

RACCOLTA DI CASISTICA CLINICA IN EMOFILIA A ACQUISITA

AUTORI

Cristina Dainese, Alessandra Borchiellini

CRR Malattie trombotiche ed Emorragiche dell'adulto,
A.O.U Città della Salute e della Scienza di Torino

Mariasanta Napolitano

PhD Ricamatore presso Università degli studi di Palermo,
UOC Ematologia e Centro di Riferimento Regionale
per le emocoagulopatie

Marco Marietta

UOC "Malattie della Coagulazione"
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Massimo Franchini

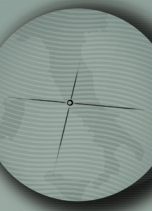
Dipartimento di Medicina Trasmfusionale e di Ematologia,
Azienda Ospedaliera Carlo Poma - Mantova

Antonietta Ferretti, Erminia Baldacci, Cristina Santoro

Istituto di Ematologia, Centro di Riferimento Mec, Ambulatorio di Emostasi e Trombosi
Policlinico Umberto I di Roma

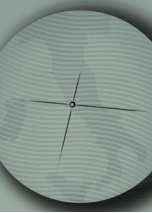
Renato Marino, Giuseppe Malcangi, Valeria Iandolo, Cosimo Pietro Ettore

UOSD Emofilia e Trombosi, Centro di Riferimento Regionale
Azienda Policlinico di Bari



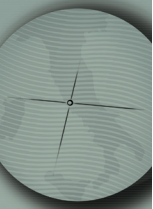
QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



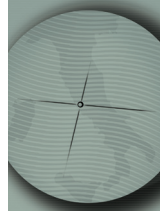
Indice

PAZIENTE DI 69 ANNI CON UN QUADRO DI NSTEMI	
Cristina Dainese, Alessandra Borchiellini	1
EMOFILIA A ACQUISITA CON LIVELLI ESTREMAMENTE ALTI DI INIBITORE	
Mariasanta Napolitano	9
PAZIENTE MASCHIO 89 ANNI	
Marco Marietta	13
UN CASO CLINICO MOLTO PARTICOLARE	
Massimo Franchini	19
CASO DONNA DI 46 ANNI	
Antonietta Ferretti, Erminia Baldacci, Cristina Santoro	22
UN CASO DI EMOFILIA ACQUISITA IN UN PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE	
Renato Marino, Giuseppe Malcangi, Valeria Iandolo, Cosimo Pietro Ettore	30



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Paziente di 69 anni con un quadro di NSTEMI

Cristina Dainese, Alessandra Borchiellini

ANAMNESI

Il sig. I.G., 69 anni, si reca in Pronto Soccorso (PS) per recente comparsa di ecchimosi apparentemente spontanee a carico degli arti superiori ed inferiori. Inoltre, dalla mattina stessa, il paziente lamenta stato ansioso, sensazione di cardiopalmo e di pre-lipotimia.

Dalla raccolta anamnestica, il paziente si dichiara ex fumatore da circa 20 anni, affetto da diabete mellito non insulino-dipendente, iperteso in trattamento con ACE-inibitore, ed infine in trattamento antiaggregante per aterosclerosi carotidea. Nega episodi emorragici di rilievo in passato e non è a conoscenza di familiari affetti da disturbi emorragici. Infine, riporta un recente trauma distorsivo a carico della caviglia sinistra, risoltosi senza reliquati ma in seguito al quale ha sviluppato tumefazione e le suddette ecchimosi a carico dell'arto inferiore omolaterale, oltre che a livello delle restanti estremità.

All'attenzione dei curanti il paziente si presenta agitato, pallido e sudato; l'ispezione generale rivela estese ecchimosi bilaterali, sia a carico degli arti superiori che inferiori. La restante obiettività toraco-addominale non presenta alterazioni significative così come i parametri vitali del paziente, eccetto che per lieve tachicardia.

Considerata l'anamnesi recente riportata dal paziente e i diversi fattori di rischio cardiovascolare, vengono effettuati come approfondimenti di primo livello un elettrocardiogramma (ECG) e dosaggio degli enzimi cardiaci (Troponina T e I, Creatinina-kinasi MB), ematochimici di routine comprendenti emocromo, funzionalità epatica, renale, elettroliti e ovviamente parametri emocoagulativi quali tempo di protrombina (PT, INR), tempo di tromboplastina parziale attivata

(aPTT, aPTTr), fibrinogeno, antitrombina (AT-III) e D-Dimero. A completamento della disamina diagnostica vengono effettuate anche una radiografia del torace ed un'angiografia computerizzata (angio-TC) con mezzo di contrasto (MdC) per escludere un quadro di tromboembolia polmonare.

Oltre all'alterazione dei parametri emocoagulativi, descritti in seguito, all'ECG si osserva un quadro di sotto-slivellamento del tratto ST a carico delle derivazioni anterolaterali il quale, associato all'aumento degli enzimi cardiaci, depone per un quadro di NSTEMI. Il paziente viene quindi ricoverato in reparto di Medicina d'Urgenza, posto in trattamento con beta-bloccante e, considerata l'anemizzazione (emoglobina Hb 9,2 g/dl), viene sottoposto ad una trasfusione di emazie concentrate con progressiva normalizzazione del quadro elettrocardiografico e dei marker di ischemia miocardica.

Dall'approfondimento ecocardiografico del giorno successivo emerge una buona cinesi globale cardiaca con conservazione di una discreta frazione di eiezione (FE) pari al 60%.

Stabilizzato dal punto di vista cardiocircolatorio, il paziente viene trasferito nel reparto di Ematologia.

DIAGNOSI

Agli esami effettuati, si osserva un esclusivo allungamento dell'aPTT (pari a 69,8 sec; valori normali 28-40 sec) e dell'aPTTr, (pari a 2.25; valori normali 0.8 - 1.2), con normali valori di PT e fibrinogeno. La conta piastrinica risulta nei limiti di normalità così come gli indici di funzionalità epatica e renale.

Confermata la suddetta alterazione con una seconda determinazione, vengono considerate

le possibili cause di allungamento isolato del valore di aPTT: sulla base di anamnesi e dei restanti ematochimici si escludono turbe della funzionalità epatica, un consumo dei fattori di coagulazione come nel caso di coagulazione intravascolare disseminata (CID), una carenza di FVII o di fattori della via comune. Per determinare se tale riscontro sia dovuto a un deficit di fattori della via intrinseca oppure alla presenza di inibitori circolanti specifici o tipo anticoagulante lupico (LAC), la cui diagnosi differenziale è ancor più fondamentale, in questo specifico contesto, per l'approccio terapeutico più corretto vista la presenza contemporanea di un fenotipo trombotico (NSTEMI) e emorragico, viene effettuato un test di miscela, tramite il quale si osserva un'iniziale normalizzazione del valore di aPTT ma successivo nuovo incremento dopo 2 ore di incubazione a 37°C. In considerazione di tale cinetica, suggestiva per la presenza di anticorpi inibenti anti-fattore, si procede al dosaggio dei fattori della via intrinseca, con riscontro esclusivo di ridotti livelli di fattore FVIII (0,021 UI/ml ovvero 2,1%). La ricerca di auto-anticorpi anti FVIII risulta positiva, con riscontro di un titolo anticorpale pari 5,3 Unità Bethesda/ml (UB/ml).

Infine, viene comunque ricercata ed esclusa la presenza di anticoagulante lupico (LAC).

Perciò, considerando età e anamnesi personale del paziente, una storia familiare negativa per disturbi emorragici, l'alterazione esclusiva dell'aPTT con un deficit di FVIII associato alla presenza di auto-anticorpi inibenti lo stesso, viene posta diagnosi di Emofilia A Acquisita (AHA).

Dal momento che il 50% circa dei casi di AHA sono secondari ad un disturbo sottostante, quali neoplasie solide o ematologiche e disordini autoimmunitari, vengono effettuati una serie di esami di secondo livello per escludere queste due principali possibilità. Dal punto di vista strumentale si effettua una TC con MdC di collo, torace e addome.

Tutti i suddetti accertamenti danno esito negativo, per cui viene definita la natura idiopatica dell'AHA.

TRATTAMENTO

Non appena effettuata la diagnosi è stato impostato un trattamento eradicante gli auto-anticorpi circolanti. Tenendo conto dell'età e delle comorbidità del paziente, si opta per

un trattamento esclusivamente corticosteroido (CS) con Prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die (75 mg/die).

Viene contemporaneamente valutata la necessità di effettuare un trattamento emostatico: considerando la stabilità dei livelli di Hb dopo la prima trasfusione, nonché l'evento ischemico recente, non viene inizialmente ritenuto necessario avviare questo tipo di trattamento. Tuttavia, in terza giornata dall'inizio del trattamento immunosoppressivo, si osserva la comparsa di nuovo esteso ematoma a carico del bicipite destro, non determinante sindrome compartimentale ma associata ad anemizzazione (Hb 7,2 g/dl). Oltre ad un supporto trasfusionale, si rende ora necessario l'avvio di una terapia antiemorragica. Tra le alternative disponibili, considerando le caratteristiche del paziente, la disponibilità dei prodotti e l'esperienza maturata dagli specialisti del Centro, si avvia un trattamento con fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa, NovoSeven®) alla dose di 90 mcg/Kg di peso corporeo tramite bolo endovenoso. Nelle prime 6 ore della prima giornata vengono somministrati 2 boli ogni 3 ore, a seguire ogni 4 ore e poi ogni 8 ore per i due giorni a seguire. È stato scelto tale approccio in considerazione dell'evento emorragico maggiore, ma non a rischio di vita, la possibilità di stretto monitoraggio clinico-laboratoristico, con controllo dei valori di emoglobina e il concomitante NSTEMI. Successivamente, dato il recupero ed il mantenimento di valori accettabili di Hb e l'assenza di nuova diatesi emorragica, si sospende l'infusione di rFVIIa e viene proseguito il trattamento immunosoppressivo.

Si dimette il paziente in quindicesima giornata di ricovero in buone condizioni generali, senza nuovi eventi emorragici, con ematomi in via di risoluzione ed espansione declive a carico delle sedi suddette. Agli esami ematici si possono osservare buoni valori di Hb (9,7 g/dl), iniziale miglioramento dei parametri emo-coagulativi (aPTT: 1,48, aPTT: 50,4 sec) ed iniziale incremento dei valori di FVIII (3,4%).

Si avvia dunque un follow-up ambulatoriale con stretto monitoraggio di ematochimici, parametri emo-coagulativi, livelli di FVIII e titolo anticorpale. Come si può vedere dalla tabella e dai grafici sotto-riportati, in base ai livelli di questi ultimi si procede dopo un primo mese a dosaggio pieno di CS a un lento tapering dello stesso, fino a raggiungere la dose di 25 mg/die di prednisone a circa 3 mesi dall'avvio della terapia. Sebbene fino a questo momento la

risposta alla terapia si sia dimostrata accettabile, al passaggio a tale schema posologico il paziente inizia a presentare i primi segni laboratoristici di recidiva ovvero un progressivo nuovo calo dei livelli di FVIII ed allungamento di aPTT e aPTTr. Gli auto-anticorpi, divenuti in precedenza non dosabili, tornano infine dopo alcune settimane di osservazione a livelli titolabili. Dal punto di vista clinico invece non si osserva alcuna recidiva in termini di diatesi emorragica.

In considerazione della scarsa risposta alla terapia steroidea e della persistenza seppur a bassissimo titolo di inibitori circolanti, si ritiene a questo punto opportuno avviare una terapia immunosoppressiva di seconda linea. Tenendo conto dello scarso controllo metabolico e glicemico del paziente, peggiorato dalla terapia corticosteroidica, nonché delle comorbidità cardiologiche, si opta per un trattamento con anticorpo monoclonale anti-CD20 con Rituximab (RTX, 375 mg/mq settimanale per 4 settimane). Dal momento che allo scalare della terapia steroidea, in previsione di avvio di terapia di II linea, gli auto-anticorpi hanno raggiunto nuovamente livelli titolabili, la terapia con RTX è stata associata a basse dosi di steroide. Come si può vedere, dall'inizio del trattamento con RTX i livelli di FVIII sono andati progressivamente aumentando e contestualmente il titolo anticorpale si è ridotto fino a raggiungere nuovamente livelli non identificabili, permettendo la definitiva sospensione della terapia corticosteroidica in circa 3 mesi.

FOLLOW-UP

Come si può evincere dalla Tabella 1, si è proceduto con uno stretto follow-up basato su controlli a cadenza settimanale nei primi mesi di terapia, fino al riscontro di una buona risposta al trattamento impostato. Successivamente, i controlli sono proseguiti con cadenza mensile fino al riscontro dei primi segni di recidiva, dopo la quale è stato nuovamente intensificato il monitoraggio ambulatoriale.

Dal momento che i pazienti affetti da AHA sono ad alto rischio di recidiva precoce mentre il rischio di recidiva tardiva o successiva a terapia di II linea è considerevolmente più basso, al raggiungimento della seconda remissione, il sig I.G. è stato successivamente avviato a controlli ambulatoriali meno frequenti, ovvero da mensili a semestrali fino a controlli annuali.

Durante il follow-up, considerati i diversi

fattori di rischio del paziente, si è sempre proceduto ad un monitoraggio non solo dei parametri correlati alla malattia di base ma anche dei possibili effetti collaterali determinati dalla terapia corticosteroidica, ovvero controllo dei valori pressori e del compenso metabolico e glicemico del paziente. Tali fattori, infatti, si sono rivelati molto importanti nella scelta della terapia immunosoppressiva di II linea tra le diverse alternative disponibili.

All'ultimo controllo ambulatoriale, a più di 5 anni dalla diagnosi, il sig I.G. si mantiene in remissione completa, nega alcun tipo di episodio emorragico negli ultimi anni. Attualmente in terapia con doppia anti-aggregazione considerata le comorbidità cardiache, non ha sviluppato né altri disturbi di tipo autoimmunitario né è mai stata rilevata una neoplasia occulta, possibili cause dell'AHA, nel corso del follow-up.

COMMENTO DELL'AUTORE

L'emofilia A acquisita (AHA) è un raro disordine emorragico a eziologia autoimmune, causato da auto-anticorpi rivolti contro il FVIII della coagulazione, determinanti la neutralizzazione della sua attività pro-coagulante. Ciò si traduce nella maggior parte dei casi in un quadro emorragico, spesso severo e potenzialmente fatale, soprattutto in caso di ritardo nella formulazione della diagnosi e nell'avvio di trattamento specifico[1].

La sua incidenza è pari a circa 1 caso ogni 1.5 milioni di abitanti, con prevalenza simile tra uomini e donne.

Oltre alla patogenesi, la forma congenita ed acquisita di emofilia hanno caratteristiche epidemiologiche e fenotipiche differenti. L'AHA presenta un'incidenza maggiore nella popolazione anziana, con un'età media di insorgenza intorno ai 75 anni, eccezione fatta per i casi manifestanti in donne in età fertile nel periodo peri-partum [2]. Il soggetto affetto presenta spesso un'anamnesi personale ma soprattutto familiare negativa per disordini emorragici significativi.

Infine, anche il quadro emorragico nel caso di AHA, seppur vario, è differente da quello osservato nell'emofilia congenita: la diatesi emorragica, spontanea o post-traumatica, è per lo più di tipo muco-cutaneo o muscolare, meno di tipo viscerale. Solo raramente si osserva un sanguinamento di tipo intra-articolare,

TABELLA 1

FOLLOW-UP: TEMPO TRASCORSO DALLA DIAGNOSI CON RELATIVI LIVELLI DI FVIII E AUTO-ANTICORPI CIRCOLANTI. ND, NON DOSABILI. RTX, RITUXIMAB (375 MG/MQ). * NON VALUTATO

TEMPO DA AVVIO TERAPIA	FVIII (%)	AB ANTI FVIII (UB/ML)	TERAPIA IN CORSO (PREDNISONE, MG/DIE)
Diagnosi (o)	2.1	5.3	75
+ 6 giorni	3	*	75
+ 15 giorni	3.4	*	75
+1 mese	8	2	62.5
+1 mese e 9 giorni	12.4	0.86	62.5
+1 mese e 23 giorni	16.9	ND	62.5
+1 mese e 28 giorni	33,4	ND	50
+2 mesi e 22 giorni	61	ND	37.5
+3 mesi e 28 giorni	13.9	ND	25
+4 mesi e 28 giorni	20	ND	12.5
+5 mesi e 29 giorni	16.2	ND	12.5
+8 mesi e 15 giorni	14.5	0.54	Off-therapy
+9 mesi	8.2	1.7	25
+9 mesi e 8 giorni	11.6	1.05	RTX + 25
+9 mesi e 16 giorni	9.9	0.49	RTX + 25
+9 mesi e 24 giorni	16.2	ND	RTX + 12,5
+11 mesi	50	ND	12.5
+13 mesi	66.7	ND	12.5
+15 mesi	64.2	ND	Off-therapy
+17 mesi	78	ND	Off-therapy
+21 mesi	62	ND	Off-therapy
+28 mesi	76	ND	Off-therapy
+54 mesi	96	ND	Off-therapy
+65 mesi	85	ND	Off-therapy

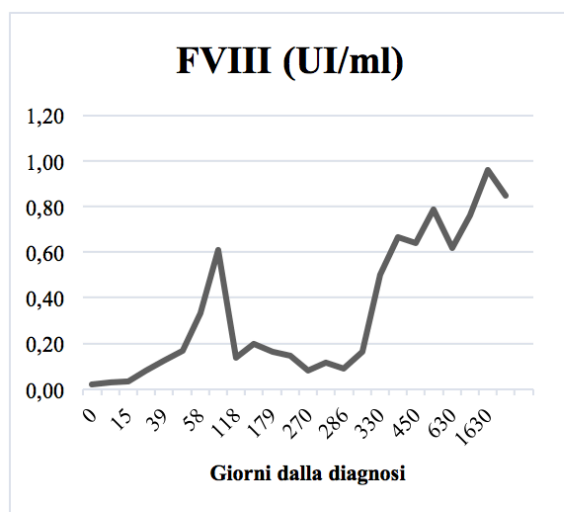


Figura 1 Livelli di FVIII circolante dalla diagnosi all'ultimo follow-up.

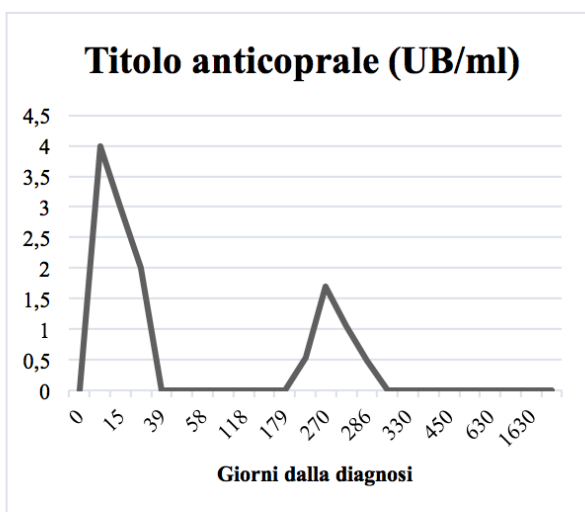


Figura 2 Titolo anticorpale dalla diagnosi all'ultimo follow-up.

caratteristico della carenza congenita di FVIII.

Di conseguenza, andrebbe sospettato un quadro di AHA di fronte ad un soggetto anziano o una donna nel peri-partum, con allungamento isolato dell'aPTT/aPTT associato o meno ad una diatesi emorragica con le caratteristiche suddette. Una volta escluse, come nel caso del sig. I.G., le più frequenti cause di alterazioni di tale parametro (CID, anticoagulanti, epatopatia) è indicato effettuare un test di miscela, fondamentale per determinare se l'alterazione del tempo di tromboplastina parziale attivata sia dovuto ad un deficit di fattori della via intrinseca o alla presenza di inibitori circolanti.

In caso di test di miscela suggestivo per la presenza di inibitori (correzione iniziale dell'aPTT con successivo nuovo allungamento dopo 2 ore di incubazione a 37°C), il sospetto diagnostico può essere confermato con il riscontro di ridotti livelli di FVIII e di auto-anticorpi anti-FVIII circolanti.

Seppur importante nella definizione diagnostica, il titolo anticorpale, espresso in unità Bethesda/ml (UB/ml), non correla nel caso dell'AHA con la gravità del quadro clinico né costituisce un fattore prognostico predittivo di risposta terapeutica. Costituisce invece un elemento importante durante il follow-up, nella valutazione della risposta al trattamento impostato.

È raccomandabile anche la ricerca di un'eventuale LAC, il quale può talvolta mimare gli auto-anticorpi anti-FVIII con allungamento in vitro dell'aPTT data la sua azione sui fosfolipidi nel campione. La positività al LAC non permette tuttavia di escludere un concomitante quadro di AHA.

Come nel caso descritto, a completamento dell'iter diagnostico, dal momento che fino al 50% dei casi di AHA sono secondarie ad un disturbo primitivo sottostante, ovvero neoplasie solide o ematologiche, MGUS, disordini autoimmuni, disordini dermatologici o farmaci, uno screening di primo livello laboratoristico e/o strumentale per identificare tali forme è fortemente raccomandato.

Posta la diagnosi, il passo successivo prevede l'avvio di un trattamento adeguato.

Innanzitutto, va valutata la necessità o meno di un trattamento emostatico. Questo risulta raccomandato nel caso di diatesi emorragica severa o incontrollabile, determinante anemizzazione o scompenso emodinamico, indipendentemente dai livelli di FVIII residuo o titolo anticorpale. Diverse alternative terapeutiche sono ad oggi disponibili. Seppur nei

casi lievi sia concesso l'utilizzo di desmopressina (DDAVP) o di concentrati di FVIII, oggi è per lo più indicato il controllo della diatesi emorragica con i cosiddetti fattori bypassanti ovvero FVII ricombinate attivato (rFVIIa, NovoSeven®) o concentrato di complesso protrombinico attivato di origine plasmatica (aPCC, FEIBA®). La maggior parte dei dati clinici relativi a farmacodinamica, farmacocinetica e sicurezza di questi prodotti derivano dall'ampia esperienza acquisita nell'ambito del trattamento di soggetti affetti da emofilia congenita con inibitori. Nell'ambito dell'AHA, considerata la rarità della patologia, non sono ad oggi disponibili studi clinici prospettici randomizzati volti a confrontare efficacia e sicurezza delle due opzioni [3,4]. Tuttavia nella maggior parte degli studi retrospettivi osservazionali disponibili entrambi i prodotti si sono dimostrati sicuri ed efficaci, pur essendo NovoSeven® l'agente più frequentemente usato e godendo pertanto di una casistica più ampia. Benché l'evento trombotico in corso di utilizzo di questi prodotti sia una complicanza rara, va sempre rammentato, considerando che la popolazione prevalentemente interessata è anziana, il rispetto degli schemi posologici e la valutazione attenta delle comorbidità e del rapporto rischio benefico, come nel caso del paziente I.G.

In caso di insuccesso terapeutico con un fattore può essere effettuato un tentativo con un prodotto differente, previa sospensione del precedente. Analogamente a quanto detto per gli agenti bypassanti anche l'uso dell'acido tranexamico utile nel controllo dei sanguinamenti minori mucosi come singolo agente, può essere associato ai bypassanti utilizzando particolare cautela, visto il tipo di popolazione, soprattutto in caso di uso di aPCC. Infine, un'alternativa recentemente introdotta è il FVIII ricombinante porcino (rFVIIIp, Susoctog Alfa, Obizur®), il quale non costituisce un fattore bypassante ma ovviamente un'alternativa terapeutica di tipo sostitutiva, di cui disponiamo per ora di poche esperienze di real life.

Nel caso in cui nessuno di questi prodotti sia disponibile, o nel caso di inefficacia di questi, un'ulteriore alternativa terapeutica è costituita dalla plasmaferesi.

L'intervallo iniziale tra le somministrazioni di FVII ricombinate attivato (rFVIIa, NovoSeven®) deve essere di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le somministrazioni può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene

FIGURA 3

PRINCIPALI PRODOTTI EMOSTATICI DISPONIBILI. SCHEMI POSOLOGICI COME RIPORTATI NELLE RELATIVE SCHEDE

<p>rFVIIa (Novoseven[®])</p> <p>Bolo endovenoso di 90mcg/kg. L'intervallo iniziale tra le somministrazioni di 2 - 3 ore. Una volta ottenuta l'emostasi, l'intervallo tra le dosi successive può essere portato progressivamente a 4, 6, 8 o 12 ore per il periodo di tempo in cui si ritiene che il trattamento sia indicato.</p>	<p>aPCC (FEIBA[®])</p> <p>Bolo endovenoso di 50-100 UI/Kg ogni 8-12 h fino a raggiungimento emostasi.</p>	<p>rFVIIIp (Obizur[®])</p> <p>Dose iniziale di 200 UI/Kg per via endovenosa, dosi successive da calcolare sulla base dell'aumento dei livelli di FVIII riscontrato nel singolo paziente.</p>
---	---	--

FIGURA 4

PRINCIPALI STRATEGIE IMMUNOSOPPRESSIVE UTILIZZATE E RELATIVI SCHEMI POSOLOGICI

<p>Corticosteroide</p> <p>Prednisone 1-1,5 mg/kg/die o equivalenti.</p>	<p>Ciclofosfamide</p> <p>Ciclofosfamide 1,5-2 mg/kg/die In associazione a cortisone a dosaggio pieno o ridotto.</p>	<p>Rituximab</p> <p>375 mg/mq alla settimana per 4 settimane consecutive.</p>
--	--	--

che il trattamento sia indicato.

Indipendentemente dalla necessità di un trattamento emostatico, deve essere immediatamente avviata una terapia immunosoppressiva volta ad eradicare gli inibitori circolanti [3].

Come trattamento di prima linea, le alternative principali sono rappresentate da un trattamento di tipo esclusivamente corticosteroidico (CS, es. Prednisone 1 mg/kg/die o equivalenti) oppure dall'associazione CS + Ciclofosfamide (CFM, 1,5-2 mg/kg/die). La strategia di associazione è indicata nel caso in cui si assista precocemente ad una mancata risposta al trattamento steroideo o in caso di importanti comorbidità per le quali è preferibile ridurre la dose o la durata della terapia corticosteroidica. Dal principale studio retrospettivo osservazionale europeo (derivato dal EACH2 registry) è emersa una quota maggiore di remissioni complete (definita come l'assenza di inibitori circolanti e livelli di FVIII circolante >40%) con l'associazione CS + CFM rispetto alla sola terapia steroidea (70% vs 48%) [5]. Non si sono invece riscontrate differenze in termini di tempo mediano di raggiungimento della remissione tra le due strategie terapeutiche. Raramente viene

utilizzato Rituximab come strategia di I linea e, sebbene sia associato ad un'efficacia simile alle due precedenti opzioni, il tempo mediano di risposta è invece generalmente più lungo.

Tuttavia, anche in questo caso, mancano studi prospettici randomizzati in grado di confermare tali riscontri.

Ai primi segni di risposta clinica e soprattutto laboratoristica, ovvero progressiva scomparsa del titolo anticorpale e normalizzazione dei livelli di FVIII, si può avviare un cauto tapering della dose di immunosoppressore. La velocità con la quale procedere alla riduzione della posologia dipende dalla risposta osservata. In caso di buona risposta, la terapia andrebbe gradualmente ridotta e sospesa nel giro di 3-5 mesi circa.

Una terapia immunosoppressiva di seconda linea è indicata in caso di refrattarietà al trattamento, ovvero riscontro di una mancata risposta clinica e/o laboratoristica nel giro di 4-6 settimane, o in caso di recidiva, ovvero nuova riduzione dei livelli di FVIII e/o nuovo aumento dei livelli di anticorpi circolanti dopo un'iniziale risposta terapeutica, come nel caso clinico descritto, oppure dopo sospensione del trattamento.

Come detto precedentemente, nella scelta di una terapia di II linea devono essere considerati non solo parametri correlati alla malattia di base

ma anche di eventuali complicanze ascrivibili ad una terapia corticosteroidea prolungata (nel caso del signor I.G. ipertensione e scompenso glicemico) e comorbidità del paziente. L'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab (RTX 375 mg/mq settimanale per 4 settimane) rappresenta la principale alternativa terapeutica di II linea. In caso di recidiva dopo trattamento esclusivamente corticosteroideo, senza sviluppo di significativi effetti collaterali correlati ad un trattamento prolungato con questo prodotto, può anche essere effettuato un tentativo con l'associazione CS+CFM.

Altre opzioni, sempre a partire dalla seconda linea, sono costituite da agenti citotossici come Vincristina, Azatioprina e Micofenolato Mofetile.

Infine, occorre ricordare che per la cinetica degli auto-anticorpi coinvolti nell'AHA, il trattamento con immunoglobuline policlonali non risulta efficace e andrebbe perciò evitato.

Dopo l'impostazione del programma terapeutico e la stabilizzazione del quadro clinico, talora necessitante di ricovero, il paziente può essere avviato ad un follow-up ambulatoriale comprendente, oltre all'esame fisico, il dosaggio di FVIII e titolo anticorpale in modo da monitorare la risposta laboratoristica e captare eventuali segni di refrattarietà al trattamento o di recidiva.

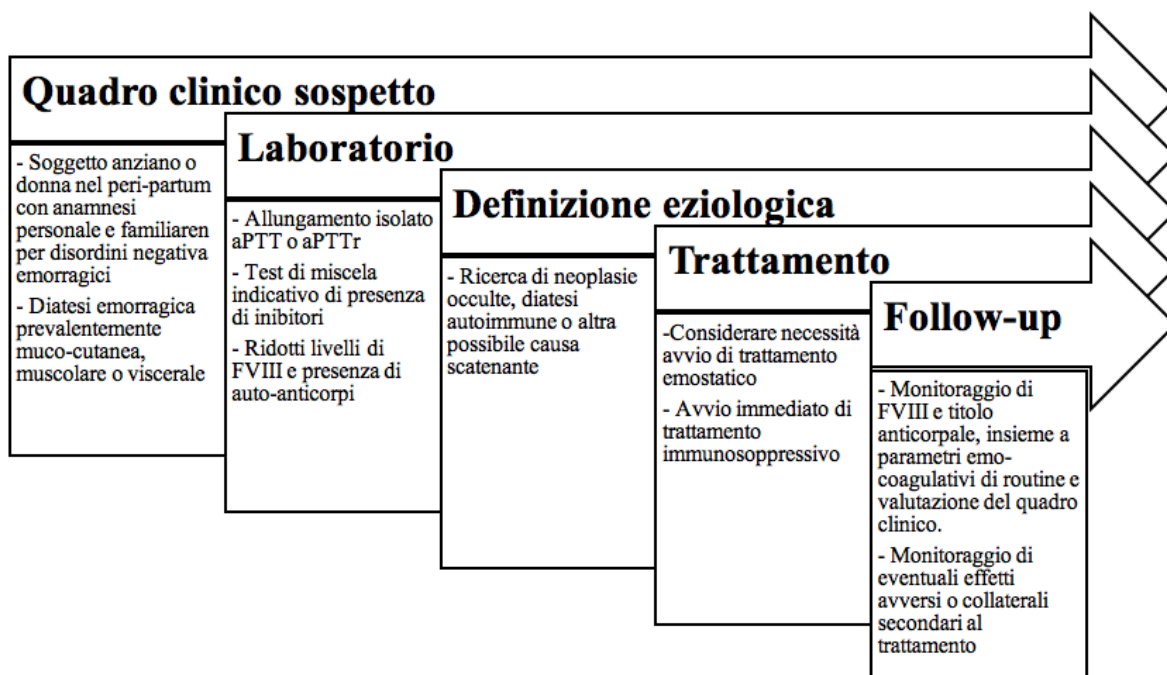
I controlli andrebbero impostati almeno

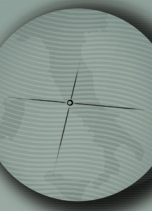
settimanalmente nel primo mese dalla diagnosi o fino a riscontro di una chiara risposta al trattamento. Dopodiché, è raccomandabile un follow-up mensile nei primi 6 mesi, ogni 2-3 mesi fino al primo anno e successivamente eventuali controlli semestrali o annuali.

Il rischio di recidiva o insuccesso dopo un trattamento immunosoppressivo di prima linea ammonta a circa il 25-50% dei casi. Tale rischio rimane particolarmente elevato per i primi 6 mesi dalla sospensione del trattamento e per tale ragione un follow-up regolare è raccomandabile almeno per i primi 12 mesi dalla diagnosi. Il rischio di seconda recidiva, come emerso da diversi studi retrospettivi osservazionali [4], è invece più basso ma, anche in considerazione di una maggiore incidenza di effetti avversi o collaterali dovuti a immunosoppressione prolungata, un follow-up regolare è comunque raccomandato anche dopo il raggiungimento di una seconda remissione.

Infine, si tenga a mente che un follow-up nell'ambito di una terapia corticosteroidea prolungata, soprattutto in una popolazione di età avanzata, non può prescindere dal controllo di eventuali complicanze secondarie al trattamento quali scompenso glicemico, ipertensione ed alterazioni del metabolismo osseo.

Di seguito, uno schema riassuntivo dell'iter diagnostico-terapeutico consigliato nel caso di sospetto di AHA.





Bibliografia

- [1] Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015;13:498-513. doi:10.2450/2015.0141-15.
- [2] Nemes L. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A!: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) 2012:622-31. doi:10.1111/j. 1538-7836.2012.04654.x.
- [3] Baudo F, Collins P, Huth-ku A. Management of bleeding in acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry 2018;120:39-47. doi:10.1182/blood-2012-02-408930.The.
- [4] [Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors ' Organisation 2018;109:1870-8. doi:10.1182/blood-2006-06-029850.The.
- [5] Collins P, Baudo F, Knoebl P, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A : results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) 2018;120:47-56. doi:10.1182/blood-2012-02-409185.The.



Emofilia A acquisita con livelli estremamente alti di inibitore

Mariasanta Napolitano

ANAMNESI

Un uomo di 69 anni dal peso pari a 54 kg, affetto da diabete mellito e polimialgia reumatica, è giunto alla nostra UO dopo ricovero presso la UO di Psichiatria dove era stato ricoverato per riduzione del tono dell'umore scaturito dal suo stato di salute e tentato suicidio. Durante il ricovero è stata riscontrata una frattura del femore sinistro verificatasi in seguito a caduta accidentale a casa trattata mediante terapia conservativa ed eparinica. Durante la terapia riabilitativa si erano verificati ematomi muscolari e cutanei a carico di parete toracica e arto inferiore destro con progressiva anemizzazione (per la quale erano state necessarie trasfusioni di concentrati eritrocitari) e dolore per cui il paziente veniva trasferito presso un reparto di Medicina Interna. Da qui per persistente anemia con fabbisogno trasfusionale, e riscontro di allungamento persistente di aPTT, nonostante sospensione di terapia eparinica e somministrazione di plasma fresco, e per riscontro TC di sanguinamento attivo in sede muscolare toracica, il paziente veniva trasferito presso la nostra UO. All'arrivo presso la nostra UO, le condizioni cliniche generali risultavano scadenti (ECOG 4), con riscontro di voluminosi ematomi, soprattutto a carico degli arti inferiori, superiori e a livello dorsale. A livello del braccio destro si riscontrava presenza di CVC di tipo PICC. È stata effettuata una accurata anamnesi per storia familiare e personale che ha consentito di escludere patologie emorragiche congenite. Ad una TAC total body con mezzo di contrasto si evidenziava un ematoma di 12x7x5 cm a livello della parete toracica laterale sinistra e presenza di area osteoaddensante a livello della V costa sinistra. Veniva inoltre effettuato un esame ecocolor Doppler dell'arto superiore

destro per dolore ed edema a livello della sede di inserzione di CVC, con evidenza di parziale trombosi della vena brachiale.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Alle indagini ematochimiche di ingresso si riscontrava: GB= 9450/mmc (Granulociti Neutrofili= 7720/mmc, Linfociti 710/mmc, Monociti 880/mmc, Granulociti Eosinofili= 130/mmc, Granulociti Basofili= 10/mmc), Hb 7.2 g/dl, MCV 88.5 fl, PLT 242000/mmc, sierologia virale negativa per infezione da HIV, HCV e HBV. Ai test della coagulazione di I livello si aveva un allungamento isolato dell'aPTT (INR=1.05, APTT=106 sec, Fibrinogeno= 224 mg/dl). Nel sospetto di emofilia A acquisita, veniva immediatamente effettuato dosaggio di fattore VIII della coagulazione e del relativo inibitore con evidenza di attività del Fattore VIII (FVIII) pari a 0% e titolo di inibitore del FVIII pari a 825 BU/ml. Sono stati effettuati inoltre test di Coombs diretto e indiretto, screening di laboratorio per malattie autoimmuni nonché determinazione markers tumorali, risultati tutti negativi.

TRATTAMENTO

In considerazione del sanguinamento, del titolo di inibitore e delle condizioni cliniche del paziente è stata intrapresa terapia con Prednisone 1 mg/kg allo scopo di eradicare l'inibitore e una terapia iniziale con agente by-passante per controllare il sanguinamento (aPCC, FEIBA[®], alla dose totale 3000 U/die per 3 giorni) con scarso beneficio: in quarta giornata di terapia, l'aPTT era pari a 106 sec, l'attività del FVIII pari a 0% e il titolo di inibitore del FVIII pari a 880 UB/ml con

persistente grave anemia (Hgb=7 g/dL). E' stata pertanto intrapresa terapia con l'altro agente by-passante (Fattore VII attivato ricombinante, NovoSeven® alla dose iniziale di 90 mcg/kg ogni sei ore, trattamento definito in relazione alla contestuale presenza di trombosi venosa brachiale) e a seguire in relazione a riduzione dei livelli di emoglobina, alla dose di 90 mcg/kg ogni tre ore. Tale trattamento ha consentito una stabilizzazione dei valori di emoglobina rendendo non necessario supporto trasfusionale per sette giorni consecutivi. Nonostante la contestuale terapia immunosoppressiva, l'APTT risultava persistentemente prolungato con FVIII pari a 0% e inibitore di FVIII pari a 829 UB/ml; il paziente presentava inoltre nuovamente indicazione a supporto trasfusionale per nuova riduzione dei livelli di emoglobina (Hgb=6.8g/dL); è stata pertanto inserita a distanza di quindici giorni dal ricovero presso la nostra UO e in associazione a prednisone, terapia immunosoppressiva con anti-CD20 (Rituximab® alla dose di 375 mg/mq una volta a settimana per quattro settimane). È stata inoltre effettuata una nuova TC con mezzo di contrasto per comparsa di dolore addominale e agli arti inferiori; tale indagine ha evidenziato la formazione di nuovi ematomi a livello di muscolo retto dell'addome, muscolo grande gluteo sia destro che sinistro e muscolo retto femorale di sinistra. In relazione alla recente disponibilità in Italia di Fattore VIII porcino ricombinante (rp-FVIII) nel controllo del sanguinamento in emofilia acquisita, si decideva di somministrare Obizur® (alla dose iniziale di 100 U/kg con controllo di emocromo, APTT, FVIII, inibitore del FVIII e inibitore FVIII porcino ricombinante trenta minuti dopo l'infusione). Al controllo successivo alla terapia, l'attività del FVIII era < 50% per cui si è resa necessaria una ulteriore somministrazione di Obizur alla dose di 100 U/Kg dopo sei ore dalla prima. Il giorno successivo si è aumentata quindi la dose di Obizur a 200 U/Kg; ai controlli ematochimici successivi alla terapia non si è messo in evidenza nessun miglioramento dei livelli di FVIII né dell'aPTT (emoglobina 9 g/dl dopo trasfusione di un concentrato eritrocitario, aPTT persistentemente allungato, attività del FVIII pari a 0%) con riscontro di inibitore diretto contro rp-FVIII a titolo pari a 35 BU, per cui veniva sospeso trattamento con rp-FVIII come da scheda tecnica. In considerazione della parziale risposta al precedente trattamento con rFVIIa, si iniziava nuovamente terapia

con NovoSeven® alla dose di 90 mcg/kg ogni 6 ore. Per il riscontro di trombosi venosa, inoltre, il paziente veniva contestualmente trattato con Eparina a basso peso molecolare a dose intermedia per un totale di dieci giorni [Tabella1] con successivo riscontro doppler di completa canalizzazione del vaso.

FOLLOW-UP

Alla trentacinquesima giornata di ricovero, per il persistente elevato titolo di inibitore, dopo somministrazione di prednisone e anti-CD20, è stata iniziata terapia immunosoppressiva con Ciclofosfamide alla dose di 2 mg/Kg (dose totale 100 mg/die), interrotta dopo tre giorni per comparsa di neutropenia e ripresa nuovamente dopo dieci giorni, in seguito a risoluzione della neutropenia, e alla dose di 1 mg/Kg a giorni alterni (dose totale 50 mg/die), con buona tolleranza. In trentanovesima giornata veniva effettuata una PET total body allo scopo di escludere neoplasie sottostanti, l'esame PET-TC non metteva in evidenza aree ad alterato ipermetabolismo glucidico e consentiva, in associazione ad esito delle altre indagini di laboratorio e strumentali effettuate di confermare la diagnosi di emofilia A acquisita idiopatica. Il giorno della dimissione veniva effettuato trasferimento presso il reparto di medicina riabilitativa, dopo due mesi di ricovero presso la UO di Ematologia, in condizioni cliniche stabili e in assenza di emorragie attive e con livelli di emoglobina stabilmente pari a 10 gr/dL (aPTT pari a 82 sec, emoglobina pari a 10.4 g/dl, e FVIII= 0.1%). Al trasferimento veniva indicata prosecuzione di immunosoppressione con Ciclofosfamide alla dose di 50 mg a giorni alterni e stretto monitoraggio clinico e di laboratorio. Durante il ricovero presso il reparto di riabilitazione sono stati effettuati diversi controlli di aPTT che alla dimissione, avvenuta cento giorni dopo la diagnosi di emofilia acquisita, risultava essere nella norma (aPTT= 30 sec), inoltre risultavano normali i livelli di Fattore VIII (FVIII=80%) con inibitore assente. All'ultimo follow-up disponibile, sei mesi dopo dimissione, persisteva benessere clinico con normali valori di aPTT e FVIII.

COMMENTO DELL'AUTORE

Il caso clinico sopra descritto mostra la difficile gestione dei pazienti affetti da emofilia

TABELLA 1

TRATTAMENTI E TEMPISTICHE						
	DOSE	TIMING	APTT (SECONDI)	MEDIA HGB, G/DL	FVIII DELLA COAGULAZIONE (INIBITORE)	GIORNI DOPO RICOVERO
TRATTAMENTO EMORRAGIA						
APCC	60 U/Kg/day	Every 8 hours for 3 days	106	7	0% (880 BU)	1
rFVIIa	60 mcg/kg	Every 6 hours for 10 days	Not measurable	8.5	NP	4
rpFVIII	200 U/kg	Once a day for 1 day	Not measurable	7	0%	27
rFVIIa	90 mcg/kg	Every 6 hours until discharge	Not measurable	8.4	NP	28
Trattamento immunosoppressivo						
Prednisone	1 mg/kg/day	Twice a day for 15 days	106	7	0% (880 BU)	1
Rituximab	375 mg/mq	Weekly for 4 weeks	Not measurable	7.2	NP	15
Cyclophosphamide	2 mg/kg	Every day	82	10.4	0.1%	35
Trattamento anticoagulante						
LMWH	5700 IU	Every 24 hours	Not measurable	8	NP	2

APCC, activated prothrombin complex concentrate; APTT, activated partial thromboplastin time; BU, Bethesda Unit; LMWH, low molecular weight heparin; NP, not performed; PCC, prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant activated factor VII; rpFVIII, recombinant porcine factor VIII.

A acquisita, malattia nella quale il ritardo diagnostico pone a rischio di vita il paziente. Il sospetto insorge in pazienti con storia emorragica personale e familiare negativa, che mostrano un aPTT prolungato in assenza di altre anomalie dei test della coagulazione di I livello. I livelli di FVIII e inibitore notoriamente non correlano con la clinica in quanto si sono osservate manifestazioni emorragiche gravi anche in pazienti con titolo basso di inibitori [11], tuttavia in questo caso i livelli di inibitore risultavano estremamente elevati, ponendo a rischio la efficacia di qualunque agente bypassante; il paziente ha infatti necessitato di diverse linee di trattamento e ha manifestato alla fine una buona risposta esclusivamente a rFVIIa, verosimilmente proprio per il precipuo meccanismo di azione della molecola, capace di compensare la carenza di Fattore VIII tramite la generazione di una quantità di Fattore X attivato tale

da garantire una adeguata produzione di trombina. In riferimento alla inefficacia di rp-FVIII, i dati disponibili in letteratura [12], riportano una somministrazione della molecola per inibitore fino a 374 BU/ml, il caso descritto invece presentava un titolo di inibitore pari a 825 BU/ml e ciò potrebbe contribuire a spiegare l'inefficacia di tale terapia. Altro aspetto interessante, sempre verosimilmente correlato all'elevato titolo di inibitore, è rappresentato dalla necessità di somministrare multiple linee di immunosoppressione per potere raggiungere l'obiettivo terapeutico di eradicazione dell'autoanticorpo. Il paziente ha necessitato di ricovero ospedaliero per diversi mesi e ciò si correla al fragile equilibrio in corso di emofilia acquisita (per necessità di costante monitoraggio clinico, supporto trasfusionale, indagini diagnostiche strumentali). Grazie ad una adeguata combinazione tra gestione in reparto specializzato e monitoraggio in

un laboratorio di alta specializzazione, si è ottenuta la scomparsa dell'inibitore del FVIII e ora il paziente è in buone condizioni generali; l'outcome clinico positivo conferma

quindi come la gestione in centri specializzati possa condurre alla guarigione anche casi così complessi.

Bibliografia

- [1] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705.
- [2] Franchini M, Castaman G, Coppola A et al. Acquired Inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015 Jul;13(3):498-513.
- [3] Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia.* 2018 Jan;24(1):43-56.
- [4] Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2007 May;5(5):893-900.
- [5] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A et al., EACH2 registry contributors: Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012 Jul 5;120(1):39-46.
- [6] Collins P, Baudo F, Knoebl P et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012 Jul 5;120(1):47-55.
- [7] Goudemand J. Treatment of bleeding episodes occurring in patients with acquired haemophilia with FEIBA: the French experience. *Haemophilia* 2004;10:14.
- [8] Summer MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with re-combinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia.* 2007 Sep;13(5):451-61.
- [9] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009 Apr;94(4):566-75.
- [10] Zanon E, Milan M, Gamba G et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: a sequential study. *Thromb Res.* 2015 Dec;136(6):1299-1302.
- [11] Zanon E, Pasca S, Santoro C et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study - the FAIR Registry. *Br J Haematol.* 2018 Mar 12. doi:10.1111/bjh.15175.
- [12] Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, Roberts JC, Sholzberg M. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia.* 2017 Jan;23(1):25-32.



Paziente Maschio 89 anni

Marco Marietta

ANAMNESI

Presentiamo il caso di un paziente maschio, di 89 anni, che in data 23.3.2018 per ecchimosi diffuse eseguiva esami di laboratorio che mostravano: GB 8320/mmc con formula armonica, Hb 12.5 g/dl con VCM 90.2 fl, piastrine 221000/mmc, PT Ratio 0.96, aPTT Ratio 1.67, creatinina 1.54 mg/dl con eGFR 42 ml/min.

Il medico di famiglia non attribuiva particolare peso ai dati di laboratorio, ascrivendo la diatesi emorragica alla terapia con Clopidogrel, assunta da diversi anni per trombosi e dissecazione cronica dell'aorta addominale in quadro di grave vasculopatia aterosclerotica polidistrettuale e diabete mellito di tipo II scompensato.

Per l'accentuarsi delle manifestazioni emorragiche cutanee il paziente si presentava in PS in data 7.4.2018 con diagnosi di accettazione di "ematomi diffusi in corso di terapia antiaggregante con Plavix".

Al momento dell'accesso in PS il paziente si presentava vigile, collaborante, orientato nello spazio e nel tempo, lievemente iperteso (PA 150/80 mmHg), eupnoico ed apiretico.

All'esame obiettivo si riscontravano alcuni ronchi in sede apicale sinistra; soffio sistolico 3/6 maggiormente udibile sul focolaio aortico; addome trattabile, non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, con peristalsi valida. Edemi declivi improntabili bilaterali, maggiori all'arto inferiore di sinistra.

Segnalati ematomi diffusi sui 4 arti, di cui il maggiore a livello della faccia posteriore della coscia sinistra. Agli esami di laboratorio si riscontrava anemia normocromica normocitica di grado moderato (Hb 10.8 g/dl); lieve alterazione della funzione renale (creatinina 1.3 mg/dl; eGFR 43 ml/min); lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR 4.4 mg/dl); aPTT allungato (Ratio 2.36).

All'ECG: r itmo sinusale a FC 64 bpm,

emblocco anteriore sinistro, alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione.

Il paziente veniva quindi ricoverato presso un Reparto di Medicina.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

All'ingresso in Reparto (27.4.2018) venivano eseguiti i test di base dell'emostasi che mostravano:

P.T. Ratio 1.11 (0.84 - 1.20)

P.T. INR 1.13 (0.84 - 1.25)

a.P.T.T. Ratio 2.93

Il mixing test non determina la normalizzazione dell'aPTT; dopo incubazione a 37°C per 2 ore, il test manifesta maggiormente la mancata normalizzazione dell'aPTT

Tempo di trombina 0.89 Ratio \leq 1.20

Il giorno successivo al ricovero (28.4.2018) venivano eseguiti:

- Ricerca Lupus Anticoagulant POSITIVA per il profilo SCT:
 - SCT screen (silica clotting Time) 3.85 Ratio
 - SCT mixing 1.64 Ratio
 - SCT confirm 3.05 Ratio
 - SCT ratio normalizzata 1.26 Ratio
 - dRvvt screen (v.v. Russel) 1.09 Ratio
- DOSAGGIO FATTORE VIII = 2 %
 - Inibitori del FVIII (Metodo Bethesda) = 5 BU

TRATTAMENTO

In data 28/4, alla luce del quadro clinico, con emorragia maggiore che determinava una significativa anemizzazione (Hb 8.9 g/dl), unita al quadro di grave vasculopatia e al trattamento antiaggregante in atto, si decideva di somministrare un bolo di fattore VII attivato ricombinante (NovoSeven®) alle dosi di 90

mcg/kg, ripetuto dopo 3 ore.

Nel contempo il paziente veniva trasfuso con 1 U di EC e si impostava terapia steroidea con metilprednisolone 1 mcg/kg/die, mentre veniva sospesa la terapia antiaggregante.

FOLLOW UP

In data 29/4 i valori di emoglobina erano di 9.8 g/dl, il paziente era stabile dal punto di vista emodinamico, per cui non si somministravano ulteriori boli di NovoSeven®, mentre veniva proseguita la terapia steroidea.

Durante i successivi giorni di degenza non si verificavano nuove manifestazioni emorragiche minori e/o maggiori, non si osservava aumento dimensionale degli ematomi cutanei ed i valori di emoglobina manifestavano un lento incremento.

Al fine di escludere che l'emofilia fosse ascrivibile a una sindrome paraneoplastica, veniva eseguita una TC torace e addome che risultava negativa per lesioni tumorali ed emorragie in atto, ma documentava la presenza di trombo eccentrico dell'aorta addominale in sede sottorenale non occludente in modo significativo il lume, con tratto di dissecazione esteso per pochi millimetri a monte della biforcazione. Segnalate anche diffuse calcificazioni a carico dei vasi arteriosi, in particolare delle arterie renali con occlusione del lume pressoché completa a sinistra, del 50% a destra.

La determinazione dei markers tumorali (NSE, antigene TA 4, CEA, AFP, CA 19.9, PSA) risultava negativa; da segnalare inoltre la presenza di una Componente Monoclonale (CM) IgA-lambda in beta-gamma nota da tempo, di entità <0.50 g/dl, non proteinuria né presenza di CM urinaria.

Durante la degenza si assisteva ad uno scarso controllo dei valori glicemici, verosimilmente imputabile alla terapia corticosteroidica ad alte dosi, per cui veniva impostato schema insulinico basal-bolus.

27.4.2018: Hb 10.8 g/dl, aPTT Ratio 2.36; FVIII = 4%

7.5.2018: Hb 10.4 g/dl, FVIII = 5%

Il paziente veniva dimesso in data 10.05.2018 con FVIII = 7%, Hb 11.5 g/dl, ed indicazione a proseguire con terapia steroidea (Prednisone 1 mg/kg/die) e successivo follow-up presso il DH dell'Ematologia dello stesso Policlinico.

18.5.2018: al giorno +21 dall'inizio della terapia steroidea non segnalate manifestazioni emorragiche maggiori ad eccezione di ecchimosi diffuse in sede di iniezione sc insuliniche.

Agli esami di laboratorio: GB 13.170/mmc, Hb 12.4 g/dl, PLT 168.000/mmc, aPTT 1.36, FVIII 10%.

Inizia calo steroide (Prednisone 25 mg/die) con controllo dopo una settimana.

25.5.2018: al giorno +28 dall'inizio della terapia steroidea, riferito discreto benessere soggettivo. Non manifestazioni emorragiche di nuova insorgenza, permangono ecchimosi diffuse arti superiori in risoluzione.

Agli esami di laboratorio: GB 12.370/mmc, Hb 12.8 g/dl, PLT 142.000/mmc, aPTT Ratio 1.4. Mantenuta la terapia in atto, controllo dopo una settimana.

1.6.2018: Al giorno +35 dall'inizio della terapia steroidea, riferito discreto benessere soggettivo. Permangono ecchimosi diffuse arti superiori in risoluzione e nell'ultima settimana piccole emorragie congiuntivali.

Agli esami di laboratorio: GB 7.770/mmc, Hb 12.2 g/dl, PLT 181.000/mmc, aPTT 1.49, FVIII 7%. Tale dato è stato interpretato dai curanti come mancata risposta allo steroide, per cui si decideva di passare a terapia IS di II linea Ab monoclonale anti CD20 (Mabthera) alle dosi di 375 mg/mq alla settimana per 4 settimane in associazione a Prednisone 50 mg/die, schema concluso il 27/6/018 senza complicanze significative.

6.6.2018: FVIII 8%, dosaggio inibitore FVIII = 1.6 Bethesda Unit

6.7.2018: il paziente tornava a controllo una settimana dopo la fine della terapia con Mabthera. La figlia riferiva negli ultimi giorni episodi di rallentamento, tendenza all'assopimento risolti spontaneamente. Inoltre insonnia dall'inizio della terapia steroidea.

Recenti valutazioni Cardiologiche (14-21-28/7): aritmia da FA. Incrementato beta-bloccante. Non iniziata terapia anticoagulante per il quadro emocoagulativo.

Obiettivamente permanevano ecchimosi agli arti superiori in risoluzione, nessuna di nuova insorgenza, risolte le ecchimosi alle gambe, permangono sempre piccole emorragie congiuntivali.

Puntata febbrile a 37,7°C il 4/7 per cui

aveva assunto paracetamolo.

Agli esami del 5.7.2018, giorno +29 dalla prima infusione di Truxima: GB 13.080/mmc, Hb 13,9 g/dl, PLT 160.000/mmc, aPTT 1.14, Fattore VIII 69%, crea 1.69 mg/dl con GFR sec CG 33 ml/min su 67 kg, PCR 6 mg/dl.

Ottima risposta alla terapia IS.

Ridotto lo steroide a 25 mg/die viste le comorbidità.

Visto il quadro di FA con CHA₂DS₂-VASC score = 4 per età, ipertensione e DM₂ ed un HAS-BLED difficilmente calcolabile nello specifico, ma attualmente di 1 solo per età, si impostava terapia anticoagulante con EBPM, con il progetto di passare a terapia anticoagulante orale una volta confermata la stabilità coagulativa.

Controllo a 1 settimana.

10.7.2018: il paziente si rivolgeva al PS per comparsa dal giorno precedente di iperpiressia con temperatura corporea >38°C, senza tosse, dispnea, disuria e disfagia, subito posto in terapia con amoxicillina/acido clavulanico.

All'ingresso il paziente appariva vigile e collaborante, orientato nel tempo e nello spazio, PA 125/70 mmHg FC 85 bpm aritmico, temperatura corporea TC 38.1°C, SatO₂ in AA 89%. Obiettivamente al torace crepitazioni bibasali; addome nds; succulenza perimalleolare bilaterale.

Agli esami ematochimici eseguiti in urgenza: GB 12.500/mmc con neutrofili 94.1%, PCR elevata, aPTT 1.41, crea 1.89 mg/dl eGFR 33 ml/min albumina 2.8 g/dl esterasi leucocitaria urinaria +++.

L'Rx torace mostrava multipli centri di impegno dello spazio alveolare parzialmente confluenti al lobo superiore di destra ed al segmento latero-basale del lobo inferiore omolaterale con tracce di broncogramma aereo contestuale. Alcuni sfumati centri di addensamento sono altresì apprezzabili in sede perilare superiore a carico dell'emitorace di sinistra. Diffuso ispessimento interstiziale. Obliterazione dei seni costofrenici posterolaterali. All'emogas arteriosa in aria ambiente: pH 7.515 pCO₂ 31 mmHg pO₂ 54 mmHg SatO₂ 91%.

Veniva infuso Tazocin 4.5 g e Perfalgan 1g ev (con sfebbramento successivo), iniziata ossigenoterapia a 1 l/min con SatO₂ 94% e si decideva il ricovero in ambiente internistico.

11.7.2018: la TC torace eseguita in urgenza mostrava disomogeneità del parenchima polmonare lobare superiore destro per la

comparsa di multiple aree di iperdensità parenchimale con aspetto a ground glass frammentate a ispessimento lineare dell'interstizio interlobulare come da quadro di crazy paving con evidenza di aree parenchimali più francamente consolidative con aspetto a banda in sede apicale. Analoghi reperti parenchimali di entità assai più circoscritta sono apprezzabili anche al segmento apicale della piramide basale destra ed al segmento anteriore del lobo superiore di sinistra. Esile falda di versamento pleurico basale bilaterale, con spessore massimo a sinistra di circa 2 cm. Apprezzabili alcune formazioni linfonodali ovalari volumetricamente ingrandite in sede ilare e mediastinica, con diametro massimo in sede paratracheale anteriore di 19 mm x 10 mm, con corticale ispessita ed ilo adiposo ravvisabile della maggior parte degli elementi linfonodali visualizzati, reperto compatibile con la natura reattivo - iperplastica.

Visto il quadro TC, si decideva di aggiungere alla terapia antibiotica con Tazocin e linezolid Bactrim a dosaggio adeguato per la funzionalità renale. Si aumentava anche il dosaggio della terapia steroidea.

Nella stessa giornata eseguiti dosaggio del Beta D glucano siero >523 pg/ml, Procalcitonina PCT 1.3 ng/ml; Espettorato: ricerca Pneumocystis jiroveci negativa

12.7.2018: F VIII= 69 %.

13.7.2018 espettorato positivo per Candida Albicans 1000 UFC/ml

14.7.2018: PCR su BAL per Pneumocystis positivo. Si sospende Linezolid.

17.7.2018: Pneumocystis jiroveci PCR qualitativo gargarizzato Real Time: Target rilevato. Si sospende antibiotico terapia con piperacillina/tazobactam, mantiene terapia con Bactrim.

19.7.2018: exitus del paziente per arresto cardiaco.

COMMENTO DELL'AUTORE

Il caso clinico presentato offre l'opportunità di rifare il punto su diversi aspetti clinici rilevanti della gestione dell'EA.

- **Prognosi dell'EA.** Come evidenziato

nella Tabella 1, l'EA è una patologia gravata da una mortalità rilevante, che a seconda delle casistiche può andare dal 20 al 36% [1-3], dovuta in parte alle problematiche emorragiche, in parte alle comorbidità associate e talvolta a complicanze della terapia immunosoppressiva. Va comunque ricordato che l'incidenza dell'EA aumenta con l'età, passando da circa 0.29 casi per milione di individui all'anno nella fascia di età fra i 19 e i 64 anni a 6 casi per milione fra i 64 e gli 85, e addirittura a più di 15 casi per milione/anno oltre gli 85 anni [1], interessando quindi nella grande maggioranza di casi soggetti con una intrinseca fragilità.

- **Comorbidità.** I vari registri disponibili in letteratura (Tab 1) mostrano come nella metà circa dei casi l'EA sia idiopatica, mentre nella quota restante può essere associata a patologie autoimmuni, o a neoplasie ematologiche o solide, oltre ad una piccola percentuale di casi che si possono osservare in gravidanza. Nel caso descritto era segnalata la presenza di una modesta CM IgA, di nessuna rilevanza clinica dal punto di vista ematologico, ed il cui contributo alla genesi della coagulopatia acquisita rimane da definire, benché vi siano altre segnalazioni in letteratura

dell'associazione fra MGUS, EA e positività per il LAC [4].

- **Contemporanea positività per LAC.** La presenza di anticorpi ad attività LAC in soggetti con EA è stata segnalata in letteratura [5], ed i test per verificare tale positività devono far parte del work-out di laboratorio di questa patologia [6,7]. In questo caso il test non è più stato ricontrollato dopo la diagnosi iniziale, il che rende difficile comprenderne il significato clinico e l'evoluzione nel contesto complessivo della patologia. Va inoltre osservato come il paziente presentasse una positività per il solo profilo Silica Clotting Time, con negatività del test dRvvt, che viene indicato in genere come maggiormente predittivo del rischio trombotico associato alla LAC positività.
- **Presenza di comorbidità cardiologiche che richiedono l'uso di terapie anticoagulanti.** Si tratta di un tema emerso soprattutto negli ultimi anni nell'ambito delle malattie emorragiche congenite, nelle quali i progressi di cura hanno determinato un allungamento della vita media dei pazienti, con una maggiore incidenza di patologie tipiche dell'età avanzata, come quelle cardiovascolari [8]. Per quanto riguarda l'EA, vi sono

TABELLA 1

PREVALENZA ED OUTCOME DELLE DIVERSE CONDIZIONI CLINICHE ASSOCIATE A EA*

	DELGADO [2]	UK [3]	EACH-2 [1]
Neoplasie solide (polmone, prostata, pancreas, colon, stomaco, mammella, rene, melanoma, ecc)			
Neoplasie ematologiche (es mieloma, macroglobulinemia di Waldenstrom, leucemia linfatica cronica, linfoma non Hodgkin, sindromi mielodisplastiche)	18%	15%	12%
Patologie autoimmuni (es: LES, artrite reumatoide, sclerosi multipla, Sindrome di Sjogre, anemia emolitica autoimmune, miastenia gravis, ipotiroidismo autoimmune)	9%	17%	13%
Gravidanza	15%	2%	8%
EA idiopatica	58%	53%	52%
Mortalità complessiva	20%	36%	20%
Mortalità legata al sanguinamento / al trattamento immunosoppressivo	11%	9%	5.4%
Remissione completa	74%	71%	72.6%

*riportati gli studi con più di 100 paz

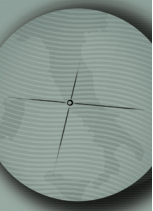
sporadiche segnalazioni in letteratura dell'associazione con cardiopatia ischemica [9,10], ma a nostra conoscenza non con la fibrillazione atriale. In questo caso il paziente presentava un rischio annuo di ictus/embolia arteriosa periferica intorno al 10%, come indicato da CHA2DS2-VASc score = 4 per età, diabete, malattia aterosclerotica [11], che avrebbe comportato la necessità di impostare terapia anticoagulante orale secondo le recenti Linee Guida [12]. I medici curanti hanno scelto di attendere una remissione stabile della patologia emocoagulativa prima di iniziare una terapia anticoagulante orale a dosi piene, suggerendo nel frattempo una sorta di "bridging" con eparina a basso peso molecolare, ampiamente utilizzata nella pratica clinica per i pazienti giudicati a rischio emorragico elevato, come quelli oncologici [13], benché con evidenze di efficacia e sicurezza molto scarse. Purtroppo l'evoluzione clinica sfavorevole ha impedito di poter implementare la terapia anticoagulante orale.

- **Terapia immunosoppressiva.** La scelta se utilizzare come terapia immunosoppressiva di prima linea nei pazienti con EA solo steroide o un'associazione steroide +

ciclofosfamide, ed in quale momento del processo terapeutico introdurre altri farmaci immunosoppressivi, è oggetto di discussione fra gli specialisti del settore, stante la mancanza di trial randomizzati e controllati che abbiano confrontato prospetticamente efficacia e sicurezza delle diverse strategie. I dati di due metanalisi [2,14] e del registro EACH-2¹⁵ sembrano indicare, nel complesso, che l'uso combinato dei due farmaci consente un'eradicazione degli inibitori più rapida e più duratura, ma non modifica la mortalità. Questo dato del resto non stupisce, sia per le comorbidità presenti in molti dei pazienti con EAA, sia per la maggiore incidenza di complicanze infettive in quelli che ricevevano la terapia combinata. È quindi raccomandabile particolare cautela nell'uso della ciclofosfamide in associazione con gli steroidi, soprattutto nei pazienti più anziani e fragili. Il caso descritto rafforza questa indicazione, alla luce della grave complicanza infettiva che ha portato il paziente ad exitus, nonostante fosse stato scelto, come trattamento immunosoppressivo di seconda linea, Rituximab anziché ciclofosfamide, proprio per la fragilità del soggetto e per il timore di queste complicanze.

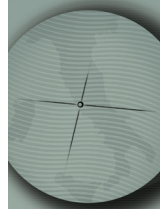
Bibliografia

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-31.
- [2] Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21- 35.
- [3] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP et al. for the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109: 1870- 1877.
- [4] Taher A, Abiad R, Uthman I. Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Lupus*. 2003;12(11):854-6
- [5] Ames PR, Graf M, Archer J et al. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: Difficulties in Discriminating Coexistent Factor VIII Inhibitor and Lupus Anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21:149-54.
- [6] Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40:803-11.
- [7] Franchini M, Castaman G, Coppola A et al. on behalf of the AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis



- and management. *Blood Transfus* 2015; 13; 498-513.
- Schutgens RE, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, Mannucci PM. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2471-2474
- [8] Foley PW, Pepperell D, Kazmi R, Curzen NP. Unsuspected acquired haemophilia in a patient with myocardial infarction. *J R Soc Med*. 2004 Nov;97(11):542-3
- [9] Routledge DJ, Fraser D, Thachil J, Nash MJ. Management of a myocardial infarction in a patient with classical acquired haemophilia patient in partial remission. *Haemophilia*. 2015 ;21:e494-6
- [10] Olesen JB, Lip GY, Hansen ML J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- [11] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18:1609-1678.
- [12] Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: Under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med*. 2019; 59:27-33.
- [13] Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 517-23.
- [14] Collins PW, Baudo F, Knoebl P et al. on behalf of the EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012; 120:47-55.





Un caso clinico molto particolare

Massimo Franchini

ANAMNESI

Un venerdì pomeriggio dell'aprile 2017, al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Mantova arriva un signore di 80 anni con importanti ematomi spontanei da alcuni giorni agli arti inferiori e superiori. Gli esami di laboratorio rivelano una grave anemia (emoglobina 6,7 g/dL) con conta di globuli bianchi e piastrine nella norma ed allungamento dell'APTT ratio (2.58) con tempo di protrombina normale. Viene immediatamente contattato il medico del Centro Emofilia di Mantova che si reca al Pronto Soccorso per visitare il paziente.

All'anamnesi del paziente emerge un infarto miocardico acuto (STEMI anteriore) nel 2014 trattato con angioplastica coronarica percutanea e posizionamento di duplice stent medicato. Da allora il paziente è in doppia terapia antiaggregante con acido acetilsalicylico e clopidogrel. Un ecocardiogramma recente ha mostrato un ventricolo sinistro dilatato con necrosi anteriore e frazione di eiezione moderatamente ridotta (45%). Inoltre, il paziente soffre di disturbi metabolici con iperuricemia e dislipidemia. L'anamnesi personale e familiare risulta negativa per patologie emorragiche ereditarie.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Nel sospetto di un'emofilia acquisita, lo specialista dall'ematologo del centro emofilia predispone un test di miscela che non corregge. Gli ulteriori accertamenti laboratoristici rivelano un dosaggio fortemente ridotto del FVIII (>0.4%) con la presenza di un inibitore del FVIII con titolo 26 Unità Bethesda (metodo Nijmegen). Questi risultati consentono pertanto di porre la diagnosi di "Emofilia A acquisita".

TRATTAMENTO

Il paziente viene quindi ricoverato nel reparto di Medicina Interna e trasfuso con globuli rossi concentrati (totale 12 U) ed inoltre viene iniziata immediatamente terapia antiemorragica con FVII attivato ricombinante (NovoSeven®, Novo Nordisk) al seguente dosaggio: bolo iniziale di 90 mcg/kg seguito da 90 mcg/kg ogni 3 ore per 24 ore; poi 90 mcg/kg ogni 6 ore per 3 giorni e 90 mcg/kg ogni 12 ore per altri 10 giorni. La risposta clinica è stata eccellente con arresto dell'emorragia documentato dall'assenza di nuovi ematomi spontanei e dalla stabilizzazione dei livelli di emoglobina con cessazione delle richieste trasfusionali. Nell'ipotesi che si tratti di una forma di emofilia acquisita associata a clopidogrel (7 casi segnalati in letteratura) [1,2], viene immediatamente sospeso questo farmaco. Contemporaneamente viene iniziata terapia steroidea con prednisone al dosaggio di 1.5 mg/kg/die (100 mg/die) per 5 settimane, seguito da 75 mg/die per 1 settimana con successiva riduzione di 5 mg/settimana fino a sospensione (figura 1). A causa del persistere dell'inibitore ad un titolo elevato con ridotti livelli di FVIII (<1%) 15 giorni dopo l'inizio della terapia steroidea, si decide di associare terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide 100 mg/die per 30 giorni seguito da 50 mg/die per 10 giorni (dose totale 3,5 g). L'associazione ciclofosfamide/steroidi porta ad un rapido calo del titolo dell'inibitore con negativizzazione e ad un progressivo incremento dei valori di FVIII circolante con livelli stabili >100%.

FOLLOW UP

Durante il follow-up si assiste alla comparsa di un episodio infettivo polmonare, trattato con successo con terapia antibiotica ad ampio

spettro, alla comparsa di diabete iatrogeno e ad un peggioramento della funzionalità cardiaca (frazione di eiezione del 35%).

I controlli mensili di emocromo, APTT e dosaggio di FVIII risultano sempre nella norma. Nel febbraio 2018 il paziente si ripresenta al Pronto Soccorso dell'Ospedale di Mantova per ricomparsa di importanti ematomi spontanei agli arti superiori, arti inferiori ed addominali. Gli accertamenti di laboratorio documentano anemia (emoglobina 9,6 g/dL) allungamento di APTT (3,24 ratio) con livelli ridotti di FVIII (2,1%) e presenza di inibitore contro il FVIII ad alto titolo (6 Unità Bethesda). Il paziente viene nuovamente ricoverato nel reparto di Medicina e trattato con NovoSeven® (a dosaggio standard per 6 giorni) con efficacia emostatica eccellente e terapia eradicante con prednisone (75 mg/die per 4 settimane con successiva riduzione graduale di 5 mg/settimana) e ciclofosfamide (100 mg/die per 3 settimane, poi 50 mg/die per altri 10 giorni). La terapia immunosoppressiva porta a rapida scomparsa dell'inibitore con normalizzazione stabile dei valori di FVIII circolanti. Nel frattempo, a causa della sintomatologia e della persistenza di VES aumentata viene posta diagnosi di polimialgia reumatica. Il paziente riferisce di avere sofferto di questa patologia 20 anni fa e di essere stato trattato con steroidi per lungo tempo (non aveva fornito questo dato al precedente ricovero) (figura 2).

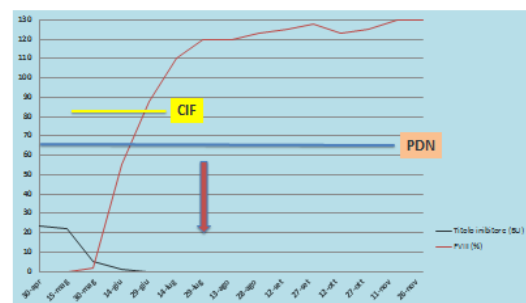
Durante il follow-up, i controlli mensili di emocromo, APTT e dosaggio di FVIII risultano sempre nella norma. Nell'aprile 2018, a seguito della comparsa di forti dolori addominali, il paziente viene nuovamente ricoverato e viene posta la diagnosi di perforazione intestinale con peritonite reattiva. Viene sottoposto ad intervento di emi-colectomia sinistra e resezione del retto e dell'ileo. Il ricovero è stato complicato da complicanze respiratorie (2 polmoniti). Dal reparto di Chirurgia, il paziente viene trasferito in terapia intensiva e successivamente in pneumologia ed in riabilitazione, dove muore 70 giorni dopo il ricovero per complicanze cardiache e polmonari. I test coagulativi (APTT e FVIII) sono sempre risultati nella norma.

COMMENTO DELL'AUTORE

Questo caso particolarmente complesso e ad esito purtroppo infausto ci permette di fare alcune importanti considerazioni. Prima di tutto, una volta fatta la diagnosi di emofilia acquisita, è necessario valutare attentamente

FIGURA 1

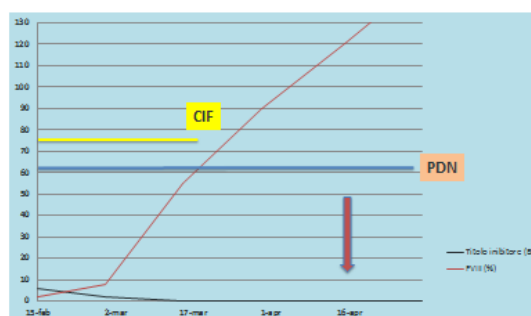
ANDAMENTO DEL TITOLO DELL'INIBITORE



Legenda: CIF: ciclofosfamide; PDN: prednisone. La freccia rossa indica l'episodio infettivo polmonare.

FIGURA 2

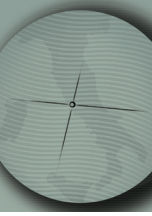
ANDAMENTO DEL TITOLO DELL'INIBITORE



Legenda: CIF: ciclofosfamide; PDN: prednisone. La freccia rossa indica l'episodio di perforazione colica.

eventuali patologie associate. In questo caso, l'inibitore poteva essere associato sia al farmaco (clopidogrel) che alla polimialgia reumatica. Tuttavia, per la particolare aggressività della malattia emorragica acquisita, è più probabile la seconda ipotesi. La terapia emostatica (NovoSeven® a dosaggio standard) è risultata altamente efficace sia nel controllo delle emorragie che nella stabilizzazione dei livelli di emoglobina.

Un'altra importante osservazione relativa a questo caso clinico è che, nonostante l'efficacia della terapia eradicante, il paziente è deceduto verosimilmente per la tossicità a lungo termine dei farmaci immunosoppressivi (steroidi e ciclofosfamide). È necessario infatti valutare attentamente, con un approccio multi-specialistico, le caratteristiche del paziente, spesso fragile, in modo da poter gestire al meglio eventuali comorbidità.



Bibliografia

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European acquired hemophilia (EACH2) registry. *J Thromb Hemost* 2012;10:622-31.
- [2] Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, Lippi G. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit* 2007;13:RA55-61.
- [3] Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al; on behalf of the AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015;13:498-513.
- [4] Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008;395:14-8.
- [5] Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112:250-5.
- [6] Tiede A, Amano K, Ma A, Arkhammar P, et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev* 2015;29(Supplement 1):S19-S25.
- [7] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120:39-46.



Caso donna di 46 anni

Antonietta Ferretti, Erminia Baldacci, Cristina Santoro

PREMESSA

L'Emofilia Acquisita è un disordine raro della coagulazione causato dalla comparsa di autoanticorpi contro il fattore VIII (FVIII), caratterizzata da emorragie spontanee in persone senza precedente storia personale e familiare di sanguinamenti.

L'autoanticorpo contro il FVIII è di tipo IgG policlonale e inibisce l'attività procoagulante del FVIII. Tale patologia compare più comunemente negli uomini e nelle fasce di età più avanzate (esclusi i casi di emofilia acquisita post-partum). Sono ben note le associazioni con neoplasie, disordini autoimmuni e gravidanza anche se circa il 50% dei casi rimane idiopatico. [1] Le manifestazioni cliniche includono sintomatologia emorragica muco-cutanea, muscolare o parenchimale associata alla presenza di un tempo di tromboplastina attivato (aPTT) incrementato, riduzione del FVIII e positività della ricerca di anticorpi anti FVIII.

Il caso qui descritto riguarda una giovane donna con storia di precedente neoplasia e con un'invalidante artropatia a livello di entrambe le articolazioni coxo-femorali con difficoltà alla deambulazione autonoma e dolore cronico. Non è chiara la fisiopatologia dell'importante artropatia, ma il sospetto è che, su una precedente necrosi della testa del femore post-attinica, episodi emorragici intra-articolari avvenuti in un momento in cui ancora non era stata eseguita la diagnosi di emofilia acquisita abbiano peggiorato il quadro articolare. La signora attualmente ha eseguito una terapia eradicante di terza linea (Rituximab) ed è in attesa quindi di potere essere inviata ad intervento di sostituzione di artroprotesi di anca in totale sicurezza.

ANAMNESI

Nell'aprile 2018 giungeva alla nostra

attenzione una giovane donna di 46 anni con una diagnosi di Emofilia Acquisita (EA) effettuata presso un altro centro circa un anno prima. Le condizioni cliniche della donna apparivano di una certa complessità e gravità.

La signora non riferiva alcun particolare problema di salute fino alla sua prima gravidanza avvenuta all'età di 37 anni, nel maggio 2009 quando, a ridosso del parto naturale, le veniva diagnosticato un carcinoma squamoso infiltrante a livello della cervice uterina, per cui veniva sottoposta a distanza di circa un mese ad intervento di isterectomia totale con conservazione degli annessi. L'esame istologico evidenziava un interessamento neoplastico infiltrante per meno della metà dello spessore della parete uterina e assenza di malattia ai linfonodi, alla vagina e al corpo dell'utero (G3 Pt1B FIGO IB1).

Ad ottobre 2009 compariva un nodulo sulla cicatrice chirurgica per cui veniva eseguita biopsia con esame istologico positivo per ripresa di malattia neoplastica, per cui si procedeva a nuova stadiazione radiologica di malattia e quindi, nel dicembre 2009, veniva sottoposta, per via laparoscopica, ad annessiectomia destra e biopsia ovaio sinistro associate a linfoadenectomia inguinale bilaterale (istologicamente assenza di malattia linfonodale). Per questa nuova recidiva di malattia, a gennaio 2010 veniva sottoposta a trattamento radioterapico (per quattro cicli) e chemioterapico settimanale con cisplatino per circa tre mesi. Un mese dopo la fine della chemioterapia, comparendo una nuova formazione vulvare, veniva effettuata una biopsia che non evidenziava una ulteriore ripresa di malattia.

La paziente ha quindi proseguito i regolari controlli di follow-up oncologici fino a marzo 2017, quando, per l'insorgenza di dolori diffusi all'arto inferiore destro e difficoltà deambulatoria, eseguiva un ricovero per escludere una ripresa

della patologia oncologica. Contestualmente, durante gli accertamenti eseguiti, si riscontrava idroureteronefrosi destra e nel maggio 2017, dopo valutazione ortopedica, veniva eseguita diagnosi di necrosi post attinica della testa del femore destro. Veniva quindi impostata terapia antidolorifica con FANS. Dopo un mese, compariva ematoma del braccio destro e l'esame emocromocitometrico eseguito in quell'occasione documentava una severa anemizzazione (Emoglobina [Hb] pari a 6,9 g/dl, rispetto ai precedenti livelli di Hb pari a 11 g/dl). Il giorno successivo comparivano anche ematomi ai polpacci, per cui la paziente si recava in Pronto Soccorso, dove dalle analisi eseguite si documentava un allungamento dell'aPTT ratio (3,94; v.n.< 1,16).

DIAGNOSI DI LABORATORIO

La paziente, precedentemente, non aveva mai presentato alterazioni dei tempi della coagulazione fino ad aprile 2017 quando, si registrava solo un lieve allungamento dell'aPTT ratio (1,27), che però non aveva destato l'attenzione di chi, in quel momento, si trovava a gestire la paziente per la necrosi della testa del femore destro post-attinica. La comparsa di ematomi spontanei e grave anemizzazione con associato importante incremento dell'aPTT (3,94), ha portato al sospetto di una eventuale EA.

Dagli esami di laboratorio si procedeva con il test di miscela. Si escludeva quindi la presenza di un Lupus Anticoagulant (LA) e si procedeva alla misurazione del FVIII e alla successiva titolazione dell'inibitore.

I valori di FVIII risultavano essere pari a 1,47% e la ricerca dell'inibitore anti-FVIII risultava positiva con un titolo pari a 5,82 Unità Bethesda (UB). Quindi, a giugno 2017, veniva posta diagnosi di EA. [2]

TRATTAMENTO

I colleghi del pronto soccorso, dove la paziente si era recata per il dolore alla gamba, impostavano quindi terapia eradicante con prednisone (PDN) al dosaggio di 1 mg/Kg/die e, considerata la grave sintomatologia emorragica, veniva iniziata concomitante terapia con l'agente bypassante NovoSeven®, Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), 90 µg/Kg ogni 3 ore per circa 24 ore. In seguito al miglioramento

della sintomatologia emorragica, si procedeva a ridurre la frequenza di somministrazione del farmaco prima ad ogni 4 ore per altre 24 ore, poi ogni 6 ore per le successive 24 ore, per un totale di 18 somministrazioni. Grazie alla terapia con rFVIIa si otteneva un miglioramento clinico, con scomparsa della sintomatologia emorragica e un incremento dei valori di Hb fino a 10 g/dl. Durante le prime fasi del ricovero la paziente era stata comunque sottoposta a trasfusione di 9 sacche di emazie concentrate, in considerazione delle condizioni generali e della grave anemizzazione. Dopo un mese di terapia con PDN si evidenziava anche un incremento dell'attività del FVIII pari al 10%. Venivano quindi eseguiti tutti gli accertamenti per la valutazione di una eventuale ripresa di malattia oncologica, la cui negatività fortunatamente scongiurava un'ulteriore recidiva di malattia neoplastica. Poiché con la sola terapia corticosteroidica non si era ottenuta una completa eradicazione dell'inibitore e normalizzazione del FVIII, dopo circa un mese veniva aggiunta alla terapia anche la ciclofosfamide al dosaggio di 2 mg/Kg/die per sei settimane ottenendo livelli normali di FVIII (FVIII 78%). Alla fine del ciclo di terapia con ciclofosfamide però si riscontrava una grave leucopenia. Durante la seconda linea di terapia eradicante con PDN e ciclofosfamide, la paziente non presentava più nuova sintomatologia emorragica per cui non ha necessitato di ulteriore supporto con rFVIIa. Tale terapia si è dimostrata però essenziale all'esordio di malattia, consentendo una rapida ed efficace soluzione della sintomatologia emorragica che, in quella fase, era tale da mettere a rischio la vita della paziente. [3]

Nonostante la mancata remissione di malattia, i colleghi ritenevano non opportuno procedere con un eventuale trattamento eradicante di terza linea perché le condizioni cliniche della paziente, e in particolare la pancitopenia post ciclofosfamide accompagnata da infezioni ricorrenti, non erano tali da consentire un'ulteriore terapia. La paziente continuava quindi la terapia corticosteroidica a dosaggi variabili, mantenendo un livello di FVIII intorno al 10%.

FOLLOW UP

Nel marzo 2018, per il peggioramento della sintomatologia a carico dell'anca destra,

TABELLA 1

CONTROLLI DURANTE TERAPIA ERADICANTE DI I E II LINEA PRESSO ALTRO CENTRO

data	aPTT	FVIII (%)	Inibitore (Unità Bethesda)	terapia
22 giugno 2017 diagnosi	3.49	1.47	5.82	PDN 1 mg/kg
21 luglio 2017	1.99	10	-	PDN + Ciclofosfamide 2 mg/Kg
26 luglio 2017	1.6	11.6	-	PDN + Ciclofosfamide 2 mg/Kg
3 agosto 2017	-	25	-	PDN + Ciclofosfamide 2 mg/Kg
1 settembre 2017	-	78	-	Riduzione ctx poi stop
7 febbraio 2018	-	12	-	PDN 0,5mg/Kg
21 febbraio 2018	-	27	-	PDN 0,5mg/Kg
13 marzo 2018	1.03	33	-	PDN 0,5mg/Kg

Legenda della tabella: PDN: prednisone, CTX ciclofosfamide.

alla paziente veniva proposto un intervento di artroprotesi, di non facile esecuzione considerata la persistenza della coagulopatia acquisita.

Ad aprile 2018, la paziente giungeva quindi alla nostra attenzione, per un secondo parere prima di sottoporsi all'intervento di chirurgia maggiore all'anca con sostituzione protesica.

Presentava un quadro clinico molto delicato; deambulava solo grazie al supporto di stampelle, viveva con un dolore cronico gestito con terapia antalgica non sempre efficace e, per via di complicanze iatrogene post-intervento e radioterapia, non controllava più i riflessi di minzione. La paziente era inoltre fortemente cortisonizzata, senza alcun sintomo emorragico, ma con una qualità di vita fortemente degradata. La paziente stava continuando ad assumere terapia steroidea (PDN 12,5 mg/die). Al primo controllo presso il nostro centro presentava un titolo dell'inibitore basso (0,62 UB) e un valore di FVIII pari a 34%.

La risposta sul FVIII era assolutamente cortisone dipendente. Pertanto il nostro programma terapeutico era quello di potere ridurre fino a sospendere il cortisone e tentare una terza linea di terapia con Rituximab (anticorpo anti CD20) per eradicare definitivamente

l'inibitore e potere poi affrontare con maggiore sicurezza l'intervento di chirurgia ortopedica.

Infatti, il desiderio della paziente era quello di poter tornare a condurre una vita normale, con deambulazione autonoma grazie all'intervento di artroprotesi. Pertanto, dopo aver discusso con la paziente tutti gli effetti collaterali e le percentuali di risposta o meno alla terapia eradicante con Rituximab, e ottenuto nulla osta nefrologico, infettivologico e oncologico, ad agosto 2018 iniziava terapia di terza linea con Rituximab. [4-6]

Come da schema terapeutico la paziente ha eseguito Rituximab al dosaggio di 375 mg/m² una volta a settimana per 4 settimane associato ad una dose di PDN progressivamente ridotta, fino alla sospensione completa in data 23 novembre 2018. Durante i quattro cicli, l'unica problematica presentata è stata una infezione delle vie urinarie, a cui la paziente è soggetta per le problematiche nefrologiche e ginecologiche e per i trattamenti chemio e radio-terapici precedenti.

Dopo la sospensione del cortisone la paziente ha mantenuto livelli di FVIII sempre >20%, in assenza di sintomatologia emorragica. L'inibitore è a basso titolo, ma la possibilità di ottenere una eradicazione completa è ancora reale.

TABELLA 2

VALORI RICONTRATI DURANTE IL FOLLOW UP PRESSO IL NOSTRO CENTRO CON PROGRESSIVO TAPERING DELLA TERAPIA STEROIDEA

data	aPTT	FVIII (%)	Inibitore (Unità Bethesda)	terapia
22 aprile 2018	1.25	34	0.62	PDN 0.5 mg/kg
27 giugno 2018	1.7	16.6	1.19	Tapering PDN (6.25 mg)
22 luglio 2018	1.55	5	1.02	PDN 12,5 mg/die
28 luglio 2018	-	24	1.02	PDN 12,5 mg/die
1 agosto 2018	1.19	44.5	-	PDN 12,5 mg/die
27 agosto 2018	1.56	20	2.44	Tapering PDN (6.25 mg/12.5)

PDN: prednisone

TABELLA 3

VALORI RICONTRATI DURANTE TERAPIA ERADICANTE DI TERZA LINEA CON RITUXIMAB

data	aPTT	FVIII (%)	Inibitore (Unità Bethesda)	terapia
21 settembre 2018	1.6	11.8	2.32	I dose RTX
28 settembre 2018	1.71	6.31	2.48	II dose RTX
5 ottobre 2018	1.52	26.8	2.4	III dose RTX
12 ottobre 2018	1.45	24.5	-	IV dose RTX

PDN: prednisone, RTX: Rituximab

TABELLA 4

VALORI RICONTRATI DOPO TERAPIA ERADICANTE DI TERZA LINEA CON RITUXIMAB

data	aPTT	FVIII (%)	Inibitore (Unità Bethesda)	terapia
26 ottobre 2018	1.42	24	1.03	Tapering PDN 6.25mg/5mg
14 novembre 2018	1.37	32	0.92	Continua tapering
23 novembre 2018	1.46	37.6	1.56	Stop pdn
7 dicembre 2018	1.41	43	1.08	No terapia
21 dicembre 2018	1.43	21.2	0.92	No terapia
02 gennaio 2019	1.44	29,8	0,69	No terapia
11 gennaio 2019	1,42			

PDN: prednisone, RTX: Rituximab

COMMENTO DELL'AUTORE

L'Emofilia Acquisita va sospettata quando un paziente, in assenza di storia emorragica, presenta un sanguinamento anomalo e un allungamento isolato dell'aPTT.

La diagnosi si conferma con l'identificazione di livelli ridotti di FVIII e la presenza di anticorpi diretti contro il FVIII. Se non diagnosticata in tempo, la mortalità associata ai sanguinamenti è alta. Pazienti con EA devono ricevere il trattamento immunosoppressivo per eradicare gli autoanticorpi diretti contro il FVIII immediatamente dopo la diagnosi, indipendentemente dalla severità del sanguinamento. Questo perché il rischio di emorragia fatale persiste fino a quando l'inibitore non è eradicato.

In circa il 50% dei casi la comparsa di autoanticorpi non si associa a patologie concomitanti [7,8], nel 10% dei casi l'inibitore compare nel periodo post-partum. Tra le patologie che più frequentemente si accompagnano allo sviluppo dell'inibitore ci sono patologie autoimmuni (LES, artrite reumatoide, tiroiditi), patologie neoplastiche solide o ematologiche, infezioni o uso di farmaci (soprattutto antibiotici e interferone). [2,9] Studi recenti confermano che, per la comparsa dell'EA, concorrono allo sviluppo degli autoanticorpi, e quindi alla alterazione immunologica, sia fattori esterni che genetici. [10,11]

La sintomatologia emorragica nei pazienti con EA interessa soprattutto cute, mucose e muscoli, mentre rari sono gli ematriti. La gravità delle emorragie può essere ben più importante di quella dei pazienti con emofilia congenita, tanto da associarsi ad un alto tasso di morbilità e mortalità (sanguinamenti gravi nel 70-90% dei pazienti, fatali nel 5%) [7]. Una caratteristica che contraddistingue i sanguinamenti della forma acquisita da quelli della forma congenita è che, a causa della cinetica non lineare di secondo ordine degli inibitori, i livelli di FVIII non sono predittivi circa il reale rischio emorragico del paziente. [12] Il problema relativo alla gravità di questa patologia è soprattutto dovuto alla ritardata o misconosciuta diagnosi, in presenza di una sintomatologia emorragica severa. A volte di fronte ad un caso di aPTT allungato non si pone la stessa attenzione che invece riveste l'allungamento del PT. Questo, ad esempio, potrebbe essere successo alla nostra paziente, la quale, ancor prima

delle importanti manifestazioni emorragiche, presentava un lieve allungamento dell'aPTT che non era stato approfondito. Quindi, di fronte ad un caso con anamnesi emorragica familiare e personale negativa che presenti dei fenomeni emorragici con aPTT allungato e PT nella norma, bisogna in urgenza eseguire un test di miscela. Se quest'ultimo test di miscela (unione del plasma del paziente con plasma umano normale a differenti diluizioni, dopo una incubazione a 37°C per un tempo superiore a 2 ore) non dovesse correggere l'aPTT, il laboratorio dovrà procedere a misurare la concentrazione dei fattori della via intrinseca e a titolare l'inibitore [13].

La terapia nella EA ha un doppio obiettivo: da una parte trattare il fenomeno emorragico e dall'altra eradicare l'inibitore. Inoltre, in caso di EA secondaria, andrà trattata la patologia che si presume sottendere la genesi dell'EA stessa. Per quanto concerne la terapia emostatica, in Italia sono approvati, come terapia di prima linea, i due agenti bypassanti Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) NovoSeven® (alla posologia di 90 µg/Kg ogni 2-3 ore), il complesso protrombinico attivato (aPCC) FEIBA® (alla posologia di 50-100/Kg UI ogni 8-12 ore per un massimo di 200 UI/Kg/die) [14,15], e il FVIII porcino ricombinante, (rpFVIII, Obizur®) che si infonde, in assenza di inibitori anti-FVIII porcino, al dosaggio di 200 U/Kg per sanguinamenti gravi, con somministrazioni successive ogni 4-12 ore in base alla risposta clinica e all'attività misurata del fattore. Il rFVIIa e l' aPCC hanno dimostrato pari efficacia terapeutica. Al momento non sono stati eseguiti studi comparativi che dimostrino la superiorità dell'uno rispetto all'altro. Tutto ciò si può desumere da alcuni studi tra cui quello del registro EACH2 dove vengono riportate le gestioni terapeutiche di prima linea dei sanguinamenti in Europa. Gli agenti bypassanti (rFVIIa e aPCC) sono le terapie di prima linea più utilizzate e tra le due il rFVIIa è quello preferito nella gestione terapeutica (56,6%), mentre l'aPCC è stato scelto nel 20,5% dei casi. I rimanenti pazienti sono trattati con concentrati di FVIII e desmopressina. I sanguinamenti sono gestiti con più efficacia dagli agenti bypassanti (91,8%) con nessuna differenza statisticamente significativa tra rFVIIa (91,8%) e aPCC (93,3%), mentre le altre terapie risultano essere meno efficaci (69,6%) [16]

Per quanto riguarda la terapia eradicante invece, il razionale alla base è l'eliminazione

del clone responsabile della produzione degli autoanticorpi. Solo in circa il 30% dei casi l'inibitore può scomparire spontaneamente e ciò accade soprattutto nei casi associati alla gravidanza o all'assunzione di farmaci. Nella restante percentuale dei casi le terapie intraprese sono di tipo immunosoppressivo: prednisone, ciclofosfamide, azatioprina, immunoglobuline, Rituximab, da soli o in associazione. [17,18] Come suggerito dalle linee-guida AICE, una delle strategie terapeutiche più usate è l'uso di steroidi (prednisone 1-2 mg/Kg/die per 4-6 settimane) da soli o in associazione alla ciclofosfamide (1-2 mg/Kg/die per un massimo di 5 settimane); con tale terapia si ottengono delle remissioni complete in circa il 70-80% dei pazienti [2,15].

Tra la terapia con lo steroide singolo vs l'associazione con ciclofosfamide come riportato dal registro EACH2 le remissioni complete sono più frequenti con l'associazione (70% vs 48% a 5 settimane). Anche altri studi confermano che con un trattamento di prima linea con prednisone e ciclofosfamide rispetto al prednisone da solo si raggiunge risultati migliori in termini di remissione completa. [12, 19-21].

Nel 2001, la pubblicazione di un report che mostrava l'uso del Rituximab alla dose di 375 mg/m² settimana per 4 settimane su tre pazienti affetti da EA, apriva nuovi orizzonti nel trattamento. [4] Alcuni studi hanno successivamente dimostrato che soprattutto i pazienti con un titolo di inibitore più basso (<100 UB) raggiungono la risposta completa con Rituximab, mentre i pazienti con un titolo più alto necessitano dell'aggiunta di agenti immunosoppressivi. [5,6,22]

Attualmente, da linee-guida AICE, il Rituximab è considerato in prima linea nei pazienti in cui è controindicato l'uso dei farmaci immunosoppressori standard, ed è indicato in seconda linea, da solo o in associazione, in caso di mancata risposta alla prima linea dopo 8-12 settimane [2]

Sulla base di quanto presente in letteratura e sulle caratteristiche cliniche di malattia (titolo dell'inibitore basso), la nostra paziente è stata trattata in terza linea con Rituximab associato a basse dosi di prednisone, atteggiamento terapeutico che precedentemente i colleghi non avevano potuto iniziare per la grave pancitopenia e le critiche condizioni cliniche della paziente.

Durante e nell'immediato periodo post-Rituximab la paziente non ha presentato

particolari problemi clinici e il titolo dell'inibitore si è leggermente ridotto, pur non essendosi ancora negativizzato. Nella tabella 4 sono riportati i valori dell'inibitore e del FVIII dopo terapia con Rituximab.

A questo punto il futuro della paziente resta sempre la terapia chirurgica di artroprotesi dell'anca che, a seconda dell'andamento del titolo dell'inibitore e dei livelli di FVIII, sarà da affrontare in modo differente.

Nel caso di una eradicazione dell'inibitore dopo Rituximab la paziente non necessiterebbe di nessun supporto, tranne che di uno stretto monitoraggio laboratoristico per escludere una eventuale ricomparsa dell'inibitore.

Nel caso di una mancata eradicazione in tempi brevi dopo la terza linea terapeutica, in base alle condizioni cliniche della paziente, si dovrà decidere se adottare un atteggiamento di "watch & wait", provare con una ulteriore linea terapeutica o affrontare l'intervento con l'inibitore ancora presente, seppure a basso titolo, e adeguare la terapia di supporto ematologico al valore di FVIII presente.

L'atteggiamento di watch & wait è dettato da evidenze presenti in letteratura di risposte tardive dopo la terapia con Rituximab. Nel lavoro di Santoro et al., ad esempio, una donna con una AE post-partum ha presentato una progressiva riduzione del titolo a partire dalla prima infusione di Rituximab, arrivando poi alla negativizzazione solo dopo circa nove mesi dall'inizio della terapia stessa. [23] Questo atteggiamento potrebbe essere adottato alla luce dei primi riscontri di laboratorio, sempre valutando la clinica della paziente. Nel nostro caso, infatti, la paziente ha presentato una lieve ma costante riduzione del titolo dell'inibitore, accompagnata da valori consensuali di FVIII in progressivo incremento.

Qualora non dovesse esserci una remissione completa dopo la terza linea di terapia, si potrebbe pensare di avviare la paziente all'intervento di artroprotesi con adeguata terapia di supporto, soprattutto considerando la scadente qualità di vita della paziente.

Gli interventi chirurgici nei pazienti con EA sono di non facile gestione, considerando che il sanguinamento intra e post operatorio è una delle complicanze più importanti nella chirurgia maggiore e, soprattutto in quella ortopedica, anche di soggetti normali. Quindi, di fronte alla necessità di eseguire l'intervento con inibitore ancora presente, vanno valutati tutta una serie di fattori: quale farmaco scegliere,

come monitorare l'attività dei farmaci, che tipo di profilassi adeguare all'intervento, fino a quando continuare la profilassi nel post-operatorio? [24]

Nel 2016 è stato pubblicato un articolo con i dati del registro HTRS che raccoglie informazioni circa l'efficacia e la sicurezza del rFVIIa nel management degli interventi chirurgici e delle procedure invasive nei pazienti con EA. La maggior parte dei pazienti era stato trattato con rFVIIa come da scheda tecnica, senza monitoraggio di laboratorio e senza eventi avversi tromboembolici registrati, con una efficacia di trattamento pari al 91% [25]

Quindi, di fronte ad una eventuale mancata eradicazione e se l'attività del FVIII dovesse essere bassa, l'alternativa terapeutica potrebbe essere rappresentata dall'uso degli agenti bypassanti. Lak et al. in un lavoro presenta il protocollo di trattamento seguito per la profilassi del sanguinamento intraoperatorio e post operatorio di sette procedure chirurgiche in 5 pazienti con AE. Tutte le procedure sono state eseguite con la somministrazione degli agenti bypassanti. Tale protocollo prevedeva somministrazione di rFVIIa 90 µg/Kg ogni 2 ore per le prime 24h, ogni 4 ore fino a 32h, e ogni 4-6 ore e acido tranexamico 15 mg/kg/

die fino a risoluzione del sanguinamento e/o rimarginazione della ferita chirurgica. In tutte le procedure non ci sono stati sanguinamenti gravi e nessun paziente ha presentato eventi avversi. [26]

Qualora la paziente dovesse presentare un FVIII non particolarmente ridotto e un titolo basso di inibitore tra le opzioni terapeutiche si potrebbe considerare anche l'uso di concentrati di FVIII, come indicato anche dalla linee-guida AICE. [2] In uno studio retrospettivo pubblicato recentemente dal gruppo di Zanon, su un totale di 8 pazienti con EA trattati con FVIII plasmaderivato (pdFVIII), è stato dimostrato che questo può rappresentare una valida alternativa terapeutica nei pazienti ad alto rischio tromboembolico. Infatti, tale terapia mostra un'efficacia terapeutica anche nei pazienti affetti da EA con inibitore ad alto titolo, soprattutto se associate anche al vWF [27].

Allo stato attuale la nostra paziente continua i suoi follow-up. La scelta terapeutica risulta essere non semplice e tutte le opzioni rimangono da valutare. L'obiettivo è quello di poterle offrire la possibilità di una qualità di vita quanto più vicina ad uno standard di normalità grazie all'intervento di atropotesi.

Bibliografia

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):622-31.
- [2] Franchini M, Castaman G, Coppola A et al. AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus.* 2015;13(3):498-513.
- [3] Collins P, Baudo F, Knoebl P et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47-55.
- [4] Karwal, M.W., Schlueter, A.J., Zenk, D.W. & Davis, R. (2001) Treatment of acquired factor VIII deficiency with rituximab. *Blood*, 98, 533a.
- [5] Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol.* 2014;165:600-608.
- [6] Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63:47-52.
- [7] Sultan Y. Acquired hemophilia and its treatment *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8 Suppl 1:S15-8.
- [8] Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica.* 2004;89(1):96-100.
- [9] Franchini M, Vaglio S, Marano G et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* 2017;22(9):514-520.
- [10] Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 3):41-45
- [11] Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2010;16:107-112.)
- [12] Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003;121:21-35).
- [13] Sahud MA. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of

- inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 195-203.
- [14] Janbain M, Leissing CA, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *J Blood Med.* 2015;6:143-150.
- [15] Franchini M, Vaglio S, Marano G et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic. *Hematology.* 2017;22(9):514-520
- [16] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012 5;120(1):39-46
- [17] Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I - acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 433-46.
- [18] Franchini M, Lippi G Favoloro EJ. Acquired inhibitors of coagulation factors: part II. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 447-53.).
- [19] Collins P, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109:1870-1877
- [20] Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost.* 1993;70:753-757.
- [21] Bitting RL, Bent S, Li Y, et al. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20:517- 523
- [22] Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica.* 2007;92:66-72.)
- [23] Santoro C, Rago A, Biondo F et al. Efficacy of rituximab treatment in postpartum acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2008 Jan;14(1):147-9.
- [24] iménez-Yuste V, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez MT. Controversies and challenges in elective orthopedic surgery in patients with hemophilia and inhibitors. *Semin Hematol.* 2008;45(2 Suppl 1):S64-7
- [25] Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhiry HA. US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia.* 2016;22(1):e18-24
- [26] Lak M, Sharifian RA, Karimi K, Mansouritorghabeh. Acquired hemophilia A: clinical features, surgery and treatment of 34 cases, and experience of using recombinant factor VIIa. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(3):294-300
- [27] Pasca S, De Angelis V, Milan M, Zanon E. Can the plasmaderived factor VIII still play a role in the treatment of acquired hemophilia A at the time of new drugs? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018 ;29(5):417-422.



Un caso di emofilia acquisita in un paziente in terapia anticoagulante orale

Renato Marino, Giuseppe Malcangi, Valeria Iandolo, Cosimo Pietro Ettore

ANAMNESI

Paziente di anni 77, in terapia anticoagulante orale con warfarin da 20 anni in seguito ad un intervento di sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica. Patologie associate: ipertensione arteriosa e dislipidemia in trattamento farmacologico, diabete mellito insulino-dipendente, fibrillazione atriale cronica, pregresso ictus cerebrale.

Storia familiare e personale negativa per diatesi emorragica; anche durante il trattamento anticoagulante orale non ha mai presentato manifestazioni emorragiche significative.

Il paziente viene ricoverato presso l'Unità Operativa di Urologia del nostro nosocomio per la comparsa di macroematuria in assenza di un sovradosaggio da warfarin. Per tale motivo viene sospesa la terapia anticoagulante orale e sostituita con eparina a basso peso molecolare (enoxaparina, 4000 UI ogni 12 ore) in previsione di esecuzione di cistoscopia.

Cinque giorni dopo il ricovero siamo chiamati in consulenza una domenica sera in quanto il paziente presenta un ematoma a livello del polpaccio destro ed un ematoma a livello del pavimento buccale, quest'ultimo già comparso da due giorni. All'esame obiettivo si riscontra anche un ematoma a livello dell'avambraccio destro. Il paziente riferisce che nei giorni precedenti il ricovero aveva presentato ematomi sottocutanei che aveva sottovalutato avendoli imputati al warfarin che, comunque, sulla base degli ultimi controlli del tempo di protrombina (PT-INR) era risultato nel range terapeutico.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Dall'esame della cartella clinica si evidenzia un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT-R) in due occasioni (2.86

e 2.90, rispettivamente) con un PT-INR nei limiti della norma a distanza di cinque giorni dalla sospensione del warfarin. Il dosaggio dell'eparinemia eseguito il giorno prima non documentava un sovradosaggio eparinico. Si eseguono presso il laboratorio di urgenza i test di emostasi, il tempo di trombina (TT), il mixing dell'aPTT, il dosaggio del fattore VIII (FVIII) e del fattore IX (FIX) ed otteniamo i seguenti risultati:

TABELLA 1

TEST DI EMOSTASI	
PT (INR)	0.98
aPTT (R)	3.54
aPTT mixing (R)	1.50
TT (R)	1,12
FVIII (%)	<1
FIX (%)	114

TRATTAMENTO

Alla luce di tali dati, nel sospetto di una emofilia acquisita (EA), sospendiamo la somministrazione di enoxaparina, nonostante la fibrillazione atriale e la protesi valvolare aortica, ed instauriamo il trattamento emostatico con fattore VII attivato ricombinante (NovoSeven®) alla dose di 90 mcg/kg ogni 2 ore. Si programmano, inoltre, indagini di approfondimento diagnostico presso il laboratorio specialistico di coagulazione da eseguire il giorno dopo.

La mattina successiva il paziente riferisce dolore intenso a livello dell'ematoma muscolare dell'avambraccio destro; in seguito a valutazione specialistica del chirurgo vascolare si decide di eseguire drenaggio dell'ematoma, previa infusione di un bolo di NovoSeven® 90 mcg/kg 15 minuti prima della procedura chirurgica

e successiva prosecuzione della terapia con NovoSeven® ogni 2 ore.

La diagnosi di EA viene confermata dal

TABELLA 2

aPTT (R)	3.27
aPTT mixing (R)	1,46
Fattore VIII	0.2 %
Inibitore anti-Fattore VIII	8 UB
Fattore IX	95 %
Fattore XI	87%
Fattore XII	76%
Lupus anticoagulant	assente

riscontro di anticorpi anti-FVIII (tabella 2).

A questo punto si inizia terapia immunosoppressiva con Deltacortene® 1 mg/kg/die associato a ciclofosfamide 1.5 mg/kg/die.

Il trattamento emostatico con NovoSeven® prosegue alla dose di 90 mcg/kg ogni 2 ore per 24 ore e, successivamente, sulla base del quadro clinico e dei livelli di emoglobina, si riduce l'intervallo di infusione ogni tre ore per 24 ore, ogni quattro ore per ulteriori 4 giorni ed infine ogni 12 ore per altri 6 giorni. Il paziente, trasferito in ambiente internistico, esegue indagini strumentali e di laboratorio che escludono neoplasie o patologie autoimmuni. Viene dimesso dopo 20 giorni di degenza in discrete condizioni di salute e senza avere presentato ulteriori sanguinamenti. Si programma un controllo ambulatoriale a distanza di tre settimane per ripetere il dosaggio del FVIII e dell'inibitore anti-FVIII.

FOLLOW UP

Il paziente si presenta al Pronto Soccorso del nostro ospedale quindici giorni dopo le dimissioni per iperpiressia. Gli esami di laboratorio documentano un aPTT-R nella norma, il dosaggio di FVIII pari a 65% e l'inibitore anti-FVIII assente. Alla luce di questi dati si sospende la terapia con ciclofosfamide e si pianifica la riduzione a scalare del dosaggio di cortisone; viene inoltre impostato un trattamento con eparina a basso peso molecolare (enoxaparina 4000 UI ogni 12 ore). In seguito al riscontro ecocardiografico di endocardite a

livello della valvola mitralica il paziente inizia terapia antibiotica a largo spettro, ma nei giorni successivi il quadro clinico si complica con uno shock settico che causa il decesso del paziente.

COMMENTO DELL'AUTORE

L'EA colpisce prevalentemente soggetti di età avanzata che possono presentare patologie concomitanti e assumere, quindi, diversi farmaci, tra i quali gli anticoagulanti orali. In letteratura sono descritti casi di emofilia acquisita insorta in soggetti in terapia anticoagulante orale con dicumarolici e nei quali la diagnosi è stata ritardata perché le emorragie erano erroneamente correlate all'assunzione del warfarin [1,2]. Peraltro, il monitoraggio della terapia anticoagulante orale prevede l'esecuzione del PT-INR e non dell'aPTT che, in presenza di EA, risulta essere allungato in maniera sproporzionata rispetto al PT-INR, rappresentando quindi una spia diagnostica soprattutto in presenza di un sanguinamento in atto. E' quindi importante nei pazienti anticoagulati che sanguinano nonostante un PT-INR nel range terapeutico, sospettare una EA, soprattutto nei soggetti anziani, ed eseguire un aPTT eventualmente associato ad un test di miscela.

Questo caso ci permette di fare successivi considerazioni.

Il fattore VII attivato ricombinante, somministrato tempestivamente secondo dosaggio e frequenza di somministrazione adeguati, si è dimostrato efficace nel controllo sia delle emorragie che della procedura di chirurgia minore (drenaggio dell'ematoma dell'avambraccio).

L'assenza di complicanze trombotiche è una conferma della sicurezza del NovoSeven® anche in presenza di un paziente a rischio trombotico per le sue concomitanti morbilità (fibrillazione atriale, protesi valvolare aortica, storia di ictus cerebrale).

Per quanto riguarda il trattamento immunosoppressivo, attualmente le linee guida non danno indicazioni precise sulla modalità ottimale di instaurare la terapia [3]. Il registro EACH2 ha evidenziato che i pazienti che iniziano il trattamento con l'associazione corticosteroidi e ciclofosfamide eradicano più velocemente l'inibitore rispetto ai pazienti che iniziano con il solo cortisone, anche se non sono state dimostrate differenze significative in termini di

sopravvivenza con entrambi i protocolli [4]. Alla luce di queste osservazioni, la nostra scelta di iniziare il trattamento immunosoppressivo con l'associazione corticosteroidi e ciclofosfamide è stata dettata principalmente dalla necessità di eradicare l'inibitore più velocemente e ripristinare il più presto possibile la terapia anticoagulante in un paziente portatore di protesi valvolare aortica e meccanica e con fibrillazione atriale cronica

Il quadro di endocardite presentato dal nostro paziente ci deve infine far riflettere sul

fatto che la terapia immunosoppressiva in corso di emofilia acquisita è gravata dalla comparsa di infezioni, soprattutto nella popolazione anziana. Lo studio di Collins ha, infatti, riportato nel 33% dei pazienti complicanze infettive che hanno contribuito alla mortalità nel 12 % dei casi [5]. Lo studio di Tiede ha ugualmente documentato la comparsa di infezioni in 37 su 102 pazienti dopo una mediana di 54 giorni dall'inizio della terapia immunosoppressiva e nel 54% di questi casi si è verificato l'exitus [6].

Bibliografia

- [1] Uggla B, Linder O, Schulman S. Acquired hemophilia masked by warfarin therapy: report on two cases. *Blood Coag Fibrinol* 2003;14:769-72.
- [2] Vadikolia CM, Riddell A, Brooks S, Yee TT, Brown S, Lee C. Acquired hemophilia masked by warfarin therapy. *Int J Lab Hematol* 2007;29:64-8.
- [3] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92:695-705.
- [4] Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120:47-55.
- [5] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109:1870-7.
- [6] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015 Feb;125:1091-7.

