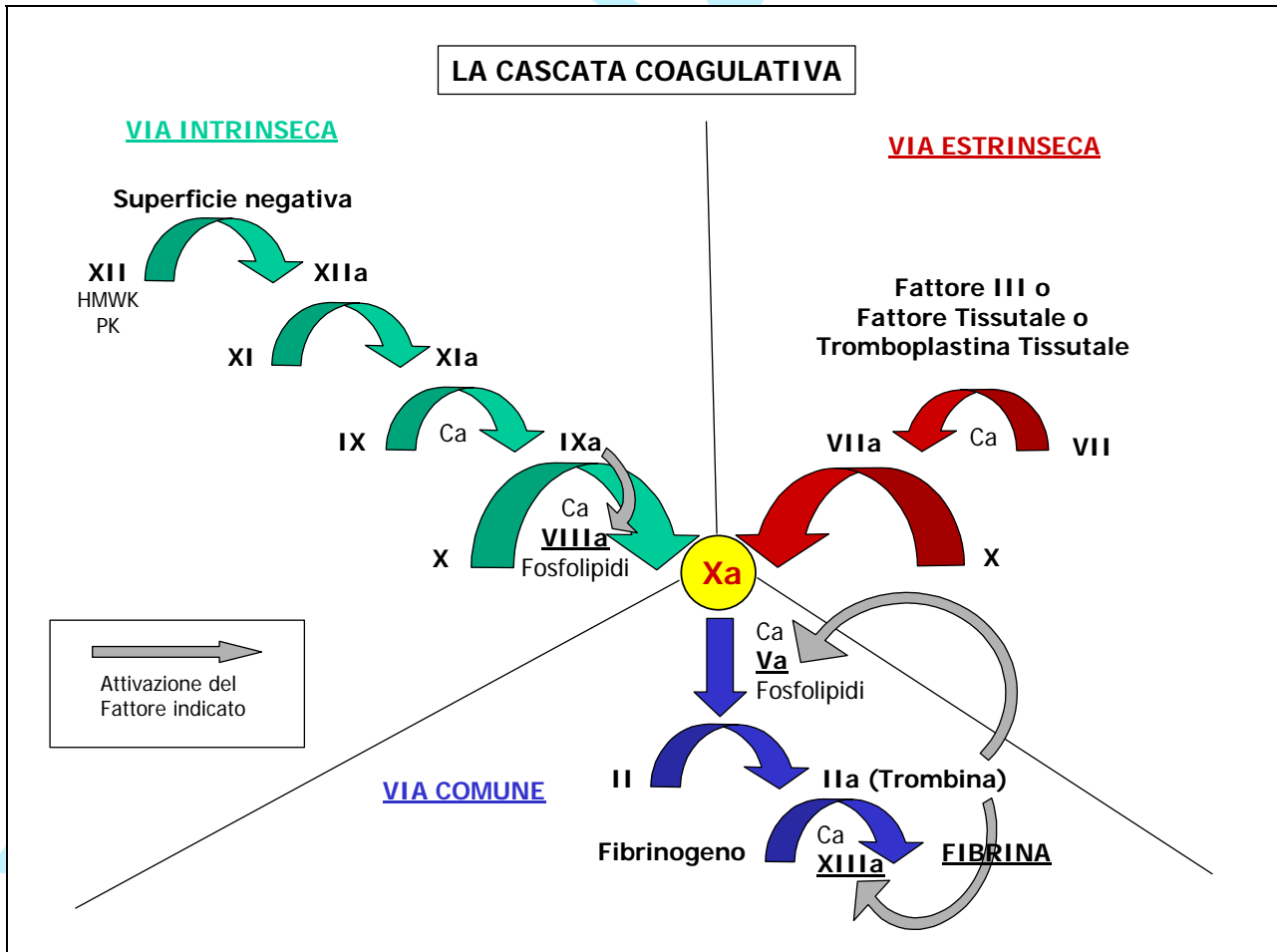
La Via Intrinseca inizia per attivazione del Fattore XII da parte di numerose sostanze (vedi Fattore XII).

La Via Estrinseca inizia per liberazione del Fattore III (o Fattore Tissutale) da parte dei vasi lesionati, tessuti necrotici, ecc.

Viene qui di seguito riportato l'elenco dei Fattori della coagulazione e uno schema riassuntivo della cascata coagulativa.

### FATTORI DELLA COAGULAZIONE:

- **FATTORE I** – FIBRINOGENO
- **FATTORE II** – PROTROMBINA
- **FATTORE III** – FATTORE TISSUTALE – TROMBOPLASTINA TISSUTALE
- **FATTORE IV** –  $Ca^{2+}$
- **FATTORE V** – PROACCELERINA – FATTORE LABILE
- **FATTORE VII** – PROCONVERTINA – FATTORE STABILE
- **FATTORE VIII** – FATTORE VIII COMPLEX – FATTORE ANTIEMOFILICO A
- **FATTORE IX** – FATTORE DI CHRISTMAS – FATTORE ANTIEMOFILICO B – Componente Plasmatico della Tromboplastina (PTC)
- **FATTORE X** – FATTORE DI STUART (o STUART-PROWER) – AUTOPROTROMBINA III
- **FATTORE XI** – FATTORE ANTIEMOFILICO C – Antecedente Plasmatico della Tromboplastina (PTA)
- **FATTORE XII** – FATTORE DI HAGEMAN
- **FATTORE XIII** – FATTORE DI LAKI-LORAND – FATTORE STABILIZZANTE LA FIBRINA
- **PRECALLICREINA** – FATTORE DI FLETCHER
- **CHININOGENO** – FATTORE DI FITZGERALD
- **PROTEINA C**
- **PROTEINA S**



## • **FATTORE I – FIBRINOGENO**

Il Fibrinogeno (o Fattore I della coagulazione) è una glicoproteina (3-5% di carboidrati, ac. Sialico, esosi ed esosamine) con peso molecolare di 340.000 Dalton sintetizzata a livello epatico. Strutturalmente forma un dimero simmetrico costituito da tre paia di catene peptidiche ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) unite tra loro da ponti disolfuro.

Il Fibrinogeno è una molecola che svolge un ruolo chiave nei processi di emostasi e coagulazione.

Dal Fibrinogeno origina la Fibrina per azione della Trombina che scinde i peptidi, A e B, dalle rispettive catene  $\alpha$  e  $\beta$ . Le molecole di Fibrina neoformate successivamente polimerizzano legandosi secondo lo schema testa-coda o fianco-fianco, originando un reticolo inizialmente poco resistente, ma che successivamente si stabilizza per opera del Fattore XIIIa.

Insieme al Fattore VIII, l'Orosomucoide e la Proteina C reattiva, il Fibrinogeno fa parte delle proteine dette della "fase acuta", il cui incremento si evidenzia in numerosi stati infiammatori.

Il Fibrinogeno è presente, oltre che a livello ematico, anche a livello extravascolare, per una quota pari al 10-25% del Fibrinogeno totale.

Il catabolismo del Fibrinogeno avviene principalmente attraverso la via fibrinolitica, l'azione di svariate proteasi cellulari e, ovviamente, la stessa coagulazione.

I prodotti del catabolismo del Fibrinogeno/Fibrina (PDF o in inglese FDP – Fibrinogen Degradation Products) vengono fagocitati dalle cellule del SRE ed utilizzati per la resintesi del Fibrinogeno che avviene a livello epatico. Alcuni di questi PDF (frammento X e frammento Y) svolgono una potente azione anticoagulante e costituiscono quelli che, nella vecchia classificazione degli inibitori fisiologici della coagulazione, erano indicati con il nome di Antitrombina VI. Gli animali sani normalmente non hanno PDF in circolo, ma nella Coagulazione Intravasale Disseminata questi possono essere presenti, derivando dalla frammentazione della Fibrina che si genera in eccesso negli stati di ipercoagulabilità.

Il tempo di emivita del Fibrinogeno è di 1,5-6,3 giorni.

(vedi anche FIBRINOGENO)

### CARENZA:

- Ipo- Afibrinogenemia congenita (gene autosomico recessivo);
- Epatopatie (ridotta sintesi);
- Coagulazione Intravasale Disseminata (CID);
- Fuoriuscita dal letto circolatorio (Essudati);

### TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fibrinogeno
- PT
- PTT
- aPTT
- Tempo di Trombina

## • **FATTORE II – PROTROMBINA**

La Protrombina (o Fattore II della coagulazione) è una glicoproteina (10% di carboidrati, ac. Sialico, esosi ed esosamine) con peso molecolare di 72.000 Dalton sintetizzata a livello epatico. E' costituita da un'unica catena polipeptidica che all'elettroforesi migra con le  $\alpha$ -globuline.

Insieme ai fattori VII, IX e X appartiene alla categoria di fattori cosiddetti "Vit.K-dipendenti". La Vit.K ha la funzione di catalizzare la carbossilazione dell'Ac. Glutammico presente nei precursori dei suddetti fattori in Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico. L'Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico rende tali fattori in grado di fissare gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e i sali inorganici, rendendo possibile la cascata coagulativa. Carenza di Vit. K o la presenza di suoi antagonisti (cumarinici) determinano l'arresto della sintesi di tali fattori e l'accumulo di loro precursori chiamati PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist*), i quali sono scarsamente attivi nella cascata coagulativa e dotati di azione interferente sull'attivazione del fattore X. I PIVKA vengono distinti in base al fattore di cui sono i precursori: PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX e PIVKA X.

Dalla Protrombina origina, per azione del Fattore Xa nella via comune della cascata coagulativa, la Trombina. Quest'ultima è costituita da due catene polipeptidiche, A e B, con peso molecolare rispettivamente di 6.000 e 30.000 Dalton. La Trombina, a sua volta, agisce sul Fibrinogeno determinando la formazione di Fibrina, e sul Fattore XIII attivandolo a Fattore XIIIa.

La Trombina interviene, inoltre, nell'attivazione dei Fattori V e VIII, e nell'aggregazione piastrinica, rappresentando un potente catalizzatore di tutta la cascata coagulativa.

La Protrombina è presente, oltre che a livello ematico, anche a livello extravascolare, per una quota pari al 30-40% del volume plasmatico.

Il tempo di emivita della Protrombina è di 2,1-4,4 giorni.

### CARENZA:

- Carenza congenita;
- Epatopatie (ridotta sintesi);
- Antagonisti della Vit. K (cumarinici) o carenza di Vit. K;

### TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore II
- PT
- PTT
- aPTT
- Trombotest

• **FATTORE III – FATTORE TISSUTALE – TROMBOPLASTINA TISSUTALE**

E' un fattore complesso termolabile costituito da colesterolo, fosfolipidi e proteine. Si libera per necrosi dei tessuti e rappresenta l'iniziatore della Via Estrinseca della cascata coagulativa.

E' in grado di attivare il Fattore VII e forma con esso e il  $Ca^{2+}$  un complesso che è in grado di attivare, a sua volta, il fattore X.

• **FATTORE IV –  $Ca^{2+}$**

Il  $Ca^{2+}$  è uno ione fondamentale nella via coagulativa. La conversione della Protrombina in Trombina e l'attivazione del fattore X sono due tappe in cui tale ione ha un ruolo fondamentale, insieme ad altre tappe sia della Via Intrinseca che della Via Estrinseca.

L'EDTA (Acido Etilendiamminotetracetico), l'Ac. Citrico, l'Ac. Ossalico e i loro rispettivi sali, utilizzati come anticoagulanti nelle provette normalmente impiegate per eseguire i prelievi ematici, agiscono chelando il  $Ca^{2+}$  in maniera stabile ma reversibile, impedendone così la coagulazione.

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Calcio ionizzato

• **FATTORE V – PROACCELERINA – FATTORE LABILE**

La Proaccelerina o Fattore V è una glicoproteina sintetizzata a livello epatico con peso molecolare di 350.000 Dalton (anche se in circolo è presente in forme con peso molecolare maggiore: 310.000-400.000 Dalton). All'elettroforesi migra con le Globuline.

Insieme al Fattore Xa,  $Ca^{2+}$  e  $PF_3$  (Complesso Fatt.V- $PF_3$ -Fatt.Xa- $Ca^{2+}$ ) catalizza la formazione di Trombina a partire dalla Protrombina nella Via Comune. La stessa Trombina è in grado di attivare il Fattore V generando un circuito di autocatalisi molto importante.

E' uno dei fattori che si consumano durante il processo coagulativo, per cui non si ritrova nel siero.

Il tempo di emivita del Fattore V è di 15-24 ore.

CARENZA:

- Carezza congenita;
- Epatopatie (ridotta sintesi);

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore V
- PT
- PTT
- aPTT

• **FATTORE VII – PROCONVERTINA – FATTORE STABILE**

La Proconvertina o Fattore VII è una glicoproteina costituita da una singola catena polipeptidica sintetizzata a livello epatico e con peso molecolare di circa 53.000 Dalton. All'elettroforesi migra sia nelle  $\alpha$ - che nelle  $\beta$ -globuline.

Viene attivato a Fattore VIIa dal Fattore III (o Tromboplastina tissutale) e forma con esso e il  $Ca^{2+}$  un complesso che è in grado, a sua volta, di attivare il Fattore X. Lo stesso Fattore Xa e la Trombina sono in grado di attivare il Fattore VII.

E' uno dei fattori della Via Estrinseca della cascata coagulativa.

Insieme ai fattori III, IX e X appartiene alla categoria di fattori cosiddetti "Vit.K-dipendenti". La Vit.K ha la funzione di catalizzare la carbossilazione dell'Ac. Glutammico presente nei precursori dei suddetti fattori in Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico. L'Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico rende tali fattori in grado di fissare gli ioni  $Ca^{2+}$  e i sali inorganici, rendendo possibile la cascata coagulativa. Carezza di Vit. K o la presenza di suoi antagonisti (cumarinici) determinano l'arresto della sintesi di tali fattori e l'accumulo di loro precursori chiamati PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist*), i quali sono scarsamente attivi nella cascata coagulativa e dotati di azione interferente sull'attivazione del fattore X. I PIVKA vengono distinti in base al fattore di cui sono i precursori: PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX e PIVKA X.

Il tempo di emivita del Fattore VII è molto breve: 1-6 ore.

CARENZA:

- Carezza congenita;
- Epatopatie (ridotta sintesi);
- Antagonisti della Vit. K (cumarinici) o carezza di Vit. K;

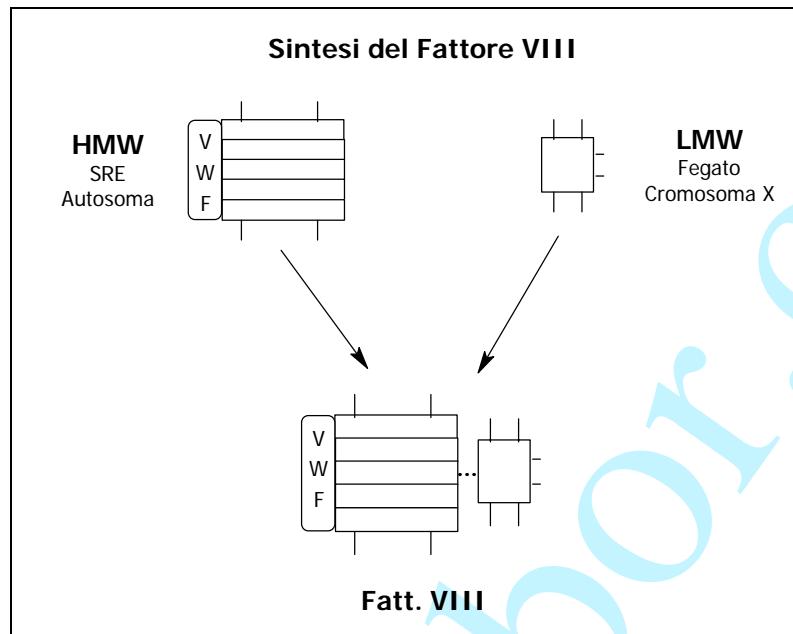
TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore VII
- PT
- PTT o aPTT (se quest'ultimo è normale ma il PT è aumentato si deve sospettare in primo luogo una carezza del Fattore VII)
- Trombotest

• **FATTORE VIII – FATTORE VIII COMPLEX – FATTORE ANTIEMOFILICO A**

Il Fattore VIII è una glicoproteina termolabile molto complessa con peso molecolare elevato (1.000.000-2.000.000 di Dalton), sintetizzata in parte a livello epatico e in parte a livello del SRE. All'elettroforesi in gel di amido o agarosio migra con le  $\alpha_2$ -globuline.

Il Fattore VIII è costituito da due subunità legate in modo non covalente: una a basso peso molecolare (Low Molecular Weight o LMW) con attività procoagulante (Fattore VIII C), e l'altra ad elevato peso molecolare (High Molecular Weight o HMW) ad attività antigenica e di trasporto (Fattore VIII R:Ag o Fattore di Von Willebrand o Fattore VIII VWF). La sede di produzione delle due subunità sarebbe diversa: l'HMW è prodotta principalmente dalle cellule endoteliali e dai Megacariociti (SRE), mentre l'LMW è di origine epatica.



Il Fattore di Von Willebrand, oltre la funzione di trasporto nel circolo ematico del fattore VIII C e indipendentemente da questo, permette l'adesione delle piastrine al subendotelio e l'adesione tra le stesse piastrine nella sede della lesione.

In base alla sua struttura molecolare, ma soprattutto in virtù di talune attività biologiche che ha dimostrato di possedere, il Fattore VIII viene così distinto:

1. **Fattore VIII C** (o Fattore VIII procoagulante o Globulina antiemofilica AHG o Fattore antiemofilico AHF o Fattore antiemofilico A)  
Indica l'attività procoagulante del Fattore VIII; risulta diminuito o assente nell'Emofilia A e nella maggior parte dei casi di Sindrome di Von Willebrand.
2. **Fattore VIII C:Ag**  
Proteina immunologicamente correlata al Fattore VIII procoagulante.
3. **Fattore VIII R:Ag** (o Antigene correlato al Fattore VIII o Fattore VIII AGN)  
E' un Fattore biologicamente inattivo ed indica l'attività antigenica del Fattore VIII con anticorpi eterologhi; risulta normale nell'Emofilia A, ma assente o diminuito nella maggior parte dei casi di Sindrome di Von Willebrand.
4. **Fattore VIII R:WF BT**  
Indica l'attività di arresto del sanguinamento da parte del Fattore VIII.
5. **Fattore VIII R:WF GB**  
Indica l'attività di ritenzione delle piastrine alle palline di vetro da parte del Fattore VIII.
6. **Fattore VIII R:WF RCF** (o Fattore VIII R:Co)  
Indica l'attività di aggregazione delle piastrine con la Ristocetina da parte del Fattore VIII; anch'esso risulta normale nell'Emofilia A, ma assente o diminuito nella maggior parte dei casi di Sindrome di Von Willebrand.

Alterazioni congenite a carico del Fattore VIII determinano l'insorgenza di due importanti patologie:

- o L'EMOFILIA A è una malattia congenita trasmessa da un gene recessivo sul Cromosoma X in cui si verifica un difetto qualitativo di sintesi della subunità a basso peso molecolare (LMW – Fattore VIII C) del Fattore VIII.
- o La SINDROME DI VON WILLEBRAND o ANGIOEMOFILIA è una malattia congenita trasmessa da un gene autosomico a dominanza incompleta in cui si verifica un difetto quantitativo di sintesi della subunità ad elevato peso molecolare (HMW) del Fattore VIII.

Nella cascata coagulativa il Fattore VIII viene attivato dal Fattore IXa a Fattore VIIIa (nella Via Intrinseca) e forma con lo stesso Fattore IXa, il  $Ca^{2+}$  e il  $PF_3$  un complesso in grado di attivare il Fattore X (nella Via Comune). La stessa Trombina è in grado di attivare il Fattore VIII generando un circuito di autocatalisi molto importante per l'amplificazione del processo.

Anche questo fattore si consuma durante il processo coagulativo, per cui non si ritrova nel siero.

Il tempo di emivita del Fattore VIII C è di 48-70 ore, mentre quello del Fattore VIII R:Ag è di 20-24 ore.

CARENZA:

- o Carenza congenita del Fatt. VIII C (Emofilia A);
- o Carenza congenita del Fatt. di Von Willebrand (Sindrome di Von Willebrand);
- o Epatopatie (ridotta sintesi);

TEST DA ESEGUIRE:

- o Tempo di sanguinamento
- o PT
- o PTT
- o aPTT
- o Dosaggio del Fattore VIII C
- o Dosaggio del Fattore di Von Willebrand
- o Dosaggio degli inibitori del Fattore VIII

• **FATTORE IX – FATTORE ANTIEMOFILICO B – FATTORE DI CHRISTMAS – Componente Plasmatico della Tromboplastina (PTC)**

Il Fattore IX è una glicoproteina (26% di carboidrati) costituita da una singola catena polipeptidica, con peso molecolare di 56.000 Dalton. E' sintetizzato a livello epatico e, all'elettroforesi, migra con le  $\beta$ - e le  $\gamma$ -globuline.

E' un fattore della Via Intrinseca e viene attivato a Fattore IXa dal Fattore XIa. Il Fattore IXa, a sua volta, attiva il Fattore VIII a Fattore VIIIa (nella Via Intrinseca) e forma con esso, il  $\text{Ca}^{2+}$  e il  $\text{PF}_3$  un complesso in grado di attivare il Fattore X (nella Via Comune).

L'attivazione del Fattore IX comporta l'idrolisi di un legame interno con il cambiamento di struttura da singola catena a doppia catena.

Insieme ai fattori III, VII e X appartiene alla categoria di fattori cosiddetti "Vit.K-dipendenti". La Vit.K ha la funzione di catalizzare la carbossilazione dell'Ac. Glutammico presente nei precursori dei suddetti fattori in Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico. L'Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico rende tali fattori in grado di fissare gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e i sali inorganici, rendendo possibile la cascata coagulativa. Carenza di Vit. K o la presenza di suoi antagonisti (cumarinici) determinano l'arresto della sintesi di tali fattori e l'accumulo di loro precursori chiamati PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist*), i quali sono scarsamente attivi nella cascata coagulativa e dotati di azione interferente sull'attivazione del fattore X. I PIVKA vengono distinti in base al fattore di cui sono i precursori: PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX e PIVKA X.

Ha un ampio spazio di distribuzione extravascolare ed il suo tempo di emivita è di 20-24 ore.

CARENZA:

- Carenza congenita (Emofilia B o Malattia di Christmas – legata al sesso – Terrier, Schnauzer, Bassotto e Gatto);
- Epatopatie (ridotta sintesi);
- Antagonisti della Vit. K (cumarinici) o carenza di Vit. K;

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore IX
- PTT
- aPTT
- Tempo di Sanguinamento
- Trombotest
- Dosaggio degli inibitori del Fattore IX

• **FATTORE X – FATTORE DI STUART (o STUART-PROWER) – AUTOPROTROMBINA III**

Il Fattore X è una glicoproteina (10% di carboidrati) costituita da una doppia catena polipeptidica con peso molecolare di 56.000 Dalton.

E' sintetizzato a livello epatico e, all'elettroforesi, migra con le  $\alpha$ -globuline.

Il Fattore X viene attivato a Fattore Xa dando inizio alla Via Comune, sia dalla Via Intrinseca (dal complesso di Fattori VIIIa, IXa,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PF}_3$ ) che dalla Via Estrinseca (dal complesso di Fattori III, VIIa e  $\text{Ca}^{2+}$ ). Viene inoltre attivato anche dal veleno di vipera di Russel.

Il Fattore Xa Insieme al Fattore V,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PF}_3$  (Complesso Fatt.V- $\text{PF}_3$ -Fatt.Xa- $\text{Ca}^{2+}$ ) catalizza la formazione di Trombina a partire dalla Protrombina nella Via Comune.

Insieme ai fattori III, VII e IX appartiene alla categoria di fattori cosiddetti "Vit.K-dipendenti". La Vit.K ha la funzione di catalizzare la carbossilazione dell'Ac. Glutammico presente nei precursori dei suddetti fattori in Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico. L'Ac.  $\gamma$ -carbossiglutammico rende tali fattori in grado di fissare gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e i sali inorganici, rendendo possibile la cascata coagulativa. Carenza di Vit. K o la presenza di suoi antagonisti (cumarinici) determinano l'arresto della sintesi di tali fattori e l'accumulo di loro precursori chiamati PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist*), i quali sono scarsamente attivi nella cascata coagulativa e dotati di azione interferente sull'attivazione del fattore X. I PIVKA vengono distinti in base al fattore di cui sono i precursori: PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX e PIVKA X.

Il tempo di emivita del Fattore X è di 32-48 ore.

CARENZA:

- Carenza congenita (gene autosomico recessivo a dominanza incompleta – Cocker spaniel);
- Epatopatie (ridotta sintesi);
- Antagonisti della Vit. K (cumarinici) o carenza di Vit. K;

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore X
- PT
- PTT
- aPTT
- Trombotest

• **FATTORE XI – FATTORE ANTIEMOFILICO C – Antecedente Plasmatico della Tromboplastina (PTA)**

Il Fattore XI è una glicoproteina con peso molecolare di circa 124.000 Dalton costituita da subunità uguali legate tramite ponti disolfuro.

E' probabilmente sintetizzata a livello epatico, ma la sede di sintesi non è ancora del tutto certa.

E' un fattore della Via Intrinseca e viene attivato a Fattore XIa dal Fattore XIIa. La presenza di Precallicreina e Chininogeno ad alto peso molecolare (HMW-Chininogeno) in questa reazione di attivazione genera un circuito di autocatalisi molto importante.

Il Fattore XIa (insieme al Fattore XIIa) attiva il Fattore IX a Fattore IXa.

Il tempo di emivita del Fattore XI è di 30 ore.

CARENZA:

- Carenza congenita (Emofilia C o Malattia di Rosenthal – gene autosomico recessivo – Cocker spaniel e Bovini);
- Epatopatie (ridotta sintesi);

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore XI
- aPTT

• **FATTORE XII – FATTORE DI HAGEMAN**

Il Fattore XII è una proteina con peso molecolare di 80.000 Dalton.

È probabilmente sintetizzata a livello epatico, ma la sede di sintesi non è ancora del tutto certa. All'elettroforesi migra con le  $\beta$ - o le  $\gamma$ -globuline, ma viene di norma considerata una  $\beta$ -globulina.

È il primo fattore della Via Intrinseca e viene attivato a Fattore XIIa da superfici con carica elettrica negativa con le quali è in grado di legarsi (la carica elettrica negativa della superficie attivante è fondamentale nell'attivazione del Fattore XII). Sono moltissime le sostanze note per il loro potere attivante nei confronti del Fattore XII: vetro, bario, solfato di cellulosa, l'Ac. Ellagico, talco, caolino, cristalli di urato di sodio, immunocomplessi, lipopolisaccaridi batterici, ecc.. Fisiologicamente è il contatto tra sangue e fibre collagene subendoteliali a determinarne l'attivazione.

Il Fattore XIIa a sua volta attiva il Fattore XI a Fattore XIa. La presenza di Precallicreina e Chininogeno ad alto peso molecolare (HMW-Chininogeno) in questa reazione di attivazione genera un circuito di autocatalisi molto importante. Insieme, Fattore XIa e Fattore XIIa, attivano il Fattore IX a Fattore IXa.

Il tempo di emivita del Fattore XII è di 48-52 ore.

CARENZA:

- Carenza congenita (Malattia di Hageman – gene autosomico recessivo nell'uomo);
- Epatopatie (ridotta sintesi);

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore XII
- Dosaggio del Fattore XI
- Dosaggio della Precallicreina plasmatica
- Tempo di Coagulazione
- PTT
- aPTT (Caolino o Celite come attivatori)

• **FATTORE XIII – FATTORE DI LAKI-LORAND – FATTORE STABILIZZANTE LA FIBRINA**

Il Fattore XIII è una glicoproteina costituita da due coppie di subunità (a e b) con peso molecolare complessivo di circa 320.000 Dalton.

Le ipotetiche sedi di sintesi di tale Fattore sono i Megacariociti, le Piastrine e il Fegato.

Il Fattore XIII è attivato a Fattore XIIIa dalla Trombina (in presenza di ioni  $Ca^{2+}$ ) nella Via Comune della cascata coagulativa. Il Fattore XIIIa agisce a sua volta sui polimeri di Fibrina (originati per opera della stessa Trombina) rendendoli stabili.

È uno dei fattori che si consumano durante il processo coagulativo legandosi alla Fibrina, per cui si ritrova nel siero in concentrazioni ridotte.

Il tempo di emivita del Fattore XIII è di 4,5-7 giorni circa.

CARENZA:

- Carenza congenita (gene autosomico recessivo nell'uomo);
- Epatopatie (ridotta sintesi);
- Coagulazione Intravasale Disseminata (CID);

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio del Fattore XIII

• **PRECALICREINA – FATTORE DI FLETCHER**

La Precallicreina plasmatica è una proteina presente nel plasma in due forme (85.000 e 88.000 Dalton). All'elettroforesi migra con le  $\gamma$ -globuline.

La Precallicreina viene attivata a Callicreina dal Fattore XIIa. La Callicreina, a sua volta, interviene nell'attivazione dello stesso Fattore XII a Fattore XIIa, attraverso un meccanismo di autocatalisi accelerato dal Chininogeno ad alto peso molecolare. La Callicreina agisce anche modulando la cascata coagulativa attivando il Plasminogeno a Plasmina, il più importante enzima ad azione fibrinolitica.

CARENZA:

- Carenza congenita (gene autosomico recessivo nell'uomo);

TEST DA ESEGUIRE:

- Dosaggio della Precallicreina plasmatica
- Dosaggio del Fattore XII
- Dosaggio del Fattore XI
- PTT

• **CHININOGENO – FATTORE DI FITZGERALD**

Il Chininogeno ad alto peso molecolare o HMW-Chininogeno o HMWK (110.000 Dalton) è un fattore che accelera l'attivazione della

Precallicreina e del Fattore XII. Nel plasma il Chininogeno ad alto peso molecolare circola coniugato alla stessa Precallicreina e al Fattore XII.

TEST DA ESEGUIRE:

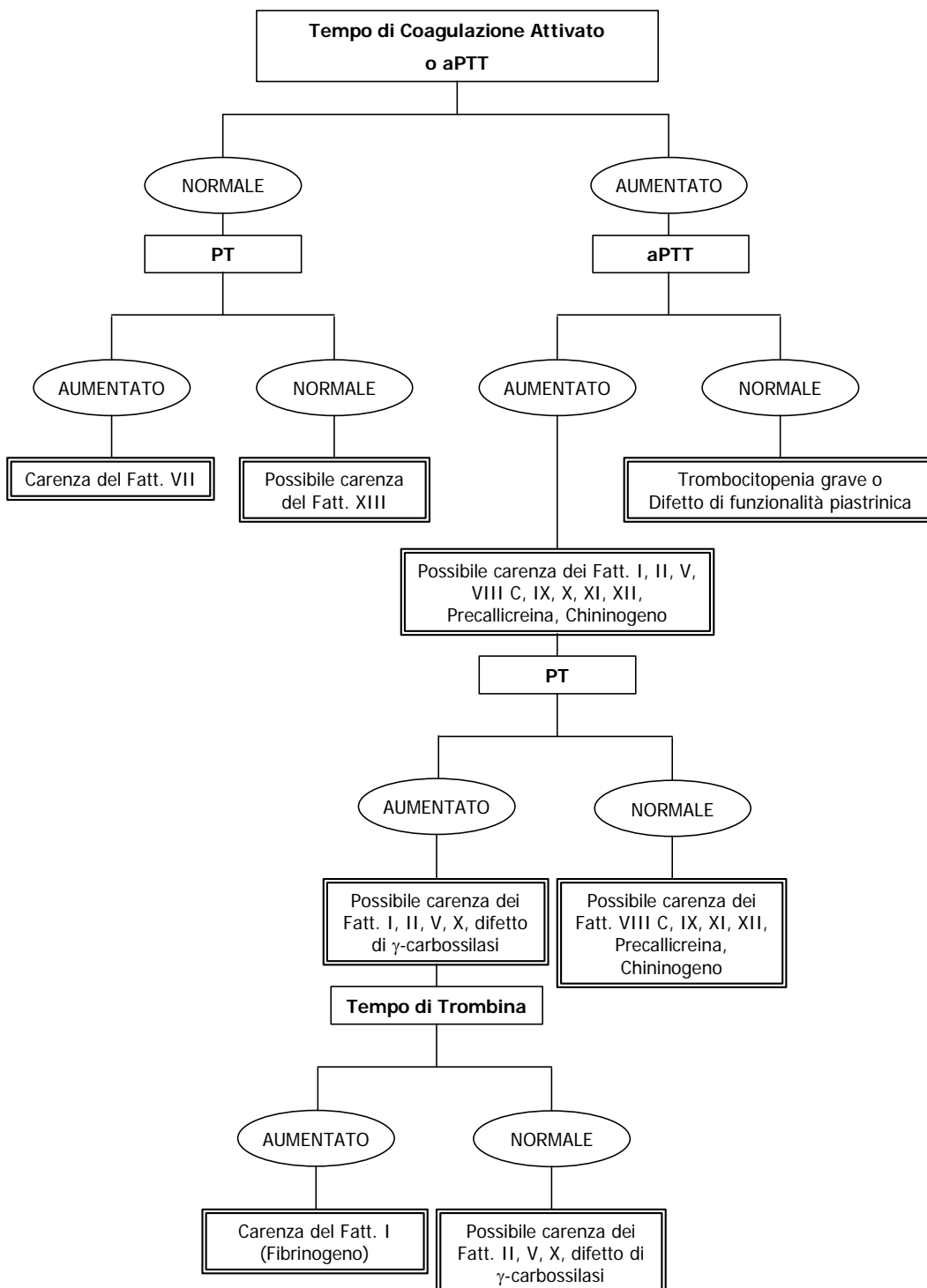
- Dosaggio del Chininogeno
- Dosaggio della Precallicreina plasmatica
- Dosaggio del Fattore XII
- Dosaggio del Fattore XI

**PROTEINA C e PROTEINA S**

La Proteina C e la Proteina S sono due fattori minori che intervengono nella cascata coagulativa con attività inibente (vedi Inibitori Fisiologici della Coagulazione).

- o **PROTEINA C**: è una glicoproteina costituita da due catene peptidiche con sequenza amminoacidica simile a quella dei Fattori Vit. K dipendenti e rinvenuta nel plasma bovino. La Proteina C viene attivata dal complesso Trombina-Trombomodulina e dal veleno di vipera Russel (in presenza di ioni  $Ca^{2+}$ ) diventando APC. L'APC ha un notevole potere anticoagulante (inattivazione dei Fattori V e VIII) e fibrinolitico.
- o **PROTEINA S**: è una glicoproteina costituita da un'unica catena peptidica con sequenza amminoacidica anch'essa simile a quella dei Fattori Vit. K dipendenti e rinvenuta nel plasma umano. E' sintetizzata dal fegato, dall'endotelio e dai megacariociti. Circola nel plasma in forma libera (40%) ed in forma legata alla *C4b-binding-protein* (60%). Svolge la sua azione solo la forma libera come cofattore dell'APC nell'inattivazione dei Fattori V e VIII.

**ALGORITMO PER L'IDENTIFICAZIONE DEL DEFICIT EREDITARIO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE**





## FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Fattore	Sinonimi	Sede di sintesi	Peso molecolare	Concentrazione plasmatica	Tempo di emivita	Vit. K dip.	Specie colpite da carenza	Tipo di trasmissione Malattia	Quadro clinico
<b>I</b>	FIBRINOGENO	Fegato	340.000	0,1-2,5 mg/dl	1,5-6,3 gg	No	Uomo, Cane, Capra	Autosomico	Grave
<b>II</b>	PROTROMBINA	Fegato Macrofagi	72.000	-	2,1-4,4 gg	Si	Uomo, Cane	Autosomico recessivo	Medio
<b>III</b>	FATTORE TISSUTALE TROMBOPLASTINA TISSUTALE	Lipoproteina che si libera per necrosi dei tessuti e rappresenta l'iniziatore della Via Estrinseca	-	-	-	-	-	-	-
<b>IV</b>	Ca <sup>2+</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>V</b>	PROACCELERINA FATTORE LABILE	Fegato Macrofagi	350.000	-	15-24 h	No	Uomo	Autosomico recessivo/Paraemofilia	Variabile
<b>VI</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>VII</b>	PROCONVERTINA FATTORE STABILE	Fegato Macrofagi	53.000	-	1-6 h	Si	Uomo, Cane	Autosomico dominante (recessivo nell'Uomo)	Medio
<b>VIII C</b>	FATTORE VIII COMPLEX FATTORE ANTIEMOFILICO A	Fegato	-	-	2,9 gg	No	Uomo, Cane, Gatto, Cavallo	X-linked recessivo/Emofilia A	Variabile
<b>IX</b>	FATTORE DI CHRISTMAS FATTORE ANTIEMOFILICO B Componente Plasmatico della Tromboplastina (PTC)	Fegato	56.000	-	24 h	Si	Uomo, Cane, Gatto	X-linked recessivo/Emofilia B	Spesso grave
<b>X</b>	FATTORE DI STUART (o STUART-PROWER) AUTOPROTROMBINA III	Fegato Macrofagi	56.000	-	32-48 h	Si	Uomo, Cane	Autosomico dominante	Grave
<b>XI</b>	FATTORE ANTIEMOFILICO C Antecedente Plasmatico della Tromboplastina (PTA)	Fegato	124.000	6 µg/ml	30 h	No	Uomo, Cane, Bovino	Autosomico recessivo/Emofilia C	Medio
<b>XII</b>	FATTORE DI HAGEMAN	Fegato	80.000	30 µg/ml	48-52 h	No	Uomo, Gatto	Autosomico recessivo	Nessuno
<b>XIII</b>	FATTORE DI LAKI-LORAND FATTORE STABILIZZANTE LA FIBRINA	Fegato	320.000	-	4,5-7,0 gg	No	Uomo	-	-
<b>Precallicreina</b>	FATTORE DI FLETCHER	Fegato	85.000	50 µg/ml	35 h	No	Uomo, Cane, Cavallo	Autosomico recessivo	Nessuno o medio
<b>Chininogeno</b>	FATTORE DI FITZGERALD	Fegato	110.000	70-90 µg/ml	6,5 gg	No	Uomo	-	-