

Policlinico “Umberto I”

Centro III livello di Riferimento e Coordinamento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Malattie Emorragiche Congenite

Medici responsabili: Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi, Dott.ssa Cristina Santoro

tel. 06/857951 - 06/49974-410-411-412-778

mazzucconi@bce.uniroma1.it; santoro@bce.uniroma1.it

Via Benevento, 6 e 27A Roma (Ematologia)



Policlinico “Agostino Gemelli”

Presidio II livello di Riferimento per la Diagnosi e Terapia della Malattie Emorragiche Congenite

Medico responsabile: Prof. Raimondo De Cristofaro – tel. 06-30154438 - rdecristofaro@rm.unicatt.it

Largo A. Gemelli, 8 - Roma - (Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche)



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Presidio II livello di Riferimento per la Diagnosi e Terapia della Malattie Emorragiche Congenite

Medico responsabile: Dott. Franco Locatelli - tel. 06/68592129 - franco.locatelli@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano terra)

MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di aprile 2013)

SINTESI DEL PERCORSO	2
EMOFILIE	4
1. Inquadramento della malattia	4
2. Diagnosi	5
2.1 Approccio diagnostico alle Emofilie	5
2.2 Criteri diagnostici.....	5
3. Terapia	7
3.1 Terapia sostitutiva	7
3.2 Insorgenza dell'inibitore	9
3.3 Scelta del tipo di concentrato nelle emofilie	11
3.4 Linee guida ed approccio terapeutico	12
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	14
1. Inquadramento della malattia	14
2. Diagnosi	15
2.1 Approccio diagnostico alla malattia di Von Willebrand	15
2.2 Criteri diagnostici.....	15
3. Terapia	17
3.1 Terapia con desmopressina.....	17
3.2 Terapia sostitutiva	18
COAGULOPATIE EMORRAGICHE CONGENITE RARE	21
1. Inquadramento della malattia	21
2. Diagnosi	24
3. Terapia	24
4. IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA	25
4.1 Percorsi laboratoristico/diagnostici per le malattie emorragiche congenite	25
4.2 Modalità di accesso	27
Bibliografia	29

Le malattie emorragiche congenite (MEC) sono patologie rare della coagulazione e comprendono le Emofilie, la malattia di Von Willebrand e gli altri difetti coagulativi rari, cioè quelle MEC che hanno una prevalenza nella popolazione generale di gran lunga inferiore alle Emofilie ed alla malattia di Von Willebrand.

SINTESI DEL PERCORSO

Sospettare un disordine emorragico ereditario

Le condizioni che devono far sospettare la presenza di un disordine ereditario emorragico sono riportate in Linee Guida nazionali ed internazionali, soggette a continua revisione in base alle evidenze emergenti dalla letteratura scientifica:

- presenza di storia clinica personale o familiare di manifestazioni emorragiche in uno o più sedi perdurante lungo il corso della vita, non associata a condizioni patologiche acquisite (compresi traumi o interventi chirurgici) potenzialmente in grado di produrre alterazioni dell'emostasi o propensione al sanguinamento.
- presenza di anomalie di uno o più test della coagulazione (tempo di tromboplastina parziale attivata - aPTT, tempo di protrombina - PT, tempo di trombina - TT, dosaggi di singoli fattori) non riferibile a condizioni acquisite potenzialmente in grado di produrre alterazione dei suddetti test (ad es., patologia epatica, neoplastica, presenza di coagulopatia da consumo, anticoagulante lupico, terapia con eparina e/o anticoagulanti orali).
- diagnosi confermata di disordine ereditario emorragico dovuto a deficit di singolo fattore della coagulazione o difetto combinato (disordini riferiti al codice di esenzione RDG020) in uno o più membri della famiglia (ascendenti, discendenti, collaterali).

Anamnesi ed esami di laboratorio

Anamnesi emorragica personale e familiare

- Tipologia delle manifestazioni emorragiche:
 - o sede
 - o frequenza
 - o durata
 - o gravità
 - o modalità di insorgenza (spontanea o post-traumatica/chirurgica)
 - o tempistica di insorgenza (precoce o tardiva)
- Anamnesi ginecologica (menarca, mestruazioni, gravidanze, parti, aborti)
- Eventuali trattamenti emostatici e corrispondente efficacia
- Pregresse trasfusioni di emocomponenti e/o emoderivati
- Interventi chirurgici maggiori e minori ed eventuali complicanze associate
- Età di comparsa delle prime manifestazioni emorragiche
- Presenza di comorbidità
- Assunzione di farmaci
- Per la raccolta della storia emorragica può essere utile impiegato il "bleeding score"⁽¹⁾ che offre il vantaggio di una valutazione quantitativa e che è stato validato nella malattia di von Willebrand.
- Nel sospetto di malattia di von Willebrand è importante raccogliere l'informazione riguardo al gruppo sanguigno dato che i soggetti di gruppo O hanno livelli di VWF che sono circa il 25% più bassi rispetto a quelli dei soggetti con altri gruppi sanguigni.

La positività dell'anamnesi emorragica personale, se presente, contribuisce ad orientare e supportare la diagnosi; tuttavia tale criterio non può essere considerato essenziale in tutti i casi.

Infatti, nelle forme gravi i primi sintomi emorragici possono comparire ad età variabile (usualmente nei primi anni di vita); in molti di questi casi, se vi è già un caso indice identificato nella famiglia, la diagnosi può essere posta precocemente e prima della comparsa di emorragie (alla nascita o in epoca prenatale). La diagnosi può inoltre essere effettuata sulla base del riscontro di alterazioni dei test di screening, alla nascita o comunque prima della comparsa di sintomatologia, anche nei casi sporadici (senza familiarità accertata) affetti da forme gravi di deficit. Nei deficit in forma lieve le emorragie senza causa apparente sono assai rare ed i sintomi emorragici compaiono spesso a seguito di traumi o manovre invasive, con gravità sovente sproporzionata all'entità del trauma o della

manovra. Se traumi o interventi chirurgici non si sono verificati, il paziente può essere totalmente asintomatico e la diagnosi essere effettuata in base al riscontro occasionale di alterazioni dei test di screening.

Esami emocoagulativi

L'indicazione per l'esecuzione degli specifici esami emocoagulativi può essere posta in base alla presenza di un caso già diagnosticato nella famiglia, ad alterazioni già note di specifici test di screening, al tipo di diatesi emorragica riferita e/o all'anamnesi familiare.

I test della coagulazione costituiscono la base essenziale per la diagnosi dei disordini ereditari emorragici. Nella maggior parte dei casi il test diagnostico essenziale per la diagnosi corrisponde al dosaggio dell'attività funzionale del singolo fattore della coagulazione carente.

Livelli ridotti di uno specifico fattore hanno significato diagnostico una volta confermati su un secondo campione di plasma ed una volta escluse le possibili condizioni acquisite che possono determinare tale alterazione.

A tale riguardo, si deve considerare che condizioni acquisite comuni quali l'epatopatia o la coagulopatia da consumo determinano usualmente livelli ridotti di molteplici fattori della coagulazione.

In presenza di sindrome da anticoagulante lupico si riscontra comunemente prolungamento dell'aPTT non corretto dal test di miscela in assenza di storia emorragica.

Il riscontro di aPTT prolungato non corretto dal test di miscela ed in presenza di storia emorragica deve far sospettare la presenza di anticorpi inibitori (comunemente contro il fattore VIII); l'anamnesi familiare e personale, l'età di insorgenza della sintomatologia emorragica e l'eventuale associazione con altre condizioni morbose (malattie linfoproliferative, neoplastiche, autoimmuni) o l'insorgenza durante gravidanza o post-partum consente usualmente di distinguere gli inibitori che possono complicare l'emofilia congenita (allo-anticorpi) dagli inibitori che causano le sindromi emofiliche acquisite (auto-anticorpi).

- Test di screening per la valutazione dell'emostasi (I livello):

- tempo di emorragia (TE) secondo Ivy e/o sistema-PFA100 o 200 (l'esecuzione del TE deve essere valutata singolarmente caso per caso; il sistema PFA è da preferire per la maggiore accuratezza, ma anche il suo uso deve essere selezionato)
- conteggio delle piastrine (in EDTA e citrato, per distinguere le pseudopiastrinopenie)
- PT
- aPTT

- Test di approfondimento per la valutazione dell'emostasi (II livello):

- Tempo di trombina (TT) e tempo di reptilase
- Test di miscela aPTT, PT e TT
- Attività funzionale dei singoli fattori: fattore II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII
- VWF (antigene - VWF:Ag; attività di cofattore ristocetinico - VWF:RCO)
- Dosaggio del fattore XIII (funzionale e immunologico)
- Dosaggio del fibrinogeno (funzionale e immunologico)
- Studio della fibrinolisi
- Dosaggio dell'antiplasmina
- Studio della funzione piastrinica (induzione da adenosindifosfato - ADP, collagene, adrenalina, acido- arachidonico, ristocetina, endoperossido, TRAP)
- Identificazione e titolazione di inibitori specifici dei fattori della coagulazione

Prima di eseguire gli esami emocoagulativi bisogna indagare sempre eventuali precedenti trattamenti con agenti emostatici (emocomponenti, emoderivati, fattori della coagulazione ricombinanti, farmaci anti-fibrinolitici), con antiinfiammatori o con anticoagulanti (eparina, dicumarolici o altri) che, se recentemente somministrati, possono influenzare l'esito dei test.

Alcuni esami emocoagulativi possono inoltre essere influenzati dallo stato di gravidanza. Evitare, se possibile, l'esecuzione degli esami durante malattie intercorrenti acute.

Preferire Laboratori specialistici e, comunque, confermare sempre la diagnosi su un secondo prelievo.

Nel caso si identifichi un disordine emorragico ereditario, si raccomanda di riferire il paziente presso un Centro specialistico per ulteriore approfondimento diagnostico:

- Test di ulteriore approfondimento (III livello):

- o caratterizzazione di eventuali sottotipi del difetto emocoagulativo
- o analisi molecolare

L'indagine molecolare è essenziale per identificare con certezza le portatrici di Emofilia o i soggetti portatori di difetti a trasmissione autosomica e con test emocoagulativi dubbi o borderline. Lo studio dei familiari consanguinei deve essere eseguito in regime di esenzione nel sospetto di malattia rara. L'opportunità di effettuare l'indagine genetica in tali casi è da discutere e da condividere nell'ambito della consulenza genetica, includendola tra le prestazioni da eseguire in regime di esenzione (codice R99) nel caso in cui sia ritenuta necessaria/utile, previo rilascio di consenso informato scritto.

Presenza in carico e follow-up

Una volta completato l'iter diagnostico, il paziente affetto da MEC deve essere preso in carico dal Centro di riferimento. Debbono essere date indicazioni terapeutiche (con piano terapeutico, se necessario). La presa in carico deve comprendere un approccio globale al paziente, (adulto o bambino), che tenga conto del grado di gravità della malattia emorragica, ma anche di eventuali patologie concomitanti e di possibili complicanze legate alla malattia di base (ad esempio, insorgenza dell'artropatia) e/o ai trattamenti effettuati. Pertanto, durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze. L'elenco degli esami essenziali da eseguire durante il follow-up sono:

- dosaggio del fattore carente, ricerca e monitoraggio dell'inibitore, funzionalità epatica e renale, indagini ad hoc per eventuali infezioni contratte, specie nei pazienti più anziani, in seguito a contatto con prodotti derivati dal plasma (epatiti, infezione da HIV). La ricerca dell'insorgenza dell'inibitore deve essere molto accurata nel bambino affetto da Emofilia grave o moderata e deve iniziare dopo la prima infusione del fattore carente. Inizialmente deve essere effettuata ogni 3 giornate di esposizione, fino alle prime 20 giornate e poi ogni 5-6 giornate di esposizione, fino alla 50ª giornata. Successivamente, ogni 3 mesi, fino ad arrivare ad un monitoraggio ogni 6-12 mesi. In ogni caso, l'inibitore va testato sempre quando vi sia il sospetto clinico o quando il paziente debba essere sottoposto ad un intervento chirurgico. Il monitoraggio dell'inibitore deve essere eseguito periodicamente anche nei pazienti emofilici lievi, che siano stati trasfusi con il fattore carente.
- eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN

L'approccio globale del paziente deve pertanto coinvolgere una rete di specialisti esperti quali: ortopedico, fisiatra, radiologo, cardiologo, neurologo, ginecologo/ostetrico, odontoiatra, otorinolaringoiatra, dermatologo, chirurgo generale, epatologo/gastroenterologo, infettivologo, consulente psico-sociale, consulente genetista.

La consulenza genetica deve essere rivolta non solo al paziente, ma anche ai suoi familiari.

EMOFILIE

1. Inquadramento della malattia

Le Emofilie A e B sono dovute alla carenza ereditaria dei Fattori VIII (FVIII) o IX (FIX) della coagulazione, rispettivamente. I geni responsabili della sintesi dei fattori VIII e IX sono situati sul cromosoma X; se mutati, generano il carattere recessivo "X-linked" (ovvero legato al cromosoma X) responsabile dell'Emofilia A o B. Si tratta quindi di malattie ad ereditarietà diaginica. L'incidenza delle due forme di Emofilia è di 1:5.000 e di 1:30.000 nati maschi per il tipo A e per il tipo B, rispettivamente. In rapporto all'entità della carenza del fattore, si distinguono forme gravi (fattore carente <1%), moderate (fattore carente $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$) e lievi (fattore carente >5% e <40%). In Italia, come riportato dal Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (*Istisan 10/31, 2008*) nell'Emofilia A le forme gravi rappresentano il 50%, le moderate il 14% e le lievi il 36%; per quanto riguarda l'Emofilia B, le forme gravi rappresentano il 40%, le moderate il 22% le lievi il 38%. La sintomatologia emorragica è correlata all'entità del difetto e al tipo di mutazione sottostante. È possibile tuttavia un quadro sintomatologico grave in pazienti con Emofilia moderata o, viceversa, un quadro sintomatologico moderato in pazienti affetti da Emofilia grave. Ematridi ed ematomi muscolari sono i sintomi più caratteristici delle Emofilie, in particolar modo nelle forme gravi o moderate con fenotipo grave. Essi possono essere "spontanei" o realizzarsi

in seguito a traumi, anche di lieve entità. Il ripetersi degli ematriti a livello della grandi articolazioni, essenzialmente gomiti, ginocchia, caviglie (denominate anche articolazioni "indice"), causa nella storia naturale delle Emofilie uno stato progressivo di artropatia, che esita in un'inabilità funzionale invalidante. Tutti gli apparati od organi possono essere sede di sanguinamento: le emorragie del sistema nervoso centrale e periferico, le emorragie gastrointestinali e quelle degli organi interni quali rene, fegato, polmone o altro possono essere fatali o mettere gravemente in pericolo la vita. Le emorragie cutanee superficiali, quali petecchie ed ecchimosi, non sono tipiche delle Emofilie.

2. Diagnosi

2.1 Approccio diagnostico alle Emofilie

L'approccio diagnostico alle Emofilie è clinico/laboratoristico. Si avvale di un'accurata anamnesi familiare e personale volta a valutare la presenza di sintomi emorragici spontanei o provocati in seguito a traumi, interventi chirurgici, manovre invasive. La diagnosi delle forme gravi avviene solitamente durante il primo anno di vita. Quando non vi sia una storia familiare e non sia prevista, quindi, la nascita di un bambino emofilico, al momento del parto e particolarmente in caso di distocia, si possono verificare emorragie nel neonato emofilico, soprattutto a livello cranico (cefalo ematoma, emorragia cerebrale). Inoltre, quando il bambino inizia a gattonare si possono presentare i primi ematomi sottocutanei e i primi ematriti a livello delle ginocchia, mentre quando il bambino comincia a deambulare saranno colpite maggiormente le articolazioni delle caviglie. La diagnosi delle forme lievi avviene successivamente, anche in età adulta, poiché i pazienti possono rimanere asintomatici fino a che non subiscono un intervento chirurgico, una manovra invasiva o un trauma di rilievo. Le forme moderate hanno caratteristiche intermedie tra le gravi e le lievi e pertanto la diagnosi può essere più o meno precoce o tardiva.

2.2 Criteri diagnostici

La diagnosi di Emofilia, quando si abbia il sospetto clinico o si agisca nell'ambito di uno studio familiare, si basa su dati di laboratorio. Tra gli esami di screening coagulativo (tempo di Protrombina - PT, tempo di Tromboplastina Parziale attivata - aPTT e dosaggio del fibrinogeno) nelle emofilie risulterà prolungato in maniera isolata l'aPTT. Se l'allungamento dell'aPTT non è dovuto ad altre cause (ad esempio la presenza di un "lupus anticoagulant") e la prova di correzione con plasma normale di riferimento dà esito positivo, si avvia il dosaggio biologico di quei fattori coagulativi che possono essere ridotti o assenti se si riscontra un aPTT isolato prolungato (fattori XII, XI, IX, VIII). Un deficit di FVIII o di FIX permette la diagnosi di Emofilia A o B, rispettivamente. Tuttavia, se non ci troviamo di fronte ad una storia familiare sicura di Emofilia A, sarà opportuno eseguire anche il dosaggio dell'antigene correlato al Fattore Von Willebrand (VWF:Ag), per escludere la diagnosi di malattia di Von Willebrand (di cui si tratterà in seguito). Una volta eseguita la diagnosi di laboratorio e tipizzato il fenotipo del paziente (grave, moderato o lieve), può essere avviata anche la ricerca della mutazione genetica alla base della malattia. Ciò è particolarmente importante per le forme gravi e moderate, non solo per la valutazione di eventuali significati prognostici sul decorso della patologia, ma anche ai fini di uno studio familiare per la ricerca delle portatrici.

Il gene del FVIII si trova all'estremo distale del braccio lungo del cromosoma X (Xq28), è costituito da 186kb, 26 esoni e codifica per una proteina di 2332 aminoacidi. Per tutti i tipi di Emofilia A, le mutazioni che si riscontrano possono essere caratterizzate da: inversione dell'Introne 22 (~40%), inversione dell'Introne 1 (~1%), mutazioni puntiformi (~50%), piccole delezioni/inserzioni (~10%), grandi delezioni (~3%), mutazioni dei siti di splicing (~3%).(1) Da uno studio volto a valutare la percentuale di distribuzione delle differenti mutazioni nella popolazione di emofilici A italiani, risultano differenze sostanziali per quanto riguarda i difetti molecolari tra i diversi fenotipi, come descritto nella tabella 1 e nella figura 1 (3).

Il gene del FIX si trova sulla parte terminale del cromosoma X ed è costituito da 34kb. Per tutti i tipi di Emofilia B, le mutazioni che si riscontrano possono essere di tipo missense, nonsense, di splicing, ovvero grandi delezioni, piccole delezioni/inserzioni, duplicazioni e riarrangiamenti complessi, oppure possono riguardare la regione del promotore. Le più frequenti sono le mutazioni missense, nonsense e le piccole delezioni/inserzioni.

La diagnosi molecolare con identificazione della mutazione del gene del fattore VIII/IX non è essenziale ma è raccomandata in tutti i maschi affetti da Emofilia A/B grave o moderata. Nelle donne con storia familiare di emofilia grave/moderata, lo studio molecolare è indicato allo scopo di determinare lo stato di portatrice. Infatti,

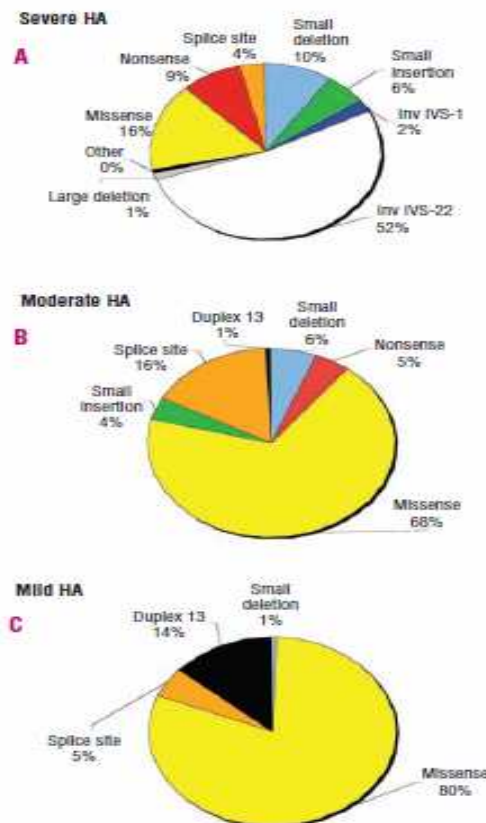
diversi gradi di Lyonizzazione possono marcatamente influenzare i livelli plasmatici di fattore VIII/IX rendendo impossibile l'identificazione delle portatrici in caso si riscontrino livelli di fattore VIII/IX normali. La diagnosi genetica di portatrice è pertanto indicata in tutte le donne quando viene diagnosticato un nuovo caso sporadico di emofilia grave/moderata, o in presenza di storia familiare positiva per emofilia grave/moderata. La consulenza genetica e la diagnosi di portatrice non sono tuttavia indicate in donne in età < 15 anni proprio allo scopo di consentire loro di esprimere un cosciente e ragionato consenso informato.

Tabella 1. Confronto tra incidenza di mutazioni nell'Emofilia A in Italia ed in altri Paesi [da Margaglione et al, Haematologica 2008 (3)]

	Italy	Germany ¹⁵	Argentina ¹⁶	Portugal ¹⁷	India ¹⁸	*Pooled smaller studies ^{19,24}
Patients	874	753	80	119	84	222
Inversion IVS-22 n (%)	451 (52)	-- (45)	36 (45)	73 (61)	51 (61)	98 (44)
Missense n (%)	143 (16)	-- (15)	8 (10)	11 (9)	6 (7)	27 (12)
Small deletion n (%)	84 (10)	-- (16) ^b	13 (16) ^b	12 (10)	6 (7)	28 (13)
Nonsense n (%)	77 (9)	-- (13)	7 (9)	6 (5)	9 (11)	38 (17)
Small insertion n (%)	52 (6)	----	----	10 (9)	2 (2)	8 (4)
Splice sites n (%)	31 (4)	-- (4)	1 (2)	3 (3)	3 (4)	5 (2)
Inversion IVS-1 n (%)	19 (2)	-- (3)	1 (2)	2 (2)	2 (2)	12 (5)
Large deletion n (%)	13 (1)	-- (5)	10 (13)	1 (1)	4 (5)	6 (3)
Other n (%)	4 (0)	-	-	-	1 (1)	-

^aSmall series including fewer than 50 patients with severe HA, in which a mutation stratification was available. ^bsmall deletion plus small insertion.

Figura 1. Distribuzione dei differenti tipi di mutazioni del F8 in pazienti con Emofilia A in rapporto al fenotipo [da Margaglione et al, Haematologica 2008 (3)]



3. Terapia

3.1 Terapia sostitutiva

Il trattamento elettivo dell'Emofilia è costituito dalla terapia sostitutiva, cioè dalla somministrazione del fattore carente.

La terapia sostitutiva può essere somministrata "a domanda" o "in profilassi". Per terapia "a domanda" si intende il trattamento con infusione del fattore carente in concomitanza di un evento emorragico o di un evento traumatico ritenuto causa potenziale di un fenomeno emorragico conseguente. Per terapia "in profilassi", si intende un trattamento preventivo con somministrazione del fattore carente, atto a scongiurare o prevenire un sanguinamento.

Si distinguono vari tipi di profilassi:

1) Profilassi episodica o limitata nel tempo, per:

- manovre invasive
- interventi chirurgici
- fisioterapia
- prevenzione di emartri in articolazioni *target** (solitamente a cicli)
- necessità di terapia anticoagulante e/o antiaggregante**

* Esistono diverse definizioni di articolazione target: dall'*European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET)* viene definita articolazione target quella in cui si siano manifestati 3 o più sanguinamenti in un periodo di 6 mesi; secondo la definizione del "*Canadian Consensus*", quella in cui si siano verificati 3 o più sanguinamenti in un periodo di 3 mesi consecutivi; secondo il *Center for Disease Control-Universal Data Collection (CDC-UDC)*, quella in cui si siano verificati 4 o più sanguinamenti durante un periodo di 6 mesi.

**In alcuni casi può essere necessario eseguire una profilassi a lungo termine in associazione ad una terapia anticoagulante o antiaggregante che deve essere proseguita per lungo tempo o indefinitamente (es. pazienti con fibrillazione atriale cronica, portatori di stent o protesi valvolari, ecc.)

2) Profilassi a lungo termine dall'infanzia all'età adulta

- Lo scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell'invalidità del paziente.

Si distingue in: primaria o secondaria.

a. Profilassi primaria:

è instaurata prima del verificarsi del danno articolare e si pratica con infusioni regolari del fattore in maniera continua (per oltre 45 settimane/anno) ed è definita a lungo termine (o *long-term*).

b. Profilassi secondaria:

è instaurata dopo evidenza di danno articolare o insorgenza di gravi eventi emorragici (es. emorragia intracranica). Può essere a breve termine (*short-term*) o a lungo termine (*long-term*).

Nelle tabelle seguenti (2 e 3) sono riportate le caratteristiche dei vari tipi di profilassi (4,5).

Tabella 2. Definizione di profilassi da PEDNET (4)

Tipo di terapia	Definizione
Profilassi primaria A	Trattamento regolare e continuo iniziato dopo il primo sanguinamento intra-articolare e ad un'età inferiore ai due anni
Profilassi primaria B	Trattamento regolare e continuo iniziato ad un'età inferiore ai 2 anni senza un sanguinamento intra-articolare precedente
Profilassi secondaria A	Trattamento regolare e continuo (<i>long-term</i>) iniziato dopo 2 o più emorragie intra-articolari o ad un'età superiore ai due anni
Profilassi secondaria B	Trattamento regolare intermittente (<i>short-term</i>), a causa di frequenti sanguinamenti

Tabella 3. Definizione dei diversi protocolli di profilassi (5)

Protocollo	Definizione
Profilassi primaria	Trattamento continuativo*, regolare, iniziato in assenza di malattia articolare osteo-cartilaginea, valutata attraverso l'esame fisico e/o da tecniche di imaging, ed iniziata prima del secondo sanguinamento articolare a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle) e prima dei 3 anni di età
Profilassi secondaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo 2 sanguinamenti a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle), e prima dell'insorgenza di una malattia articolare documentata dall'esame fisico e da tecniche di imaging
Profilassi terziaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo l'insorgenza di malattia articolare documentata dall'esame fisico e da radiografie
Profilassi intermittente	Trattamento somministrato per prevenire sanguinamenti per un periodo che non superi le 45 settimane/anno

*Continuativo: è definito l'intento di trattare per 52 settimane/anno e di ricevere infusioni ad una predefinita frequenza per almeno 45 settimane (85%) nell'anno in considerazione.

Il razionale della profilassi si basa sul fatto che l'artropatia è la maggiore causa di morbilità nell'Emofilia; nelle forme gravi di Emofilia (A o B) i pazienti vanno incontro ad una media di 20-30 emartri all'anno, mentre, in quelle moderate, gli emartri sono in un anno molto rari o addirittura assenti. Tuttavia, anche pochi emartri ricorrenti nella stessa articolazione, la trasformano in una articolazione *target*, cioè essa diventa particolarmente suscettibile ad ulteriori sanguinamenti, e viene così favorito l'instaurarsi dell'artropatia. La profilassi, mediante l'infusione periodica e regolare del fattore carente, trasforma l'Emofilia grave in moderata, riducendo di fatto o azzerando l'insorgenza di emorragie intra-articolari. Ad oggi la profilassi iniziata precocemente nel bambino affetto da Emofilia è considerata il *Gold Standard* del trattamento, come dimostrato da studi randomizzati eseguiti in bambini affetti da Emofilia A grave (6,7). Nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta la profilassi può essere efficacemente continuata a lungo termine, anche se personalizzata, tenendo conto delle esigenze del paziente e del suo stile di vita, ma anche rivalutandone periodicamente la tendenza emorragica.

Se consideriamo la popolazione di emofilici gravi adulti che non hanno esperienza di profilassi primaria/secondaria dall'età infantile, l'approccio terapeutico a domanda è attualmente quello più diffuso. Tuttavia, da esperienze cliniche recenti, la profilassi secondaria in tali pazienti si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di emartri e di altri eventi emorragici, nel migliorare globalmente la qualità di vita e nel consentire un'attività lavorativa più regolare (8, 9).

Tabella 4. Esempi di terapia sostitutiva per episodi intercorrenti con concentrato del fattore carente "a domanda" (dosi espresse in unità internazionali/kg)

Episodio emorragico	Dose FVIII (UI/kg)	Dose FIX (UI/kg)
Emarto o ematoma di lieve/media entità	15-30	20-40
Emarto o ematoma grave Sanguinamento esterno con anemizzazione Trauma accidentale di media gravità	30-50	40-60
Trauma cranico Emorragia cerebrale Profilassi emostatica pre-chirurgica	50-100	50-100

Tabella 5. Esempi di terapia sostitutiva in profilassi con concentrato del fattore carente per manovre invasive/interventi chirurgici (dosi espresse in unità internazionali/kg)

ESTRAZIONE DENTARIA	INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE
50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose	100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel post-intervento quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8ª giornata post-operatoria, a seconda della situazione clinica

Bisogna considerare che l'emivita del FVIII trasfuso è di 8-12 h, mentre quella del FIX è di 18-24 h. Per ogni UI/kg di FVIII trasfuso, si prevede una resa di 2U/dl, mentre per ogni UI/kg di FIX, la resa prevista è 1U/dl. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico deve essere mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici tra l'80 e il 100% nelle prime 72 ore e del 40-50% successivamente. È buona norma eseguire controlli seriati dei parametri coagulativi durante il periodo post-

operatorio, con il monitoraggio dell'attività del fattore trasfuso. Inoltre, prima di un intervento programmato, è necessario rivalutare il paziente, specie se affetto da Emofilia grave o moderata, per la presenza di inibitore (vedi oltre). Nella tabella seguente sono riportati i dosaggi dei fattori trasfusi e le frequenze della profilassi primaria e secondaria (10).

Tabella 6. Regimi di profilassi primaria e secondaria a lungo termine (10)

Profilassi a dosi intermedie (Utrecht protocol) per la prevenzione degli ematriti intercorrenti	Profilassi ad alte dosi (Malmö protocol) per ottenere livelli pre-infusione del fattore >1%
Emofilia A:	
15-30UI/kg 2-3vv/settimana	25-40 UI/kg 3 vv/settimana
Emofilia B:	
30-50UI/kg 1-2vv/settimana	30-50UI/kg 2vv/settimana

La profilassi ad alte dosi è prevalente nei Centri Emofilia scandinavi, mentre nel resto dell'Europa, negli USA e in Canada è maggiormente in uso quella a dosi intermedie.

Profilassi “long-term” “escalating-dose”

Secondo il “modello canadese” questo tipo di profilassi si inizia con 50 UI/kg/settimana. Se si verificano 3 o più ematriti in una singola articolazione o 4 emorragie in tessuti molli e/o in varie articolazioni entro i 3 mesi successivi o 5 o più episodi emorragici in qualsiasi articolazione ed in qualsiasi intervallo di tempo, si passa al dosaggio di 30UI/kg 2 volte/settimana. Se si verificano ancora eventi come sopra, si aumenta il dosaggio a 25 UI/kg/ a giorni alterni (11,12).

In sintesi, la terapia di profilassi primaria e secondaria “long-term” ha lo scopo di ridurre in maniera significativa o di azzerare la comparsa di ematriti “spontanei”. Se la profilassi è efficace, nel bambino, il numero medio degli ematriti/anno dovrebbe tendere a zero; nell'adulto, non dovrebbe essere superiore ad una media di 3-4/ anno.

Terapia con Desmopressina

Nei pazienti affetti da Emofilia A lieve, il trattamento alternativo alla terapia sostitutiva con il fattore carente è costituito dalla terapia con Desmopressina (DDAVP: 1-desamino-8-D-arginin vasopressina), analogo sintetico dell'ormone vasopressina. Essa determina incremento transitorio dei livelli plasmatici del FVIII coagulante (FVIII:C), del VWF e dell'attivatore tessutale del plasminogeno (tPA). Ha scarso effetto pressorio, ma attività antidiuretica prolungata (6-24h). La DDAVP induce secrezione del VWF dalle cellule endoteliali per esocitosi dai corpi di Weibel-Palade. Non è chiaro se il meccanismo del rilascio del FVIII sia analogo a quello del VWF, ovvero se si determini un effetto indiretto mediato dalla secrezione del VWF, che fornisce più siti disponibili al legame con FVIII. La DDAVP è in grado, pertanto, di incrementare i livelli plasmatici di entrambi, proteggendo il FVIII da una rapida proteolisi. È efficace, ha basso costo, non comporta rischio di infezioni virali. La dose singola è pari a 0,3µg/kg: è somministrabile per infusione venosa (diluata in 50cc di soluzione salina ed infusa per 30 minuti) o per via sottocutanea. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, perché può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre cefalea e vampate di calore. Deve essere usata con estrema cautela nei bambini al di sotto dei 2 anni, perché può determinare grave iponatriemia. In ogni caso, durante la somministrazione di DDAVP deve essere eseguita una restrizione dell'apporto di liquidi (nell'adulto non più di 1 litro/die) e deve essere monitorato il bilancio idro-elettrolitico. Nell'Emofilia A lieve, è bene eseguire, prima dell'uso terapeutico della DDAVP ed in assenza di sintomi emorragici, un test di efficacia che valuti la risalita del FVIII dopo un'ora e due ore dalla somministrazione di una singola dose. L'incremento previsto del fattore è mediamente pari a 2-3 volte i livelli basali. I picchi di risposta si hanno a 30 minuti dopo infusione venosa e a 60-90 minuti dopo somministrazione sottocutanea. L'emivita del FVIII reso disponibile è di 5-8h, mentre dopo 3-5 dosi vi può essere riduzione od esaurimento della risposta (fenomeno della tachifilassi). La risposta si ritiene soddisfacente se si realizza un incremento di almeno 2 volte dei livelli basali del FVIII:C, con valori di attività di almeno 30 U/dl (13).

3.2 Insorgenza dell'inibitore

Attualmente la complicanza maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da Emofilia è lo sviluppo di allo-anticorpi inibitori, rivolti verso il FVIII o il FIX, riconosciuti come estranei. Essi inibiscono, in base al loro titolo, totalmente o in parte, l'attività coagulante del fattore infuso. L'insorgenza dell'inibitore si realizza molto più frequentemente in soggetti affetti da Emofilia A che da Emofilia B. L'incidenza degli inibitori è di circa il 30%

nell'Emofilia A grave, intorno a 1-7% nell' Emofilia A moderata/lieve, mentre nell'Emofilia B è inferiore al 5%. Gli anticorpi inibitori di solito si sviluppano entro le prime 20-25 giornate di esposizione (*EDs: Exposure Days*) al fattore carente (mediana 9-10 giornate): pertanto, maggiormente a rischio sono i bambini. Maggiore rischio di insorgenza si ha entro le 50 *EDs*, ma è possibile lo sviluppo anche dopo le 100 *EDs*. Si distinguono tipi di inibitori "high-responding", cioè con alto titolo, superiore a 5 Unità Bethesda/ml (UB/ml), che tende ad incrementare dopo successive somministrazioni del fattore, "low-responding", con titolo ≤ 5 UB/ml, che non aumenta dopo altre infusioni del fattore, transitori "low-responding", che regrediscono spontaneamente. I problemi maggiori sono provocati dagli inibitori "high-responding", mentre i "low-responding" ed i transitori hanno minore impatto clinico. I fattori che contribuiscono allo sviluppo di inibitori contro il FVIII sono inerenti sia al paziente (difetto molecolare del FVIII, etnia, familiarità, sistema HLA e allattamento al seno), sia al trattamento (tipo di prodotto, numero di *EDs*, modalità di esposizione). In un paziente con inibitore le strategie terapeutiche in nostro possesso dipendono dalla gravità dell'episodio emorragico e dal titolo dell'inibitore al momento dell'evento. Si definisce "risposta anamnestic" un incremento dei livelli di inibitore dopo una nuova esposizione al FVIII e si riscontra soltanto in presenza di inibitori "high-responding". Pertanto, l'approccio terapeutico dell'Emofilia A con inibitore, prevede sia il trattamento degli eventi emorragici acuti, sia la possibilità di determinare la scomparsa dell'inibitore, come di seguito riportato.

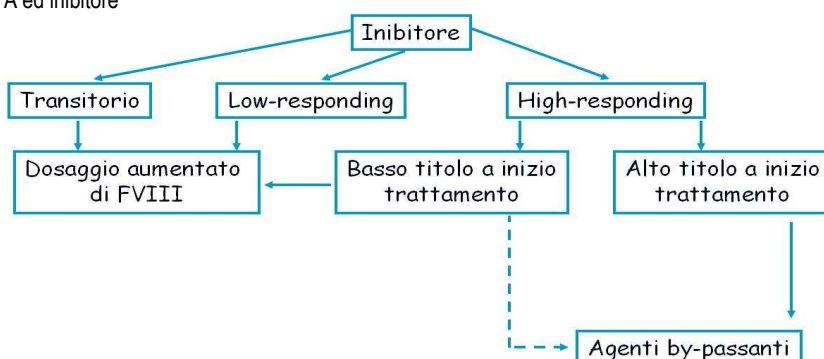
- Emorragie acute: modalità di trattamento
 - Somministrazione di dosi incrementate di FVIII
 - Uso di agenti by-passanti: aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrates) o AICC (Anti-Inhibitor Coagulant Complex), FVII attivato ricombinante (rFVIIa)
- Controllo dell'inibitore a lungo termine
 - Consiste nella eradicazione permanente dell'inibitore attraverso l'induzione di immunotolleranza (ITI= Immune Tolerance Induction)

Gli agenti by-passanti hanno un'efficacia globale simile, variabile dal 64% al 93%. L'uno o l'altro possono non essere efficaci nel 10-30% dei casi, per ragioni non note. Pertanto, è possibile il passaggio dall'uno all'altro prodotto in caso di non risposta. I dosaggi in uso sono riportati in tabella 7.

Tabella 7. Dosaggi degli agenti by passanti

aPCC/AICC	50-100 UI/kg ogni 6-12h (non superare 200 UI/kg/die)
rFVIIa	90-120 µg/kg ogni 2-3 h o 270 µg/kg dose singola, eventualmente ripetuta dopo ~ 6h

Figura 2. Algoritmo sulla gestione degli episodi emorragici e profilassi di manovre invasive ed interventi chirurgici in pazienti con Emofilia A ed inibitore



Gli agenti by-passanti si sono dimostrati efficaci e sicuri anche nella profilassi degli interventi chirurgici (chirurgia generale/chirurgia ortopedica). È possibile inoltre eseguire anche una profilassi dell'artropatia "long-term" con agenti by-passanti nei pazienti affetti da Emofilia con inibitore "high-responding". I dosaggi e la periodicità riportati in letteratura sono vari e si riferiscono in genere a piccole coorti (14,15). Più recentemente, uno studio prospettico, randomizzato cross-over (studio "Pro-FEIBA") che paragonava, in pazienti affetti da Emofilia A grave ed inibitore ad alto titolo, 6 mesi di terapia di profilassi con "FEIBA" (AICC, agente bypassante) eseguita in 3 giorni non consecutivi della settimana e al dosaggio di 85 UI/kg ($\pm 15\%$), con 6 mesi di terapia a domanda con "FEIBA" (85 UI/kg $\pm 15\%$) per episodi emorragici intercorrenti, ha dimostrato che la terapia di profilassi con "FEIBA", era associata ad una riduzione di tutti i sanguinamenti del 62% ($P < 0,001$), degli ematriti del 61% ($P < 0,001$), delle emorragie in articolazioni target del 72% ($P < 0,001$) (16). L'eradicazione dell'inibitore nell'Emofilia A si può ottenere mediante l'induzione dell'immunotolleranza, che si basa sulla somministrazione

ripetuta del FVIII per un lungo periodo di tempo. È oggi l'unico metodo in grado di ridurre o eliminare l'attività inibitoria dell'anticorpo anti FVIII, con una percentuale di successo pari al 70-80%.

Nel 2007 sono state pubblicate linee guida riguardanti l'induzione dell'immunotolleranza, elaborate da un gruppo di esperti internazionali. Sono stati puntualizzati i fattori prognostici, le indicazioni sui dosaggi, la durata del trattamento ed i criteri di risposta (17). In particolare, la risposta completa alla immunotolleranza si definisce come la scomparsa persistente dell'inibitore, la normalizzazione del "recovery" e dell'emivita del FVIII trasfuso. Se la risposta non si ottiene prima, la durata dell'immunotolleranza può protrarsi fino a 33 mesi, od anche oltre, a giudizio del clinico.

Nel 2012, sono stati pubblicati i risultati di uno studio internazionale prospettico randomizzato sull'induzione di immunotolleranza in bambini con Emofilia A grave ed inibitore ad alto titolo (picco storico inferiore a 200UB/ml), con livello di inibitore all'inizio dello studio ≤ 10 UB/ml e con storia di inibitore inferiore a 5 anni. I bambini inclusi nello studio sono stati trattati *random* con alte dosi (200UI/kg/die) o con basse dosi (50UI/kg 3 volte/settimana) di FVIII. Essi erano considerati "good risk patients" per le caratteristiche richieste all'arruolamento. Anche se le percentuali di risposta risultarono paragonabili nei due bracci del trattamento (circa 70%), il tempo per raggiungere l'eradicazione era significativamente inferiore nel gruppo trattato con le alte dosi, mentre nei pazienti che avevano ricevuto le basse dosi, erano più frequenti in maniera significativa gli episodi emorragici intercorrenti. Quindi, le alte dosi di FVIII sono risultate in grado di indurre più rapidamente l'immunotolleranza e di ridurre altresì il rischio di sanguinamenti intercorrenti (18). Pertanto, nei bambini il "Gold Standard" del trattamento eradicante dell'inibitore è costituito dalla somministrazione di alte dosi giornaliere. Negli adulti, ancorché non esistano studi randomizzati, sono generalmente utilizzate le alte dosi di FVIII per l'induzione dell'immunotolleranza. Nelle linee guida già ricordate (17), sono suggeriti, in particolare, regimi ad alte dosi (≥ 200 UI/kg/die) nei soggetti a cattiva prognosi, "poor risk patients", cioè pazienti con picco storico di inibitore >200 UB/ml e/o titolo dell'inibitore all'inizio dell'immunotolleranza >10 UB/ml e/o diagnosi di inibitore da oltre 5 anni.

3.3 Scelta del tipo di concentrato nelle emofilie

L'avvento e la disponibilità dei prodotti ricombinanti, sia per l'emofilia A che per l'Emofilia B, dopo la drammatica emergenza delle infezioni da "blood-borne virus" (HIV ed HCV), ha determinato sicuramente una svolta positiva nell'approccio terapeutico dai primi anni '90. Infatti, i fattori ricombinanti, considerando che le caratteristiche irrinunciabili dei prodotti commerciali debbono consistere in "efficacia, sicurezza e purezza", sembravano rispettare tali proprietà più dei prodotti plasma derivati. Infatti, le linee guida italiane, elaborate dall'AICE (Associazione Italiana dei Centri Emofilia), già nel 2000, relativamente alla scelta del prodotto da impiegare nell'Emofilia A e B recitavano:... "il fattore VIII ricombinante (rFVIII) è il prodotto più tecnologicamente avanzato, ma è costoso e non disponibile in quantità sufficienti per tutti i pazienti con Emofilia A in Italia. Bisogna tuttavia sottolineare che i concentrati plasma derivati non debbono essere considerati un trattamento inadeguato, poiché l'efficacia è uguale a quella dei prodotti ricombinanti e la sicurezza virale ha raggiunto un grado molto elevato ed è in continuo miglioramento". Ma veniva al tempo stesso elaborata una scala di priorità per il trattamento dei pazienti con prodotti ricombinanti, cioè: "prima priorità: pazienti non precedentemente trattati (previously untreated patients, PUPs); seconda priorità: pazienti HIV ed HCV negativi; terza priorità: pazienti con infezione da HIV; quarta priorità: pazienti con infezione da HCV. La strategia per la scelta del FIX ricombinante nei pazienti con Emofilia B deve basarsi sul medesimo ordine di priorità raccomandate per l'uso del FVIII ricombinante nell'Emofilia A" (19). Il 20 novembre 2003, i direttori dei 47 Centri AICE approvavano una revisione delle stesse linee guida, puntualizzando quanto segue: "ora in Italia vi è una vasta disponibilità di FVIII ricombinante. Quindi, il FVIII ricombinante deve essere gradualmente fornito a tutti i pazienti affetti da Emofilia A, in accordo ai quattro criteri di priorità precedentemente elaborati". Pertanto, i medici italiani dedicati alla cura dell'Emofilia hanno progressivamente attuato le raccomandazioni delle linee guida AICE, con vasto consenso della comunità dei pazienti e gran parte dei soggetti che effettuavano il trattamento con prodotti plasma derivati sono passati all'uso dei prodotti ricombinanti. Tuttavia, negli anni più recenti è sorto nella comunità scientifica nazionale ed internazionale un dibattito sul ruolo che i vari prodotti plasma derivati e ricombinanti possano avere sullo sviluppo dell'inibitore, essenzialmente nei pazienti affetti da Emofilia A. Infatti, bisogna sottolineare come, una volta superata l'emergenza delle infezioni virali potenzialmente trasmesse dai prodotti plasma derivati, l'insorgenza dell'inibitore resti la maggiore complicanza della terapia sostitutiva, con maggiore impatto nei bambini. Quindi, il primo problema da risolvere è la scelta del migliore prodotto in pazienti (bambini nella maggior parte dei casi) non precedentemente trattati. Il quesito se la fonte (plasma o prodotti da tecnologia ricombinante) possa influenzare o meno l'insorgenza dell'inibitore, fu posto dall'osservazione dei risultati degli studi prospettici registrativi condotti in "PUPs" trattati con rFVIII negli anni '90, nei quali si riscontrava una

inaspettata alta percentuale di inibitori (dal 30 al 35%). Da alcune successive "reviews", sul confronto tra prodotti plasma derivati e ricombinanti, sembrava che tale dato si confermasse; tuttavia, si trattava spesso di studi con alto grado di eterogeneità (20). Iorio et al. hanno recentemente condotto una "review" sistematica, comprendente studi prospettici e retrospettivi (2094 pazienti), e hanno riscontrato che l'incidenza degli inibitori era di circa 2 volte maggiore in pazienti trattati con prodotti ricombinanti, rispetto a quelli trattati con plasma derivati (27,4% verso 14,3%). Tuttavia, l'effetto della fonte del prodotto sull'insorgenza dell'inibitore, perdeva la significatività usando il metodo statistico ANOVA; infatti, il disegno dello studio, il periodo considerato, la frequenza delle determinazioni dell'inibitore e la durata del follow-up dei pazienti venivano identificati come determinanti critici della differenza nello sviluppo dell'inibitore più che la fonte del FVIII (21). Franchini et al. (22) inoltre, hanno pubblicato una successiva "review" includente soltanto studi prospettici in "PUPs" (esclusi i pazienti minimamente trattati) e comprendente 800 soggetti. Pur essendo stata riscontrata una più alta incidenza di inibitore negli emofiliaci trattati con fattori ricombinanti, rispetto a quelli che avevano fatto uso di plasma derivati (27% verso 21%), la differenza non risultava significativa. Pertanto, non è possibile a tutt'oggi una scelta di assoluta certezza del prodotto più adeguato (per quanto riguarda la fonte) per il trattamento iniziale di un bambino affetto da emofilia A, ai fini della prevenzione dell'insorgenza dell'inibitore. Anche la WFH (*World Federation of Hemophilia*) nelle sue recentissime linee guida non esprime una precisa raccomandazione di preferenza per i prodotti ricombinanti rispetto ai plasma derivati, ma consiglia che la scelta sia fatta in accordo a criteri locali (23). Un ulteriore studio ha mostrato come il grado di purezza dei concentrati di FVIII influenzi lo sviluppo dell'inibitore indipendentemente da altri fattori di rischio e ha altresì enfatizzato che esistono differenze anche tra i vari prodotti plasma derivati di FVIII (24). Una risposta a tali quesiti potrà giungere dai risultati dello studio internazionale indipendente, randomizzato controllato in "PUPs", denominato SIPPET (*Study on Inhibitor in Plasma Product Exposed Toddlers*) (20). Per quanto riguarda la scelta del migliore prodotto in pazienti con Emofilia A precedentemente trattati ("PTPs, *Previously Treated Patients*"), si deve considerare che nei pazienti che hanno nella loro storia più 150-200 EDs, la percentuale di insorgenza di inibitore tardivo è molto bassa, ma può subire un incremento dopo i 60 anni (10,5 casi per 1000 pazienti/anno). Inoltre, in studi preregistrativi di vari prodotti ricombinanti eseguiti in "PTPs" che avevano in precedenza ricevuto plasma derivati, lo sviluppo di inibitori è stato molto basso od assente. Da studi di sorveglianza eseguiti in Canada, USA e Regno Unito è emerso che in PTPs passati da plasma derivati a ricombinanti o da un ricombinante di prima generazione ad un altro di seconda generazione, la comparsa di inibitori "de novo" aveva un'incidenza molto bassa (20). Tuttavia, Mannucci et al. preferiscono evitare cambiamenti di prodotto (fonte e "brand") nei PTPs per motivi di accuratezza nella sorveglianza: pertanto, andrebbe sempre salvaguardata la continuità terapeutica, anche in accordo con le preferenze e le esigenze espresse dal paziente (20). Per quanto riguarda il tipo di prodotto da scegliere per l'induzione della prima immunotolleranza, nella comunità scientifica la tendenza più diffusa è quella di somministrare lo stesso prodotto (fonte e "brand") in uso al momento dell'insorgenza dell'inibitore. Vi sono tuttavia esperienze positive, specie in pazienti a rischio di non risposta, con prodotti plasma derivati di FVIII ricchi di VWF (25). Sono attualmente in corso 2 studi internazionali, "RESIST naïve" e "RESIST experienced", dedicati a pazienti affetti da Emofilia A grave con inibitore ad alto titolo e con fattori di alto rischio di non risposta all'immunotolleranza. Il primo prevede, per indurre l'immunotolleranza, l'uso, a "random", di alte dosi giornaliere o di un prodotto ricombinante o di un plasma derivato di FVIII ricco di VWF. Il secondo è diretto ai pazienti che hanno fallito una precedente immunotolleranza eseguita con un prodotto privo di VWF e prevede il trattamento con alte dosi giornaliere di un plasma derivato di FVIII ad alto contenuto di VWF (26). I risultati di tali studi potranno fornire delle indicazioni utili per un migliore approccio terapeutico dell'Emofilia A con inibitore.

3.4 Linee guida ed approccio terapeutico

Le recenti linee guida della WFH (23) puntualizzano che "la profilassi previene il sanguinamento e la distruzione delle articolazioni e deve essere il goal della terapia per preservare la normale funzionalità muscolo scheletrica (livello di evidenza 2)". Non definiscono tuttavia chiaramente la necessità di continuare la profilassi dopo il passaggio dall'età adolescenziale all'età adulta, ma auspicano ulteriori studi in proposito. Inoltre indicano che "in pazienti con sanguinamenti ripetuti, specie in articolazioni target, la profilassi a breve termine (*short-term prophylaxis*) per 4-8 settimane può essere usata per interrompere il ciclo dei sanguinamenti. Tale trattamento può essere combinato con fisioterapia o interventi sulla sinovia (livello di evidenza 3)". Inoltre... "La somministrazione dei concentrati dei fattori è consigliabile prima di iniziare attività fisiche con alto rischio di subire traumi (livello di evidenza 4)". Esse sottolineano altresì come la profilassi si sia dimostrata utile ed efficace anche quando non si mantengono persistentemente livelli del fattore >1%. La terapia di profilassi continua è considerata costosa, ma, nel lungo termine, il rapporto costo-efficacia risulta positivo. Tuttavia, oggi tale regime terapeutico rimane possibile nei paesi maggiormente sviluppati. Le linee guida inglesi, riguardanti la

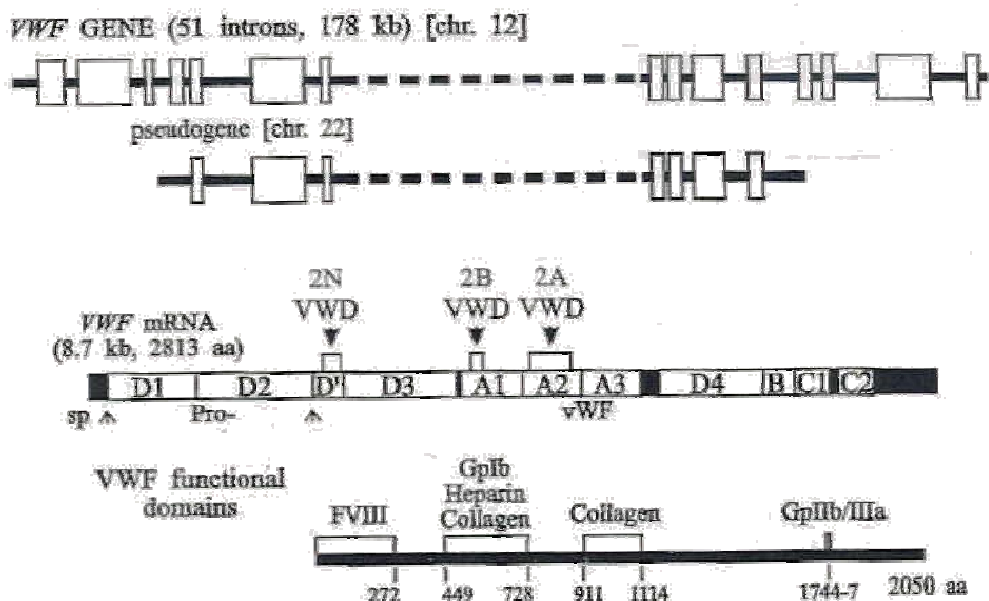
profilassi in adulti e bambini affetti da Emofilia A grave (27) *“raccomandano (grado 1 A) la profilassi nei bambini allo scopo di prevenire gli ematridi ed altri sanguinamenti; essa deve essere iniziata dopo il secondo ematrito o grave sanguinamento dei tessuti molli (raccomandazione grado 2 B); può essere iniziata con una dose singola settimanale, incrementando successivamente la frequenza dei trattamenti in accordo alla possibilità di accesso venoso, in modo da prevenire l'insorgenza di sanguinamenti nelle articolazioni o nei tessuti molli (raccomandazione grado 2 C). La profilassi deve essere costituita da dosi singole di concentrato di FVIII pari a 25-50 UI/kg, idealmente ogni 48 ore (raccomandazione di grado 2B)”. Le linee guida raccomandano inoltre di usare per la profilassi la dose minima efficace per evitare emorragie intercorrenti (raccomandazione di grado 2C) e di personalizzare il regime terapeutico tenendo conto dell'attività fisica e delle caratteristiche del soggetto (raccomandazione di grado 2C-consensus opinion); la preparazione di una via di accesso venoso (centrale o periferica) può essere considerata in caso di difficoltà di accesso venoso e o di aderenza al trattamento (raccomandazione di grado 2C). Bambini e neonati che hanno sofferto di un sanguinamento spontaneo del sistema nervoso centrale debbono eseguire la profilassi *long-term* (raccomandazione di grado 2 D-consensus opinion). Inoltre... *“In assenza di sanguinamenti, non è sempre necessario mantenere livelli intercorrenti di FVIII:C >1U/dl (raccomandazione 2C), ma se il livello del fattore rimane <1U/dl in assenza di inibitore, è utile eseguire la determinazione dell'emivita del fattore trasfuso per identificare il regime più appropriato di profilassi, se le emorragie intercorrenti non sono adeguatamente controllate (raccomandazione 2C). Per quanto riguarda adolescenti ed adulti, si incoraggia la prosecuzione della profilassi regolare (raccomandazione 2B). Tuttavia, occorre considerare il fenotipo emorragico del paziente e la possibilità di personalizzare dosi e regime, talora con il tentativo della sospensione, per poi eventualmente riprendere, se le emorragie articolari diventano significative. Negli adulti una profilassi secondaria *short-* o *long-term* può essere presa in considerazione in presenza di grave artropatia e ricorrenti ematridi, compromissione della mobilità e dell'attività lavorativa (raccomandazione 2C). In un paziente adulto è raccomandata la profilassi *long-term*, dopo un'emorragia intracranica, se la causa sottostante non può essere corretta (raccomandazione di grado 2C-consensus opinion).**

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

1. Inquadramento della malattia

La malattia di Von Willebrand (VWD - *Von Willebrand Disease*) è un complesso disordine emorragico congenito causato da differenti alterazioni qualitative e/o quantitative del fattore di Von Willebrand (VWF - *Von Willebrand Factor*). La diagnosi è frequentemente difficoltosa, nonostante i progressi compiuti nella comprensione della sua fisiopatologia, per variabilità clinica e laboratoristica. Molti pazienti sono pauci-sintomatici e nessun singolo test di laboratorio è completamente diagnostico. Il VWF è una proteina adesiva a struttura multimerica, il cui gene codificante è situato sul braccio corto del cromosoma 12 e consiste di 52 esoni e 178 kb. Le subunità di base del VWF hanno peso molecolare (PM) di 250 kD e sono costituite da 2050 aminoacidi. Hanno domini con zone specifiche di legame per il FVIII, la GP Ib/IX/V, il Collagene e la GPIIb/IIIa (α IIb β 3). La sintesi avviene nelle cellule endoteliali e nei megacariociti. La secrezione è costitutiva ed è regolata da stimoli diversi derivanti dal plasma o dalla matrice sub-endoteliale. Il VWF circola sotto forma di multimeri composti da subunità legate all'estremità amino-terminale: essi hanno un PM che oscilla da 500 a 20.000 kD. I siti di deposito del VWF (forme multimeriche ad elevato peso molecolare) sono nei corpi di Weibel Palade nelle cellule endoteliali e negli alfa-granuli nelle piastrine. Il VWF interviene nell'emostasi primaria come proteina adesiva tramite legami con le glicoproteine della membrana piastrinica. L'interazione con il complesso glicoproteico GPIb/IX/V sulla membrana piastrinica porta all'adesione delle piastrine sulla matrice subendoteliale, esposta dopo la lesione dell'endotelio. Tale interazione con la GPIb/IX/V determina la superficializzazione della GP IIb/IIIa (α IIb β 3) che si lega al VWF, ma anche ad altre proteine adesive quali il fibrinogeno e la fibronectina; tale interazione rende l'adesione irreversibile. Il VWF è associato nel plasma al FVIII in un complesso stechiometrico che stabilizza il FVIII proteggendolo da una precoce proteolisi: il sito di legame con il FVIII è situato nei domini D'/D3. Nei siti di "storage", gli "ultra-large VWF multimers" vengono rilasciati quando si attiva il processo emostatico o in risposta a stimoli fisiologici, farmacologici (DDAVP) o in situazioni patologiche (TTP, *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*). Gli "ultra-large VWF multimers" subiscono l'azione di ADAMTS-13, metalloproteasi che con meccanismo fisiologico ne determina la scomparsa dal circolo. I domini funzionali del VWF sono: D'-D3 domains, siti di legame per FVIII, Eparina, P-selectina; A1 domain, unico sito di legame per GPIb ed inoltre Eparina e Collagene IV; A2 domain, sito di clivaggio per ADAMTS-13; A3 domain, sito di legame per il Collagene tipi I e III; C1 domain, sito di legame per l'Integrina α IIb β 3.

Figura 3. Gene VWF; struttura della molecola del VWF



I fattori che influenzano la concentrazione del VWF circolante sono: gruppo sanguigno AB0, gravidanza, stress, malattie sistemiche, estrogeni, ipertiroidismo, età. I soggetti con gruppo sanguigno 0 hanno livelli medi di VWF ridotti rispetto a quelli di gruppo non 0. Con il progredire dell'età si ha un progressivo incremento del VWF e ciò accade anche in gravidanza ed in corso di terapia con estrogeni. Malattie sistemiche, stress e ipertiroidismo stimolano l'incremento in circolo del VWF.

2. Diagnosi

2.1 Approccio diagnostico alla malattia di Von Willebrand

La diagnosi di VWD si basa sulla storia familiare e personale di eventi emorragici e su una serie di parametri di laboratorio, che permettono non soltanto la diagnosi generica di malattia, ma anche la classificazione nei vari fenotipi (o “Tipi”). La diagnostica molecolare del difetto genetico può essere importante in alcuni casi dubbi ed ai fini del *counseling* genetico. L'iter diagnostico nella VWD può essere talora difficoltoso e richiedere anche esami ad hoc ripetuti nel tempo, specialmente quando non emerge chiaramente una familiarità per eventi emorragici o una diagnosi sicura di malattia in uno o più membri della famiglia del proposita. Ciò è particolarmente importante nei bambini, per i quali deve essere sempre eseguito lo studio dei genitori. Pertanto, un'accurata anamnesi familiare e personale per storia di eventi emorragici spontanei, post-traumatici o per manovre invasive ed interventi chirurgici è indispensabile. Importante la valutazione dello score emorragico o “*Bleeding Score*” (BS), mediante un questionario ad hoc, specie nei fenotipi più lievi della malattia (vedi oltre): i sanguinamenti cutanei, mucosi o quelli che si manifestano dopo interventi chirurgici hanno la maggiore probabilità di essere associati a VWD. Un BS >3 negli uomini e >5 nelle donne nella VWD tipo 1 è un criterio diagnostico più sensibile rispetto a quello di “più di due sintomi emorragici” (vedi oltre la classificazione in Tipi) (28, 29).

2.2 Criteri diagnostici

Dal sospetto clinico e dalla valutazione degli esami di laboratorio, che si possono considerare, come di seguito riportato, di orientamento, di conferma o di alta specializzazione, si giunge alla diagnosi ed alla classificazione di VWD in “Tipi”, che corrispondono a varianti cliniche e molecolari. Infatti, grazie all'esistenza di un database delle varianti molecolari della malattia, la diagnostica molecolare può essere di ausilio in alcune forme dubbie di malattia oltre che un mezzo importante per la ricerca.

Test di screening

- *Tempo di emorragia (TE)*: può essere allungato, ma può risultare anche normale nei pazienti affetti da VWD Tipo 1 platelet normal, nei Tipi 2N e 2M.
- *Conta piastrinica*: di solito nella norma; può riscontrarsi una lieve piastrinopenia nei pazienti che presentano il Tipo 2B.
- *aPTT*: normale o variamente allungato in dipendenza dalla concentrazione di FVIII:C.
- *FVIII:C*: normale o diminuito; diminuito nel sottotipo 2N e molto diminuito nel Tipo 3.
- Nella tabella seguente si chiarisce l'iter diagnostico, con la nomenclatura dei singoli test di laboratorio.

Tabella 8. Procedure per la diagnosi di malattia di Von Willebrand [da Budde U, *Haemophilia* 2008 (29)]

Procedure orientative	Anamnesi familiare e personale TE aPTT Conta piastrinica
Test di conferma	FVIII:C (FVIII coagulante) VWF:Ag (Antigene del Fattore Von Willebrand) VWF:RCo (Attività del cofattore ristocetico) VWF:CB (Test di capacità di legame al collagene)
Test eseguiti presso laboratori di alta specializzazione	RIPA (Agglutinazione piastrinica indotta da ristocetina) VWF:AgII (Propeptide del Fattore Von Willebrand) Analisi dei multimeri VWF:FVIII B (Test di capacità di legame al FVIII) Metodiche di genetica molecolare

La classificazione in Tipi è di seguito riportata:

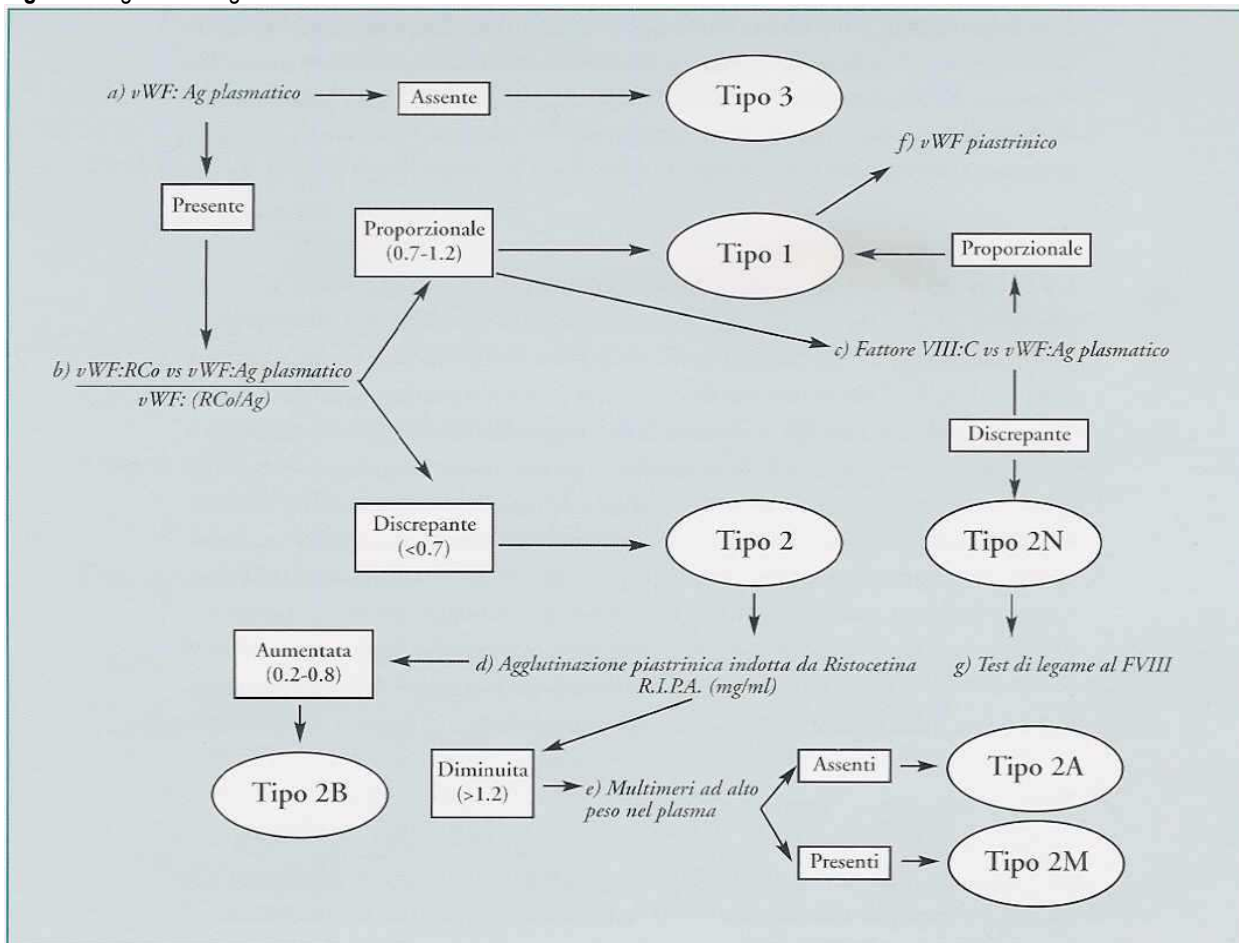
- Tipo 1: è caratterizzato dalla carenza quantitativa parziale del VWF. Il VWF:RCo, il VWF:Ag e il VWF:CB sono pressoché egualmente ridotti; i livelli del FVIII:C sono ridotti o "borderline". La RIPA è normale o ridotta. Il TE è prolungato o normale. I multimeri presentano un assetto normale con normale struttura delle triplette. L'ereditarietà è autosomica dominante. Si è individuato un tipo 1 di VWD "grave", caratterizzato da: TE>15', FVIII:C <20U/dl e VWF: RCo <10U/dl. Taluni casi, con valori *borderline* dei parametri, costituiscono il "possible VWD". Un quadro laboratoristico talora sovrapponibile alla VWD tipo 1 caratterizza lo stato di eterozigosi del VWD Tipo 3.
- Tipo 2: è caratterizzato da difetto qualitativo del VWF. Si identificano alcuni sottotipi.
 - 1) Tipo 2A: è costituito da varianti qualitative con ridotta funzione piastrino-dipendente, associata all'assenza dei multimeri ad alto ed intermedio peso molecolare. Il FVIII:C è tendenzialmente ridotto o molto ridotto; il VWF:Ag è ridotto; il VWF:RCo <50U/dl ed il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB è ridotto. La RIPA è ridotta o molto ridotta; il TE è prolungato. L'ereditarietà è autosomica dominante.
 - 2) Tipo 2B: è una variante qualitativa con aumentata affinità del VWF per la glicoproteina Ib, associata all'assenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Il FVIII:C è normale o ridotto; il VWF:Ag è normale o ridotto; il VWF:RCo è ridotto, ma può essere >50U/dl in rari casi; il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB è ridotto; il TE è spesso prolungato; la RIPA è aumentata con completa agglutinazione ad una concentrazione di ristocetina <0,75mg/ml. L'ereditarietà è autosomica dominante.
 - 3) Tipo 2M: è una variante qualitativa con ridotta funzione piastrino dipendente, non causata dall'assenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Il FVIII:C è normale o ridotto; il VWF:Ag è normale o ridotto; il VWF:RCo è ridotto, o molto ridotto; il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB normale o ridotto; la RIPA è in genere ridotta; il TE è prolungato. L'ereditarietà è autosomica dominante.
 - 4) Tipo 2N: è una variante con diminuita affinità del VWF per il FVIII. Il FVIII:C è ridotto (5-30U/dl); il VWF:Ag è normale; il rapporto FVIII:C/VWF:Ag è discrepante, <0,7; il VWF:RCo è normale; la RIPA è normale; il TE è normale. L'analisi multimerica è normale. Il test di *binding* FVIII:C-VWF:Ag (VWF:FVIII B) risulta alterato. L'ereditarietà è autosomica recessiva.
- Tipo 3: è caratterizzato dalla carenza completa del VWF. Il FVIII:C è notevolmente ridotto; il VWF:Ag è assente; il VWF:RCo è assente; il VWF:CB è assente; la RIPA è assente; il TE è notevolmente prolungato. L'analisi multimerica mostra assenza della proteina VWF. L'ereditarietà è autosomica recessiva.

Per quanto riguarda l'epidemiologia, la VWD è la causa più frequente di diatesi emorragica; infatti lo 0,1-1% della popolazione generale può risultarne affetto.

In Italia 1 soggetto su 5000 risulta colpito da una forma manifesta della malattia e la distribuzione dei Tipi è la seguente: Tipo 1, 63%; Tipo 2, 26%; Tipo 3, 5%.

In figura 4 è rappresentato l'algoritmo diagnostico della malattia.

Figura 4. Algoritmo diagnostico della VWD



3. Terapia

L'obiettivo della terapia nella VWD è la correzione delle anomalie intrinseche della coagulazione mediante l'incremento del FVIII:C, del VWF:Ag e del VWF:RCo, e la correzione del prolungamento del TE. Il presidio terapeutico non sostitutivo disponibile è rappresentato dalla Desmopressina (DDAVP), mentre i trattamenti terapeutici sostitutivi sono costituiti dai concentrati plasma derivati di VWF/FVIII o da prodotti contenenti in altissima prevalenza il VWF e solo tracce di FVIII. Sulla decisione riguardo al trattamento incide la storia di emorragie in corso di eventi a rischio emorragico, mentre sono scarsamente attendibili, nel predire la gravità di un sanguinamento, i test di laboratorio, anche se livelli di FVIII:C >30-40% assicurano in genere una buona emostasi; ma bisogna sempre aver presente la storia clinica del paziente concernente la tendenza al sanguinamento. In alcuni rari casi, in cui vi è una bassa espressività genica e scarsa espressività fenotipica, potrebbe non essere necessario alcun approccio terapeutico.

3.1 Terapia con desmopressina

Dosi e modalità di somministrazione sono analoghe a quelle già indicate per l'Emofilia A. Nella VWD la risposta alla DDAVP si valuta non soltanto sull'incremento del FVIII:C, ma anche su quello del VWF:Ag e del VWF:RCo. È sempre raccomandata l'esecuzione del test di risposta, in assenza di emorragie in atto e su campioni ottenuti ai tempi (min.) 0-30-60-120-240 dalla somministrazione. Ai vari tempi debbono essere valutati: FVIII:C, VWF:Ag, e VWF:RCo. In genere persistono nel plasma alti livelli di FVIII-VWF per 6-8 ore. Si parla di "risposta biologica" se dopo 2h si ottiene un incremento di almeno 3 volte del FVIII:C e del VWF:RCo rispetto ai livelli basali, ma con il raggiungimento di valori del FVIII:C e del VWF:RCo di almeno 30U/dl. Per le forme gravi di Tipo 1 e di Tipo 2, si considera nella risposta anche la riduzione del TE al di sotto di 12' (30). Nella VWD Tipo 1, in particolare, si definisce una "risposta completa" il raggiungimento di livelli del VWF:RCo e del FVIII:C ≥50U/dl, una "risposta parziale," livelli del VWF:RCo e del FVIII:C < 50U/dl, ma incrementati di almeno 3 volte rispetto ai valori basali,

una "non risposta", nessuna delle due situazioni (31). Il trattamento con DDAVP si può effettuare in occasione di eventi emorragici, manovre invasive ed interventi chirurgici, con somministrazioni ripetute ogni 12-24h; se necessario, eseguire il monitoraggio del FVIII:C e del VWF:RCo. È possibile l'instaurarsi di tachiflassi. La risposta alla DDAVP è maggiore nella VWD Tipo1, è incostante nel Tipo 2A, dove si riscontra un maggiore incremento del FVIII:C rispetto al VWF:RCo. La DDAVP è controindicata nel Tipo 2B, per la possibilità di piastrinopenia transitoria, ma può essere usata nel Tipo 2M, se il test di risposta è positivo. Nel Tipo 2N può essere efficace, ma l'emivita del FVIII:C è ridotta; è inefficace nel Tipo 3. La DDAVP può essere somministrata al parto, nel post-partum ed anche nel primo e secondo trimestre di gravidanza, ma con molta cautela nel corso del terzo trimestre. Eventi avversi e controindicazioni sono simili a quelli descritti nell'Emofilia A.

3.2 Terapia sostitutiva

È il trattamento di scelta nei pazienti che risultano essere non rispondenti, o che hanno controindicazioni alla terapia con DDAVP. Sono attualmente utilizzati prevalentemente concentrati plasma derivati che contengono VWF in alta concentrazione e FVIII. Il contenuto di VWF:Ag e di VWF:RCo è documentato nei singoli prodotti: il rapporto VWF:RCo/FVIII oscilla tra $0,91 \pm 0,2$ e $2,45 \pm 0,3$ nei tre prodotti disponibili in Italia. Nei pazienti con VWD Tipo 3 la vita media del FVIII:C dopo infusione di tali prodotti è circa 2 volte quella del VWF:Ag, per la cosiddetta produzione endogena del FVIII. La terapia sostitutiva si effettua a domanda in occasione di eventi emorragici o in profilassi, in concomitanza di manovre invasive o di interventi chirurgici. I concentrati di VWF/FVIII possono essere usati anche in profilassi secondaria *long-term* in pazienti con VWD grave e sanguinamenti ricorrenti in sedi particolari (apparato gastrointestinale, emartri) o in caso di gravi epistassi ripetute nei bambini. In pazienti affetti da VWD sottoposti ad interventi chirurgici ed a rischio trombo embolico, è consigliabile una profilassi standard con EBPM durante il trattamento con concentrati di VWF/FVIII. Nei rari pazienti con VWD di Tipo 3 che sviluppano allo-anticorpi anti VWF, debbono essere evitati tali concentrati per il rischio di reazioni anafilattiche; in questi casi un approccio terapeutico alternativo è costituito da alte dosi di rFVIII ad infusione continua o di rFVIIa. Inoltre, è disponibile anche un concentrato plasma derivato ad alta purezza di VWF contenente soltanto piccolissime quantità di FVIII. Questo prodotto ha delle possibili indicazioni in chirurgia maggiori elettive, particolarmente quando ripetute somministrazioni sono previste in pazienti ad alto rischio di trombosi, ovvero in situazioni in cui è richiesta una profilassi *long-term*. Le indicazioni di approccio terapeutico alla VWD, definite nell'ambito dell'AICE, sono state pubblicate recentemente (32). e nella tabella seguente sono riportate le raccomandazioni basate sull'evidenza riguardanti il trattamento nelle differenti situazioni cliniche.

Tabella 9. Raccomandazioni sul trattamento della VWD basate sull'evidenza [da Mannucci PM et al Blood Transfus. 2009 (32)]

1. Terapia sostitutiva autologa (Autologous replacement therapy - DDAVP)

- Test di risposta all'infusione di desmopressina (DDAVP): prevede la misurazione dei livelli di FVIII:C e VWF:RCo levels ad 1 ora (picco) e 4 ore (clearance). È un test raccomandato prima dell'utilizzo clinico del farmaco, per verificare la risposta del paziente. (Grado B, livello III)
- Episodi di sanguinamento e procedure chirurgiche o invasive debbono prevedere la terapia con DDAVP nei pazienti responsivi, se non ci sono controindicazioni. (Grado B, livello III)
- Nei pazienti con VWD di tipo 1 e livelli di VWF:RCo e FVIII:C > 10 U/dL, la DDAVP è generalmente un trattamento efficace. (Grado B, livello III)
- Nei pazienti con VWD di tipo 2A, la DDAVP può essere impiegata se il test di infusione indica la presenza di una risposta adeguata nel paziente. (Grado B, livello III)
- Nei pazienti con VWD di tipo 2B, la DDAVP è controindicata. (Grade B, livello III)
- Nei pazienti con VWD di tipo 2M, la DDAVP può essere usata se il test di infusione indica la presenza di una risposta nel paziente. (Grado C, livello IV)

- Nei pazienti con VWD di tipo 2N, la DDAVP può risultare efficace, ma l'emivita del FVIII è ridotta. (Grado C, livello IV)
- Nei pazienti con VWD di tipo 3, la DDAVP è inefficace. (Grado B, livello III)
- Nei pazienti trattati ripetutamente con DDAVP, è preferibile misurare i livelli di FVIII:C e VWF:RCo per monitorare l'eventuale sviluppo di tachiflassi. (Grado C, livello IV)
- La DDAVP deve essere usata con cautela nei bambini di età < 2 anni, a causa dell'elevato rischio di iponatriemia (l'assunzione di liquidi deve essere limitata), e nei pazienti più anziani con aterosclerosi, a causa dell'alto rischio di complicanze ischemiche. Gli adulti debbono limitare l'assunzione di liquidi (<1 litro) per le 24 ore successive all'assunzione di DDAVP. (Grado C, livello IV)
- Le donne con VWD in stato di gravidanza e responsive alla DDAVP possono essere trattate con sicurezza (0,3 µg/kg per 3-4 giorni) al parto, per evitare sanguinamenti eccessivi. Lo stesso schema terapeutico deve essere adottato nelle donne in gravidanza che si sottopongono a villocentesi ed amniocentesi. (Grado C, livello IV)

2. Terapia sostitutiva allogenica (concentrati di VWF/FVIII o VWF)

- I pazienti che non rispondono alla DDAVP o nei quali la DDAVP è controindicata (risposta inadeguata o previsione di trattamento prolungato con rischio di tachiflassi), debbono essere trattati con concentrati di VWF/FVIII plasma-derivati virus-inattivati. (Grado B, livello III)
- Trattamento di episodi di sanguinamento spontaneo: somministrazione giornaliera di 20-60 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 30 U/dL fino all'arresto del sanguinamento (generalmente 2-4 giorni)¹. (Grado B, livello III)
- Profilassi per chirurgia maggiore: somministrazione giornaliera di 50 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 50 U/dL fino a stabilizzazione dell'emostasi e completa cicatrizzazione (generalmente 5-10 giorni)¹. (Grado B, livello III)
- Profilassi per chirurgia minore: somministrazione giornaliera di 30-60 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 30 U/dL fino a stabilizzazione dell'emostasi e completa cicatrizzazione (generalmente 2-4 giorni)¹. (Grado B, livello III)
- Profilassi per estrazione dentaria o procedure invasive: singola somministrazione di 30 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 50 U/dL per 12 ore¹. (Grado B, livello III)
- Profilassi per parto e puerperio: somministrazione giornaliera di 50 UI/kg per mantenere i livelli di FVIII:C > 50 U/dL per 3-4 giorni. (Grado B, livello III)
- Procedure chirurgiche: misurare i livelli plasmatici di FVIII:C e di VWF:RCo ogni 12 ore il giorno dell'intervento, e poi ogni 24 ore. (Grado B, livello III)
- Lo studio della farmacocinetica deve essere considerato prima di interventi di chirurgia maggiore, in particolare in pazienti con VWD di tipo 3. (Grado B, livello III)
- In pazienti chirurgici con VWD che sono ad alto rischio per eventi trombotici venosi, deve essere effettuato un trattamento di trombo-profilassi con EBPM durante il trattamento con concentrati di VWF/FVIII, utilizzando il medesimo schema terapeutico e i dosaggi raccomandati per i pazienti non-VWD che vengono sottoposti a procedure chirurgiche simili. (Grado C, livello IV)
- La profilassi secondaria a lungo termine con concentrate di VWF/FVIII può essere presa in considerazione nei pazienti con VWD grave e sanguinamenti ricorrenti in siti a rischio di gravi complicanze (ad esempio, sanguinamenti gastrointestinali, emartri, epistassi nei bambini). (Grado C, livello IV)

- Possibili indicazioni per l'uso di concentrati di VWF privi di FVIII sono: chirurgia maggiore elettiva, in particolare quando sono previste infusioni ripetute in pazienti ad alto rischio per trombosi (età avanzata, chirurgia oncologica, chirurgia ortopedica) e profilassi a lungo termine (ad esempio, per presenza di articolazioni "target", ripetuti sanguinamenti gastrointestinali, epistassi ricorrente nei bambini). (Grado B, livello III)

- Tutti i concentrate plasmatici contenenti VWF devono essere evitati nei pazienti con VWD di tipo 3 con alloanticorpi, a causa dell'elevato rischio di reazioni anafilattiche. Un possibile approccio terapeutico per questi pazienti è l'utilizzo di FVIII ricombinante, somministrato a dosi elevate mediante infusione endovenosa continua o di fattore VII attivato ricombinante. (Grado B, livello III)

3. Terapie aggiuntive ed adiuvanti

- L'infusione di concentrati piastrinici deve essere presa in considerazione se si verifica un sanguinamento, nonostante un'adeguata terapia sostitutiva con VWF/FVIII, in particolare se il sanguinamento è gastrointestinale. (Grado C, livello IV)

- I farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico ed acido epsilon aminocaproico) possono essere efficaci nella gestione delle forme meno gravi di sanguinamento delle mucose, menorragia, epistassi, o procedure odontoiatriche. Possono inoltre essere impiegati in associazione con la terapia sostitutiva (DDAVP o concentrati plasmatici di VWF/FVIII) per il trattamento o la prevenzione di sanguinamento mucosi o per interventi di chirurgia minore/maggiore coinvolgenti le superfici mucose. (Grado B, livello III)

- Preparati estro-progestinici sono utili per ridurre l'entità della menorragia nelle donne con VWD. (Grado B, livello III)

¹Questi dosaggi sono indicati per i pazienti con VWD e livelli di FVIII:C/VWF:RCo gravemente ridotti (minori di 10 U/dL).

COAGULOPATIE EMORRAGICHE CONGENITE RARE ("RARE BLEEDINGS DISORDERS", RBDs)

1. Inquadramento della malattia

Le coagulopatie emorragiche congenite rare sono caratterizzate da una prevalenza nella popolazione generale molto più bassa rispetto alle Emofilie ed alla VWD, variabile da un caso/500.000 (ad es. carenza del Fattore VII) a 1 caso/2.000.000 (ad es. carenza del Fattore II o del Fattore XIII). Nella tabella 10 sono riportate le loro caratteristiche principali.

Tabella 10. Caratteristiche delle coagulopatie emorragiche rare

Fattore carente	Incidenza nella popolazione generale	Cromosomi coinvolti	Tipo di ereditarietà
Fibrinogeno	1:1000.000	4	Autosomica recessiva
Protrombina (FII)	1:2000.000	11	Autosomica recessiva
Fattore V	1:1000.000	1	Autosomica recessiva
Fattore V + Fattore VIII	1: 1000.000	18-2	Autosomica recessiva
Fattore VII	1: 500.000	13	Autosomica recessiva
Fattore X	1: 1000.000	13	Autosomica recessiva
Fattore XI	1:500.000/1000.000	4	Autosomica recessiva
Fattore XIII	1:2000.000	6 (subunità A) 1 (subunità B)	Autosomica recessiva

Difetti congeniti del fibrinogeno (FBN)

Si tratta di alterazioni quantitative o qualitative della molecola del fibrinogeno (FBN). Il fibrinogeno è una glicoproteina esamerica di PM 340 kD, codificata da 3 geni *FGA*, *FGB*, *FGG* situati sul cromosoma 4. La sua emivita è di circa 4 giorni. I livelli plasmatici normali sono compresi tra 150 e 350 mg/dl. I livelli emostatici sono considerati quelli >50mg/dl.

Si distinguono:

- 1) A-IPO FIBRINOGENEMIA: si tratta della riduzione consensuale dell'attività e dell'antigene del fibrinogeno. Si definisce carenza grave quella corrispondente ad un livello <20mg/dl, moderata quella corrispondente ad un livello >20<50mg/dl, lieve quella corrispondente ad un livello >50mg/dl. Tuttavia, più recentemente è stata proposta una classificazione differente dell'entità della carenza: grave, FBN non dosabile; moderata, livelli di FBN tra 10 e 100mg/dl; lieve, livelli di FBN > 100mg/dl (33). L'ereditarietà è autosomica recessiva.
- 2) DISFIBRINOGENEMIE, IPO-DISFIBRINOGENEMIE: sono caratterizzate da attività ridotta ed antigene normale o da attività ridotta ed antigene ridotto, ma sempre con rapporto attività/antigene <0,7. L'ereditarietà è autosomica dominante.

La clinica nelle A-Ipofibrinogenemie è caratterizzata da sintomatologia variabile in rapporto all'entità del difetto. Nella A-fibrinogenemia si può verificare il paradosso di eventi trombotici arteriosi o venosi. Nelle Disfibrinogenemie la sintomatologia è variabile: vi può essere assenza sintomi nel 40-50% dei casi; sintomatologia emorragica nel 25-30%; si possono verificare eventi trombotici nel 20%.

Carenza congenita del fattore II (FII) o protrombina

La Protrombina è una serin-proteasi vitamina K-dipendente a sintesi epatica; il suo peso molecolare è circa 72 kD; la sua sintesi è codificata da un gene situato sul cromosoma 11(p11.2); la sua emivita è di circa 3 giorni ed i livelli plasmatici efficaci per l'emostasi sono 20-30%. I difetti del FII coagulante (FII:C) possono essere di Tipo I (anche nota come ipoprotrombinemia, in cui attività ed antigene sono ridotti consensualmente) o di Tipo II (anche nota come disprotrombinemia, in cui l'attività è ridotta e l'antigene è normale o ridotto, ma discrepante in

plus rispetto all'attività, con rapporto attività/antigene <0,7). L'entità del difetto del FII:C può essere grave, con livelli <1%, condizione praticamente incompatibile con la vita; moderato, con livelli >1<10%; lieve, con livelli >10%. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La sintomatologia della coagulopatia varia in rapporto all'entità del difetto funzionale.

Carenza congenita del fattore V (FV)

Il FV è una proteina a sintesi epatica con struttura a catena singola (procoagulante inattivo); ha un PM di 330 kD; è presente nel plasma, ma per un 20% anche negli α granuli piastrinici (sintesi ed endocitosi nei megacariociti e nelle piastrine). La sintesi del FV è codificata da un gene situato sul braccio lungo del cromosoma 1(1q23). L'emivita è di 36 ore. I livelli efficaci per l'emostasi sono >15%. L'ereditarietà è autosomica recessiva. Livelli di Fattore V coagulante (FV:C) <20% corrispondono allo stato di omozigosi; mentre livelli superiori corrispondono allo stato di eterozigosi. Un deficit <1% identifica la carenza grave di FV:C; un deficit tra 1% e <10%, la carenza moderata e un deficit >10%, la carenza lieve. Ma vi è il dubbio che la completa assenza di FV sia incompatibile con la vita. La sintomatologia emorragica non sempre è correlata con l'entità del difetto; livelli di FV:C <5% sono associati in genere a manifestazioni cliniche. Le emorragie mucose sono prevalenti.

Carenza congenita combinata del FV e del FVIII

È un difetto combinato (F5F8D) ereditario dovuto non a mutazione contemporanea dei geni codificanti per la sintesi dei FV e FVIII, ma a quella di geni codificanti per proteine di trasporto intracellulare dei FV e FVIII che sono situati sui cromosomi 18 e 2. L'ereditarietà è autosomica recessiva. Livelli di attività coagulante dei 2 fattori tra il 5% e il 20% danno luogo a sintomi moderati/lievi. Per questa carenza combinata è stata proposta una classificazione in forma grave per livelli di FV:C e di FVIII:C <20%; moderata, per livelli dei Fattori tra 20 e 40%; lieve, per livelli > 40% (33).

Carenza congenita del fattore VII (FVII)

Il FVII è una serin-proteasi a sintesi epatica, vitamina K-dipendente con PM di circa 50 kD. Il gene codificante per il FVII è situato sul braccio lungo del cromosoma 13 ed è preceduto da una regione promoter costituita da 9 esoni. L'emivita è 3-4 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono intorno al 20%.

I tipi di difetto del FVII sono caratterizzati da:

- 1) attività ed antigene ridotti consensualmente, variante AG-;
- 2) attività ridotta, antigene normale, variante AG+;
- 3) attività ridotta, antigene ridotto ma discrepante in plus rispetto all'attività (attività/antigene <0,7), variante AG-R.

L'entità della carenza di Fattore VII coagulante (FVII:C) si definisce grave, se il livello del FVII è <1%; moderata se >1 <10%; lieve se >10%. In una più recente proposta di classificazione, si definisce grave una carenza di FVII:C <10%, moderata una carenza tra il 10 e 20%, lieve una carenza >20%.(33) Il difetto completo del FVII è considerato, tuttavia, incompatibile con la vita. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La sintomatologia della coagulopatia non sempre varia in rapporto all'entità del difetto funzionale. I sintomi emorragici possono essere mucosi, muscolari e, nelle forme gravi, possono manifestarsi anche a livello delle articolazioni.

Carenza congenita del fattore X (FX)

Il FX è una serin-proteasi a sintesi epatica vitamina K-dipendente, con PM di circa 60kD. Il gene codificante per il FX è situato sul cromosoma 13(q34-ter), a valle del gene del FVII: ciò può comportare l'eventualità di carenze combinate. L'emivita è di 40 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono circa il 20%. I difetti del FX si considerano di Tipo I, quando attività ed antigene sono ridotti consensualmente; di Tipo II, quando l'attività è ridotta, ma l'antigene è normale o *borderline*. Il difetto del Fattore X coagulante (FX:C) si definisce grave se il livello del FX è <10%; moderato se è tra 10 e 40%; lieve se è >40% (33). La carenza completa sembra incompatibile con la vita. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La carenza di FX tende a manifestare la sintomatologia più grave tra tutti i RBDs. Rispetto alle Emofilie, sono più frequenti i sintomi cutaneo-mucosi.

Carenza congenita del fattore XI (FXI)

Il FXI è una serin-proteasi il cui zimogeno circola come omodimero, stabilizzato e complessato a HMWK (*High Molecular Weight Kininogen*); la sintesi è epatica, non vitamina K-dipendente; il PM è 160kD; i 2 monomeri sono legati da ponti disolfidici. Il gene codificante per il FXI è situato sul cromosoma 4(q35.2); l'emivita è 40-70 ore. I livelli efficaci per l'emostasi possono essere variabili da paziente a paziente: in genere, per valori compresi tra il 20 ed il 65%, i pazienti rimangono asintomatici o manifestano basso rischio di complicanze emorragiche post-operatorie (33). Il difetto del FXI è nella maggior parte dei casi caratterizzato da attività ed antigene ridotti

consensualmente; un 4% di mutazioni inducono livelli di attività significativamente più bassi dell'antigene. L'ereditarietà è autosomica a penetranza variabile. Per quanto riguarda la corrispondenza tra entità della carenza del Fattore XI coagulante (FXI:C) e manifestazioni cliniche, la distinzione dei fenotipi in base ai livelli di attività è più difficile che in altre coagulopatie. Infatti, si definisce grave una carenza del FXI:C <15-20%, perché in tale situazione vi è un'alta probabilità di emorragie post-operatorie. Una carenza si può definire moderata/lieve, cioè corrispondente a livelli >20% fino ai limiti inferiori del range di normalità (65-80%), se è correlata a minore probabilità di emorragie post-operatorie. Il tipo di difetto molecolare, inoltre, condiziona il quadro fenotipico più che in altre coagulopatie rare.

Carenza congenita del fattore XIII (FXIII) o fattore stabilizzante della fibrina

Il FXIII nel plasma circola come pro-transglutaminasi (FXIII-A2B2, struttura eterotetrameric) che viene convertita dalla trombina in FXIIIA; il PM è 340 kD. Il FXIIIA, costituito da 731 aminoacidi, è sintetizzato dai megacariociti, dai monociti; per il 50% è contenuto nelle piastrine; il FXIIIB, costituito da 641 aminoacidi, è sintetizzato nel fegato. Il gene codificante per la sub-unità A è situato sul cromosoma 6 (p24-25), mentre quello per la sub-unità B sul braccio lungo del cromosoma 1(q 31-32.1). La componente attiva nella stabilizzazione della fibrina è il FXIIIA. L'emivita del FXIII è di 10-14 giorni; i livelli efficaci per l'emostasi sono 5-10% nella maggior parte dei casi. I difetti del FXIII si considerano di Tipo 1 se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIB, <5% di tutti i casi; di Tipo 2 se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIA, nella grande maggioranza dei casi. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La carenza grave si presenta con livelli del fattore <1%, si associa grave sintomatologia emorragica ed è tipica degli omozigoti. Carenze moderate o lievi si considerano quelle corrispondenti a livelli del FXIII <30% o ≥30%, rispettivamente.(33) Gli eterozigoti sono solitamente asintomatici. La eterogeneità genetica è responsabile della vasta gamma di manifestazioni cliniche. Sintomi tipici: sanguinamento ritardato dal moncone del cordone ombelicale; tardiva guarigione delle ferite; aborti ricorrenti. Si riscontra alta incidenza di emorragie cerebrali (25-30%), ematomi, emorragie post-chirurgiche e post-estrattive. Non viene descritta la carenza del FXII perché questa non ha valenza di "coagulopatia emorragica congenita", in quanto anche i soggetti con carenza grave (FXII<1%) non hanno sintomi emorragici spontanei o provocati da manovre invasive, interventi chirurgici o traumi.

In un recente studio (34) sono stati descritti i risultati ricavati dall'"European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBDs)" riguardanti 592 pazienti affetti da RBDs, con età media 31 anni (7 mesi-95 anni, soggetti >60 anni 11%, <10 anni 16%, donne 51%). Nella tabella seguente sono riportate le percentuali dei singoli difetti nella popolazione studiata.

Tabella 11. Prevalenza dei RBDs nella popolazione europea (34)

TIPO DI DIFETTO	N	%
FVII	224	38
FXI	133	22
FV	60	10
FBN	46	8
FX	45	8
FXIII	42	7
FV+FVIII	20	3
FII	6	1
FXII	6	1
ALTRI DIF. COMBINATI	10	2

Si rileva che i più frequenti RBDs sono le carenze del FVII e del FXI. Dal medesimo studio si avevano anche dati relativi alla sintomatologia emorragica, disponibili in 489 pazienti: il 45,8% di essi era asintomatico; mentre mostrava sintomi di grado III il 12,5%, di grado II il 23,9%, di grado I il 17,8%. Per quanto riguarda l'associazione tra attività del fattore carente e gravità delle manifestazioni emorragiche, si riscontrava una forte associazione con la gravità delle manifestazioni emorragiche nei deficit di FBN, FV+FVIII, FX, FXIII, una debole associazione nei deficit di FV, FVII e l'assenza di associazione nel deficit di FXI. I livelli di attività dei vari fattori necessari per determinare assenza di sintomi risultavano per il FBN >100mg/dl; per il FV 12U/dl; per il FV+FVIII 43U/dl, per il FVII 25U/dl; per il FX 56U/dl; per il FXI 26U/dl; per il FXIII 31U/dl. I livelli di attività corrispondenti a sintomi di grado III erano livelli non dosabili per FBN, FV e FXIII; <15U/dl per il FV+FVIII; <8U/dl per il FVII; <10U/dl per FX; <25U/dl per il FXI. I sintomi erano classificati di grado I (se presenti solo dopo trauma o assunzione di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti), di grado II (sanguinamenti spontanei minori), di grado III (sanguinamenti spontanei maggiori).

2. Diagnosi

Come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, anche per i RBDs è molto importante la valutazione dell'anamnesi familiare e personale per quel che concerne la tendenza emorragica. Per quel che riguarda i test di laboratorio, i test coagulativi di base (PT, aPTT, dosaggio del FBN), sono orientativi per la ricerca dell'eventuale carenza. In particolare, un prolungamento isolato del PT depone per un deficit di FVII; un prolungamento isolato dell'aPTT per una carenza di FXII o FXI o FIX o FVIII (negli ultimi due casi si configura un quadro di Emofilia B o A, rispettivamente); un prolungamento di entrambi (PT/aPTT) può essere compatibile o con una carenza isolata di FII o di FX o di FV o di FBN, rispettivamente, o con una carenza combinata del FV e del FVIII o con carenze combinate più rare come quella associata di FVII e di FX. Tuttavia, nella diagnostica differenziale, occorre valutare anche la possibilità di difetti combinati dei fattori a sintesi epatica di natura acquisita, come accade nelle epatopatie. Per la diagnosi di carenza del FXIII, bisogna considerare che i test di base sono normali, quindi, è la storia di sanguinamenti ritardati, come detto sopra, che indirizza verso il dosaggio del FXIII, talora preceduto da un test di screening (tolleranza al monocloroacetato). Dai test di base, si passa al dosaggio biologico dei singoli fattori. Una volta individuato il fattore carente, si può procedere anche alla valutazione dell'antigene correlato con metodiche immunologiche: queste permettono di individuare le varianti molecolari delle rispettive carenze, caratterizzate da antigene presente normale (AG+), da antigene assente (AG-) o da antigene ridotto (AG-R); per i difetti del FBN, si possono distinguere le A-lpo-fibrinogenemie e le Disfibrinogenemie; per quelli del FII, le Ipoprotrombinemie e le Disprotrombinemie. La diagnostica molecolare del tipo di difetto genetico non è sempre necessaria e comunque non è alla portata di tutti i laboratori; tuttavia, per le coagulopatie rare gravi, essa può rivestire la stessa valenza che per le Emofilie, cioè permettere lo screening dei portatori. Comunque, in caso di carenze gravi o moderate, è sempre raccomandato lo studio familiare mediante i test coagulativi biologici, per la possibilità di individuare altri soggetti con lo stesso grado di difetto.

3. Terapia

Per i RBDs, come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, l'approccio terapeutico si basa sulla somministrazione del fattore carente in occasione di episodi emorragici od in profilassi per manovre invasive ed interventi chirurgici. In alcuni casi selezionati di carenze gravi e con grave tendenza emorragica od in seguito a sanguinamenti spontanei, che hanno messo in pericolo la vita (ad esempio emorragie intracraniche, gravi e ripetute emorragie gastrointestinali), si può anche instaurare una terapia di profilassi a lungo termine, come nelle Emofilie. Tuttavia, non per tutte le carenze rare è disponibile un concentrato commerciale plasma derivato o un prodotto ricombinante specifico. Per la carenza grave di FXIII è raccomandata la profilassi a vita con il concentrato specifico.

Vengono di seguito riportati i vari presidi per l'approccio terapeutico per ogni coagulopatia.

- 1) Deficit di Fibrinogeno: Concentrato commerciale plasma derivato di fibrinogeno (non disponibile in Italia, ma per il quale è possibile l'importazione diretta); plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- 2) Deficit di FII e di FX: Complesso protrombinico plasma derivato, che è un concentrato commerciale di FII, FIX, FX, disponibile in Italia. Per il deficit di FX esiste anche un concentrato plasma derivato commerciale ad alto contenuto di FX (ma con tracce anche di FIX), non disponibile in Italia.
- 3) Deficit di FV: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- 4) Deficit di FXI: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. Concentrato commerciale plasma derivato di FXI, attualmente non disponibile in Italia, se non per importazione diretta. Nella carenza lieve/moderata di FXI può essere usata anche la DDAVP, previo test di valutazione di efficacia, agli stessi dosaggi utilizzati nell'Emofilia A.
- 5) Deficit di FV+FVIII: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. In questa coagulopatia combinata, in aggiunta al plasma e se i livelli di FVIII sono molto ridotti, si può somministrare concentrato di FVIII (plasma derivato o ricombinante), oppure, se il test di valutazione di efficacia risulta positivo ed i livelli di FVIII basali sono superiori al 5%, in alternativa al concentrato di FVIII, si può usare la DDAVP, se il paziente non presenta controindicazioni

- 6) Deficit di FVII: Concentrato plasma derivato commerciale di fattore VII; Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). Entrambi disponibili in Italia.
- 7) Deficit di FXIII: Concentrato commerciale plasma derivato di fattore XIII, non disponibile in Italia, se non per importazione diretta.

Nella tabella 12 sono indicate le modalità di trattamento per i singoli RBDs in rapporto all'emivita ed ai livelli efficaci per l'emostasi dei singoli fattori.

Tabella 12. Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di fattore carente necessari per l'emostasi

Fattore carente	Livelli plasmatici per emostasi	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico	PCC* (U/kg)	Dose di plasma** (ml/kg)
Fibrinogeno	>50mg/dl	72	°conc pd 30mg/kg	-	15-20
Protrombina	20-30U/dl	72	-	20-30	15-20
Fattore V	15-20U/dl	36	-	-	15-20
F VII	15-20U/dl	3-4	°conc pd 30-40 U/kg °°rFVIIa 25-30µg/kg	-	-
Fattore X	15-20U/dl	40-60	-	20-30	15-20
Fattore XI	30-45U/dl	60	°conc. pd 10-20 U/kg	-	15-20
Fattore XIII	5-10U/dl	10-14 giorni	°conc. pd 10-20 U/kg	-	2-3

* PCC=Prothrombin Complex Concentrate (FII, FX, FIX)

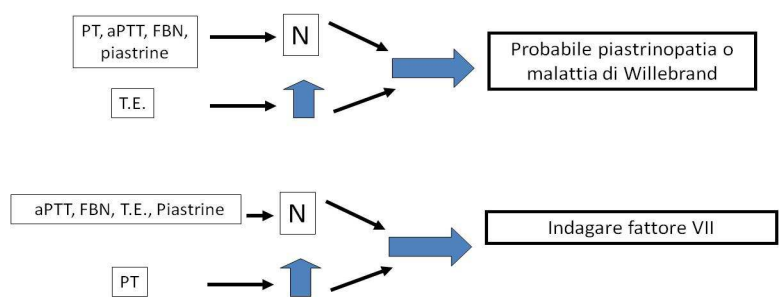
** Preferibile il plasma virus inattivato; ° conc. pd: concentrato plasma derivato; °° rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante

4. Implementazione del PDTA

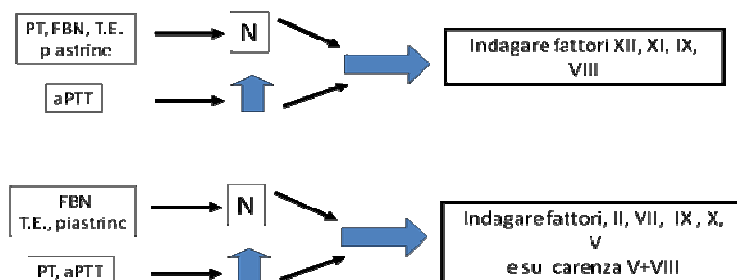
4.1 Percorsi laboratoristico/diagnostici per le malattie emorragiche congenite

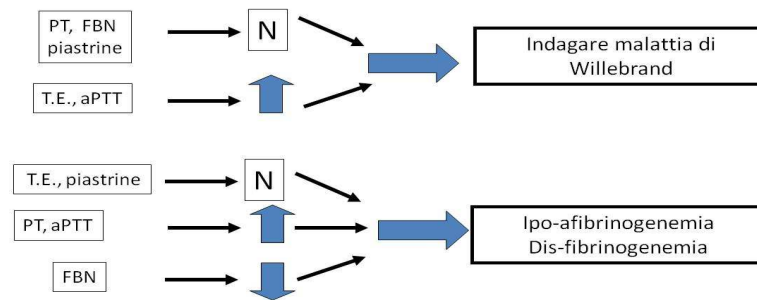
Negli algoritmi presentati qui di seguito sono sintetizzati i percorsi laboratoristico/diagnostici per le Malattie emorragiche congenite

Algoritmo diagnostico 1



Algoritmo diagnostico 2



Algoritmo diagnostico 3

Il percorso diagnostico delle MEC parte dal sospetto di malattia emorragica che solitamente è del Medico di Medicina Generale (MMG) o del Pediatra di famiglia. Pertanto, il MMG o il Pediatra debbono sapere dove inviare il paziente per iniziare il percorso diagnostico, ma debbono anche poter ricevere un'informazione adeguata ed attuale su tali malattie, che spesso sono percepite come di competenza soltanto degli esperti nel campo. Invece, la divulgazione delle conoscenze deve coinvolgere i sanitari di base che svolgono la loro attività in periferia: in pratica, i Centri dove operano gli esperti dovrebbero aprirsi verso la periferia e i sanitari di base richiedere ed accogliere le loro informazioni. Questo diventa possibile se programmi educazionali vengono implementati periodicamente e se si realizza di fatto una "rete" di reciproca collaborazione. Non soltanto i MMG ed i Pediatri di famiglia debbono essere coinvolti nell'informazione, ma anche i Medici di Medicina di urgenza, i chirurghi, gli anestesisti ed in generale anche medici di varie branche specialistiche che, per le loro specifiche competenze, possono trovarsi di fronte ad un caso di MEC, magari non ancora diagnosticato. Da quanto detto, risulta la necessità del collegamento sul territorio tra Centri specializzati nella diagnosi, strutture sanitarie non specializzate e servizi territoriali in genere. Tutto ciò prevede la realizzazione di fatto di un sistema di "Hub and Spoke" in cui Centro di riferimento e di coordinamento regionale interagisca e collabori strettamente con i Centri Spoke di II e I livello, mentre contemporaneamente si offre al territorio assistenza e consulenza per la diagnosi.

Da quanto esposto, si evince tuttavia che la diagnostica delle MEC non può essere effettuata da laboratori generalisti, ma che è necessario disporre di laboratori specializzati, in grado di eseguire non solo indagini di livello basale, ma anche test specifici, che siano in grado di condurre alla diagnosi della singola coagulopatia, nonché il dosaggio ed il monitoraggio degli inibitori ed i test genetici essenziali. Ovviamente, ciò presuppone la disponibilità di mezzi tecnici adeguati e di personale tecnico, biologo e medico con alta specializzazione e competenza. Un paziente che ha ricevuto la diagnosi di MEC, deve essere preso in carico dal Centro Emofilia (Hub o Spoke) che identificherà il programma terapeutico per la coagulopatia, assicurandogli, al tempo stesso, una "cura" globale. Ovviamente, i Centri maggiori e con più risorse debbono mettere a disposizione dei Centri minori le proprie competenze, in modo che nell'ambito regionale ogni paziente con MEC possa ricevere il trattamento migliore. Quindi, non solo programmi educazionali sul territorio, ma anche collaborazione tra esperti. Inoltre, i sanitari coinvolti direttamente nell'assistenza dei pazienti con MEC debbono essi stessi fare una continua formazione nel campo specifico, partecipando non solo a convegni ad hoc, ma anche a programmi di ricerca e studi collaborativi con Centri di altre regioni (od anche di altre nazioni), in modo da avere uno scambio continuo di idee e di conoscenze.

Si ricorda che i Centri Italiani che si dedicano alle MEC sono inseriti in un'associazione scientifica che si definisce AICE, cioè Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Ovviamente, pur essendovi la denominazione di Emofilia, si intendono compresi anche tutti gli altri disturbi emorragici congeniti correlati. L'AICE promuove meeting, convegni, congressi, nonché, per iniziativa dei medici associati, ricerche cliniche e di laboratorio volte al miglioramento delle conoscenze e dell'approccio terapeutico. Se deve essere assicurata un'assistenza globale al paziente con MEC, è necessario che i Centri Emofilia dedicati si possano giovare della consulenza di altri specialisti che, tuttavia, debbono essere divenuti esperti anch'essi della gestione dei pazienti con MEC, in modo da costituire una sorta di rete ad hoc. Le consulenze richieste da un Centro Emofilia possono essere individuate in parte nello stesso Centro o nella Struttura ospedaliera o universitaria di cui il Centro fa parte, ovvero anche in altre strutture, dove si possano reperire professionalità adeguate.

La rete delle consulenze deve comprendere essenzialmente le seguenti discipline: ortopedia, chirurgia generale e chirurgia specialistiche (ad es. urologia), odontoiatria, otorinolaringoiatria, ginecologia ed ostetricia, cardiologia, infettivologia, radiologia, dermatologia, psicologia. Inoltre il Centro deve essere in grado di offrire il

counseling genetico, nonché un supporto di assistenza sociale, ove necessario. Importante è anche il rapporto dei Centri con l’associazione dei pazienti affetti da MEC.

Nel Lazio esiste un’Associazione denominata AEL (Associazione Emofiliaci Lazio). La collaborazione dei Medici con l’Associazione, sempre nel rispetto dei ruoli, è indispensabile per conoscere alcune esigenze della comunità dei pazienti che altrimenti potrebbero non emergere dal contatto individuale tra medico e malato. In conclusione, dalla diagnosi di MEC, che deve essere eseguita in un Centro Emofilia dove possano essere effettuate tutte le indagini che portino all’accertamento completo della malattia, si passa al programma terapeutico ed alla presa in carico del paziente, che deve essere seguito nel *follow-up* con monitoraggio clinico e di laboratorio della malattia, delle eventuali complicanze, degli eventi avversi, delle patologie concomitanti. La collaborazione della rete dei consulenti è pertanto indispensabile.

4.2 Modalità di accesso

I Centri di riferimento per le Malattie Emorragiche Congenite della regione Lazio sono:

- 1) UOS “Diagnostica speciale e Terapia delle Malattie dell’Emostasi e della Trombosi” (DAI Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa; UOC Ematologia) dell’Università “Sapienza”- Policlinico Umberto I - Roma (Responsabile: Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi). La UOS comprende:
 - a) il Centro di Riferimento Regionale per i difetti ereditari della coagulazione – disordini ereditari trombofilici (RDG020);
 - b) il Centro di Riferimento e Coordinamento regionale per i difetti ereditari della coagulazione- emofilia e sindromi correlate - piastrinopatie congenite, MEC (RDG020-RDG030).
- 2) Servizio di Emostasi e Trombosi - DH Ematologia dell’ospedale pediatrico Bambino Gesù – Roma
- 3) UOD Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche del Policlinico Universitario A. Gemelli (responsabile: prof. Raimondo De Cristofaro)

I dettagli per prendere contatto con le strutture sono riportati nelle tabelle seguenti.

Tabella 13. Informazioni utili e contatti del Centro III livello di Riferimento e Coordinamento regionale Policlinico Umberto I

Gruppo di Malattie	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita dei fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand, Piastrinopatie congenite</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020-RDG030
Centro di riferimento e coordinamento regionale	UOS Diagnostica speciale e Terapia delle Malattie dell’Emostasi e della Trombosi – Policlinico Universitario Umberto I
Indirizzo	Ematologia- Via Benevento, 6 e 27A Roma
Responsabile Referente	Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi Dott.ssa Cristina Santoro
Telefono	Centralino: 06-857951 Ambulatori: 06-49974-411-412 -410 (ore 8:30-15 dal lunedì al venerdì) PS Ematologia 24h/24h: 06-49974 -704 -703
Modalità di contatto	Personalmente: 06-49974-411-412 -410-778 Segreteria: 06/49974 -757-758 (per appuntamenti ore 9:00-14:00 dal lunedì al venerdì)
e-mail	mazzucconi@bce.uniroma1.it santoro@bce.uniroma1.it
Fax	06/44241984

Tabella 14. Informazioni utili e contatti del Presidio di II livello di Riferimento Policlinico Gemelli

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	UOSD Servizio Malattie Emorragiche e Congenite - Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"
Indirizzo	Largo A. Gemelli, 8 – 00168, Roma
Medici referenti	Prof. Raimondo De Cristofaro, Dott.ssa Erica De Candia, Dott. Leonardo Di Gennaro
Telefono	Segreteria per appuntamenti 06.30154438
Modalità di contatto	Personalmente Segreteria per appuntamenti DEA (servizio di guardia ematologica 24h/24h)
e-mail	segrsmet@rm.unicatt.it ; rdecristofaro@rm.unicatt.it ; edecandia@rm.unicatt.it ; leonardo.digennaro@rm.unicatt.it

Tabella 15. Informazioni utili e contatti del Presidio II livello di Riferimento OPBG

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	Dipartimento di Ematologia Oncologia e Medicina TrASFusionale dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Padiglione S.Onofrio, piano terra)
Indirizzo	Piazza S. Onofrio, 4 - Roma
Medici referenti	Dott. Matteo Luciani Dott. Franco Locatelli
Telefono	Segreteria per appuntamenti 0668592129
Modalità di contatto	Personalmente Segreteria per appuntamenti 0668592129 DEA (servizio di guardia ematologica 24h/24h)
e-mail	matteo.luciani@opbg.net , franco.locatelli@opbg.net

Bibliografia

1. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):766-73.
2. Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EL. Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia.* 2004 Oct; 10 Suppl 4: 133-9.
3. Margaglione M, Castaman G, Morfini M, Rocino A, Santagostino E, Tagariello G, Tagliaferri AR, Zanon E, Bicocchi MP, Castaldo G, Peyvandi F, Santacroce R, Torricelli F, Grandone E, Mannucci PM; AICE-Genetics Study Group. The Italian AICE-Genetics hemophilia A database: results and correlation with clinical phenotype. *Haematologica.* 2008 May; 93(5): 722-8.
4. Donadel-Claeysens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia.* 2006 Mar; 12(2): 124-7.
5. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2012 (in press)
6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9; 357(6): 535-44.
7. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011 Apr; 9(4): 700-10.
8. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia.* 2008 Sep; 14(5): 945-51.
9. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost.* 2010 Jan; 8(1): 83-9.
10. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003 May; 9 Suppl 1: 27-31.
11. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JK, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006 Jun; 4(6): 1228-36.
12. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, Nilson J, Poon MC, Van Neste C, Jarock C, McLimont M, Feldman BM. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3):460-6
13. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010 Oct; 21(7): 615-9.

14. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, Altisent C, Blatny J, Borel-Derlon A, Rossi V. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia*. 2007 Sep;13 (5): 502-7.
15. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007 Sep; 5(9): 1904-13.
16. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Usatescu MV, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3; 365(18): 1684-92.
17. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007 Jul; 13 Suppl 1:1-22.
18. Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012; 119: 1335-1344.
19. Santagostino E, Mannucci PM; Guidelines on replacement therapy for Haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia*. 2000; 6: 1-10.
20. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012 May 3; 119(18): 4108-14.
21. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1256-1265.
22. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit.Rev.Oncol.Hematol*. 2012; 81: 82-92.
23. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012; 1-47
24. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 781-790.
25. Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG et al. Immune tolerance induction with a high-purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia*. 2007; 13: 373-379.
26. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia*. 2007; 13 (suppl): 73-77.
27. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010 May; 149(4): 498-507.
28. Rodeghiero F, Castaman G, Tositto A, Battle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JC, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2005 Dec;3(12):2619-26.
29. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia*. 2008 Nov;14 Suppl 5:27-3

30. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, Lethagen S, Nitu I, Ludwig G, Hilbert L, Mannucci PM. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2032-8.
31. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Fressinaud E, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Pasi J, Hill F, Peake I, Rodeghiero F. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3531-9.
32. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus*. 2009 Apr;7(2):117-26.
33. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost*. 2012 Sep;10(9):1938-43.
34. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):615-21.