SALA POLISSENA B

MALATTIE RARE

Moderatori: **Marina Civita – Claudia Sara Cimmino**

Claudia Dezzi

Emofilia acquisita in Pronto Soccorso: riconoscere e trattare

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

EMOFILIA ACQUISITA IN PRONTO SOCCORSO: RICONOSCERE E TRATTARE

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

Dr.ssa Claudia Dezzi
UOC Pronto Soccorso
ASL RM4
Direttore Dr. B. Susi

Haemophilia in the descendants of Queen Victoria

Queen Victoria
(1819-1901)

Princess Alice of the United Kingdom
(1843-1878)

Prince Leopold, Duke of Albany
(1853-1884)

Princess Beatrice of the United Kingdom
(1857-1944)

Princess Irene of Hesse and by Rhine
(1866-1953)

Prince Friedrich of Hesse and by Rhine
(1870-1873)

Alexandra Feodorovna of Russia
(1872-1918)

Princess Alice of Albany
(1883-1981)

Victoria Eugenie of Battenberg queen of Spain
(1887-1969)

Prince Leopold of Battenberg
(1889-1922)

Prince Maurice of Battenberg
(1891-1914)

Prince Waldemar of Prussia
(1889-1945)

Prince Heinrich of Prussia
(1900-1904)

Alexey Nikolaevich of Russia
(1904-1918)

Prince Rupert of Teck
(1907-1928)

Alfonso of Spain, Prince of Asturias
(1907-1938)

Infante Gonzalo of Spain
(1914-1934)

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

EMOFILIA A

Patologia ereditaria con carattere recessivo X-linked che determina un deficit congenito del fattore VIII della coagulazione

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

EMOFILIA ACQUISITA

Patologia autoimmune caratterizzata da diatesi emorragica dovuta alla formazione di autoanticorpi contro il fattore VIII della coagulazione

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

DIAGNOSI DIFFERENZIALE EMOFILIA CONGENITA VS ACQUISITA

ALLOANTICORPI (E. CONGENITA)	AUTOANTICORPI (E. ACQUISITA)
➢ Diretti contro più epitopi	➢ Diretti contro un unico epitopo
➢ Inibizione FVIII con cinetica lineare	➢ Inibizione FVIII con cinetica complessa

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

DIAGNOSI DIFFERENZIALE EMOFILIA CONGENITA VS ACQUISITA

Acquired hemophilia A	Congenital hemophilia A
More commonly identified in older individuals.	More commonly identified in young children.
No known genetic inheritance pattern. Both males and females are equally affected.	Sex-linked inheritance pattern. More common in males.
Inhibitor usually has type 2 kinetics. No correlation between inhibitor level and measurable residual FVIII level.	Inhibitor usually has type 1 kinetics. Alloantibody inactivates FVIII in direct proportion to its concentration.
No correlation between measured FVIII level and severity of bleeding. Severe spontaneous bleeding may occur with FVIII levels > 5%.	Severe spontaneous bleeding generally occurs with FVIII level < 1%.
Extensive hematomas/bruising are common.	Extensive hematomas/bruising are rare.
Hemarthroses are rare.	Hemarthroses are common.
Mortality is increased.	Mortality is not increased.

TRE DIVERSI TIPI

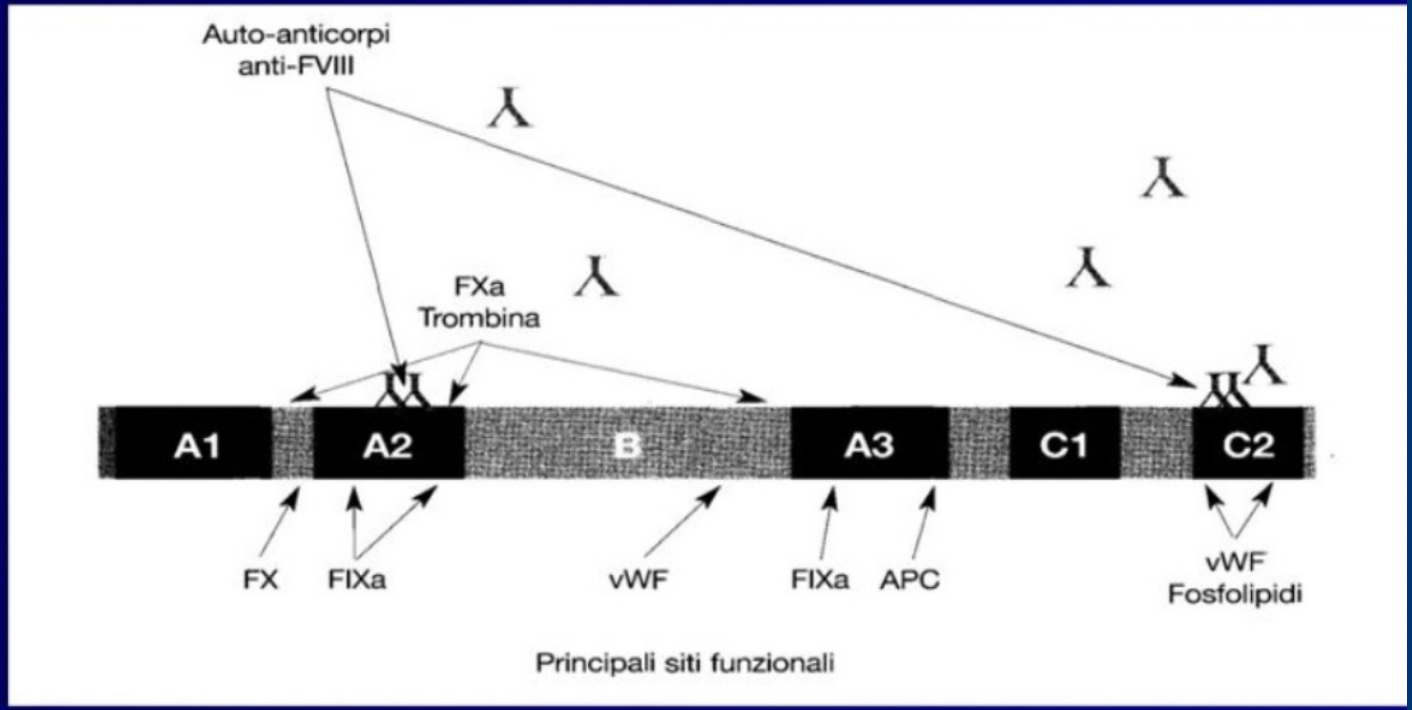
- Tipo A: anticorpi contro Fatt I-II-V-VII-VIII
- Tipo B: anticorpi contro Fatt IX
- Tipo C: anticorpi contro Fatt X-XI-XII

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

EMOFILIA ACQUISITA TIPO A

- Forma più comune
- Autoanticorpi diretti contro le sequenze aminoacidiche dei domini A2, A3 e C2
- Mancato legame del F VIII al IX al FvWF ed ai fosfolipidi di membrana
- Rapida inattivazione del F VIII seguita da una fase tardiva più lenta

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



Principali siti funzionali

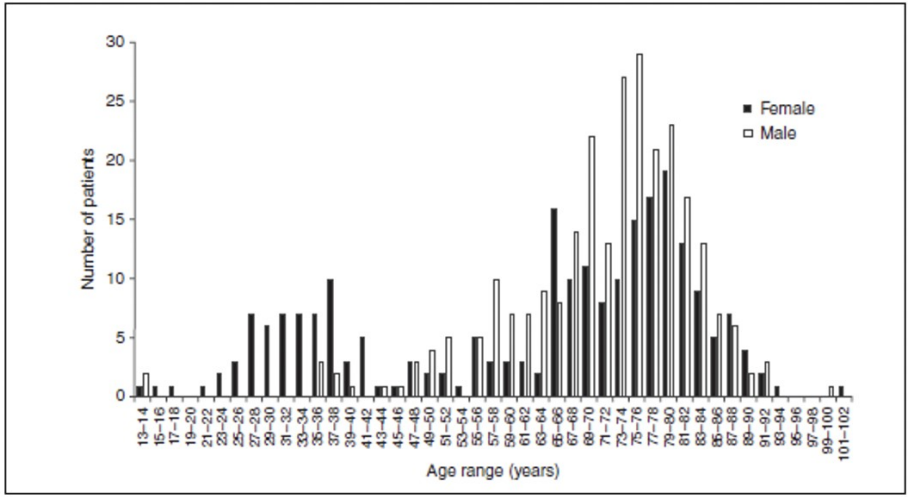
Più frequentemente gli autoanticorpi riconoscono epitopi localizzati tra gli aa 454-509 e 593 del dominio A2, 1804-1819 del dominio A3, 2181-2243 del dominio C2

EPIDEMIOLOGIA

- Incidenza 1,5 casi/milione anno
- Prevalenza negli anziani al di sopra dei 65 anni
- Identica prevalenza in ambo i sessi
- Picco nelle primipare tra i 20 ed i 30 anni entro 3-4 mesi dal parto con quadro clinico dominato da emorragie gravi
- Mortalità fino al 22% a seconda delle diverse casistiche

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

EPIDEMIOLOGIA



1,Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012

2,Collins PWet al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood. 2007

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

EPIDEMIOLOGIA

PATOLOGIA SICURAMENTE RARA MA SENZA DUBBIO SOTTOSTIMATA PERCHE' POCO CONOSCIUTA

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

PERCHE' E' IMPORTANTE PER IL MEU CONOSCERLA E SAPERLA DIAGNOSTICARE?

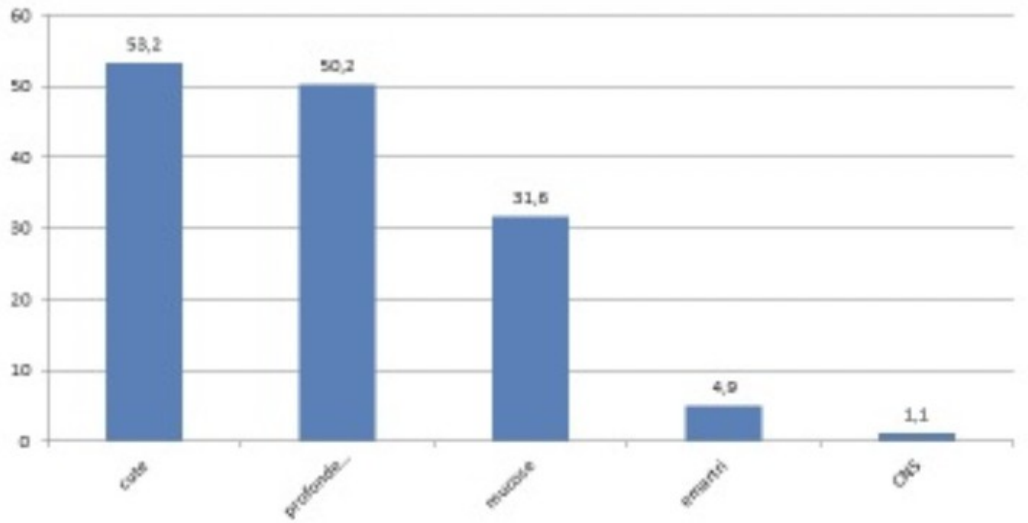
XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

QUADRI DI PRESENTAZIONE CLINICA

- Nel 70% dei casi esordio emorragico spontaneo o indotto in soggetti con anamnesi negativa per diatesi emorragica
- 80% dei casi emorragie sottocutanee anche per piccoli traumi
- Emorragie del tratto gastro-intestinale e genito-urinario
- Ematomi muscolo-fasciali
- Metrorragia
- Raro l'emartro

PS!!!

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



Dati registro EACH2 (n= 474 sanguinamenti totali osservati in 501 pazienti inclusi nel registro dal 2003 al 2008)[4]. Le emorragie sono state la causa primaria di morte nel 4,5% dei pazienti.

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

CRITERI DIAGNOSTICI

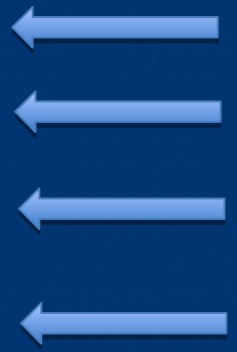
- Anamnesi negativa per precedente diatesi emorragica
- PT-INR nella norma
- aPTT allungato
- Bassi livelli di Fattore VIII circolante
- Spesso l' unica manifestazione clinica è ALLUNGAMENTO DEL aPTT CON PT e INR NORMALE (30%casi)

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA AH ED ALTRE CONDIZIONIN DETERMINANTI L'ALLUNGAMENTO DEL aPTT

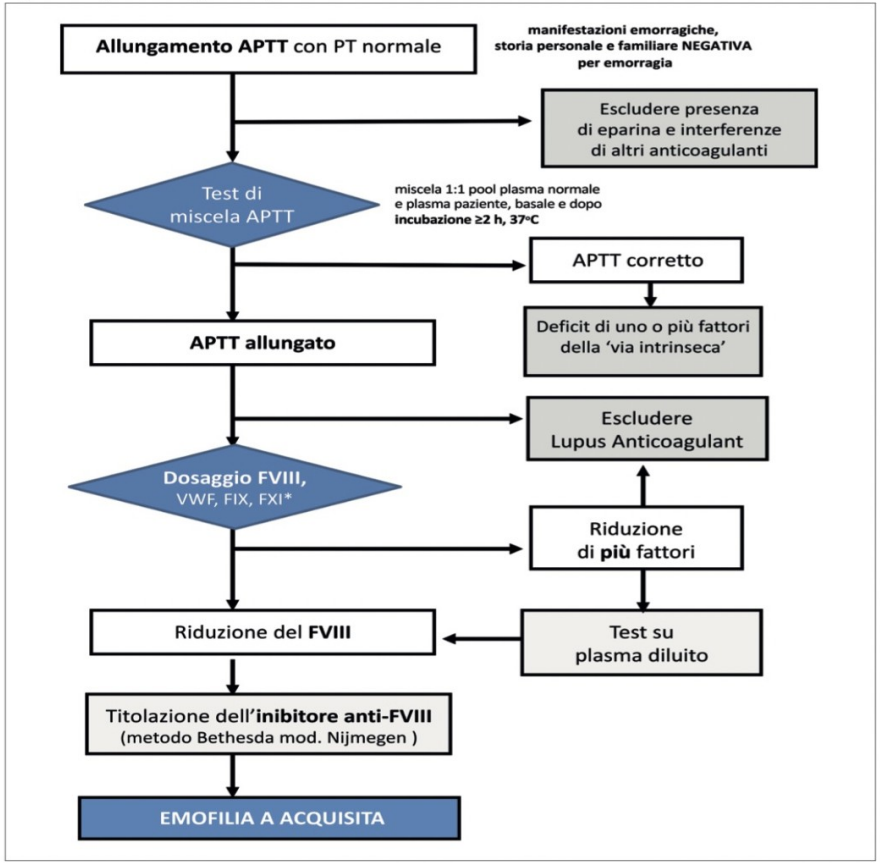
Condizione clinica	Dati di laboratorio in comune con EAA	Diagnosi differenziale
Lupus anticoagulant	Allungamento dell'APTT Mancata correzione del test di miscela dell'APTT Talora riduzione del FVIII:C	Allungamento sovrapponibile al test di miscela basale e dopo incubazione Positività di uno o più test fosfolipidi-dipendenti (dRVVT, KCT, SCT) Possibile presenza di ACA e anti-β2GPI Possibile anamnesi positiva per trombosi e/o complicanze ostetriche
Eparina non frazionata	Allungamento dell'APTT Mancata correzione del test di miscela dell'APTT	Escludere mediante determinazione del TT (allungato) e RT (normale)
Eparina a basso peso molecolare/fondaparinux	Allungamento dell'APTT (solo con dosaggi terapeutici*)	Escludere mediante dosaggio dell'attività anti-Xa^
Anticoagulanti orali anti-vitamina K (dicumarolici)	Allungamento dell'APTT	Allungamento concomitante e più marcato del PT-INR Normalizzazione dopo somministrazione di vitamina K Livelli di FVIII:C nella norma
DOAC inibitori della trombina (dabigatran)	Allungamento dell'APTT Riduzione del FVIII:C	Allungamento concomitante del PT (meno evidente) Escludere con TT, TT diluito o ECT
DOAC inibitori del FXa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)	Allungamento dell'APTT Riduzione del FVIII:C	Allungamento concomitante e più marcato del PT Escludere con dosaggio anti-Xa specifico
Cofattori "Heparin-like"	Allungamento dell'APTT Mancata correzione del test di miscela dell'APTT	Allungamento del TT e RT nella norma FVIII:C nella norma Riduzione concomitante di multipli fattori della coagulazione Anamnesi positiva per neoplasia

Legenda: ACA, anticorpi anti-cardiolipina; APTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; β2GPI, β2-glicoproteina 1; DOAC, anticoagulanti orali diretti; dRVVT, tempo di veleno di vipera Russell diluito; ECT, tempo di ecarina; FVIII:C, dosaggio attività coagulante del FVIII; INR, International Normalized Ratio; KCT, kaolin clotting time; PT, tempo di protrombina; SCT, silica clotting time; RT, tempo di reptilase; TT, tempo di trombina; Xa: FX attivato.
*a dosi inferiori in caso di insufficienza renale con riduzione della clearance dell'eparina. ^anche in questo caso si può valutare il TT (allungato) e il RT (normale)



XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

Algoritmo laboratoristico



*il dosaggio del FXII non è indicato in presenza di sintomi emorragici, in quanto la carenza di tale fattore, che determina allungamento dell'APTT, non provoca tendenza emorragica.

XII congresso nazionale simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

TEST DI MISCELA PER IL DOSAGGIO DELL'INIBITORE

- Ripetere l'aPTT su una miscela 1:1 tra plasma del pz in oggetto e pool di plasma normale (test di miscela)

- Può essere utile per discriminare tra la carenza di F VIII selettiva e la presenza di un inibitore (contro FVIII o LAC)

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

TEST DI MISCELA PER IL DOSAGGIO DELL'INIBITORE

- Miscela in parti uguali di pool di plasma normale e campione di plasma del pz
- Pool di plasma normale e sostanza tampone (mix di controllo)
- Dopo2h di incubazione a37°C viene determinata la percentuale relativa di attività del Fattore VIII della miscela da testare che, rapportata a quella del mix di controllo, determina l'attività residua di Fattore VIII

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

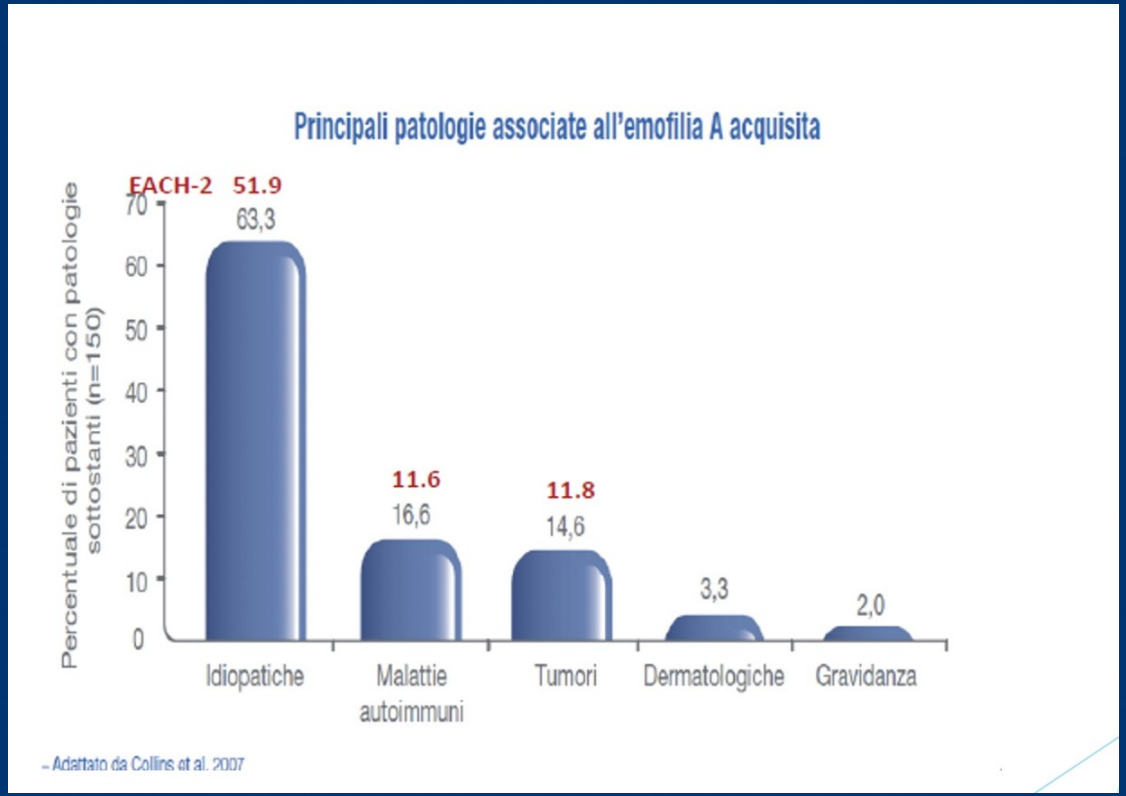
In caso di diatesi emorragica RIVOLGERSI A CENTRI SPECIALISTICI per l'esecuzione di test mirati alla ricerca di deficit anche minimi di FVIII e per la presenza di autoanticorpi

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

Malattie autoimmuni	Lupus eritematoso sistemico, Artrite reumatoide, Arterite temporale, Sclerosi multipla, Miastenia gravis, Rettocolite ulcerosa, Anemia emolitica autoimuune, Sindrome di Sjogren, Sindrome di Goodpasture, Malattie autoimmuni della tiroide
Malattie neoplastiche	Ematologiche: Leucemia linfatica cronica, Mieloma multiplo, Macroglobulinemia di Waldenström, Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), Linfoma non Hodgkin, Mielodisplasia, Mielofibrosi, altre malattie mieloproliferative croniche
Malattie dermatologiche	Pemfigo, Psoriasi
Correlate a farmaci	Cloramfenicolo, Sulfamidici, Antibiotici beta-lattamici, Fenintoina, Metildopa, Antiinfiammatori non steroidei, Interferone alfa, Fludarabina, Clopidrogrel.
Gravidanza	Generalmente 1-4 mesi dopo il parto o aborto, possibile anche ante-partum
Altre patologie	Epatite acuta da HBV o HCV, Broncopneumopatia cronica ostruttiva, Asma

Condizioni legate allo sviluppo di AH

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



Condizioni legate allo sviluppo di AH

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

TRATTAMENTO

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

AICE

ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

SISET

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI

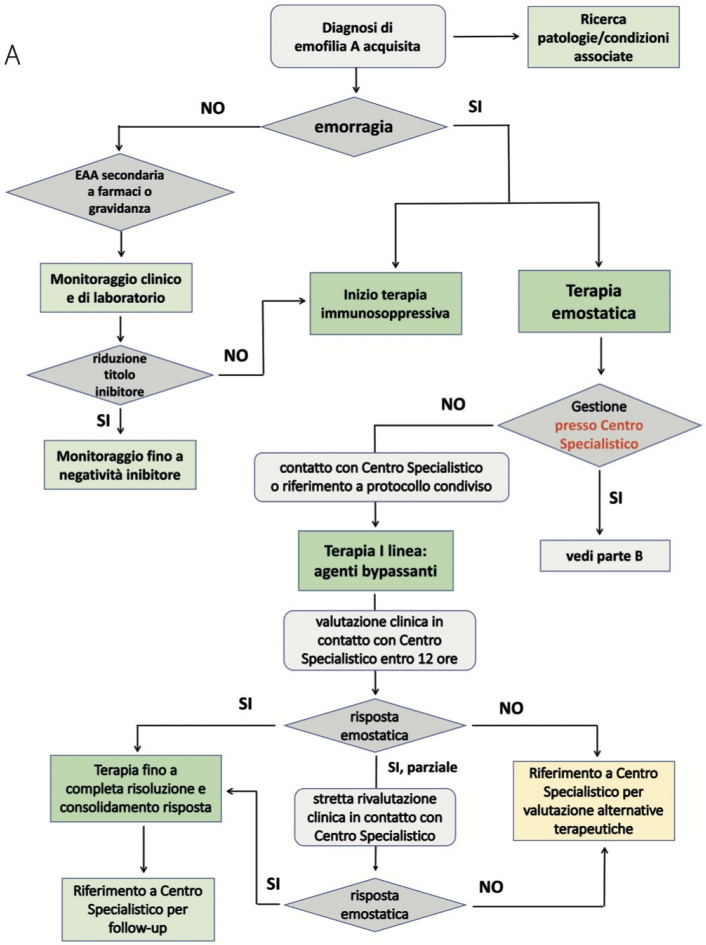
DOCUMENTO DI CONSENSO

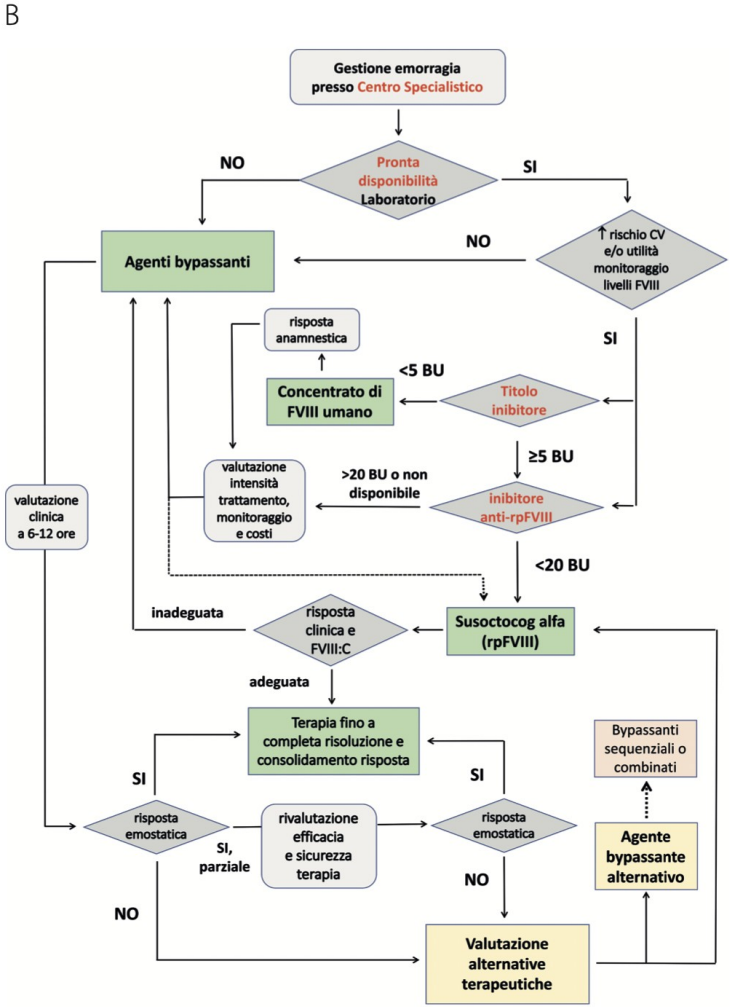
EMOFILIA A ACQUISITA: RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE E LA GESTIONE GENERALE DEL PAZIENTE

Edizione Settembre 2020

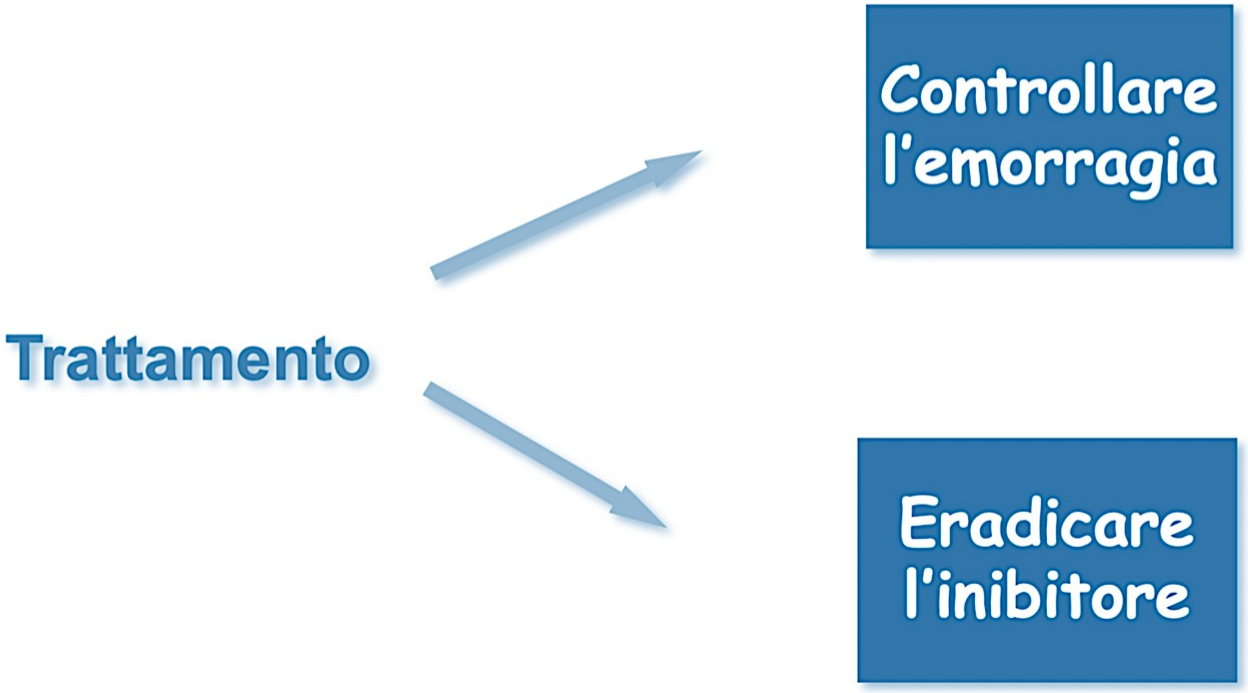
XII congresso nazionale simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

Figura 4. Algoritmo per la gestione del paziente con emofilia A acquisita, alla diagnosi, con particolare riferimento al trattamento emostatico, a seconda che venga seguito al di fuori di un Centro Specialistico (parte A) o presso un Centro Specialistico (parte B).





XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022


Trattamento
Controllare l'emorragia
Eradicare l'inibitore

CONTROLLO DELL'EMORRAGIA: TERAPIA BYPASSANTE E SOSTITUTIVA

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

AGENTI BYPASSANTI

Tabella 4. Vantaggi e limiti dei diversi approcci disponibili per il trattamento delle emorragie nei pazienti con EAA

APPROCCIO TERAPEUTICO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	VANTAGGI	LIMITI
Agenti Bypssanti			
• aPCC	50-100 U/Kg ogni 8-12h. Non superare le 200 U/Kg/die	Efficacia comprovata in diversi studi e registri Spesso disponibile anche in Centri non specialistici	Nessun monitoraggio di laboratorio validato Potenziale rischio di eventi trombotici arteriosi o venosi Elevato volume di infusione
• rFVIIa	90-120 µg/Kg ogni 2-3 h fino al raggiungimento di una emostasi sicura, poi ad intervalli più lunghi	Efficacia comprovata in diversi studi e registri Generalmente disponibile anche in Centri non specialistici Ridotto volume d'infusione	Nessun monitoraggio di laboratorio validato Potenziale rischio di eventi trombotici arteriosi o venosi Emivita breve (2-3 h)^

Sono in grado di bypassare l'interferenza dell'inibitore anti FVIII determinando la formazione della trombina

XII congresso nazionale simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

- **rFVIIa: concentrato di FVII attivato prodotto mediante tecnica del DNA ricombinante (*Novoseven*®)**
- **aPCC: concentrato di complesso protrombinico attivato (*Feiba*®)**

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

rFVIIa (Novoseven®)

- Fattore VIIa prodotto con tecnica DNA ricombinante
- Emivita 2-3 ore
- Agisce sulla sede della lesione vascolare dove sono presenti piastrine attivate
- Attiva direttamente FX sulla superficie piastrinica anche in assenza di FVIII e IX
- Dose 90-120 µg/kg ogni 2-3 ore fino al raggiungimento dell'emostasi

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

aPCC (*Feiba*®)

- Concentrato di complesso protrombinico attivato
- Emivita 8-12 ore
- 1000 U fiala
- Fornisce Fattori II,IX e X attivati, superando l'effetto inibitorio
- Dose 50-100 U/Kg ogni 8-12 ore
- Non superare la dose massima di 200 U/Kg die

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

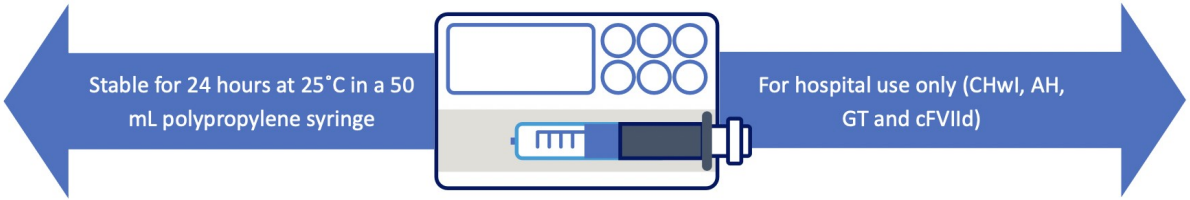
aPCC (estratto da linee guida AICE)

La sua origine plasmatica contiene, tuttavia, tracce di FVIII che potrebbero determinare una risposta anamnestica con incremento del titolo d'inibitore.

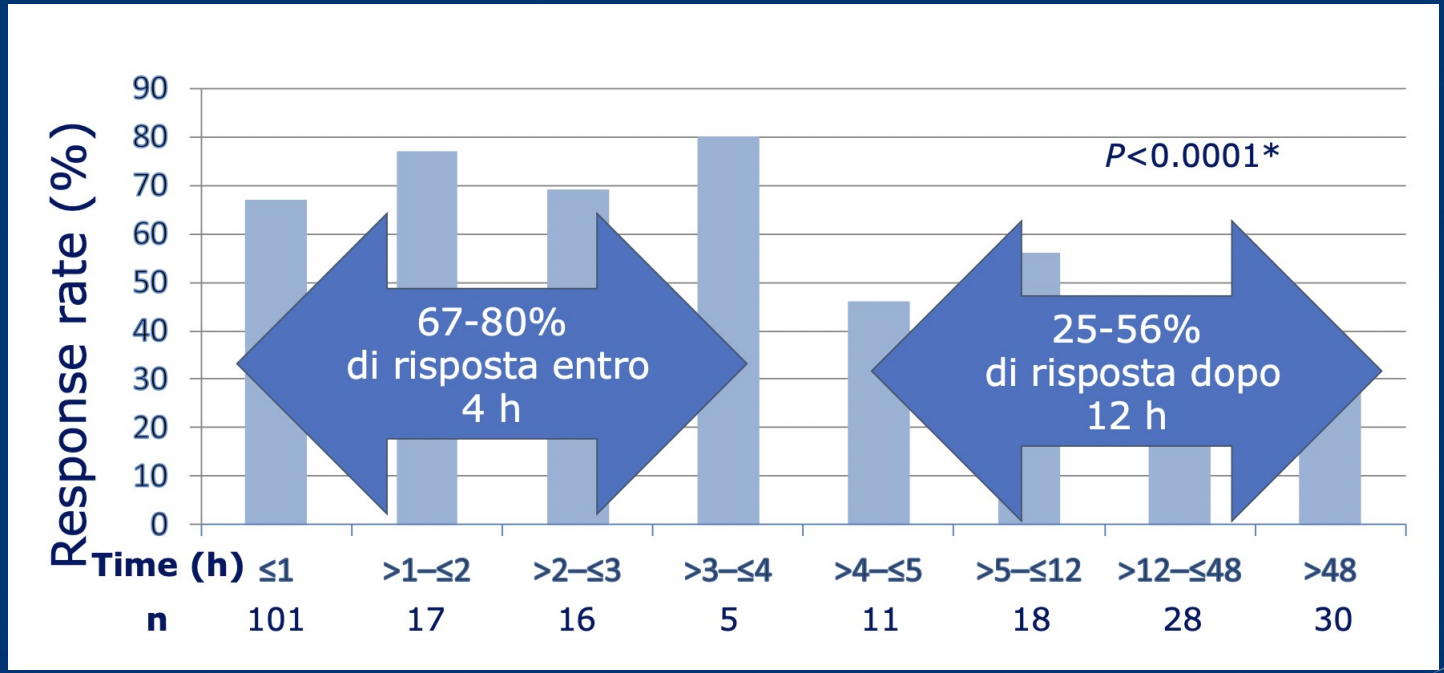
Novo7 (estratto da linee guida AICE)

In alcuni casi l'origine ricombinante, la flessibilità del trattamento in termini di dosi e intervalli di somministrazioni o la maneggevolezza di infusione di volumi ridotti può indurre a preferire l'uso di rFVIIa. D'altra parte, la possibilità di somministrazioni ad intervalli più prolungati può far propendere per l'uso dell'aPCC.

* Bolus infusions of rFVIIa to control bleeding – now possible via a CE-marked infusion pump



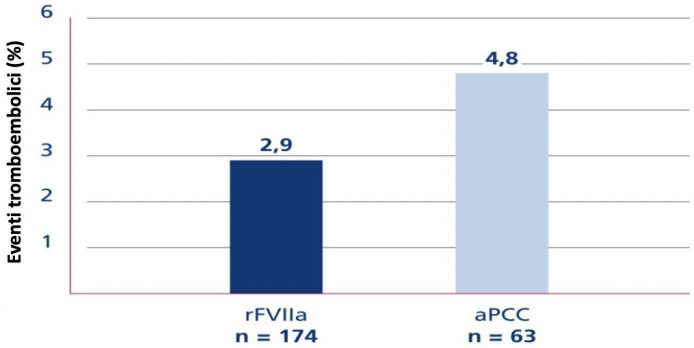
CORRELAZIONE TRA EFFICACIA E TIMING DI SOMMINISTRAZIONE



XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

AGENTI BYPASSANTI E RISCHIO TROMBOTICO

Ad oggi , vi è una limitata evidenza di trombogenicità dei bypassanti rFVIIa e aPCC. Viene suggerita cautela nei pazienti anziani e con malattia cardiovascolare sottostante o fattori di rischio per trombosi.[2]



Comunque, la terapia con bypassanti non deve considerarsi assolutamente controindicata quando il paziente è a rischio di vita per un sanguinamento severo [1]

1.Huth-Kuhne et al. International recommendations of the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica 2009
2.Baudo F et al. Management of bleeding in acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry; (2012)

IN CASO DI MANCATA RISPOSTA…

Può essere preso in considerazione l'uso combinato di entrambi gli agenti bypassanti quando l'uno o l'altro si manifestino inefficaci singolarmente nei soli casi di eventi emorragici pericolosi quod vitam

Review > Br J Haematol. 2011 Oct;155(2):256-62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08854.x.
Epub 2011 Sep 7.

Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review

Jørgen Ingerslev [1], Benny Sørensen

TERAPIA SOSTITUTIVA

- **FVIII: fattore VIII umano (*Emoclot*®)**
- **rpFVIII: fattore VIII ricombinante suino (*Obizur*®)**

NON SEMPRE DISPONIBILI, NECESSITANO DI LABORATORIO ATTREZZATO H 24 E POSSONO CONDURRE AD UNA REAZIONE AUTOANTICORPALE DELL'OSPITE AGGRAVANDO IL QUADRO CLINICO .

XII congresso nazionale simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

Terapia sostitutiva°			
• FVIII umano	Variabile in base all'entità del sanguinamento, al titolo di inibitore, alla modalità di infusione (singoli boli o infusione continua)	Efficacia comprovata in alcuni studi, in caso di inibitori a basso titolo (<5 UB/mL) Monitoraggio di laboratorio (FVIII:C) Facilmente disponibile anche in Centri non specialistici	Possibile risposta anamnestica Necessità di elevate dosi di concentrato Necessità di laboratorio con dosaggio almeno quotidiano
• rpFVIII	Dose iniziale di 200 UI/Kg, dosi successive in relazione a risposta clinica e ai livelli di FVIII (eseguiti 30' e 3 h dopo infusione) da mantenere a seconda del tipo di emorragia, in genere infusioni ogni 4-12 h*	Efficacia comprovata (ma studi ancora limitati) Monitoraggio di laboratorio (FVIII one-stage con opportuno calibratore)	Possibile sviluppo di anticorpi anti-rpFVIII, con riduzione dell'efficacia Non sempre facilmente disponibile Necessità di laboratorio H24

FVII umano
(*Emoclot®*)

- 1000 UI fiala
- 20 UI/Kg per ogni UB di inibitore in bolo seguiti da una dose di 40 UI/Kg die
- Raccomandato il monitoraggio del F VIII circolante raggiunto dopo 15-30 min dal bolo
- Necessario valutare precocemente l'eventuale incremento del titolo dell'inibitore per eventuale shift a terapia bypassante

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

FVII ricombinante suino (*Obizur®*)

- 500U/ml fiala
- Autorizzato solamente ad uso Specialistico in centri accreditati per il trattamento delle emofilie
- Dose 200 UI/Kg come dose d'attacco
- Dosi di 50 UI/Kg somministrate ad intervalli di 8-12 ore
- Controllo dei livelli di FVIII circolante a 30-60 min dalla prima infusione
- Mantenere livelli di FVIII circolanti >50% in caso di ematomi superficiali e >80% in caso di emorragie digestive, ematomi retroperitoneali ed emorragia cerebrale

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

TERAPIA ERADICANTE

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

TERAPIA ERADICANTE

- Interrompe la produzione di autoanticorpi inibenti il FVIII
- Indipendentemente dalla presenza e dalla gravità delle manifestazioni emorragiche
- Particolare attenzione nei pz immunocompromessi o con infezione sottostante per il rischio di evoluzione settica
- Particolare attenzione nelle donne in età fertile

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

TERAPIA ERADICANTE

Tabella 3. Sintesi delle raccomandazioni per la terapia eradicante l'inibitore nell'EAA [7].

La terapia immunosoppressiva deve essere iniziata non appena possibile, idealmente appena formulata la diagnosi di emofilia A acquisita.
Il trattamento di prima linea è rappresentato dall'uso di prednisone (1-2 mg/Kg per os) in monoterapia o in combinazione con ciclofosfamide (1-2 mg/Kg per os).
Ciclofosfamide e altri alchilanti dovrebbero essere evitati in donne con emofilia A acquisita in età fertile.
Rituximab (375 mg/m^2 una volta la settimana per 4 dosi complessive) in monoterapia o in combinazione con altri farmaci immunosoppressori rappresenta il principale agente per la terapia di seconda linea in caso di mancata risposta alla terapia di prima linea, entro 8-12 settimane.
Rituximab può essere indicato come agente di prima linea in pazienti in cui vi è controindicazione all'uso di farmaci immunosoppressori.
L'associazione di più farmaci immunosoppressori (compresa la ciclosporina) e l'instaurazione di regimi di immunotolleranza rappresentano un'ulteriore alternativa in caso di mancata risposta alla terapia immunosoppressiva di prima linea.
L'uso delle immunoglobuline ad alte dosi non è indicato come trattamento di eradicazione dell'inibitore.
La risposta completa alla terapia eradicante richiede il persistente riscontro di inibitore negativo (<0,6 UB/mL) e di normali livelli di FVIII (>70%).
I pazienti con fattori di rischio tromboembolico dovrebbero ricevere tromboprofilassi meccanica e/o farmacologica, in particolare in caso di livelli di FVIII elevati in corso/al termine della terapia eradicante.

XII congresso nazionale simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

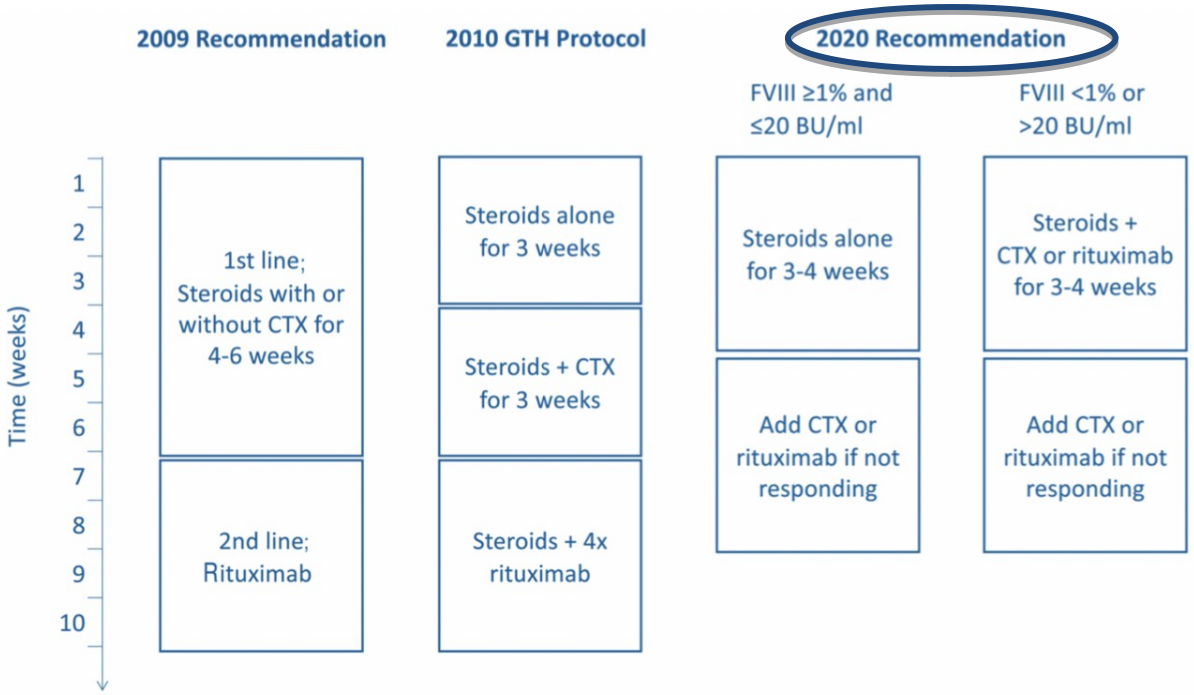
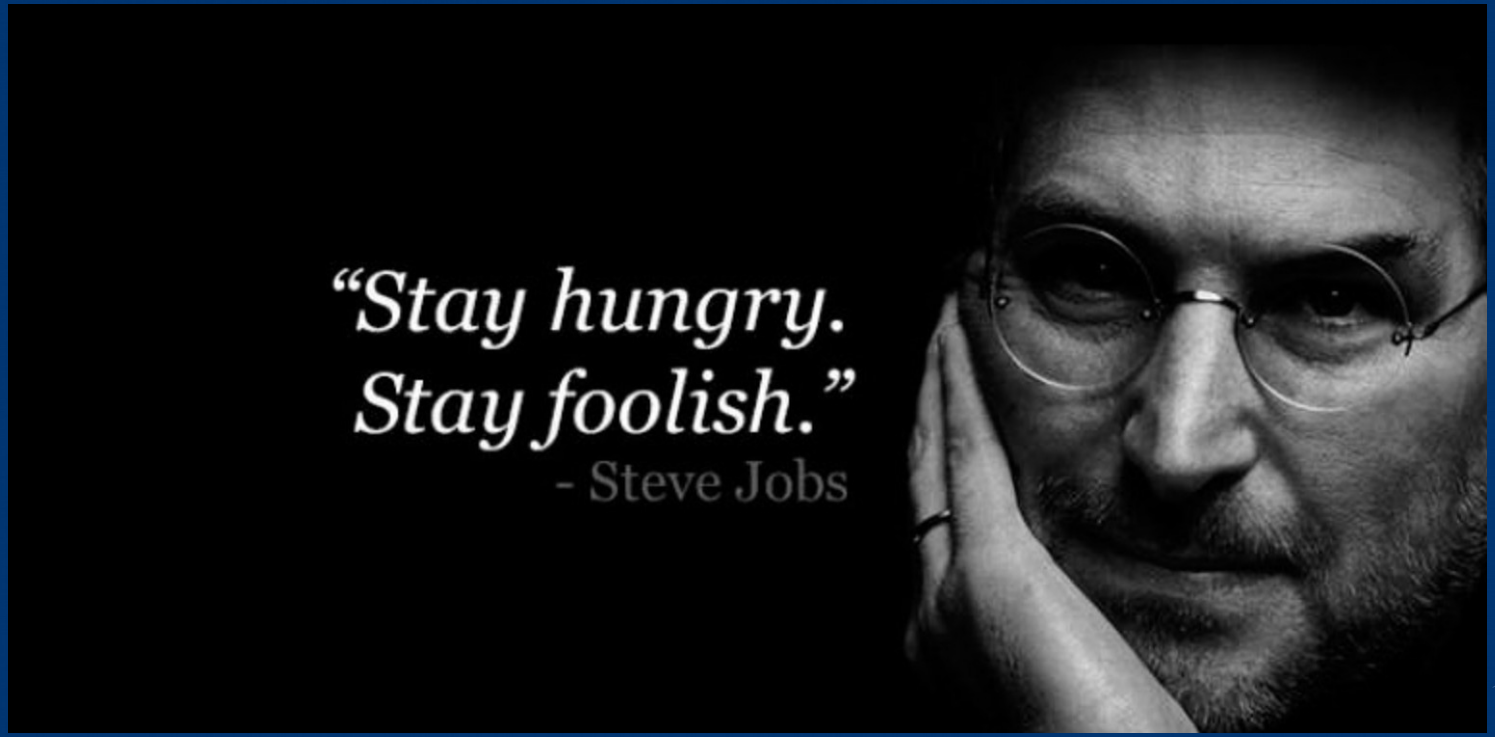


Figure 3. Recommendations regarding Immunosuppressive therapy in patients with acquired hemophilia A. Comparison of immunosuppressive therapy regimens recommended in the 2009 international recommendations by Huth-Kühne *et al.*[1] the GTH study[10] and the current paper. FVIII; factor VIII activity; BU: Bethseda unit; CTX, cyclophosphamide.

XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022



XII congresso nazionale
simeu
RICCIONE 13-15 MAGGIO 2022

GRAZIE PER LA CORTESE
ATTENZIONE