

RACCOLTA DI CASISTICA
CLINICA IN EMOFILIA A
ACQUISITA
VOL. 2

AUTORI

Gaetano Giuffrida

A.O.U. "Policlinico - Vittorio Emanuele" Ferrarotto
S. Bambino, Catania

Samantha Pasca, Ezio Zanon

Centro Emofilia - UOSD Coagulopatie
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

Lisa Pieri

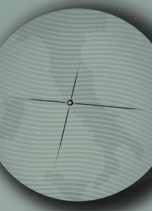
SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Antonella Tufano, Francesca Nastro, Giovanni Papa, Paolo Conca

Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie. Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia.
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

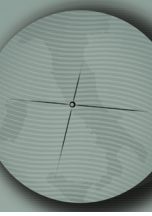
Antonella Ferrari

UOC di Ematologia
Azienda Universitaria Ospedaliera Sant'Andrea, Roma



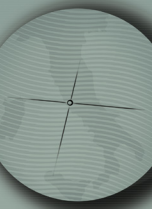
QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

EMOFILIA ACQUISITA IN UNA BAMBINA DI 7 ANNI	
Gaetano Giuffrida	1
UN COMPLESSO CASO DI EMATURIA	
Samantha Pasca, Ezio Zanon	5
EMOFILIA ACQUISITA IN UN MASCHIO DI 63 ANNI	
Lisa Pieri	8
EMOFILIA A ACQUISITA: L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE E DELLA CORRETTA IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA	
Antonella Tufano, Francesca Nastro, Giovanni Papa, Paolo Conca	14
EMOFILIA A ACQUISITA POST-PARTUM: UNA DIAGNOSI TARDIVA	
Antonella Ferrari	19



QIIPH - 2019, VOLUME 8, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Emofilia acquisita in una bambina di 7 anni

Gaetano Giuffrida

INTRODUZIONE

L'emofilia acquisita è un disordine emorragico raro ma potenzialmente pericoloso per la vita, causato dallo sviluppo di autoanticorpi diretti contro i fattori della coagulazione, in particolare contro l'epitopo funzionale del fattore VIII. In generale, la sua incidenza nella popolazione mostra due picchi: uno collocato tra le donne nel periodo del peri- o post-partum (di solito si tratta di donne primipare, nell'ultimo trimestre di gravidanza) e un altro tra i pazienti con oltre 70 anni d'età e con prevalenza nel sesso maschile. Nel 50% di questa popolazione, l'emofilia acquisita è secondaria alla presenza di determinate patologie come tumori maligni, malattie autoimmuni ed ematologiche e farmaci [2].

Le caratteristiche cliniche differiscono ampiamente da quelle che caratterizzano l'emofilia congenita. L'80% dei pazienti sviluppa sanguinamenti dei tessuti molli profondi che possono coinvolgere la cute, i muscoli, le mucose, il tratto gastrointestinale e quello urogenitale. Sono anche state descritte gravi emorragie retroperitoneali e cerebrali, potenzialmente pericolose per la vita. L'emartro, manifestazione tipica dell'emofilia congenita, d'altra parte, sebbene descritto, non è comune [1, 2].

L'emofilia acquisita in età pediatrica è ancora più rara. In letteratura sono riportati solo pochi casi clinici e, pertanto, si sa molto poco sulla sua epidemiologia, diagnosi, decorso clinico e trattamento. Franchini et al. hanno descritto 42 casi di emofilia acquisita in età pediatrica, di cui 37 hanno riportato la formazione di autoanticorpi "de-novo", mentre in 5 casi, tra i neonatali, è stata riscontrata una trasmissione transplacentare di tali anticorpi. In 6 casi l'eziologia è stata riconosciuta in un

disturbo autoimmune; la maggior parte dei bambini, invece, non aveva patologie associate e nessuna anamnesi personale e familiare positiva per diatesi emorragica, ma riferiva una recente storia di infezioni delle vie aeree superiori o di uso di antibiotici, in particolare penicillina o antibiotici penicillino-simili. Due casi tra questi si sono verificati in bambini con una storia recente di faringite streptococcica trattata con penicillina per l'appunto. Dodici casi sono rimasti idiopatici. Gli esiti sembrano essere più favorevoli nei bambini rispetto agli adulti poiché l'inibitore, di solito, viene eradicato più rapidamente, probabilmente come conseguenza del fatto che la maggior parte dei casi è secondaria a patologie non neoplastiche, a differenza di quanto, invece, accade negli adulti [1].

La diagnosi di emofilia acquisita, soprattutto in età pediatrica, è una sfida clinica. Tale ipotesi dovrebbe essere considerata ogni volta che un bambino senza storia personale o familiare di malattie emorragiche sviluppa un isolato prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) in presenza di sintomatologia emorragica. Non va dimenticato che tale alterazione potrebbe essere dovuta a numerose cause, come a un deficit congenito dei fattori della coagulazione (fattori VIII, IX, XI, XII) o alla presenza di autoanticorpi diretti contro il fattore VIII, più frequentemente, o contro il fattore IX, più raramente. A tal proposito, primo fra tutti il test di miscela, consistente nel miscelare il plasma del paziente con un pool di plasma normali in un rapporto 1:1, la misurazione quantitativa dei fattori della coagulazione e dei loro eventuali inibitori sono considerati passi cruciali per la diagnosi. Se il test di miscela non riesce a correggere l'aPTT, è fortemente sospetta la presenza di un inibitore del fattore VIII della

coagulazione, che dovrà essere confermata da livelli di fattore assenti o molto bassi nonché dalla presenza di un inibitore del fattore VIII misurato in unità Bethesda. L'attività del fattore VIII e il titolo dell'inibitore non sono correlati né alla prognosi, né alla gravità clinica [2, 4, 6].

Gli obiettivi terapeutici sono rappresentati dall'arresto del sanguinamento in acuto, dall'eradicazione dell'inibitore, tramite terapia immunosoppressiva e dal trattamento della causa sottostante se identificata [2, 5].

ANAMNESI

Qui riportiamo il caso di una bambina di 7 anni senza storia personale o familiare positiva per malattie emorragiche. In anamnesi venivano segnalati la madre e il fratello come portatori di beta-talassemia.

La storia clinica della paziente, iniziava in totale benessere, con la presenza di epistassi ricorrenti della durata di alcuni minuti, ma autolimitantesi. Veniva per tale ragione ricoverata per la prima volta in un reparto di emergenza pediatrico, dove l'otorinolaringoiatra le diagnosticava un'emorragia da varice nel setto nasale e le prescriveva una terapia con acido tranexamico per via orale.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Dopo una settimana, dal momento che questi episodi non solo non scomparivano, ma diventavano anche più frequenti e iniziavano ad associarsi ad astenia, la paziente veniva ricoverata nuovamente nello stesso dipartimento di emergenza. Gli esami del sangue rivelavano anemia microcitica (Hb 7,9 g/dL, MCV 59,4 fl), conta piastrinica nella norma ($320 \times 10^9/L$) e un isolato aPTT prolungato (116 s). Veniva avviata supplementazione con ferro per via orale.

Alcuni giorni dopo veniva ricoverata nel reparto pediatrico di ematologia-oncologia. Gli esami del sangue mostravano un'ulteriore riduzione dei livelli di emoglobina, reticolocitosi che sembrava confermare la carenza di ferro e un'iniziale risposta alla terapia marziale orale e confermavano il prolungamento dell'aPTT (116 sec) non corretto dal test di miscela. Il dosaggio della concentrazione dei fattori della coagulazione rivelava una carenza di fattore VIII (0,7%). Il LAC test e gli altri fattori della coagulazione erano nella norma

così come il dosaggio delle immunoglobuline, degli anticorpi anti-nucleari, degli anticorpi anti-mitochondriali, degli anticorpi anti-muscolo liscio, degli anticorpi anti-micoplasma e la funzione tiroidea. Il titolo dell'antistreptolisina risultava positivo (1002 UI/mL, riferimento <250 UI/mL) ma la coltura del tampone faringeo risultava negativa per l'infezione da Streptococco di gruppo A. Alla luce dell'iniziale risposta alla terapia marziale e della stabilità del quadro clinico ed ematologico, in attesa dei risultati di laboratorio sopra riportati e giunti in un secondo momento, la paziente veniva dimessa.

Una settimana più tardi la bambina veniva nuovamente ricoverata nel nostro dipartimento, lamentando cefalea e mostrando, all'esame generale, la comparsa di un'ampia area di ecchimosi, non rilevabile qualche giorno prima, che si estendeva dall'anca sinistra al ginocchio, con conseguente difficoltà alla deambulazione. Venivano eseguiti una risonanza magnetica d'emergenza e un'ecografia doppler per escludere una sindrome compartimentale. L'ecografia mostrava la pervietà del sistema venoso profondo e la risonanza magnetica confermava la presenza di una componente infiammatoria di elevata intensità su STIR, e anche su T2 FAT-SAT, con lieve edema periferico, compatibile con un ematoma muscolare. Gli esami ematochimici rivelavano anemia severa (Hb 5 gr/dl) con comparsa di stato confusionale nella paziente che veniva trasfusa in urgenza. La valutazione della coagulazione rivelava che i livelli di attività del fattore VIII erano pari allo 0% e che l'aPTT era pari a 117 secondi. Il titolo dell'inibitore anti-fattore VIII risultava positivo e pari a 8,9 BU. I criteri clinici, anamnestici e laboratoristici di diagnosi per l'emofilia acquisita erano soddisfatti.

TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

E' stata iniziata la somministrazione endovenosa di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) alla dose di 90 µg/kg ogni 2-3 ore e prednisone orale (1 mg/kg/die). Per il graduale miglioramento della sintomatologia emorragica è stato gradualmente prolungato il tempo tra una somministrazione e l'altra di rFVIIa fino alla completa sospensione in 6 giorni. Durante le 2 settimane di ospedalizzazione la paziente ha ottenuto una buona risposta clinica, non ha sviluppato nuove emorragie spontanee e ha

FIGURA 1

SINTOMATOLOGIA CLINICA ALL'ESORDIO



raggiunto il controllo emostatico documentato dalla riduzione progressiva degli aPTT e, in secondo luogo, dal titolo dell'inibitore non più rilevabile. È stata dimessa con prednisone orale, ridotto gradualmente fino alla sospensione in otto settimane.

COMMENTO DELL'AUTORE

L'emofilia acquisita è una condizione grave con complicazioni potenzialmente letali. Nella metà circa dei casi l'emofilia acquisita è idiopatica, ma in una quota significativa può essere associata a neoplasie, a malattie autoimmuni, a infezioni, a malattie dermatologiche, a farmaci e alla gravidanza. L'emofilia acquisita ha un'incidenza annua stimata nella popolazione di circa 1.5 casi per milione/anno (probabilmente ancora sottostimata) e una frequenza che aumenta con l'età [1].

La gestione del paziente dipende anzitutto dalla gravità della sintomatologia emorragica.

Per controllare il sanguinamento nei pazienti con emofilia acquisita sono disponibili gli agenti bypassanti, quali il FVII ricombinante attivato (rFVIIa), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante, e il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), di derivazione plasmatica.

È attualmente registrato in Italia per il trattamento dell'emofilia acquisita, solamente nel paziente adulto, il fattore VIII porcino ricombinate (rpFVIII) che richiede però un

costante monitoraggio della terapia (ogni 2-3 ore nelle prime 24 ore) in laboratori altamente specializzati, che garantiscano accesso ai livelli di FVIII in tempo reale. [2]

In associazione alla terapia per il controllo del sanguinamento, deve essere iniziato un trattamento immunosoppressivo per eradicare l'inibitore, che si ottiene nel 75% circa dei pazienti. In coloro che non mostrano alcuna risposta alla terapia immunosoppressiva di prima linea, l'eradicazione dell'inibitore può essere ottenuta combinando steroidi e ciclofosfamide oppure usando singolarmente agenti immunosoppressori di seconda linea come ciclosporina o rituximab [4, 5]. È ovviamente fondamentale dal punto di vista prognostico, come già accennato, la risoluzione di eventuali patologie associate che rappresentano l'innescò per la produzione degli auto-anticorpi.

Spesso sono necessarie anche terapie di supporto come trasfusioni di sangue o di fluidi.

Nella nostra paziente è stato deciso di iniziare la somministrazione endovenosa di rFVIIa, gradualmente sospeso in sei giorni, e di prednisone per via orale, ridotto progressivamente fino alla completa sospensione in otto settimane. La remissione è definita dall'attività del fattore VIII superiore al 50% e da livelli di inibitore del fattore VIII non più rilevabili [5]. Si ritiene che sia necessario un follow-up regolare e periodico, che includa esame fisico, emocromo completo, valutazione della coagulazione e dosaggio degli inibitori del FVIII, per almeno due anni [2, 3, 4].

Nell'arco di un follow-up di sei mesi, la

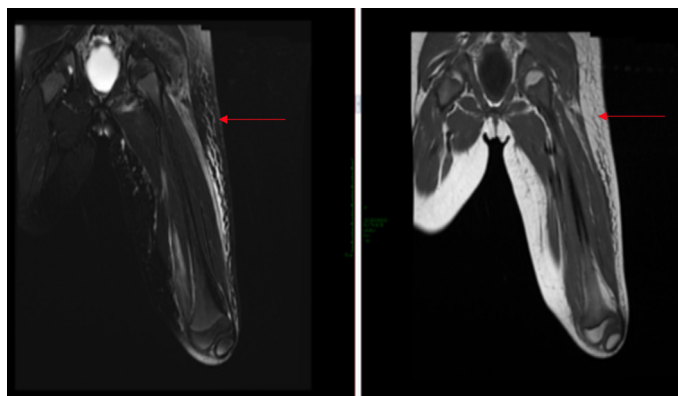
paziente è rimasta priva di sintomi in assenza di terapia immunosoppressiva, e non ha avuto più episodi di sanguinamento; il suo aPTT è normale e gli inibitori del FVIII assenti.

Sebbene sia estremamente rara nei bambini, l'emofilia acquisita deve essere presa

in considerazione nella diagnosi differenziale di fronte a bambini con sintomi emorragici, senza storia personale e familiare positiva per malattie della coagulazione, e un isolato aPTT prolungato.

FIGURA 2

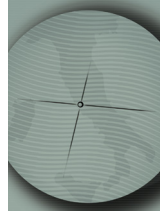
RMI CON NOTEVOLE EDEMA / INFIAMMAZIONE DEI TESSUTI MOLLI NELLA PARTE SINISTRA DELLA COSCIA, IPERINTENSITÀ IN T2 E FAT SAT CON LIEVE EDEMA PERIFERICO, COMPATIBILE CON UN EMATOMA MUSCOLARE (FRECCHE).



Bibliografia

- [1] Franchini M., Zaffanello M., Lippi G. Acquired Hemophilia in Pediatrics: A Systematic Review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:606-611
- [2] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, Tiede A, Kessler CM. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017 Jul;92(7):695-705.
- [3] Franchini M., Mannuci P. M. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thrombosis and Haemostasis.* 2013;110(12):1114-1120.
- [4] Franchini M. et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* Volume 22, 2017: 514-520
- [5] Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9 Suppl 1:226-35.
- [6] Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014;13:40-48.





Un complesso caso di ematuria

Samantha Pasca, Ezio Zanon

ANAMNESI

Paziente maschio di 78 anni, affetto da decadimento cognitivo rapidamente ingravescente, secondario a Malattia a corpi di Lewy di recente diagnosi. Riferiti dai familiari interventi di colecistectomia e appendicectomia in giovane età. Da una quindicina di anni in trattamento per diabete mellito tipo II, da circa tre anni presenta ipertensione arteriosa con conseguente cardiopatia ischemico-ipertensiva. Assume giornalmente ACE-inibitore, calcifediolo, lasoprazolo, quetiapina, insulina e aspirina (ASA).

Due mesi prima ricovero in Ortopedia per frattura con minimo spostamento di collo e trochite omerale destro, e frattura composta dell'apice del grande trocantere destro, inizia trattamento antitrombotico con nadroparina calcica. In tale occasione comparsa di allucinazioni visive, confusione e disorientamento, il paziente viene quindi trasferito in Medicina Generale dove viene diagnosticata Malattia a corpi di Lewy e successivamente dimesso. Un mese dopo nuovo ricovero presso il reparto Malattie del Metabolismo per peggioramento del già noto decadimento cognitivo. In tale occasione riscontro di lieve anemia normocromica normocitica (Hb 12.6 gr/dl) e infezione urinaria da *Escherichia Coli* trattata con tigaciclina. Durante questo ricovero viene brevemente sospesa la quetiapina per presenza di sopore e rigidità nucale.

Alcuni giorni dopo, in seguito a comparsa di ematuria il paziente viene trasferito presso il reparto di Lungodegenza, vengono sospese ASA e nadroparina calcica, ma per il perdurare dell'ematuria il paziente viene trasfuso, senza beneficio, con plasma fresco congelato. Esami ematici rivelano la presenza di un tempo

di tromboplastina parziale attivato (aPTT) allungato. Il paziente viene pertanto trasferito presso la Clinica Medica per sospetta emofilia acquisita.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

All'arrivo in Clinica Medica il paziente viene immediatamente sottoposto ad esami ematochimici necessari a confermare la sospetta diagnosi di emofilia A acquisita, che mostrano quindi: aPTT 105.6 sec; FVIII 6.5%; inibitore FVIII 14,4 UB/ml.; Hb 8.5 gr/dl. Una valutazione periodica dei livelli plasmatici di Hb, FVIII e degli anticorpi diretti contro questo fattore della coagulazione viene programmata ed eseguita durante la terapia antiemorragica e immunosoppressiva, i valori ottenuti sono stati quindi rappresentati in figura 1.

Durante il ricovero il paziente viene sottoposto anche ad ecografia completa dell'addome e ad esame radiografico del torace che non rivelano alcuna patologia sottostante.

TRATTAMENTO

Immediatamente prima del trasferimento del paziente dal reparto di Lungodegenza alla Clinica Medica era stata impostata una terapia con metilprednisolone 60 mg, sospesa una volta che gli esami di laboratorio hanno confermato la sospetta diagnosi di emofilia A acquisita e sostituita con una terapia giornaliera iniziale costituita da deltacortene 75 mg e ciclofosfamide 100 mg, associata ad una terapia iniziale con rFVIIa (NovoSeven®) 90 µg/kg ogni tre ore, necessaria ad eradicare l'inibitore e ad arrestare il sanguinamento.

Il trattamento con l'agente bypassante

FIGURA 1

VALORI DI HB, FVIII E INIBITORI DEL FVIII OTTENUTI DURANTE IL TRATTAMENTO CON RFVIIA E IMMUNOSOPPRESSORI.

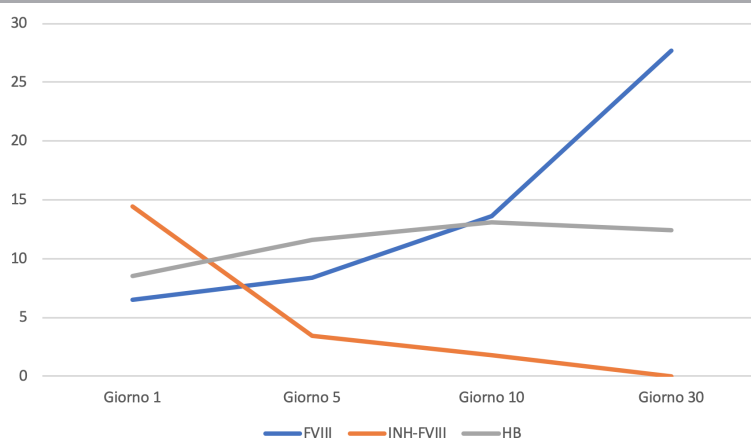


TABELLA 1

SCHEMA DI TRATTAMENTO CON RFVIIA (NOVOSEVEN®)

DURATA	DOSAGGIO	FREQUENZA SOMMINISTRAZIONE
Giorni 1-2	90 µg/kg	Ogni 3 h
Giorno 3-4	90 µg/kg	Ogni 6 h
Giorno 5	90 µg/kg	Ogni 8 h
Giorno 6-7	90 µg/kg	Ogni 12 h

è stato quindi mantenuto per una settimana secondo lo schema riportato in tabella 1, con arresto dell'emorragia.

La terapia "a scalare" con prednisone e ciclofosfamide è invece proseguita ed è durata rispettivamente 75 e 30 giorni. Alla terapia indicata non sono stati associati antifibrinolitici dato il sanguinamento al tratto urinario presentato dal paziente e alla sua sottostante cardiopatia ischemica-ipertensiva. Alla dimissione non è stata effettuata alcuna profilassi antiemorragica per evitare le recidive, comuni durante le prime quattro settimane post risoluzione dell'evento acuto.

FOLLOW-UP

Il paziente è stato dimesso dopo 15 giorni di ricovero presso la Clinica Medica. Alla dimissione era ancora presente un inibitore a basso titolo (1.8 UB/ml), completamente negativizzatosi al successivo controllo eseguito a un mese dal ricovero. Esami successivi hanno inoltre dimostrato un rapido recupero dei livelli di FVIII plasmatici fino a raggiungere la completa normalità. All'ultimo controllo

eseguito sei mesi dopo la dimissione il livello di FVIII aveva infatti raggiunto il valore di 157.2% (range di normalità 60-160%).

Il paziente ha quindi avuto una remissione completa, non ha presentato recidive. I controlli periodici eseguiti negli anni successivi non hanno evidenziato ulteriori anomalie della coagulazione.

COMMENTO DELL'AUTORE

L'emofilia acquisita è una rara patologia della coagulazione che colpisce egualmente maschi e femmine, con una maggiore prevalenza durante l'età più avanzata. È caratterizzata dall'improvviso sviluppo di autoanticorpi contro il FVIII plasmatico, la sua eziologia è nel 50% dei casi sconosciuta, mentre nel restante 50% le cause sono da imputarsi a sottostanti patologie autoimmuni, neoplastiche o infettive [1]. Le manifestazioni più frequenti dell'emofilia acquisita sono la repentina comparsa di ematomi cutanei, seguiti da sanguinamento dei tratti gastrointestinale o genitourinario. Meno frequenti, ma possibili sono le emorragie cerebrali [2,3].

Un rapido controllo dell'emorragia e una

altrettanto rapida eradicazione dell'inibitore sono necessari per una rapida risoluzione dell'evento. Il fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa), il complesso protrombinico attivato (aPCC) e il fattore FVIII ricombinante porcino (rpFVIII) sono i farmaci di prima linea nel trattamento antiemorragico dell'emofilia acquisita, mentre l'immunosoppressione può essere instaurata con corticosteroidi da soli o in associazione con ciclofosfamide, il rituximab è indicato esclusivamente qualora questo trattamento sia inefficace [3,4,5].

L'ematuria è molto difficile da controllare nei pazienti con difetti congeniti o acquisiti della coagulazione, l'utilizzo non controllato di farmaci emostatici può infatti portare alla pericolosa formazione di coaguli lungo il tratto urinario.

Il nostro paziente presentava ematuria da alcuni giorni prima del trasferimento in Clinica Medica, il trattamento con plasma fresco congelato era risultato inefficace per la sottostante presenza di un'emofilia acquisita, scatenata probabilmente da una precedente infezione da Escherichia Coli. Si è pertanto ritenuto indicato utilizzare il rFVIIa per risolvere l'evento emorragico acuto, evitando l'associazione con acido tranexamico. Il nostro paziente presentava inoltre una pregressa patologia cardiaca e uno stato di allettamento che lo ponevano ad elevato rischio tromboembolico. Tale rischio è stato documentato anche nei vasti registri internazionali, come l'EACH 2 [6], in cui una minima percentuale di pazienti trattati con agenti bypassanti (3.6%) ha sviluppato un evento trombotico. Nel nostro caso l'utilizzo del fattore VII attivato, alle dosi indicate, si è dimostrato sicuro ed efficace, ed ha permesso

la sospensione del trattamento dopo sette giorni dal ricovero, con buon recupero dei valori di emoglobina da parte del paziente.

Anche se le linee guida [3,4] prevedono la possibilità di utilizzare i soli corticosteroidi per eradicare l'inibitore e nel nostro paziente era stata già avviata una iniziale terapia empirica con metilprednisolone, si è deciso di sospendere il tutto per avviare una terapia standard con prednisone e ciclofosfamide che ha portato alla completa scomparsa dell'auto-anticorpo dopo un mese di trattamento senza alcuna complicazione.

Nonostante che negli studi pubblicati il rischio di recidiva nelle prime 2-4 settimane sia risultato essere superiore al 20% [6], e che una breve profilassi effettuata successivamente alla risoluzione dell'evento acuto con un agente bypassante a basse dosi si sia rivelata efficace nel prevenirle, in questo paziente si è deciso di non effettuare alcun ulteriore trattamento. Il paziente, molto compromesso da un punto di vista cognitivo, era infatti difficile da trattare a domicilio; dopo la dimissione avvenuta quindici giorni dopo il ricovero, si è optato per l'esclusiva esecuzione di una serie di controlli in follow-up che hanno poi confermato la completa remissione.

In conclusione, possiamo affermare che il rFVIIa è un ottimo agente di prima linea nel trattamento dell'emofilia acquisita anche nel caso di sanguinamenti difficili da trattare come l'ematuria e in pazienti con sottostanti fattori di rischio tromboembolici; il suo utilizzo ai dosaggi raccomandati permette la risoluzione rapida degli eventi emorragici acuti, senza complicanze per il soggetto trattato.

Bibliografia

- [1] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012; 10:622-631.
- [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. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007; 109:1870-1877.
- [4] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92: 695-705.
- [5] Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al; and the AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus.* 2015 Jul;13(3):498-513
- [6] 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.
- [7] Zanon E, Pasca S, Siragusa S, Napolitano M, Santoro C, Marni L, Rocino A; FAIR Study Group. Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired hemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. *Thromb Res.* 2019 Feb; 174:24-26

Emofilia acquisita in un maschio di 63 anni

Lisa Pieri

ANAMNESI

Un paziente maschio di 63 anni si presenta al Pronto Soccorso per un dolore ingravescente a livello inguinale sinistro, insorto da circa 3 giorni. Nell'ipotesi di una origine nevralgica, il giorno precedente aveva effettuato una somministrazione di diclofenac intramuscolare, senza miglioramento.

Riferisce che nelle ultime ore il dolore inguinale si è irradiato lungo la gamba e si esacerba al movimento di estensione dell'arto. All'esame obiettivo tutta la gamba sinistra presenta una circonferenza superiore rispetto alla controlaterale, con cute rosea, senza segni di flogosi né edema, ma con una ecchimosi a livello della pianta del piede. Il paziente riferisce di avere anche dolore in regione glutea, nella sede della iniezione intramuscolare, dove si apprezza una area di resistenza profonda di circa 6 cm di diametro. A livello della spalla destra presenta una ecchimosi di diametro superiore ai 10 cm, di aspetto non recente. Ad una domanda specifica, il paziente riferisce di essersi accorto di una maggior facilità a procurarsi ecchimosi ed ematomi negli ultimi due mesi, ma di non avervi dato peso.

In anamnesi il paziente riferisce ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con ramipril e amlodipina da circa due anni con buon controllo dei valori pressori. È donatore di sangue, lavora come muratore e nel tempo libero pratica ciclismo. Ha effettuato in passato due interventi chirurgici, di ernioplastica e meniscectomia, senza complicanze, e riferisce di non aver mai avuto altre manifestazioni emorragiche in passato, nonostante vari traumi minori legati al lavoro svolto.

All'anamnesi emerge familiarità per sclerodermia nella madre.

All'esame obiettivo si rileva una obesità di

II classe (BMI 35,7), i segni vitali sono nella norma. All'esame del torace e dell'addome non si riscontrano alterazioni rilevanti, ma il paziente è costretto a tenere la gamba sinistra flessa per il dolore.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Gli esami ematici evidenziamo un aPTT di 116 secondi (valore normale 26-38) con ratio di 3,85 (valore normale 0,87-1,27), PT e fibrinogeno nella norma, una lieve leucocitosi (GB $10,6 \times 10^9/L$), una lieve anemia normocitica (Hb 12,5 gr/dL) e conta piastrinica nella norma. Per indirizzare gli ulteriori approfondimenti da eseguire, viene innanzitutto chiesto al paziente se abbia recentemente effettuato terapia con eparina o nuovi anticoagulanti orali, cosa che viene esclusa. Si procede quindi a richiedere approfondimenti diagnostici per le alterazioni della coagulazione che possono causare un allungamento isolato dell'aPTT che comprendono la presenza di lupus anticoagulant (LAC) e la carenza dei fattori della via intrinseca, quindi i fattori VIII, IX, XI e XII, e il fattore di von Willebrand.

La storia clinica del paziente, negativa per problemi di sanguinamento fino agli ultimi mesi, fa propendere verso l'ipotesi di una alterazione acquisita piuttosto che congenita. La carenza acquisita di fattore VIII, seppur rara con una incidenza di 1,5 casi per milione di persone all'anno, è comunque più frequente di quella degli altri fattori della via intrinseca [1]. Il fattore di von Willebrand, inoltre, è responsabile di un allungamento dell'aPTT solo quando la sua carenza si associa a una riduzione significativa del fattore VIII. La positività del LAC ha una frequenza decisamente maggiore ma non si associa a una diatesi emorragica e in

taluni casi al contrario può portare a una diatesi trombofilica venosa.

Viene pertanto effettuato un dosaggio del fattore VIII, la cui attività misurata con metodo one-stage risulta essere pari allo 0,3% (valori normali 60-150%). Il LAC è assente, e il dosaggio degli altri fattori della coagulazione valutati è nella norma. Viene pertanto richiesto il titolo degli anticorpi inibitori del fattore VIII, che risulta pari a 32 UB (valori normali 0,1-0,6 UB).

Viene quindi posta diagnosi di emofilia A acquisita.

Nel sospetto che all'origine della sintomatologia dolorosa vi sia un ematoma del muscolo ileopsoas, viene effettuata una TC con mezzo di contrasto che conferma la presenza di un'area emorragica nel contesto di tale muscolo, estesa fino alla radice della coscia omolaterale, senza segni di rifornimento arterioso e venoso.

Il paziente viene ricoverato e, nei giorni successivi, viene avviato lo screening per ricercare eventuali cause di secondarietà dell'emofilia acquisita, includendo lo screening per neoplasie e per altre patologie autoimmunitarie.

Viene effettuata una TC con mezzo di contrasto di torace e addome, che non rilevano lesioni sospette per neoplasia. Per evitare manovre invasive che potessero indurre un sanguinamento, viene effettuata una colon-TC, e programmata una esofagogastroduodenoscopia, che viene rimandata a quando i valori di fattore VIII saranno tornati su valori di sicurezza. Viene inoltre effettuata una PET che non mette in evidenza aree ipercaptanti sospette per tessuto eteroplastico.

Agli esami ematici emerge una componente monoclonale IgG kappa di minima entità (0,03 gr/dL) con proteinuria di Bence Jones negativa, che in assenza di altre alterazioni delle proteine plasmatiche e urinarie, creatininemia e calcemia, viene inquadrata come gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS). Uno striscio di sangue periferico ed un immunofenotipo linfocitario non evidenziano alterazioni sospette per patologie ematologiche clonali.

È invece emersa una positività elevata anche per altri autoanticorpi, in particolare degli Anti-U1RNP. Il paziente tuttavia non riferisce sintomi riconducibili ad una malattia autoimmune sistemica (non riferisce fenomeno di Raynaud, artralgie, aftosi del cavo orale,

disfagia, dispnea né febbre), facendo propendere per una emofilia acquisita nel contesto di un quadro di autoimmunità multipla non meglio caratterizzabile.

TRATTAMENTO

Terapia emostatica

Il paziente ha avuto alla diagnosi un sanguinamento clinicamente rilevante, vista la sede e la sintomatologia dolorosa associata, che tuttavia al momento della presa in carico al Pronto Soccorso, appare non attivo sulla base delle immagini TC e dei valori di emoglobina, che sono soltanto lievemente ridotti.

Viene deciso pertanto di non intraprendere nell'immediato una terapia emostatica ma di tenere a disposizione la terapia antiemorragica da utilizzare in caso di ripresa del sanguinamento.

Poiché il paziente presenta un inibitore ad alto titolo (>5 UB), si esclude la possibilità di utilizzare un concentrato di fattore VIII, ma ci si orienta verso un agente bypassante. Le possibili opzioni terapeutiche sono il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa, NovoSeven®) e il concentrato di fattori del complesso protrombinico attivato (APCC, FEIBA). Entrambi i farmaci hanno dimostrato di avere una efficacia emostatica >85% e un rischio di complicanze trombotiche sovrapponibile. Questo è stato riportato compreso fra il 2,9 e il 8,6%, ma vanno tenuti in considerazione i limiti degli studi che riportano il dato e la tipologia di paziente, già di per sé a rischio per età e comorbidità [1,2]. In questo caso è stato scelto di utilizzare rFVIIa al dosaggio di 90 mcg/kg, da ripetere eventualmente ogni 4 ore a seconda dell'andamento clinico. Al momento della diagnosi non era disponibile il fattore VIII porcino ricombinante, altra eventuale opzione terapeutica [3].

Il paziente viene monitorato con emocromo giornaliero, dosaggio del fattore VIII due volte a settimana e dosaggio del titolo dell'inibitore una volta a settimana.

Il paziente si mantiene stabile, con lievi variazioni dei valori di emoglobina, per dieci giorni. Successivamente compaiono nuovi ematomi sottocutanei a livello degli arti sia superiori che inferiori, contestualmente a un peggioramento dell'anemia, con valori di emoglobina che raggiungono i 7,9 gr/

dL. Poichè il dosaggio dell'inibitore si era mantenuto ancora ad alto titolo, si è confermata la terapia con NovoSeven®, iniziata al dosaggio di 90 mcg/Kg ogni 4 ore, e richiesto supporto trasfusionale di globuli rossi concentrati. Tale schema terapeutico è stato mantenuto fino a stabilizzazione del quadro clinico per tre giorni, quindi sono stati allungati gli intervalli di somministrazione a 90 mcg/Kg ogni 8 ore per altri due giorni. Il paziente è stato quindi rivalutato e, non riscontrati altri segni di sanguinamento attivo, il trattamento con NovoSeven® 90 mcg/kg è stato nuovamente impostato al bisogno.

Terapia immunosoppressiva

Al momento della diagnosi viene subito iniziata terapia immunosoppressiva con prednisone 1 mg/kg per bocca associato a ciclofosfamide 1 mg/kg. La doppia terapia immunosoppressiva viene preferita in considerazione dell'elevato titolo di inibitore.

Dopo dieci giorni il paziente aveva ancora un titolo di inibitore sovrapponibile a quello alla diagnosi (29 UB rispetto a 32 UB) ed ha avuto un nuovo episodio emorragico. Pertanto si decide di potenziare l'immunosoppressione aggiungendo rituximab 375 mg/mq una volta a settimana per quattro settimane.

Tale decisione è stata presa anche considerando la negatività degli screening effettuati fino a quel momento per la ricerca di una neoplasia.

Una volta terminate le quattro dosi di rituximab viene interrotta la ciclofosfamide per non esacerbare eccessivamente l'immunosoppressione. Durante questo periodo il paziente rimane stabile, senza necessità di ulteriori somministrazioni di farmaci antiemorragici.

Una prima significativa risposta si osserva in concomitanza con l'ultima somministrazione di rituximab, circa sei settimane dopo la diagnosi, quando si è osservata una riduzione dell'inibitore del fattore VIII superiore al 50% (15 UB). Il dosaggio del fattore VIII si mantiene ancora <1%, ma viene comunque iniziata anche una riduzione molto graduale del dosaggio del prednisone.

Il paziente viene quindi dimesso e prosegue i controlli ambulatorialmente due volte a settimana. Gli ematomi superficiali e profondi sono in via di lento riassorbimento, e

non ne sono emersi di nuovi.

Alla prima visita di controllo post-dimissione il paziente presenta una recidiva dell'ematoma gluteo, anche se di entità non tale da produrre una anemizzazione, per cui effettua trattamento con due somministrazioni NovoSeven® 90 mcg/Kg a distanza di 3 ore. Al controllo successivo effettuato due giorni dopo l'ematoma gluteo è stabile, e non viene pertanto ripetuta la somministrazione di NovoSeven®.

Prosegue prednisone 0,5 mg/kg al giorno ancora per il primo mese di follow up, durante il quale si assiste ad una progressiva riduzione del titolo dell'inibitore e ad un incremento del fattore VIII (Figura 1).

Quando il paziente raggiunge valori di fattore VIII del 15% e l'inibitore scende a 2,6 UB si riprende a scalare il cortisone.

Il paziente ottiene per la prima volta la completa scomparsa dell'inibitore circa quattro mesi dopo la diagnosi, quando ancora stava assumendo prednisone 0,25 mg/kg. Il paziente continua ad effettuare dosaggio di controllo del fattore VIII e inibitore ogni due settimane. Dal momento che la malattia si mantiene in remissione, si continua a ridurre lentamente il dosaggio del prednisone fino a interromperlo dopo circa quattro mesi di remissione.

Quando il paziente ha raggiunto valori di fattore VIII >50% è stata effettuata anche la esofagogastroduodenoscopia a completamento dello screening per neoplasia, risultata negativa.

FOLLOW UP

Dopo l'interruzione della terapia immunosoppressiva il paziente viene monitorizzato con cadenza mensile. Circa al quarto mese, quindi quasi un anno dopo la diagnosi iniziale, viene diagnosticata una recidiva per riscontro di valori di fattore VIII del 40% e inibitore 0,6 UB, anche se in assenza di manifestazioni emorragiche. Viene quindi ripresa la terapia con steroide a basso dosaggio (0,25 mg/kg) in considerazione del titolo di inibitore molto basso, ottenendo una rapida normalizzazione dei valori. Dopo due settimane si ricomincia a ridurre molto lentamente la dose.

Attualmente, a distanza di sei mesi, il paziente sta ancora assumendo un dosaggio minimo di prednisone (0,05 mg/kg), mantenendo valori nella norma di fattore VIII e assenza di inibitore.

Il paziente esegue una rivalutazione immunologica, in cui viene confermata la persistenza della positività degli autoanticorpi già presenti alla diagnosi, senza nuove positività né comparsa di sintomi riferibili ad altre patologie autoimmuni. Non vi è pertanto indicazione a potenziare la terapia immunosoppressiva, e viene deciso di continuare il minimo dosaggio di prednisone come mantenimento.

Il paziente continua ad effettuare controlli ematologici mensili, che includono, oltre al dosaggio del fattore VIII e inibitore, il monitoraggio della MGUS e degli effetti avversi della terapia steroidea come diabete, osteoporosi, cataratta e infezioni, fortunatamente fino ad ora assenti.

Il paziente ha ricominciato a svolgere le proprie attività quotidiane regolarmente. Gli ematomi muscolari hanno lasciato come residuo delle nevralgie periferiche sensitive per alcuni mesi dopo il loro riassorbimento, ma che si sono risolte spontaneamente con il passare del tempo.

COMMENTO DELL'AUTORE

In conclusione, il caso clinico presentato mostra un esordio atipico di emofilia acquisita, dove gli ematomi sottocutanei, anche di notevole estensione, sono generalmente più comuni essendo presenti in oltre l'80% dei pazienti. Gli ematomi muscolari sono comunque relativamente frequenti, essendo stati riportati in oltre il 40% dei casi, inclusa la sede retroperitoneale. Altra sede interessata può essere il tratto gastroenterico, mentre molto rari sono invece i sanguinamenti articolari, a differenza dell'emofilia A congenita [2,8]. La fascia d'età del caso clinico descritto è quella caratteristica (>50 anni, età media 64 anni), se si escludono i casi di emofilia acquisita post-partum [4].

In letteratura sono stati riportati valori di titolo dell'inibitore del fattore VIII molto variabili (range 1-1449 UB con valore mediano di 19 UB nella casistica dello studio GTH-AH 01/2010 [5]). Ai fini terapeutici si considera la soglia delle 5 UB come cut-off decisionale per la scelta del concentrato di fattore VIII o degli agenti bypassanti per il trattamento dei sanguinamenti. Tuttavia a livello prognostico pazienti con fattore VIII >1% e un titolo di inibitore <20 UB alla diagnosi hanno una maggior probabilità di ottenere la remissione in

breve tempo (< 28 giorni) e con la sola terapia steroidea. Al contrario, livelli di fattore VIII <1% alla diagnosi correlano con una minore probabilità di ottenere una remissione e un maggior tempo necessario per raggiungerla [5]. Il caso clinico qui riportato conferma questi dati, visto che l'elevato titolo di inibitore ha fatto sì che sia stato necessario un tempo relativamente lungo (oltre 100 giorni) per ottenere dei valori di fattore VIII >50%. È stato inoltre necessario l'utilizzo di più farmaci immunosoppressori, e circa 4 mesi per ottenere una remissione completa di malattia. La terapia steroidea in associazione alla ciclofosfamide è in grado di eradicare l'inibitore in circa il 70% dei casi, e viene generalmente utilizzata come trattamento di prima linea; l'utilizzo del rituximab è stato proposto come terapia di seconda linea, ma anche per pazienti con inibitori ad alto titolo ed è stato utilizzato in associazione alla sola terapia steroidea in pazienti con controindicazioni alla ciclofosfamide [9].

La ricerca delle cause scatenanti la comparsa dell'anticorpo inibitore è di fondamentale importanza, in quanto la rimozione di tale causa, in associazione inizialmente con l'immunosoppressione, generalmente facilita la remissione dell'emofilia acquisita e il suo mantenimento. Inoltre, la diagnosi di una sottostante neoplasia è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza [8]. È quindi importante valutare l'utilizzo di farmaci ed effettuare uno screening per patologie neoplastiche, anche occulte, e autoimmuni. Nel nostro caso, il paziente aveva assunto soltanto due farmaci antiipertensivi, il ramipril e l'amlodipina, per cui non sono stati riportati in letteratura casi di associazione con l'emofilia acquisita. Il paziente aveva invece una familiarità per malattia autoimmune e la presenza di alcuni autoanticorpi positivi, per cui la diagnosi si è orientata verso una emofilia acquisita associata a patologia autoimmune. Le patologie autoimmuni a cui è stata più frequentemente associata l'emofilia acquisita sono l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico, sebbene la casistica sia limitata. In circa la metà dei casi di emofilia acquisita, in ogni caso, non si riesce ad identificare una patologia concomitante, rimanendo quindi nella categoria delle forme idiopatiche [6,7]. Nel caso clinico presentato, gli anticorpi contro il fattore VIII si sono rivelati quelli clinicamente più importanti, visto che il paziente non aveva manifestazioni cliniche di altro tipo legate

all'autoimmunità. In questo caso la terapia si basa in ogni caso sull'immunosoppressione, e rende purtroppo difficile eradicare la causa. Il paziente dovrà quindi continuare ad essere monitorato periodicamente sia dal punto di vista ematologico che reumatologico, ed è possibile che dovrà continuare una terapia steroidea a basso dosaggio a lungo termine.

Il paziente non ha fortunatamente presentato complicanze infettive, ma anche queste necessitano di attento follow up. Le complicanze infettive sono infatti una fra le più frequenti cause di morte in questi pazienti, seguita da complicanze cardiovascolari, la patologia sottostante e i sanguinamenti [5].

La disponibilità di farmaci antiemorragici come NovoSeven® ha permesso di ridurre drasticamente la mortalità per sanguinamento dei pazienti con emofilia acquisita, che è diminuita dal 20% in una casistica precedente

al 1981 al 2,9% riportata in un trial del 2010 [8].

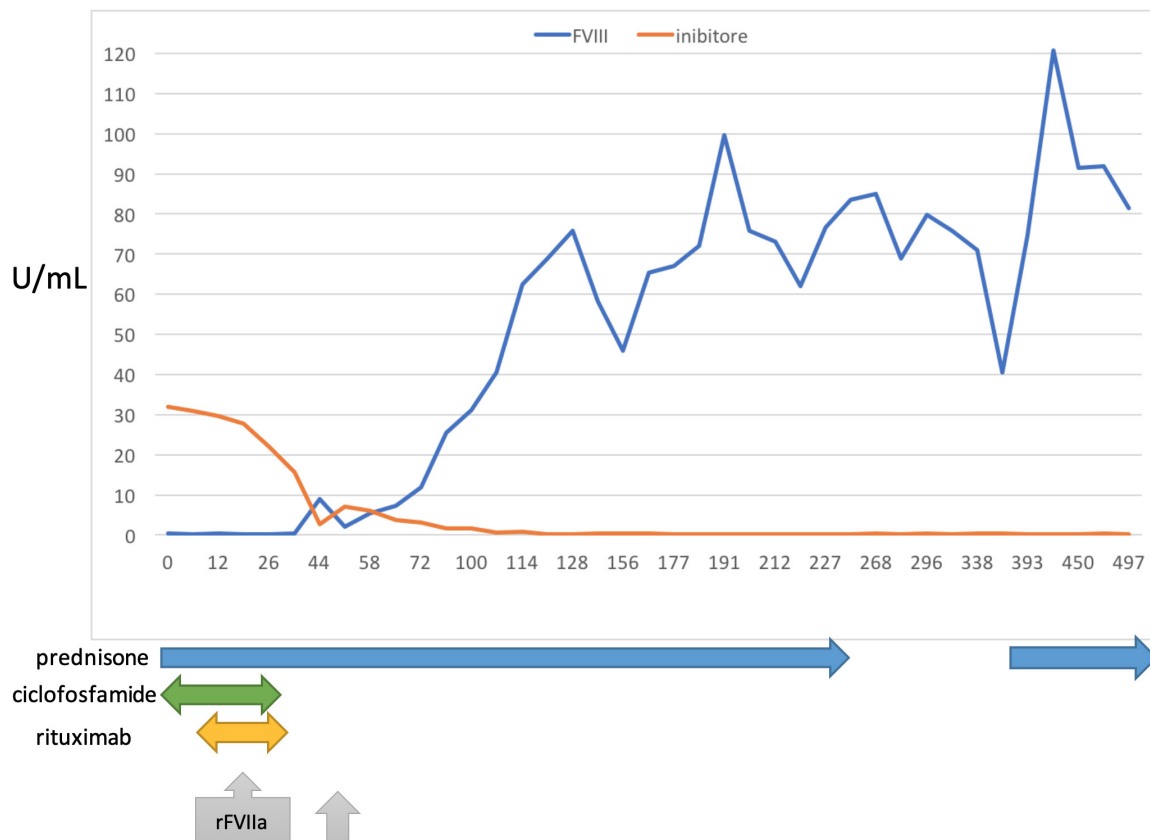
NovoSeven® si è dimostrato efficace nel controllo del sanguinamento, anche se utilizzato solo al momento della manifestazione emorragica. Il dosaggio di 90 mcg/kg si è dimostrato sicuro, oltre che efficace, non avendo provocato eventi avversi né trombotici né di altra natura.

Nel caso descritto non è stato fortunatamente necessario effettuare procedure invasive nella fase ad elevato rischio emorragico, ma è stato possibile rimandarle aspettando di aver raggiunto valori di sicurezza di fattore VIII. In caso contrario, sarebbe stato necessario impostare una profilassi antiemorragica per evitare l'elevato rischio di sanguinamenti indotti.

Le recidive sono possibili sia nella fase di riduzione della terapia immunosoppressiva sia dopo, quando il paziente ha già ottenuto

FIGURA 1

ANDAMENTO DEL FATTORE VIII E INIBITORE NEL TEMPO, IN RELAZIONE ALLA TERAPIA SOMMINISTRATA.



una remissione di malattia, nel 24% dei casi [5]. Spesso è possibile ottenere una nuova remissione aumentando nuovamente il dosaggio dell'immunosoppressione, oppure ricominciandola. L'esperienza del caso descritto

insegna che la diagnosi precoce di una recidiva permette di tornare ad una remissione anche con dosaggi relativamente bassi di corticosteroidi e di non esporre nuovamente il paziente ad un rischio emorragico elevato.

Bibliografia

- [1] 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.
- [2] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017 Jul;92(7):695-705.
- [3] Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2015 Mar;21(2):162-70.
- [4] 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 Apr;121(1):21-35.
- [5] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE 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 12;125(7):1091-7
- [6] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981 Jun 30;45(3):200-3.
- [7] Lafferty TE, Smith JB, Schuster SJ, DeHoratius RJ. Treatment of acquired factor VIII inhibitor using intravenous immunoglobulin in two patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):775-8.
- [8] Knöbl P., Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs.* 2018; 78(18): 1861-1872.
- [9] D'arena G, Grandone E, Di Minno MN et al. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. *Blood Transfus.* 2016 May;14(2):255-61



Emofilia A acquisita: l'importanza della diagnosi precoce e della corretta impostazione terapeutica

Antonella Tufano, Francesca Nastro, Giovanni Papa, Paolo Conca

INTRODUZIONE

Una diagnosi precoce e un adeguato trattamento, sia anti-emorragico che eradicante dell'inibitore, sono fondamentali per la corretta gestione di pazienti con emofilia A acquisita (AHA) [1-5]. La diagnosi può in effetti essere difficile, dal momento che il paziente non ha storia personale o familiare di disturbi emorragici. Tuttavia l'AHA va sempre considerata, e opportunamente ricercata, in qualsiasi paziente che si presenti con nuova insorgenza di emorragie e prolungamento isolato dell'aPTT [5].

Caso clinico: riportiamo il caso clinico di B.V., uomo di 61 anni, fumatore. Riferisce di lavorare come addetto alla saldatura.

ANAMNESI

Non familiarità per malattie emorragiche. Non precedenti alterazioni coagulative o storia di episodi emorragici. È stato sottoposto a intervento di tonsillectomia nel 1963, senza complicanze emorragiche. Ipereso in terapia farmacologica, presenta inoltre obesità di primo grado (peso 115 kg, altezza 190 cm, BMI 31.9) e OSAS di grado severo. Da circa tre anni è inoltre affetto da diabete mellito di tipo 2. Presenta aterosclerosi poli-distrettuale e dilatazione aneurismatica dell'aorta addominale sotto-renale.

La terapia praticata dal paziente include: Candesartan 320 mg, Lercanidipina 10 mg, Atorvastatina 20 mg, Omega 3 1000 mg, Acido Acetil Salicilico (ASA) 100 mg, Linagliptin/Metformina 2.5/1000 x 2.

Dal Novembre 2018 riferisce di aver notato la comparsa di ematomi, apparentemente spontanei. Dopo circa un mese, il 22.12.2018,

si reca in Pronto Soccorso (PS) per la comparsa di un vasto ematoma all'arto superiore sinistro. In questa occasione gli esami di laboratorio mostrano lieve anemia (Hb 11.5 g/dL), conta piastrinica e PT normali, aPTT Ratio patologico (2.32), fibrinogeno ai limiti alti (410 mg/dl); D-dimero incrementato [550 ng/mL (v.r. 0-200)].

Pur in presenza di un allungamento dell'aPTT, il paziente viene dimesso, dopo esclusione di una patologia vascolare acuta, e viene invitato ad eseguire approfondimento dei test di coagulazione presso un laboratorio esterno. Il paziente il 9.1.2019 presso il proprio laboratorio.

Gli esami mostrano: Fattore VIII (FVIII):C <1%, vWF 261%, vWF Ag 217, LAC, ACA IgG e IgM, antibeta2GP1 IgG e IgM negativi. Non esegue mixing test per aPTT né ricerca di anticorpi anti- FVIII. Probabilmente non contatta il medico curante e quindi non inizia alcuna terapia. Il 28.1.2019, quindi dopo quasi un altro mese, si reca di nuovo in PS per dolore e comparsa di vasto ematoma in sede inguinale sinistra, apparentemente spontaneo. In questa occasione viene riscontrata severa anemizzazione (Hb 5.7 g/dL) e confermato allungamento dell'aPTT, viene quindi ricoverato in reparto di Medicina d'Urgenza e viene sospesa la terapia antiaggregante con ASA. Il mixing test mostra parziale correzione dell'aPTT (aPTT 109.20"; aPTT ratio 3.41, Incubazione 37°C a 2 H, aPTT 53.10"; aPTT ratio 1.66), il FVIII:C risulta pari a 0.1% e la ricerca di Inibitore del FVIII risulta pari a 21 BU/ml. Nel corso della degenza in Medicina d'Urgenza viene impostata la seguente terapia: Metilprednisolone 20 mg ogni 8 ore e.v., FVII attivato ricombinante (rFVIIa) ~ 90 µg/Kg ogni 12 ore, trasfusioni di emazie concentrate (EC) secondo necessità.

In assenza di miglioramento clinico e laboratoristico (comparsa quotidiana di nuovi

ematomi, aPTT indeterminabile), il 6.2.2019 viene trasferito presso il nostro Centro.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Al ricovero presenta persistente anemia (Hb 7.5 g/dL, MCV 88.8, HCT 23%) conta piastrinica normale, PT normale, aPTT Ratio di 3.30. Fibrinogeno 434 mg/dL, Glicemia 215 mg/dL, Creatinina 1.1. Onco-markers negativi, marcatori epatotropi maggiori negativi.

DATI STRUMENTALI

Al momento del ricovero viene praticata una TAC addome ed arti inferiori per verificare se l'ematoma in sede inguinale sinistra sia attivamente rifornito. La TAC mostra di fatto un'estesa raccolta sotto-fasciale intramuscolare a densità disomogenea, che si estende lungo l'ala iliaca di sinistra sino al terzo medio-proximale all'arto inferiore omolaterale, e che determina infarcimento del muscolo iliaco, pettineo, gracile, piccolo e grande adduttore, reperto compatibile con raccolta in parte ematica sub-acuta, della quale non si evidenzia un rifornimento in atto. Si evidenzia inoltre una verosimile stasi linfatica in regione glutea di sinistra e arto inferiore omolaterale. Si conferma la dilatazione aneurismatica dell'aorta addominale sotto-renale (dmax 48x45mm sul piano assiale), con sottile apposizione trombotica parietale, estesa longitudinalmente da 70 mm a valle delle arterie renali oltre il carrefour aortico, a interessare entrambe le iliache comuni con pervietà degli assi arteriosi iliaco-femoro-poplitei. Sono evidenti inoltre multiple millimetriche formazioni ipodense epatiche di verosimile natura cistica e ipertrofia prostatica. Non sono presenti linfadenopatie addominali. Le vie biliari intra ed extra-epatiche, il tronco portale, la milza, il pancreas, i surreni e la colecisti sono normali. Viene anche eseguita una TAC del torace, essendo il paziente esposto da tempo a fumi e gas di saldatura. La TAC mostra segni di enfisema bolloso a distribuzione parasettale e centrolobulare e un'area di consolidazione parenchimale con broncogramma aereo contestuale, di incerta attribuzione diagnostica in paramediastinica, al segmento apicale del lobo inferiore di destra con una più piccola area con le medesime caratteristiche in sede sebbpleurica laterale nello

stesso segmento polmonare ed una millimetrica nodularità subsolida (3mm) al segmento ventrale del lobo superiore di destra da monitorare nel tempo. Disventilazione in sede basale da ambo i lati, nel contesto dei recessi costo-frenici posteriori. Trachea e bronchi principali pervi. Non versamento pleuro-pericardico.

Volumetria cardiaca nei limiti. Non significative linfadenomegalie in ambito mediastinico. Viene inoltre seguita una tomoscintigrafia globale corporea (PET) che non evidenzia aree di patologico accumulo del tracciante tranne una captazione di verosimile natura aspecifica a livello intestinale, e captazione aspecifica a livello del margine laterale del muscolo pettineo, da riferire verosimilmente all'ematoma.

TRATTAMENTO

Il trattamento steroideo è stato impostato a dose piena, con prednisone 1 mg/Kg/die (115 mg al dì), programmato per 4 settimane, poi a scalare. Per il controllo dell'emorragia, il rFVIIa è stato somministrato alla dose di 90 µg/Kg ogni 2-3 ore il I giorno, successivamente ogni 6-8 ore a scalare e infine ogni 12 ore fino alla completa sospensione al VII giorno (tot. 164 mg). L'acido tranexamico è stato somministrato alla dose di 1000 mg ogni 8 ore e.v. solo per 2 giorni. Sono state trasfuse solo 2 Unità di EC il primo giorno, in quanto già dal II giorno si è osservato un progressivo miglioramento dei livelli di Hb (Fig. 1A). È stata impostata terapia insulinica iniettiva e continuata terapia anti-ipertensiva.

FOLLOW UP

Il paziente ha presentato, nel corso del ricovero, riattivazione di infezione da CMV, non sintomatica, e quindi non trattata, ma in follow-up. È stata rivalutata l'Hb, il F VIII:C e l'inibitore ogni settimana in corso di ricovero, e per un totale di 10 settimane consecutive (Figura 1A, 1B e Figura 2). Successivamente il paziente è stato rivalutato 1 volta al mese per 6 mesi consecutivi e i livelli di aPTT, FVIII:C ed Hb sono risultati sempre normali. La terapia antiaggregante cronica con ASA è stata reintrodotta alla stabilizzazione del quadro clinico-laboratoristico.

FIGURA 1

VALORI DI HB (FIG. 1A) E FVIII:C (FIG. 1B) NEL CORSO DEL RICOVERO

FIGURA 1A

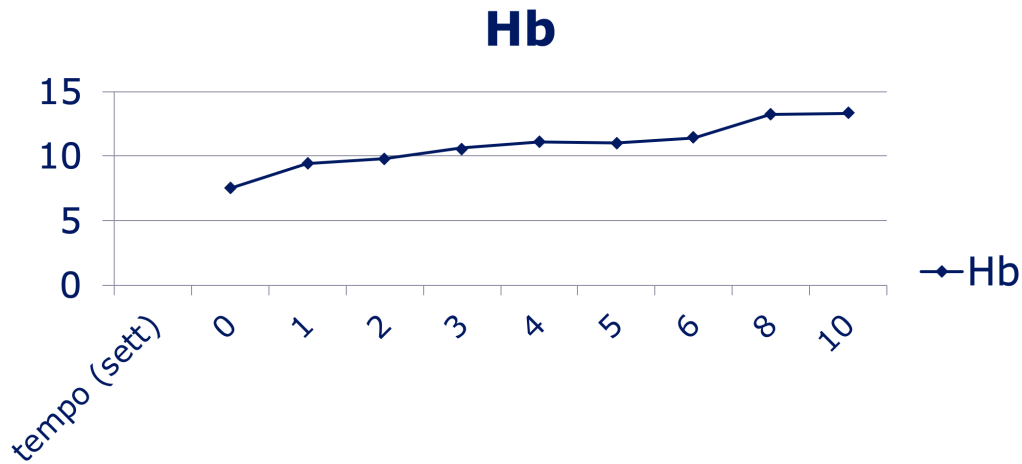
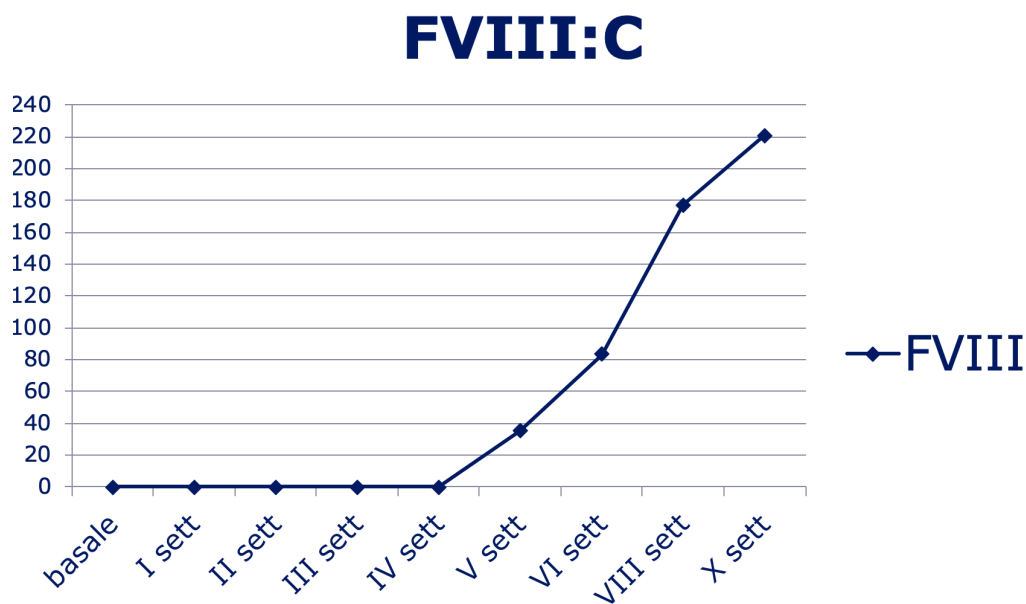


FIGURA 1B



COMMENTO DELL'AUTORE

L'AHA è una malattia emorragica rara, spesso grave, associata ad elevata morbilità e mortalità. L'AHA si verifica più frequentemente nel paziente anziano e/o in associazione a diverse condizioni, come tumori maligni, malattie autoimmunitarie o per esposizione a farmaci, e nelle donne nel post-partum; tuttavia, circa la metà dei casi rimane idiopatica, come nel caso del nostro paziente.

Gli episodi emorragici nel 70-90% dei casi

sono particolarmente severi e richiedono un importante supporto trasfusionale e terapia anti-emorragica protratta. Nel 5-10% dei casi gli episodi emorragici possono essere fatali [5], con tassi di mortalità riportati fino al 40% [4,5]. La più alta mortalità per emorragia si osserva nelle prime settimane dalla diagnosi per cui il precoce riconoscimento della patologia e il corretto trattamento sono fondamentali [6-8]. La scarsa consapevolezza di tale condizione porta spesso a ritardo diagnostico e a inadeguato trattamento. Oncologi, reumatologi, geriatri,

TABELLA 2

ANDAMENTO DI FVIII:C E INIBITORE			
	aPTT	FVIII:C	Inibitore (BU/ml)
basale	3.3	0.1	21
I sett	2.91	0.2	7.6
II sett	2.27	1.3	4.3
III sett	2.05	4.5	2.8
IV sett	1.63	9.6	1.24
V sett	1.19	35	0.86
VI sett	1.06	83	0.53
VIII sett	0.86	177	0.00
X sett	0.93	221	0.00

medici di PS, sono tra le categorie di specialisti che più spesso potrebbero confrontarsi con i pazienti con AHA e dovrebbero essere in grado di fornire una pronta diagnosi e un veloce riferimento a centri specializzati.

Nel caso del nostro paziente, in un primo momento, la presenza di un ematoma con rigonfiamento dell'arto ha portato a indagare patologie vascolari, ma non ad approfondire più adeguatamente l'allungamento dell'aPTT [4].

È dimostrato che una ritardata diagnosi ritarda l'inizio della terapia anti-emorragica, come evidenziato nello studio EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry) [9] e determina la necessità di dosi più elevate di rFVIIa, somministrate per un tempo significativamente maggiore [10].

È importante sottolineare che i pazienti restano a rischio di sanguinamenti gravi o fatali fino a quando l'inibitore del FVIII non sia stato eradicato per cui la terapia immunosoppressiva va sempre associata al trattamento degli episodi emorragici. È anche vero che alla elevata mortalità per AHA contribuiscono, in maniera significativa, altri

fattori come alcune comorbidità (es. diabete, ipertensione) e gli effetti avversi delle terapie (ad esempio le infezioni indotte dalla terapia immunosoppressiva).

La presenza di diabete mellito nel nostro paziente ha spinto inizialmente ad un trattamento steroideo inadeguato al peso corporeo e ciò ha determinato un prolungamento della durata della terapia stessa.

Infine, le comorbidità cardiovascolari e la presenza di fattori di rischio, come il diabete, l'obesità, l'ipertensione e l'aterosclerosi, presuppongono una valutazione accurata dell'equilibrio tra rischio tromboembolico ed emorragico, durante tutte le fasi della malattia. L'interruzione di eventuali precedenti terapie anti-trombotiche e l'uso di farmaci anti-emorragici può incrementare il rischio tromboembolico [8] e quindi una volta ottenuta una remissione completa della malattia è necessaria la reintroduzione di farmaci antiaggreganti o l'uso di profilassi anticoagulante, soprattutto in presenza di elevati livelli di FVIII [11].

Bibliografia

- [1] Bouvry P, Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994; 79(6):550-556
- [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(1):21-35
- [3] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45(3): 200-203
- [4] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-1877
- [5] Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, Di Minno MND, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-Acquired Hemofilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 433-446
- [6] Franchini M, Targher G, Montagnana M, et al. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008;395:14-18
- [7] Patel N, Wyrko Z, Naqvi S, Croft AP. Acquired haemophilia A: the importance of early recognition in cases of spontaneous bleeding in the elderly. *BMJ Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2014-206911
- [8] Tufano A, Coppola A, Guida A, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2010;2010:927503
- [9] 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):622-631.
- [10] Pardos-Gea J, Fernández-Díaz N, Parra R, et al. Diagnostic delay in acquired haemophilia: Analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):e163-e166. doi: 10.1111/hae.13499. Epub 2018 May 6.
- [11] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-575.



Emofilia A acquisita post-partum: una diagnosi tardiva

Antonella Ferrari

ANAMNESI

Una donna di 36anni espleta con parto naturale il 10 Agosto del 2017 la prima gravidanza presso un Ospedale generale. Non vengono riferiti problemi di natura emorragica durante il decorso di tutta la gravidanza. In anamnesi patologica remota viene riportata una insulino-resistenza e una ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico. La signora è inoltre portatrice di alfa-microcitemia. L'anamnesi familiare non è indicativa di patologie dell'emostasi, né presenta familiarità per patologie neoplastiche e/o autoimmuni. Non sono noti gli esami ematochimici al momento del parto. Dopo circa 3 ore dal parto, la signora riferisce di aver avuto una emorragia uterina, risolta al momento con terapia antifibrinolitica.

Dopo circa 15 giorni, la signora accede al Pronto Soccorso del medesimo Ospedale dove aveva partorito con nuova emorragia uterina grave: all'ingresso esegue esami ematochimici che mostrano una gravissima anemia (Hb 5 g/dl), ed un allungamento dell'aPTT di 64 sec. La paziente viene quindi trasfusa con un totale di 4 U di emazie concentrate e l'emorragia viene controllata con la somministrazione di metilergometrina e ossitocina.

Nei mesi di Settembre e Ottobre 2017 non viene riportata dalla signora nessuna sintomatologia emorragica, né esegue controlli di altro genere.

Nel novembre dello stesso anno, a circa 3 mesi dal parto, nota la comparsa di ematomi di piccole dimensioni agli arti inferiori che progressivamente si estendono, portando a qualche limitazione funzionale.

Questa situazione induce la signora ad eseguire una visita ematologica. L'ematologo interpellato consiglia l'esecuzione di un esame

di coagulazione che mostra la persistenza di un aPTT di 61,9 sec. La paziente però non torna al controllo.

Il 1 febbraio 2018 la paziente si reca al PS di un altro nosocomio per un ematoma al ginocchio sinistro. In questa occasione viene nuovamente riscontrato un allungamento dell'aPTT e viene consigliato alla signora il ricovero; non essendoci al momento posto letto in ambiente specialistico, la paziente rifiuta di trattarsi al pronto soccorso e ritorna a casa. Questo Ospedale, disponendo di un laboratorio dedicato allo studio dell'emostasi, procede con le indagini, eseguendo il dosaggio del FVIII che risulta < 5%. La paziente viene convocata ambulatorialmente ma rifiuta nuovamente il ricovero.

Il 21 febbraio 2018 alle ore 6.30 si reca al pronto soccorso del nostro Ospedale per la comparsa di una importante astenia con dolore in sede ascellare destra, dove si evidenzia un esteso ematoma. Sono passati 6 mesi dal parto e dalla prima manifestazione emorragica.

La paziente esegue una TAC torace (Fig.1) che mostrava una grossolana raccolta ematica a livello dei tessuti sottocutanei in sede ascellare destra con estensione ai muscoli pettorali delle dimensioni massime di 140x 65 mm, venivano inoltre eseguiti esami di laboratorio.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

All'ingresso al pronto soccorso venivano effettuate analisi ematochimiche che mettevano in evidenza una discreta anemia (Hb 7,6 g/dl) e un allungamento dell'aPTT (aPTT ratio 2,3) con normalità del PT INR.

Veniva richiesta la consulenza ematologica che consigliava di procedere con ulteriori indagini di laboratorio. Nel sospetto di una Emofilia Acquisita, alle ore 12.30, veniva

inviato un nuovo campione in laboratorio dove si eseguivano i seguenti esami: LAC (assente) e dosaggio del FVIII: 1,5%. Il laboratorio eseguiva anche il test di miscela che non correggeva, dopo incubazione di due ore a 37°C del campione. Il sospetto diagnostico veniva così confermato, nonostante nell'immediato non si fosse potuta eseguire la titolazione dell'inibitore, in quanto il test non era disponibile presso il laboratorio del nostro Ospedale.

La paziente, a seguito di una emotrasfusione, veniva quindi ricoverata presso il reparto di Ematologia. Ripeteva gli esami ematochimici che mostravano: Hb 8,3 g/dl, GB 17.400/mmc Piastrine 403000/mmc, PT INR 0,8, aPTT_r 2,09 Fibrinogeno 587, ATIII 104% D-Dimero 299. Gli esami di funzionalità renale ed epatica risultavano nella norma. Venivano quindi eseguiti in un secondo momento i seguenti dosaggi: FIX 152%, FXI 103%, FXII 93%. Veniva anche eseguito un pannello di esami relativi alla autoimmunità (ANA, aDNA, ENA screening, Anticardiolipina IgG e IgM, anti beta2 glicoproteina IgG e IgM) che risultava negativo.

Il giorno dopo un campione veniva inviato presso un laboratorio di riferimento per eseguire la titolazione dell'anticorpo. Si confermava quindi la presenza di un inibitore anti FVIII: FVIII 1,5%, inibitore 5 U Bethesda.

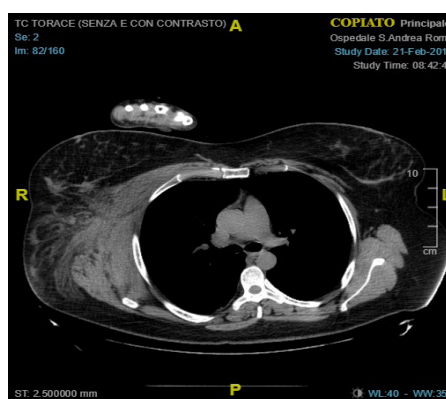
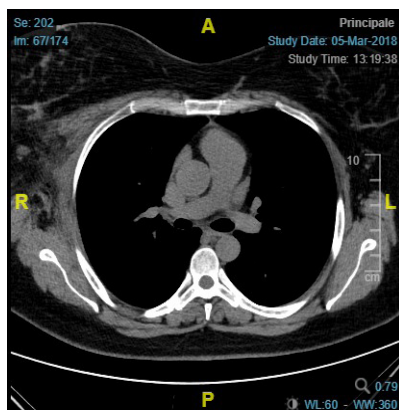
TRATTAMENTO

Una volta ricoverata presso il reparto di Ematologia, considerati i risultati delle indagini eseguite e la importante sintomatologia emorragica della paziente, veniva intrapreso

rapidamente il trattamento emostatico con Fattore VII attivato ricombinante (NovoSeven®). Veniva scelto questo trattamento, oltre che per l'efficacia dello stesso, anche in considerazione della giovane età della paziente, volendo evitare l'impiego di un plasma-derivato. NovoSeven® veniva utilizzato al dosaggio di 90 mcg/kg per dose ogni 3 ore. Il giorno dopo la paziente iniziava terapia eradicante con prednisone al dosaggio di 1 mg/kg: tale dosaggio veniva mantenuto per 30 giorni. Nei primi 5 giorni di trattamento la somministrazione di NovoSeven® si effettuava sempre ogni 3 ore: la paziente veniva anche trasfusa con altre 3 Unità di emazie concentrate. L'importante ematoma presentato richiedeva anche un discreto trattamento antidolorifico, che veniva progressivamente diminuito e interrotto dalla quinta giornata di trattamento. Al gg + 6 di trattamento la signora mostrava Hb: 10,7, avendo eseguito al gg+4 l'ultima trasfusione di emazie concentrate, con un aPTT di 1,93. Veniva inoltre eseguita TAC torace di controllo (Fig.1) che mostrava una riduzione della raccolta ematica in sede ascellare destra. In considerazione della discreta stabilità dei valori di emoglobina e della non evidenza di ulteriore sindrome emorragica, si decideva di proseguire il trattamento con NovoSeven® al medesimo dosaggio, ma con un intervallo tra le somministrazioni di 4 ore. Al giorno +9, la paziente presentava Hb 11,2 il Fattore VIII era 2,4% e il dosaggio dell'inibitore di 3,1 UB. Il trattamento emostatico veniva ridotto utilizzando le somministrazioni ogni 6 ore per due giorni, quindi ogni 8 ore per ulteriori due giorni e quindi ogni 12 ore per gli ultimi due giorni. In totale quindi, la paziente

FIGURA 1

TAC TORACE ALLA DIAGNOSI (1A) E DOPO 5 GIORNI DI TRATTAMENTO (1B)



eseguiva il trattamento per 15 giorni, con intervalli crescenti delle dosi. Alla fine dei 15 giorni la paziente presentava un aPTT di 1,66, il FVIII 1,8% con inibitore di 2,44 UB; l'ultima emotrasfusione era stata eseguita al giorno + 4 del trattamento e il valore di Hb del giorno +16 era di 12,2 g/dl (Tab.1). Veniva proseguito, come già detto, il trattamento eradicante con Prednisone. La paziente poteva quindi essere dimessa con la sola terapia steroidea in atto.

FOLLOW UP

La paziente, seguita ambulatorialmente, eseguiva periodici controlli clinici e di laboratorio. Fino al giorno + 30 veniva mantenuta la terapia steroidea al dosaggio di 1 mg/Kg, che nel nostro caso era pari a 100 mg/die di prednisone. Venivano controllati in questa occasione gli esami ematochimici, che mostravano normalizzazione dei valori dell'emoglobina; l'aPTT era di 1,05, il FVIII:C 22,7% con inibitore di 0,81 UB. La paziente era in buone condizioni generali e non mostrava ripresa della sintomatologia emorragica. La terapia cortisonica veniva quindi progressivamente ridotta, scegliendo un "tapering" piuttosto lento: 75 mg/die di prednisone per altri 15 giorni, riduzione ulteriore fino a 12,5 mg/die in altri 30 giorni. Al gg+ 75 dall'inizio del trattamento, la paziente presentava un aPTT di 0,99, il FVIII 51% con assenza dell'inibitore. La terapia con prednisone veniva quindi ulteriormente ridotta ad un mantenimento con 5 mg/die fino alla definitiva sospensione che avveniva il 19 ottobre 2018, dopo circa 8 mesi di trattamento. Al momento della sospensione la paziente aveva un FVIII del 60% con persistenza di negatività dell'inibitore. I valori dell'emocromo erano perfettamente nella norma e non aveva più presentato segni di sanguinamento. La paziente proseguiva i controlli con minore frequenza, senza mostrare segni di recidiva della patologia.

COMMENTO DELL'AUTORE

Il caso presentato si riferisce ad una diagnosi di Emofilia A Acquisita (Acquired Haemophilia A: AHA) associata alla gravidanza. L'AHA è un disordine acquisito della coagulazione che prevede la comparsa di una sindrome emorragica dovuta alla presenza

di un anticorpo diretto contro il fattore VIII. Come è noto, la frequenza dei casi di Emofilia A Acquisita è di circa 1 - 1,5 casi/milione/anno. [1,2] Si tratta di una patologia grave, talvolta ad esordio drammatico che, se non trattata, porta alla mortalità la maggioranza dei soggetti affetti. I dati di mortalità riportati in letteratura variano dal 10 al 45%, in rapporto anche alla tempestività della diagnosi e all'appropriatezza dei trattamenti. L'incidenza aumenta con l'età, presentando un andamento bifasico, con un picco interno ai 20-30 anni ed un importante incremento sopra i 65 anni. Nel gruppo dei pazienti di più giovane età c'è una prevalenza dei soggetti di sesso femminile, legato agli episodi insorti in occasione della gravidanza. Altre condizioni predisponenti sono le malattie autoimmuni, le neoplasie, le sindromi linfoproliferative e l'impiego di alcuni farmaci come l'interferone, la fludarabina, l'alfa-metilidopa, l'idantoina.

I dati riportati nel registro EACH2 [3], che prevedeva la registrazione dei casi di AHA in un periodo di osservazione di 5 anni, dal gennaio 2003 al dicembre 2008, rilevati in un totale di 117 Centri Emofilia di 13 paesi europei, hanno documentato che su 501 casi, 42 (8,4%) erano casi di AHA associata alla gravidanza. Se consideriamo solo i pazienti di sesso femminile (235/501), di queste il 18% era associata alla gravidanza. Gli autori quindi hanno considerato che 66 delle donne affette era potenzialmente in età fertile (arbitrariamente considerata < 50 anni): in questa maniera la frequenza di incidenza di AHA associata alla gravidanza era pari al 64% delle donne affette di età < 50 anni, rappresentando quindi la gravidanza la causa più frequente in presenza di tale patologia in questa fascia di età per le pazienti di sesso femminile. Di questa serie riportata, solo in un caso la diagnosi è stata posta durante la gravidanza, mentre in tutti gli altri casi il disordine è stato diagnosticato nel periodo del post-partum, spesso con un ritardo diagnostico dall'insorgenza del sanguinamento alla diagnosi ed all'inizio del trattamento veramente rilevante. Infatti viene riportata una mediana dal primo sanguinamento alla diagnosi di 6 giorni, con un range che arriva fino a 314 giorni. L'intervallo mediano dal parto all'inizio della sintomatologia emorragica riportata è di 77 giorni con una mediana dal parto alla diagnosi di 89 giorni [4]. Anche nel nostro caso abbiamo registrato un notevole intervallo temporale dall'inizio del sanguinamento alla diagnosi

definitiva, essendo stato di circa sei mesi. E' molto probabile che già al momento del parto la nostra paziente presentasse l'inibitore, anche se non disponiamo dei dati di coagulazione. Dai valori dell'aPTT disponibili al momento del sanguinamento occorso 15 giorni dopo, è invece evidente che la sindrome emorragica presentata sia ascrivibile alla presenza di un inibitore. In alcuni casi riportati nell'EACH2 è verosimile che l'insorgenza dell'inibitore sia ante-partum ma non è noto se, in tutti i casi di AHA associata alla gravidanza, questa sia comunque presente nel periodo che precede il parto. E' probabile che però questo possa essere vero solo in quei casi in cui sia riferita una sintomatologia emorragica durante la gravidanza. Un altro dato rilevante è che si tratta in genere di donne alla prima gravidanza, come nel caso descritto. Nella gran parte dei lavori presenti in letteratura è sottolineato come la diagnosi ed il trattamento di questa grave patologia debba essere effettuata in centri con esperti di emostasi ma c'è da considerare che l'esordio di questa coagulopatia viene rilevato per la maggior parte dei casi presso strutture di prima emergenza e in ambiente ostetrico-ginecologico. Riguardo l'AHA associata alla gravidanza, il registro del Regno Unito ha stimato che questa evenienza avvenga con una frequenza di 1 su 350.000 nascite [5].

E' quindi di cruciale importanza che tale patologia venga riconosciuta o, quantomeno sospettata, da quelle figure che in prima battuta possono incontrare questa situazione, quali il ginecologo e il medico di medicina d'urgenza. Fortunatamente la nostra paziente, nonostante il forte ritardo diagnostico, ha superato in maniera ottimale l'episodio critico, ma, certamente una diagnosi più precoce avrebbe portato ad un trattamento più tempestivo con notevole risparmio di impiego di emoderivati e, forse, anche con un trattamento meno prolungato. L'andamento della sintomatologia emorragica nel nostro caso potrebbe far pensare ad un iniziale fluttuazione dei valori dell'inibitore, anche se è dimostrato che la sintomatologia emorragica non sempre è legata ai livelli dosati dell'inibitore; concorrono senz'altro le cause locali e anche la giovane età che agirebbe da protezione per una sintomatologia emorragica che potrebbe essere potenzialmente molto grave. Come descritto, la diagnosi di laboratorio di primo livello (aPTT, PT INR, Fibrinogeno) è alla portata di qualsiasi laboratorio; un po' più complessa la diagnosi di secondo livello

che comprende il dosaggio del fattore VIII e, almeno, l'esecuzione di un test di miscela, con il quale è possibile fare diagnosi. Un allungamento isolato dell'aPTT accompagnato da una sintomatologia emorragica che, caratteristicamente, è soprattutto cutaneo-mucosa con la presenza spesso di ematomi anche profondi, dovrebbe sempre portare al sospetto diagnostico di una emofilia acquisita. Da qui l'importanza per ogni Ospedale di avere un laboratorio di riferimento che possa tempestivamente eseguire correttamente i test diagnostici.

Il trattamento di queste forme si compone di un trattamento emostatico che riesca ad arginare il sanguinamento e di un trattamento immunosoppressivo che provi ad eradicare l'inibitore. In indicazione come trattamento emostatico sono approvati i cosiddetti agenti by-passanti: il fattore VII attivato ricombinante (NovoSeven®) o il concentrato di complesso protrombinico attivato plasma-derivato (aPCC, FEIBA®) [1,2,6]. Entrambi i prodotti si sono rilevati efficaci nel ripristinare l'emostasi nei casi di AHA. Recentemente è stato approvato per questa indicazione il Fattore VIII porcino ricombinante (Obizur®) che, pur non essendo un fattore bypassante, rappresenta una valida alternativa terapeutica di tipo sostitutivo, ma di utilizzo piuttosto complesso. La scelta per il caso descritto è caduta sull'utilizzo di NovoSeven®, considerando anche la giovane età della paziente e volendo quindi impiegare un trattamento efficace non plasma-derivato. Una recente review della letteratura inerente l'efficacia e la sicurezza del fattore VII attivato nell'AHA, ha mostrato, in effetti, un'efficacia di NovoSeven® > 90% impiegato sia in prima che in seconda linea, con un altrettanto ottimo profilo di sicurezza [7]. Non esistono comunque ad oggi studi prospettici randomizzati che possano mettere a confronto i diversi trattamenti. La nostra paziente ha dovuto eseguire 5 giorni di trattamento al dosaggio standard di 90 mcg/kg ogni 3 ore, data la persistenza della sintomatologia emorragica nei primi giorni di trattamento; ha poi proseguito dilazionando le dosi fino ad un totale di 15 giorni di trattamento. Nella casistica riportata nel EACH2 concernente l'AHA associata alla gravidanza [4], la mediana di giorni di trattamento con rF.VIIa riportata è di 2 giorni, con un range che arriva a 16 giorni. La maggioranza di queste pazienti è stata trattata con NovoSeven®, da rendere così impossibile un confronto con i aPCC.

La terapia eradicante consiste nell'impiego dei corticosteroidi in prima linea (in genere prednisone 1 mg/kg/die), associati o meno alla ciclofosfamide. Terapia immunosoppressiva di seconda-terza linea per i pazienti refrattari/recidivati è il Rituximab, generalmente impiegato alle dosi standard di 375 mg/mq a settimana per quattro settimane [8]. La paziente da noi trattata ha eseguito unicamente prednisone, con un lento tapering della dose, ottenendo una risposta completa laboratoristica (FVIII > 40% e scomparsa dell'inibitore al gg+75 di trattamento steroideo. Nella serie di donne con AHA associata alla gravidanza riportate dall'EACH2, la risposta completa è stata ottenuta nel 70% dei casi che ha effettuato solo prednisone, nell'83% di quelli trattati con l'associazione prednisone + ciclofosfamide e in tutti i casi (2) trattati con prednisone + Rituximab. Gli unici casi descritti che hanno presentato una recidiva di malattia sono quelli che avevano effettuato, alla diagnosi, terapia con il solo prednisone [4]. Da questi risultati non è possibile trarre nessuna conclusione, considerando i numeri esigui e la natura osservazionale dello studio.

Recentemente è stata pubblicata un consensus di esperti per la valutazione del sanguinamento e della risposta al trattamento emostatico in questi pazienti [9]. Non è sempre semplice, infatti, tale valutazione che influisce sul tipo e sulla durata del trattamento. Mentre sono note le dosi iniziali della terapia emostatica, qualunque farmaco venga impiegato, meno standardizzato è il proseguimento del trattamento e la sua interruzione. In questa consensus per la valutazione degli episodi emorragici che coinvolgono i tessuti molli o i muscoli (ematomi), gli unici parametri che hanno riscosso un'adesione del 100%, da prendere in considerazione per un trattamento efficace, sono di ordine clinico, quali la riduzione o scomparsa del dolore, il miglioramento della funzione neuro-vascolare,

la cessazione del fabbisogno trasfusionale e la stabilizzazione dei valori di emoglobina. La valutazione di questi parametri dovrebbe essere effettuata ogni 6/12 ore e la risposta completa al trattamento emostatico è valutata come scomparsa del sanguinamento senza evidenza di ripresa dello stesso dopo 2 ore di sospensione della terapia. La decisione della riduzione o della sospensione della terapia eradicante dovrebbe invece prendere in considerazione, una volta raggiunta la risposta completa di quella emostatica, i dati di laboratorio quali il dosaggio del FVIII e dell'inibitore. Non esistono evidenze definitive circa la durata globale del trattamento con corticosteroidi, anche se viene comunque raccomandato una lenta riduzione del dosaggio e una prolungata durata totale della terapia, anche sulla scorta del trattamento di altre patologie autoimmuni. La nostra paziente è stata trattata con prednisone per un totale di circa 8 mesi, con un lungo periodo di terapia di mantenimento a basse dosi. Non sappiamo se tale durata sia stata ottimale o se fosse stato preferibile trattare per meno tempo. Ad oggi, dopo circa 20 mesi dall'inizio della terapia la signora è in ottime condizioni generali ed in remissione completa di malattia.

In conclusione, ci sono da chiarire molti punti inerenti la Emofilia A Acquisita, sia per quanto riguarda le cause, che per ciò che riguarda il tipo di trattamento e la sua durata. In particolare, considerata la possibilità che tale patologia insorga durante o dopo la gravidanza, deve essere tenuta ben presente nel novero delle diverse sindromi emorragiche che accadono in queste circostanze; è sempre di maggiore necessità infatti che tali situazioni siano valutate e seguite da team multidisciplinari, dove sia sempre presente l'esperto di emostasi, figura chiave nella valutazione diagnostica e nel trattamento di queste patologie che, ancora, presentano una mortalità al giorno d'oggi veramente inaccettabile.

TABELLA 1

TRATTAMENTO CON RFXIIA DALLA DIAGNOSI FINO ALLA SOSPENSIONE AL G.+15, IN RAPPORTO AI RISULTATI DEI PARAMETRI COAGULATIVI E AI VALORI DI HB.

Dosaggio (mcg/kg)	Intervallo dosi (ore)	Giorni di trattamento	Risultato APTT (ratio)	FVIII:C (%)	Dosaggio inibitore (UB)	Valore di Hb (g/dl)
90	3	1-5	1,93			10,7*
90	4	6-8	1,47	2,4	3,1	10,7
90	6	9-10	1,78			11,2
90	8	11-12	1,76			11,4
90	12	13-15	1,66	1,8	2,44	12,2

*Ultima emotrasfusione effettuata al g.+4

Bibliografia

- [1] Bouvry P, Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994; 79(6):550-556
- [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(1):21-35
- [3] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45(3): 200-203
- [4] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-1877
- [5] Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, Di Minno MND, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-Acquired Hemofilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 433-446
- [6] Franchini M, Targher G, Montagnana M, et al. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008;395:14-18
- [7] Patel N, Wyrko Z, Naqvi S, Croft AP. Acquired haemophilia A: the importance of early recognition in cases of spontaneous bleeding in the elderly. *BMJ Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2014-206911
- [8] Tufano A, Coppola A, Guida A, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2010;2010:927503
- [9] 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):622-631.
- [10] Pardos-Gea J, Fernández-Díaz N, Parra R, et al. Diagnostic delay in acquired haemophilia: Analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):e163-e166. doi: 10.1111/hae.13499. Epub 2018 May 6.
- [11] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-575.

