

Anno XV, n. 8, dicembre 2014

COLLECTIONS

Emofilia

Casi clinici

Esperienze cliniche sull'impiego di rAHF-PFM

VOLUME 1

COLLECTIONS

**Esperienze cliniche
sull'impiego di rAHF-PFM**

VOLUME 1

Esperienze cliniche sull'impiego di rAHF-PFM

Indice

- Gestione di un paziente con emofilia A grave, inibitore a basso titolo e sinovite cronica** 5
Angelo Claudio Molinari, Laura Banov
UOS Emostasi e Trombosi, Istituto Giannina Gaslini, Genova
- Lo sviluppo di inibitore: una mina vagante nel trattamento del paziente emofilico** 8
Samantha Pasca, Giovanni Barillari
SOS Malattie Emorragiche e Trombotiche, Dipartimento di Medicina Trasfusionale di AV Udinese, AOU "S. Maria della Misericordia", Udine
- Adenocarcinoma dello stomaco in paziente affetto da emofilia A: nuove problematiche legate all'invecchiamento e all'aumentata aspettativa di vita** 11
Rita Carlotta Santoro, Simona Prejanò, Piergiorgio Iannaccaro
UO Emofilia e Patologie della Coagulazione, Centro di Riferimento Regionale per la Patologia Emorragica e Trombotica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro
- Trattamento conservativo di ematoma intraparietale del digiuno in emofilico A grave: esperienza personale** 14
Mario Schiavoni¹, Antonella Coluccia¹, Luigi Martella²
¹*Centro Emofilia e Coagulopatie Rare, PO "I. Veris delli Ponti", Scorrano, ASL Lecce*
²*Servizio di Radiologia, PO "V. Fazzi", Lecce, ASL Lecce*
- Impiego di rAHF-PFM in un caso di emofilia lieve sottoposto a procedure odontoiatriche** 17
Gianluca Sottilotta, Caterina Latella, Francesca Luise
Centro Emofilia, Servizio Emostasi e Trombosi, Servizio ImmunoTrasfusionale, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

COLLECTIONS

Esperienze cliniche sull'impiego di rAHF-PFM

Anno XV, n. 8, dicembre 2014

ISSN 2035 3812

ISBN 978 88 6756 127 8

Redazione

Elena Bernacchi

Sara di Nunzio

Claudio Oliveri

Produzione

Loredana Biscardi

Annalisa Pietrasanta



Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2014 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del tribunale di Milano n. 371 del 21/05/1999

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di gennaio 2015 da Grafiche Porpora S.r.l.
(Segrate – MI)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*. Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo di *Baxter S.p.A.*

Gestione di un paziente con emofilia A grave, inibitore a basso titolo e sinovite cronica

Angelo Claudio Molinari, Laura Banov

UOS Emostasi e Trombosi, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 7 anni.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Anamnesi familiare negativa per coagulopatie congenite.
- Anamnesi emorragica caratterizzata da comparsa di ematomi dopo iniezioni intramuscolari successive al primo anno di vita e tendenza a ecchimosi post-traumatiche di lunga durata.
- A 16 mesi di vita diagnosi di emofilia A grave [tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) *ratio* 2,91; attività residua procoagulante del Fattore VIII (FVIII:C) 0,7%]; lo studio delle mutazioni del gene che codifica per il FVIII evidenzia la presenza di delezione dell'esone 26.
- Successivamente alla diagnosi, ritardo nelle acquisizioni dello sviluppo psicomotorio, con deambulazione sulle punte dei piedi, per un probabile atteggiamento iperprotettivo da parte dei genitori. Ecografia articolare delle caviglie negativa.
- A 20 mesi di vita, in seguito a un trauma al cavo orale, viene eseguita la prima infusione di rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 30 UI/kg/die per via endovenosa. Avvio della profilassi primaria monosettimanale con infusioni di rAHF-PFM 30 UI/kg.
- Dopo 10 giorni di esposizione comparsa di emartro del gomito destro, che non si risolve dopo trattamento intensivo con rAHF-PFM. Compare emartro alla caviglia sinistra. Viene eseguito *in vivo recovery* (IVR), che risulta < 66% dell'atteso. La ricerca e la titolazione di inibitore anti-FVIII ne confermano la presenza a basso titolo [3,6 UB (Unità Bethesda-Nijmegen)].
- Esame obiettivo: tumefazione del gomito sinistro con dolore, termo-tatto positivo e modesta limitazione funzionale. Tumefazione dolente della caviglia sinistra con impotenza funzionale.
- Il piccolo viene trattato con rAHF-PFM 6000 UI per dose neutralizzante e 1000 UI come dose incrementante [dose neutralizzante = titolo di inibitore × volume plasmatico (inibitore in UB × 40 × kg di peso corporeo) = 6000 UI; dose incrementante

= 1000 UI] e poi, a seguire, una dose di mantenimento di 1000 UI/die con controllo della sintomatologia emorragica.

- Picco dell'inibitore dopo il trattamento: 8 UB.

Esami di laboratorio

- Gli esami di laboratorio eseguiti sono riportati nella *Tabella 1*.

Tabella 1. Esami di laboratorio eseguiti

	Mesi									
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°
FVIII:C % post 60 minuti da rAHF-PFM 60 UI/kg	17	5	65	59	42	66	56	97	64	70
Inibitore (UB)	3,6	8	2							< 0,6

FVIII:C, *Fattore VIII ad attività procoagulante*; rFVIII, *Fattore VIII ricombinante*; UB, *Unità Bethesda-Nijmegen*.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Diagnosi di sinovite acuta al gomito destro, emartro alla caviglia sinistra e inibitore anti-FVIII *high responder* in bambino di 23 mesi con emofilia A grave.

A 24 mesi di vita si decide di avviare un programma di induzione dell'immunosoppressione (ITI). Si posiziona catetere venoso centrale (CVC) tipo port previa copertura con rAHF-PFM (6000 UI prima della chirurgia, poi 2000 UI ogni 6 ore per 2 giorni, seguiti da 2000 UI ogni 8 ore per un giorno); viene avviata ITI con rAHF-PFM a basse dosi, ossia 60 UI/kg/die per 8 mesi.

Dopo 8 mesi di ITI, durante il quale il piccolo presenta due infezioni del CVC risoltesi dopo antibioticoteraia mirata, i controlli periodici dell'IVR mostrano un recupero *in vivo* > 66% dell'atteso. Lo studio di farmacocinetica del FVIII, insieme alla titolazione dell'inibitore, documentano l'assenza di inibitore.

A 3 anni e 8 mesi, dopo ulteriore infezione del pozzetto del port si decide di rimuovere il CVC e creare una fistola arterovenosa (FAV), tramite la quale il piccolo prosegue la profilassi con uno schema di infusioni di rAHF-PFM 30 UI/kg/die a giorni alterni.

A 7 anni il bambino presenta ottimo sviluppo osteoarticolare.

Discussione

Il caso clinico descritto illustra la gestione di un paziente con emofilia A grave e inibitore a basso titolo.

Il fenotipo emorragico del paziente, di tipo lieve, è caratterizzato dall'assenza di ematriti

fino ai 2 anni di vita, probabilmente per un atteggiamento iperprotettivo dei genitori dopo la diagnosi, con conseguente ritardo nelle acquisizioni dello sviluppo psicomotorio; il piccolo viene avviato a profilassi primaria con uno schema di infusioni una volta a settimana. La percezione di protezione fornita dalla profilassi ha indotto i genitori a lasciare più libero il piccolo, consentendogli una ripresa delle acquisizioni dello sviluppo motorio.

Dopo circa 10 giorni di esposizione, in seguito a un emartro al gomito destro non migliorato dopo intensificazione del trattamento, viene riscontrato un inibitore apparentemente *high responder* (8 UB).

In seguito alla persistenza di sinovite al gomito e alla comparsa di un emartro alla caviglia, si decide di sottoporre il paziente a trattamento intensivo con rAHF-PFM, continuando poi con un programma di ITI, con lo stesso concentrato che aveva indotto l'inibitore. Tale strategia ha permesso il controllo dell'emartro alla caviglia e la risoluzione della sinovite. Lo schema di ITI, eseguito con basse dosi di concentrato per 8 mesi, ha consentito l'eradicazione dell'inibitore; in realtà, più che una vera ITI si potrebbe considerare una profilassi continuativa ad alte dosi, che ha comunque permesso il raggiungimento di una tolleranza da parte del sistema immunitario. Non è possibile escludere si sia trattato di un inibitore transitorio. Dopo 8 mesi di ITI, il test di recupero *in vivo* del FVIII ha mostrato una resa superiore al 66% dell'atteso; si sono quindi ottenute una normale farmacocinetica del FVIII e assenza di inibitore.

Il piccolo ha quindi ripreso lo schema di profilassi con infusioni, a giorni alterni, di 30 UI/kg di rAHF-PFM.

Lo schema terapeutico adottato ha consentito il raggiungimento e il mantenimento di un'ottima funzione osteoarticolare con una normale qualità di vita.

Bibliografia essenziale

- Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients--long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia* 2012; 18: e18-20
- DiMichele DM. Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* 2006; 83: 119-25
- DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl. 1): 1-22

Lo sviluppo di inibitore: una mina vagante nel trattamento del paziente emofilico

Samantha Pasca, Giovanni Barillari

SOS Malattie Emorragiche e Trombotiche, Dipartimento di Medicina Trasfusionale di AV Udinese, AOU "S. Maria della Misericordia", Udine

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 43 anni, operatore scolastico.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Il paziente è affetto da emofilia A grave [Fattore FVIII < 1%]; a causa della sua scarsa *compliance* alla terapia profilattica sostitutiva, si tratta al bisogno e da diversi anni con FVIII ricombinante di III generazione (rAHF-PFM). Nel corso della sua vita ha superato nettamente le 150 infusioni di questo concentrato e non ha mai sviluppato inibitori anti-FVIII.
- Il paziente è portatore di HCV post-trasfusionale, attualmente in trattamento. Non presenta altre patologie significative e non assume terapie cronicamente.
- Il paziente soffre di artropatia emofilica; tra i 10 e i 20 anni di età è stato sottoposto a sinoviectomia a seguito di emartri recidivanti a caviglie, ginocchia e gomiti.
- Alla fine del 2011 la situazione articolare del ginocchio sinistro peggiora, tanto da portare il paziente a sottoporsi a un intervento di artroprotesi.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

Al momento del ricovero il paziente viene sottoposto ai seguenti esami e indagini strumentali:

- Esame sierologico: HIVAb assente; HBsAg negativo; HBsAb 77 UI/L; HCV-RNA positivo (5.556.823 UI/ml).
- Esami ematochimici: emoglobina (Hb) 150 g/dl; globuli bianchi $5,61 \times 10^3/\mu\text{l}$; piastrine $205 \times 10^9/\text{L}$; velocità di eritrosedimentazione (VES) 2 mm; proteina C reattiva (PCR) 3,34 mg/L; gamma-GT 15 UI/L; aspartato aminotransferasi (AST) 26 UI/L; alanina aminotransferasi (ALT) 28 UI/L; fosfatasi alcalina (FA) 93 UI/L; tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) *ratio* 1,63; FVIII < 1%.
- Ricerca inibitori anti-FVIII (metodo Bethesda): assenti.

- Rx ginocchio sinistro: l'indagine eseguita evidenzia "...marcata gonartrosi con quasi scomparsa dello spazio articolare femoro-tibiale mediale e riduzione di quello laterale. Inoltre osteofiti sul versante mediale e posteriore di femore e tibia con deformazione del profilo...".

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Al termine degli esami radiologici e di funzionalità articolare eseguiti presso la Clinica Ortopedica viene programmato un intervento di sostituzione totale dell'articolazione del ginocchio sinistro.

L'intervento eseguito in anestesia generale, della durata totale di 2 ore e 25 minuti, non presenta alcuna complicanza né dal punto di vista chirurgico né da quello emostatico.

In accordo con le linee guida internazionali per il trattamento chirurgico del paziente emofilico grave, che stabiliscono la necessità di mantenere il livello del FVIII pari al 120% per la durata dell'intervento, al 60-80% nelle 72 ore successive e al 50% nelle successive 2 settimane, si stabilisce di utilizzare il seguente schema di trattamento sostitutivo:

- somministrazione di FVIII ricombinante 3000 UI in un bolo unico 30 minuti prima dell'intervento;
- somministrazione di FVIII ricombinante in infusione continua alla dose di 15 UI/kg/h in corso d'intervento;
- riduzione del dosaggio di FVIII ricombinante nei giorni successivi (2000 UI/12 h).

Al fine di garantire un corretto bilancio coagulativo si è inoltre deciso di aggiungere acido tranexamico 1 g/8 h, durante l'intervento e per i successivi 15 giorni, ed eparina a basso peso molecolare alla dose di 0,3 ml/die per ridurre il rischio tromboembolico dato dalla scarsa mobilitazione e per un periodo pari a 15 giorni. Alla dimissione, il paziente deambula, ha recuperato una discreta flessione-estensione dell'articolazione, non presenta complicanze legate alla patologia emofilica o al trattamento, non presenta sviluppo di inibitori.

Durante l'intervento, a causa dell'irreperibilità presso la nostra azienda del FVIII ricombinante di III generazione (rAHF-PFM) solitamente utilizzato dal paziente per il trattamento degli episodi emorragici correlati alla sua patologia, ma contro la nostra opinione di Centro Emofilia di riferimento unico regionale, si è reso necessario utilizzare per il trattamento sostitutivo FVIII ricombinante di II generazione, mai impiegato in precedenza da questo paziente.

Per i mesi successivi il paziente ha continuato il suo trattamento al bisogno con il concentrato utilizzato dal giorno dell'intervento. Dopo alcuni mesi e a seguito di continui episodi di ematoma alla spalla e al ginocchio destro, si osserva una diminuita risposta del paziente alla terapia emostatica messa in atto, contrariamente a quanto avveniva in passato. Un successivo esame di laboratorio evidenzia quindi la comparsa di inibitori

anti-FVIII, inizialmente a basso titolo [2,0 UB (Unità Bethesda-Nijmegen)], saliti a 10,4 UB a un controllo successivo effettuato a breve distanza.

Discussione

L'insorgenza di inibitori è senz'altro la complicanza più grave e temuta nel trattamento dell'emofilia e le cause della loro insorgenza sono molteplici: alcune innate, alcune acquisite. In taluni casi queste possibili cause sono oggetto di controversie da parte dei clinici e tra queste sicuramente lo *switch* da un concentrato all'altro. Il nostro caso clinico non risolve sicuramente questo dilemma, ma pone l'accento su questo possibile rischio nella gestione del paziente emofilico.

Se il nostro paziente abbia o meno sviluppato l'inibitore a causa dello *switch* tra diversi concentrati è difficile da stabilire con assoluta certezza, mentre lo studio RODIN ha dimostrato una correlazione tra lo sviluppo di inibitore e l'utilizzo di FVIII ricombinante di II generazione nei pazienti non precedentemente trattati, più difficile è determinare le cause nei pazienti che hanno effettuato più infusioni nel corso degli anni.

Le recenti linee guida della *World Federation of Hemophilia* (WFH) del 2012 raccomandano che "i pazienti che passano a un nuovo concentrato di fattore devono essere monitorati per lo sviluppo di inibitori (Livello della Raccomandazione 2)", contemplando quindi l'esistenza di un rischio per i pazienti dovuto alla modifica della terapia.

Un monitoraggio continuo di tutti i pazienti emofilici che intraprendono terapie con nuovi concentrati è quindi da ritenersi di primaria importanza al fine di ridurre al minimo l'insorgenza di questa complicanza grave e difficilmente gestibile.

Bibliografia essenziale

- Astenmark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. *Haemophilia* 2010; 16: 66-70
- Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al.; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231-9
- Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in haemophilia A. *Blood* 2012; 120: 720-7
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1-47
- Xi M, Makris M, Marcucci M, et al. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1655-62

Adenocarcinoma dello stomaco in paziente affetto da emofilia A: nuove problematiche legate all'invecchiamento e all'aumentata aspettativa di vita

Rita Carlotta Santoro, Simona Prejanò, Piergiorgio Iannaccaro

UO Emofilia e Patologie della Coagulazione, Centro di Riferimento Regionale per la Patologia Emorragica e Trombotica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 57 anni.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Il paziente è seguito dal nostro Centro perché affetto da emofilia A moderata, Fattore VIII (FVIII) 4%.
- All'anamnesi remota assenza di emorragie significative, ad eccezione di emorragia gastrica, nel 1994, trattata con sclerosi endoscopica.
- Il paziente, HCV-positivo, ha praticato terapia con interferone (IFN) prima e IFN più ribavirina successivamente, con risposta molecolare completa (ricerca dell'HCV-RNA persistentemente negativa).
- Il paziente presenta periodici sanguinamenti emorroidari. Anemizzazione in trattamento marziale.
- Dal 1994 si eseguono controlli periodici con esofagogastroduodenoscopia (EGDS); in particolare, nulla di significativo nel 2005 e nel 2011 (paziente in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica, esomeprazolo).
- Dal 2007 il paziente è affetto da ipertensione arteriosa in terapia con β -bloccanti. Nello stesso periodo comparsa di piccola componente monoclonale IgGK con negatività della proteinuria di Bence Jones e nulla di significativo all'Rx dello scheletro completo; viene pertanto posta diagnosi di gammopatia monoclonale benigna (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, M-GUS).
- Nel 2010 il paziente si sottopone a intervento di ernia inguinale, per il quale viene praticata terapia sostitutiva con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*]. In passato e fino al 2005 il paziente pratica terapia sostitutiva *on demand* con concentrato di FVIII di derivazione plasmatica.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

- Nell'ottobre 2013, un'EGDS di controllo evidenzia "moderata iperemia dell'esofago distale, piccola ernia iatale da scivolamento, cardias beante con risalita della linea zeta. Nel fondo dello stomaco sono presenti strie di iperemia, nell'antro sulla grande curva è presente una zona depressa con bordi rilevati di 2,5-3 cm di diametro e superficie iperemica. In corso esame istologico".
- Esame istologico: "Adenocarcinoma indifferenziato"
- TC *total body*: due formazioni nodulari, entrambe di 5 mm, nel segmento apicale del lobo inferiore destro (LID); nello stesso segmento è apprezzabile una sottile stria di disventilazione. Bolle d'enfisema in postero-basale destro e nel segmento ventrale del lobo superiore destro (LSD). Assenza di linfadenomegalie mediastiniche. Immagini a densità calcica in sede surrenalica destra. Litiasi colecistica. Linfonodi perigastrici ingranditi. Fegato, pancreas, milza, rene sinistro e surrene sinistro nei limiti. Piccola cisti renale destra a sviluppo esofitico. Piccolo linfonodo all'ilo epatico e in sede otturatoria sinistra.
- Esami ematochimici nella norma, a eccezione di componente monoclonale allo spettro sieroproteico.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Viene posta diagnosi di adenocarcinoma scarsamente differenziato dell'antro gastrico. Il paziente si sottopone a intervento chirurgico di gastrectomia subtotala secondo Roux con linfadenectomia D2, colecistectomia, plastica ombelicale. Inizia terapia sostitutiva con rAHF-PFM 4000 UI subito prima dell'intervento, proseguendo poi con 3000 UI ogni 12 ore per la prima settimana e 2000 UI ogni 12 ore per un'ulteriore settimana.

L'esame istologico effettuato sul pezzo operatorio conferma "adenocarcinoma scarsamente differenziato, ulcerato, infiltrante fino al limite con la sottomucosa. Localizzazione secondaria di carcinoma in 4/8 linfonodi perigastrici isolati".

Il paziente viene dimesso a distanza di 2 settimane dall'intervento, con indicazione a proseguire la terapia giornaliera con rAHF-PFM 2000 UI. Dopo una settimana dalla dimissione versamento addominale trattato con drenaggio percutaneo ecoguidato, previa infusione di rAHF-PFM 3000 UI prima della manovra e poi 3000 UI per 4 giorni, 2000 UI per ulteriori 7 giorni, quindi 2000 UI a giorni alterni. Dopo 20 giorni ricovero per melena da ulcera sanguinante del moncone gastrico. Il paziente viene emotrasfuso e anche in questo caso si effettua terapia sostitutiva con rAHF-PFM 3000 UI/die.

Attualmente il paziente è in attesa di impianto di catetere venoso centrale (CVC) [*port-a-cath*] per poter poi iniziare la chemioterapia.

Discussione

Negli ultimi anni il globale miglioramento delle cure e la crescente disponibilità di una terapia sostitutiva sicura, soprattutto dopo l'avvento delle nuove tecnologie ricombi-

nanti, hanno consentito ai soggetti affetti da emofilia di avere un'aspettativa di vita sovrapponibile alla popolazione generale. Spesso i pazienti nati prima degli anni Sessanta non solo sono frequentemente affetti da artropatia severa, ma in molti casi hanno contratto infezioni trasmesse per via ematogena [virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e/o virus dell'epatite C (HCV)]. Negli ultimi anni i danni articolari e le complicanze delle infezioni da HIV/HCV sono stati gestiti dagli specialisti ematologi, con l'aiuto di ortopedici, fisiatristi, epatologi e specialisti in malattie infettive. Tuttavia, come conseguenza della migliorata aspettativa di vita, i pazienti affetti da emofilia stanno andando incontro alle tipiche comorbilità dell'anziano, non frequenti in precedenza in questi pazienti, quali malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, malattie renali, problemi neurologici e tumori. Tutto ciò rappresenta una nuova sfida per i pazienti con coagulopatie ereditarie e per i medici che li hanno in cura.

In particolare, nel nostro paziente un'idonea terapia sostitutiva ha permesso di affrontare efficacemente l'intervento e le complicanze, in maniera non dissimile a un paziente non emofilico.

Bibliografia essenziale

- Coppola A, Santoro C, Franchini M, et al. Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying and monitoring age-related comorbidities. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 794-802
- Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl. 5): 11-6
- Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *Br J Haematol* 2010; 148: 522-33
- Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010; 16: 437-46

Trattamento conservativo di ematoma intraparietale del digiuno in emofilico A grave: esperienza personale

Mario Schiavoni¹, Antonella Coluccia¹, Luigi Martella²

¹Centro Emofilia e Coagulopatie Rare, PO "I. Veris delli Ponti", Scorrano, ASL Lecce

²Servizio di Radiologia, PO "V. Fazzi", Lecce, ASL Lecce

Dati del paziente

Paziente affetto da emofilia A grave [Fattore VIII (FVIII) < 1%], 22 anni.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Il paziente, in profilassi antiemorragica, giunge in regime di emergenza al Pronto Soccorso con sintomatologia acuta caratterizzata da violenti dolori addominali progressivamente aggravatesi in circa 5 giorni, localizzati prevalentemente all'emiaddome sinistro, nausea e vomito. Nella storia recente il paziente riferisce un trauma addominale di media intensità in un contrasto durante una partita di calcetto.
- All'esame obiettivo l'addome si presenta poco trattabile in tutti i quadranti, la resistenza maggiore si rileva in corrispondenza dell'ipogastrio e del mesogastrio, l'alvo è chiuso alle feci e ai gas.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

- Gli esami di laboratorio eseguiti in urgenza dimostrano una moderata leucocitosi.
- L'ecografia dell'addome non evidenzia alcun segno di patologia acuta in atto a carico degli organi ipocondriaci esaminati né di versamento emorragico endoperitoneale, come sarebbe stato verosimile aspettarsi a causa dell'emofilia e del trauma subito.

Dibattito clinico sulla diagnosi differenziale

- Il paziente viene ricoverato in reparto chirurgico in previsione di un intervento urgente per sbloccare la situazione, che appare sempre più critica.
- Si profilano due ipotesi diagnostiche: la prima sostenuta dallo specialista chirurgo favorevole a una patologia ostruttiva meccanica intestinale suscettibile di risoluzione chirurgica tempestiva, la seconda conservativa sostenuta dall'ematologo esperto di emofilia incline a richiedere un esame TC con mezzo di contrasto (mdc) allo sco-

po di evidenziare eventuali focolai emorragici endoaddominali curabili con terapia medica.

Esame TC

- L'esame eseguito con tomografo multidetettore 40 strati dimostra l'immagine a scansione assiale senza mdc di un'ansa digiunale in fossa iliaca sinistra tumefatta, a pareti concentricamente ispessite e lievemente iperdense (spessore di parete 12 mm *vs* 2 mm), espressione di verosimile sanguinamento acuto intraparietale (*Figura 1*).

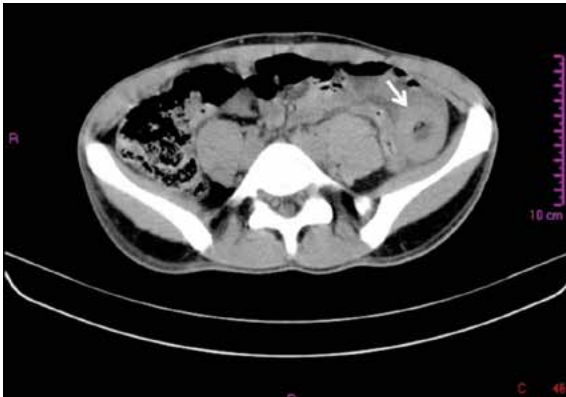


Figura 1. TC: immagine a scansione assiale senza mezzo di contrasto dell'ansa digiunale tumefatta, a pareti ispessite e iperdense per l'ematoma intramurale.

- La stessa sede viene valutata dopo somministrazione di mdc in fase contrastografica precoce (arteriosa). L'immagine mostra nel contesto dell'ansa patologica "iper-enhancement" circolare sul versante anteriore in relazione allo stato di flogosi postemorragica con lieve iperdensità del cellulare adiposo e una sottile falda fluida. Reperti compatibili con flogosi periviscerale (*Figura 2*).

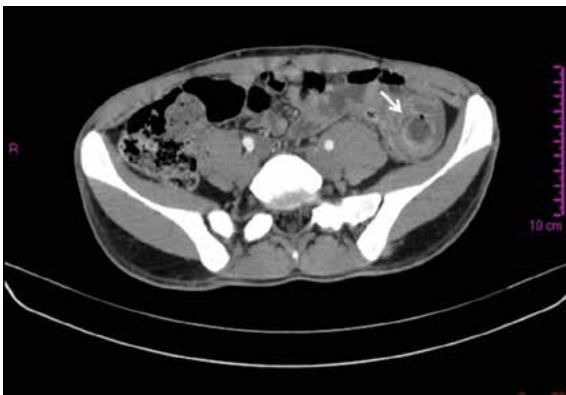


Figura 2. TC: stessa scansione assiale con mezzo di contrasto dell'ansa digiunale con *iper-enhancement* circolare flogistico postemorragico. Iperdensità del cellulare adiposo e sottile falda fluida.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

In considerazione dell'esame TC si formula la diagnosi di "ematoma intraparietale del digiuno post-traumatico in emofilico A grave". La terapia consiste nell'infusione per via endovenosa (ev) in bolo di concentrato di rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 50 UI/kg di peso corporeo ogni 12 ore per 1 settimana, seguita da 30 UI/kg di peso corporeo ogni 24 ore per un'altra settimana. L'*outcome* clinico è eccellente, con la scomparsa della sintomatologia dolorosa dopo 48 ore dall'inizio del trattamento sostitutivo e la ripresa dell'attività funzionale intestinale.

Discussione

L'ematoma intramurale del piccolo intestino è un evento raro, particolarmente se spontaneo. In letteratura sono descritti *case report* isolati riferiti a emofilici con difetto grave del fattore carente (con e senza inibitore), coagulopatici (in particolare soggetti con piastrinopenia idiopatica) e pazienti in terapia anticoagulante da sola o associata a farmaci antitrombotici. La prima osservazione clinica di un ematoma intramurale nel piccolo intestino risale al 1838, mentre è attribuita a 100 anni dopo la prima descrizione radiologica. La sintomatologia varia da lieve a grave in rapporto al grado di ostruzione intestinale. Nei pazienti affetti da emofilia, proprio a causa della rarità dell'evento, la diagnosi clinica in situazioni di emergenza presenta difficoltà obiettive, legate ai sintomi assimilabili a quelli di un "addome acuto" di origine differente dalla diatesi emorragica congenita. Una diagnosi corretta e al tempo stesso tempestiva evita il rischio di interventi chirurgici inappropriati e di complicanze anche gravi, consentendo la terapia conservativa specifica. Nel caso clinico descritto, il rilievo attento dell'anamnesi, la diagnosi radiologica utilizzando la TC con mdc e la scelta condivisa del trattamento sostitutivo si sono rivelati adeguati escludendo un intervento chirurgico che si sarebbe rivelato inutile, se non dannoso.

Bibliografia essenziale

- Carkman S, Ozben V, Saribeyoğlu K, et al. Spontaneous intramural hematoma of the small intestine. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16: 165-9
- Fripp RR, Karabus CD. Intussusception in haemophilia: a case report. *S Afr Med J* 1977; 52: 617-8
- Katsumi A, Matsushita T, Hirashima K, et al. Recurrent intramural hematoma of the small intestine in a severe hemophilia A patient with a high titer of factor VIII inhibitor: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2006; 84: 166-9
- McDonald GS, Kalapesi Z, Temperley JJ. Case report. Intramural duodenal haematoma in a haemophilic. *Ir J Med Sci* 1975; 144: 72
- Ramadam KM, Lowry JP, Wilkinson A, et al. Acute intestinal obstruction due to intramural haemorrhage in small intestine in a patient with severe haemophilia A and inhibitor. *Eur J Haematol* 2005; 75: 164-6
- Santoro R, Iannacaro P. Spontaneous intramural intestinal haemorrhage in a haemophilic patient. *Brit J Haematol* 2004; 125: 419
- Tsuchie K, Suzuki M, Yamada M, et al. Intramural hematoma of the small intestine due to hemophilia A: report of two cases. *Rinsho Hoshasen* 1985; 30: 1599-602

Impiego di rAHF-PFM in un caso di emofilia lieve sottoposto a procedure odontoiatriche

Gianluca Sottilotta, Caterina Latella, Francesca Luise

Centro Emofilia, Servizio Emostasi e Trombosi, Servizio ImmunoTrasfusionale, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 73 anni, pensionato.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Nel 2012 si presenta alla nostra osservazione un paziente di 72 anni con diagnosi di emofilia A lieve, diagnosticata all'età di 35 anni presso altro Centro, per la prescrizione di un programma terapeutico in vista di intervento chirurgico di asportazione di una cisti dell'arcata sopraciliare.
- Dalla raccolta delle notizie anamnestiche si evidenziano: un episodio di emorragia del palato in età infantile, dopo trauma accidentale, trattato mediante causticazione della ferita; un intervento di tonsillectomia all'età di 23 anni, complicato da emorragia, in seguito alla quale è stata praticata emotrasfusione a causa della grave anemizzazione.
- Inoltre, il paziente riferisce di essere iperteso da circa 20 anni, in trattamento con calcioantagonisti e diuretici. Ricorda un'unica somministrazione di concentrato di Fattore VIII (FVIII) plasmaderivato, all'età di 44 anni circa, per un episodio di ematoma del ginocchio.
- All'età di 56 anni diagnosi di epatopatia HCV-correlata, con un quadro ecografico di modica epatomegalia con ipertrofia del lobo destro ed ecostruttura del fegato disomogenea.
- All'esame obiettivo riscontro di edemi perimalleolari con lievi discromie cutanee bilateralmente, compatibili con insufficienza venosa lieve. La cavità orale evidenzia condizioni cliniche dentarie compromesse, a causa delle quali il paziente si è già rivolto a uno specialista odontoiatra per iniziare a breve-medio termine un programma di terapie locali ed eventuali estrazioni dentarie.
- Il peso del paziente è 68 kg. Il dosaggio del FVIII, risultato 7%, conferma la diagnosi di emofilia A lieve. Il paziente ci chiede specificamente di poter effettuare una profilassi antiemorragica con concentrati di fattore ricombinante, alla luce della positività al virus dell'epatite C, che il paziente attribuisce all'infusione di emoderivati.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Viene confermata diagnosi di emofilia A lieve.

Alla luce della storia clinica emorragica, in previsione dell'asportazione della cisti, si effettuano piano terapeutico e programma di profilassi antiemorragica con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] 2000 UI (30 UI/kg), 1 fiala da infondere subito prima dell'intervento, e acido tranexamico da assumere per os, al dosaggio di 25 mg/kg, 3 volte al giorno, per 4-7 giorni dopo l'intervento; si invita il paziente a fare riferimento allo stesso schema terapeutico anche in occasione di eventuali procedure odontoiatriche invasive o traumatiche. Dopo una settimana il paziente ci comunica telefonicamente di avere effettuato l'intervento di asportazione della cisti senza alcun problema emorragico.

Follow-up

- A distanza di un anno il paziente viene ricoverato in urgenza presso altra struttura ospedaliera vicino alla sua residenza per emorragia persistente dopo un'estrazione dentaria a cui il paziente si è sottoposto presso uno studio dentistico privato; in tale occasione il paziente non ha effettuato la profilassi con rAHF-PFM da noi prescritta, né ha assunto acido tranexamico. Durante il suddetto ricovero, a causa della grave anemizzazione, il paziente viene sottoposto a trasfusione di globuli rossi concentrati e a trattamento sostitutivo con rAHF-PFM 2000 UI ogni 12 ore in prima giornata e poi ogni 24 ore dal secondo giorno fino alla stabilizzazione dei valori di emoglobina. Il paziente viene dimesso in quarta giornata.
- In occasione del controllo si effettua dosaggio dell'inibitore anti-FVIII con esito negativo.
- Il paziente si sottopone a due procedure chirurgiche odontoiatriche (asportazione chirurgica di una epulide gengivale dell'arcata dentaria inferiore e un'estrazione dentaria di un canino dell'arcata inferiore di destra) effettuate previa infusione di rAHF-PFM 2000 UI, subito prima dell'inizio degli interventi e con assunzione di acido tranexamico, per via orale, fino al settimo giorno dopo la fine dei trattamenti odontoiatrici.
- Il paziente ritorna a controllo presso il nostro Centro a distanza di 6 mesi dall'ultima visita, non ha avuto alcuna complicanza emorragica e pertanto non sono state necessarie ulteriori infusioni di rAHF-PFM.

Discussione

L'utilizzo di concentrati dei fattori della coagulazione è di fondamentale importanza nei pazienti con emofilia lieve, nei casi di chirurgia maggiore o di eventi traumatici; i concentrati si somministrano e vengono monitorati, dal punto di vista laboratoristico, in analogia a quanto si effettua nei pazienti con emofilia grave. Per procedure a basso rischio emorragico può essere sufficiente l'impiego di antifibrinolitici, soprattutto nei pazienti con livelli di FVIII superiori al 20%. Un'importante alternativa ai concentrati di

FVIII, nell'emofilia A lieve, è data dalla desmopressina (DDAVP), un analogo sintetico della vasopressina, dotato di attività antidiuretica ed emostatica, in quanto stimola la liberazione in circolo di FVIII, plasminogeno attivato e multimeri di fattore di von Willebrand. La DDAVP, secondo le indicazioni dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti affetti da emofilia A lieve reponsivi al test. Tuttavia, si richiede una certa cautela nell'impiego in soggetti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari, così come nei bambini di età inferiore a 2 anni. Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti coronaropatici e ipertesi per i rischi derivanti dagli effetti collaterali del trattamento con DDAVP quali ritenzione idrica, tachicardia e ipotensione.

Se da un lato i pazienti con emofilia lieve dovrebbero essere trattati il meno possibile con concentrati plasmatici e ricombinanti per il rischio di insorgenza di inibitore anti-FVIII, nel caso in questione, vista la situazione cardiologica del paziente, anziano e in trattamento antipertensivo con calcioantagonisti e diuretici, si è scelto di optare per un concentrato di FVIII ricombinante, per evitare complicanze cardiologiche. La scelta di un ricombinante piuttosto che un plasmatico è stata motivata dalla specifica richiesta del paziente a causa della precedente esperienza di infezione da emoderivati. La scelta di rAHF-PFM è stata effettuata, da parte nostra, in base alla necessità di utilizzare un concentrato di FVIII ricombinante di ultima generazione, con evidenza in letteratura di più bassa immunogenicità rispetto ad altri ricombinanti. La nostra esperienza conferma l'efficacia e la sicurezza di rAHF-PFM nel trattamento dell'emofilia.

Bibliografia essenziale

- Brewer A, Correa ME; World Federation of Hemophilia Dental Committee. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. *Treatment of Hemophilia*. May 2006, n. 40
- Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al.; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231-9
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14: 361-74
- Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite. Commissione AICE, 8 ottobre 2013
- Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 2010; 16: 866-77
- Schulman S. Mild Hemophilia. *Treatment of Hemophilia*. November 2012, n. 41

Distribuita unitamente a RCP

Cod. BS196HEM

Depositato presso l'Agenzia Italiana del Farmaco in data 30/12/2014