

Un caso di grave diatesi emorragica

Irene Ricca¹, Marisa Coggiola¹, Silvia Destefanis¹, Claudio Pascale²

Abstract

Acquired haemophilia A (AHA) is a rare disorder with a high mortality rate. It occurs due to autoantibodies against coagulation factor VIII (FVIII) which neutralise its procoagulant function resulting in severe bleeding. This disease may be associated with autoimmune diseases, malignancies, infections or medications and occurs most commonly in the elderly. Diagnosis is based on the isolated prolongation of aPTT which does not normalise after the addition of normal plasma along with reduced FVIII levels. Treatment involves eradication of antibodies and maintaining effective haemostasis during bleeding. We report a case of a 76-year-old patient with a history of haemorrhage with severe anaemia. The article describes difficulties and complexities of clinical and therapeutic management of the patient.

Keywords: acquired haemophilia, coagulation factor VIII, activated partial thromboplastin time

*A case of serious bleeding
CMI 2011; 5(Suppl 2): 15-19*

¹ SS Lungodegenza, Presidio Ospedaliero Cottolengo, Torino
² SC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Cottolengo, Torino

INTRODUZIONE

L'emofilia acquisita è dovuta allo sviluppo di autoanticorpi in grado di inibire determinati fattori della coagulazione. Si definisce emofilia acquisita di tipo A (*Acquired Hemophilia A* - AHA) la presenza di inibitori del fattore VIII in un paziente non precedentemente affetto da deficit di tale fattore. Questa situazione rappresenta un evento abbastanza raro (approssimativamente 1 caso per milione/anno), è più frequente nei pazienti anziani e può essere secondaria a patologie autoimmuni, malattie infettive, reazioni allergiche a farmaci, neoplasie maligne, gravidanza [1,2]. Tuttavia, in circa il 50% dei casi non è possibile riconoscere una causa scatenante. La manifestazione clinica più caratteristica è il sanguinamento massivo che coinvolge preferenzialmente la cute, le mucose e i tessuti molli, mentre rari sono gli ematriti, sintomo peculiare della for-

ma congenita [1]. Proprio a causa di queste gravi manifestazioni emorragiche, l'AHA è gravata da un elevato tasso di mortalità che può raggiungere il 20% [1,2]. Tale situazione deve quindi essere prontamente riconosciuta e adeguatamente trattata per non incorrere in complicanze anche mortali.

CASO CLINICO

Una paziente di 76 anni, in terapia anti-coagulante orale da anni, venne ricoverata per grave anemizzazione e scompenso cardiaco congestizio. Dall'anamnesi patologica remota emergeva un quadro di cardiopatia valvolare reumatica mitralica sottoposta nel 1989 a sostituzione valvolare con protesi biologica + plastica tricuspide complicata in fase acuta da stroke ischemico cardioembolico con residua sindrome extrapiramidale e successiva sostituzione nel 1996 di protesi

Corresponding author
Dott.ssa Irene Ricca
Specialista in Ematologia
Irene_Ricca/OCS@
ospedalecottolengo.it

Indagine	Risultato	Valori di riferimento
Anticoagulante lupico (LAC)	Positivo	-
Anticorpi anti-nucleo (ANA)	Positivo 1:160 Pattern di fluorescenza: citoplasmatico	-
Anticorpi anti-DNA	Negativi	-
Antigeni nucleari estraibili (ENA)		
• Ab anti-RNP	Negativo	-
• Ab anti-Sm	Negativo	-
• Ab anti-SS-A	Negativo	-
• Ab anti-SS-B	Negativo	-
• Ab anti-Scl-70	Negativo	-
• Ab anti-Jo-1	Negativo	-
Ab anti-cellule parietali gastriche	Negativi	-
Ab anti-muscolo liscio	Negativi	-
Ab anti-mitocondrio	Negativi	-
Ab anti-reticolina	Negativi	-
Ab anti-LKM	Negativi	-
Ab anti-tireoglobulina	29 U/ml	0-60 U/ml
Ab anti-perossidasi	0 U/ml	0-60 U/ml
Indagini coagulative di secondo livello		
Anticorpi antifosfolipidi		
• IgG anti-cardiolipina	2,5 GPL/ml	0-10 GPL/ml
• IgM anti-cardiolipina	21 MPL/ml	0-7 MPL/ml
• IgG anti-β2 glicoproteina	1,2 UI/ml	0-8 UI/ml
• IgM anti-β2 glicoproteina	29 UI/ml	0-8 UI/ml
• IgG anti-protrombina	1 UI/ml	0-8 UI/ml
• IgM anti-protrombina	3 UI/ml	0-10 UI/ml
Attività fattore VII	88%	50-129
Attività fattore II	66%	50-150
Attività fattore IX	42%	60-150
Attività fattore VIII	3%	55-150
Attività fattore XI	69%	60-150
Attività fattore XII	84%	50-150
Inibitori fattore VIII	Presenti	

Tabella I
Risultati delle indagini ematiche eseguite

1 GPL = 1 µg di anticorpo IgG purificato;
1 MPL = 1 µg di anticorpo IgM purificato

mitralica biologica con protesi meccanica St Jude 27, fibrillazione atriale permanente a bassa penetranza ventricolare, con successivo impianto di *pacemaker* (PM) definitivo VVIR, ipertensione arteriosa, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con interstiziopatia e cuore polmonare cronico, ulcera peptica, osteoporosi con cedimenti vertebrali in sede dorsale, anemia cronica con componente emolitica da protesi cardiaca. Non emergevano familiarità per disordini coagulativi, né pregressi episodi di sanguinamenti significativi.

All'esame fisico si riscontravano numerosi ematomi diffusi a tutto il corpo, modesti edemi declivi. All'obiettività polmonare si segnalavano crepitii bibasali. Gli organi ipochondriaci apparivano nei limiti.

Gli esami ematici rilevavano una grave anemia normocromica normocitica (Hb =

6,1 g/dl; Ht = 26%; MCV = 92 fl), valori piastrinici di poco inferiori rispetto ai limiti di norma (Plts = $124 \times 10^6/l$), non segni di sovradosaggio di acenocumarolo (INR = 2,2), significativo allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT ratio = 2,13).

La gastroscopia aveva evidenziato peccchie gastriche antrali con fini erosioni e mucosa bulbare facilmente sanguinante; la colonscopia era resa difficoltosa dalla presenza di voluminoso laparocoele del colon discendente. Le indagini radiologiche (TC addome con mdc e colonscopia virtuale) non risultavano diagnostiche per foci occulti di sanguinamento.

Nel corso del ricovero la paziente veniva sottoposta a terapia trasfusionale (fabbisogno di circa due unità di emazie concentrate prive di leucociti (ECPL)/settimana). In seguito alla comparsa di melena veniva intrapreso trattamento empirico con sandostatina per via endovenosa ottenendo un transitorio miglioramento clinico e dei parametri coagulativi. Per quanto riguarda la terapia anticoagulante è stato preferito l'uso dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) data la recidiva di sanguinamento proprio in occasione del tentativo di reintroduzione di acenocumarolo. Tuttavia, in corso di terapia anticoagulante con enoxaparina, si assisteva alla ricomparsa di numerosi ed estesi ematomi spontanei con nuova anemizzazione e sintomatologia dolorosa locale. Nonostante l'interruzione di ogni terapia anticoagulante nei giorni successivi si assisteva a un progressivo peggioramento della diatesi emorragica senza alterazioni del tempo di protrombina e grave anemizzazione. In considerazione della difficoltà trasfusionale della paziente, portatrice di gruppo sanguigno raro (gruppo A Rh⁻, fenotipo Rh Ccdee) e della comparsa di anticorpi irregolari, si decideva di non trasfondere e di proseguire uno stretto monitoraggio clinico e dei parametri bioumorali. Veniva poi eseguita consulenza ematologica e, nel sospetto di coagulopatia, venivano eseguiti ulteriori accertamenti. I risultati di tali indagini sono riassunti in Tabella I.

Era, inoltre, riscontrata positività per autoanticorpi anti-piastrine IgM. I test di Coombs diretto e indiretto risultavano negativi.

La presenza di un inibitore della coagulazione è stata diagnosticata tramite lo studio di miscela del plasma della paziente con plasma normale con un rapporto di 1:1. Questo test non ha corretto il tempo di

tromboplastina parziale attivato, suggerendo così la presenza di inibitori specifici della coagulazione (Figura 1).

Analisi quantitative hanno rilevato un ridotto livello di attività del fattore VIII e la presenza di inibitori del fattore VIII (Tabella I).

Veniva pertanto posta diagnosi di emofilia acquisita di tipo A associata a positività LAC (anticoagulante lupico) e blanda positività per anticorpi anti-fosfolipidi.

A causa della concomitante protesi meccanica si preferiva non eseguire terapia con procoagulanti (es.: fattore VII attivato, concentrati di fattore VIII) per timore di un elevato rischio trombotico successivo al trattamento. Veniva bensì impostata terapia immunosoppressiva con metilprednisolone 1 mg/kg/die ed effettuato uno scrupoloso monitoraggio clinico con controllo giornaliero dell'emocromo per una costante valutazione dei rischi/benefici di tale scelta terapeutica. Nelle settimane successive si assisteva a un graduale miglioramento dei valori di aPTT e dell'emoglobina con contestuale miglioramento clinico e netta riduzione della necessità trasfusionale. A circa un mese dal trattamento è stato possibile reintrodurre la terapia con EBPM, pur inizialmente solo a dosi profilattiche. Per la terapia immunosoppressiva a medio termine è stata introdotta azatioprina permettendo così una progressiva riduzione della terapia cortisonica sino a completa sospensione.

A circa due mesi dalla diagnosi di AHA venivano ripetuti i test coagulativi che dimostravano un netto miglioramento dell'aPTT (ratio = 1,24) e una ripresa dell'attività del fattore VIII (59%) in assenza di inibitori specifici dimostrabili. Persisteva debole positività LAC.

DISCUSSIONE

L'AHA rappresenta un evento raro ma grave e potenzialmente mortale [1,2]. La sua eziologia rimane incerta. In circa la metà dei casi, gli autoanticorpi diretti contro il fattore VIII si sviluppano senza alcuna causa identificabile, mentre i restanti casi possono essere associati a malattie autoimmuni, infezioni, uso di farmaci, neoplasie [1,2]. La diagnosi può non essere di facile esecuzione e richiede test specifici di tipo emocoagulativo. In particolare, la diagnosi di AHA va sempre sospettata in caso di aPTT allungato che non si corregge dopo test di miscela con plasma

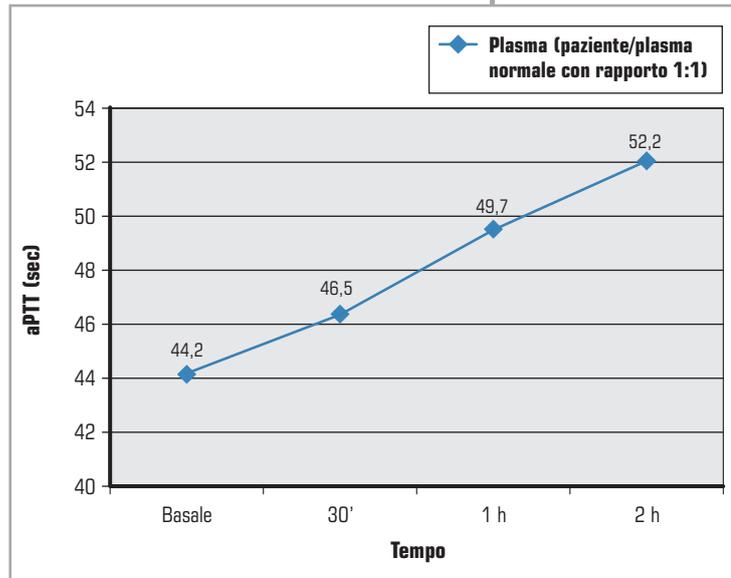


Figura 1

Risultati del test di miscela. Il test è stato eseguito incubando in parti uguali il plasma della paziente con plasma normale rispettivamente per 30 minuti, 1 ora e 2 ore. Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è espresso in secondi

normale. Il trattamento deve prevedere una prima fase volta al ripristino dell'emostasi in caso di gravi episodi emorragici a cui deve necessariamente far seguito una terapia di tipo immunosoppressivo allo scopo di eliminare il fattore causale della malattia stessa. Naturalmente, nel caso in cui si dovesse evidenziare una patologia sistemica responsabile del disordine coagulativo, questa dovrà essere prontamente trattata.

Sono disponibili numerosi farmaci per controllare l'emorragia. Per limitare i sanguinamenti mucosi vengono proposti gli antifibrinolitici [3]. Nei pazienti con alto titolo di inibitore, può essere utilizzato il fattore VII attivato ricombinante. Questa molecola, mediante l'attivazione del fattore X direttamente sulla superficie delle piastrine attivate nella sede di lesione, è in grado di contrastare l'azione degli anticorpi inibitori presenti nei pazienti con emofilia acquisita, eludendo l'azione del fattore VIII e del fattore IX [1,4,5]. In pazienti con inibitori a basso titolo, invece, possono essere utilizzati i derivati del plasma o i concentrati di fattore VIII ricombinante umano, a dosi sufficienti per saturare l'inibitore e così raggiungere livelli adeguati di fattore VIII [4]. Generalmente, può essere raggiunta una buona emostasi con livelli plasmatici di fattore VIII dal 30% al 50% [6,7].

Tuttavia, può essere molto difficile saturare gli autoanticorpi con il fattore VIII concentrato a causa della variabilità della farmacocinetica degli inibitori stessi. Sebbene non vi siano studi prospettici randomizzati, possiamo fare riferimento a studi clinici controllati per valutare il dosaggio del fattore VIII con-

centrato nell'ambito dell'emofilia acquisita. Secondo questi studi, può essere utilizzata una dose di carico variabile da 20 a 50 UI/kg seguita o da boli refratti (20-50 UI/kg ogni 6-8 ore) o da una dose di mantenimento in infusione continua (da 3 a 4 UI/kg/ora) [4-7]. Nel caso qui descritto, il test Bethesda per il dosaggio degli inibitori non era immediatamente disponibile e pertanto, anche in considerazione delle comorbilità della paziente, abbiamo preferito non somministrare alcun fattore, monitorando la situazione clinica e i parametri coagulativi. La nostra esperienza ha dimostrato come, pur tenendo sempre in considerazione le linee guida o le raccomandazioni terapeutiche derivanti dagli studi clinici, queste debbano essere comunque rivalutate alla luce del singolo caso nella sua complessità clinica. La nostra paziente, infatti, pur presentando numerosi ematomi muco-cutanei e saltuari episodi di melena, non appariva in immediato rischio di vita. D'altra parte, la paziente era portatrice di una valvola meccanica, situazione notoriamente a elevato rischio tromboembolico, costretta a un allettamento forzato a causa di un vasto ematoma ulcerato alla coscia sinistra e affetta da cardiopatia valvolare. Pur presentando un gruppo sanguigno raro, disponevamo presso il centro trasfusionale di alcune unità di emazie concentrate compatibili in caso di peggioramento del quadro clinico. Queste considerazioni ci hanno portato a preferire un atteggiamento astensionistico in termini di terapia antiemorragica sperando in una pronta risposta al trattamento immunosoppressivo. In base alle recenti linee guida, infatti, la terapia immunosoppressiva con steroidi (1 mg/kg/die per via orale per 4-6 settimane) o con ciclofosfamide deve essere iniziata non appena accertata la diagnosi di AHA, con l'intento di bloccare la produzione di nuovi inibitori [2,4]. La nostra paziente ha risposto bene alla terapia immunosoppressiva con corticosteroidi, pur manifestando dopo circa un mese di trattamento tutti gli effetti collaterali legati alla terapia (diabete mellito iatrogeno, irrequietezza, facies lunaris). Dopo aver ottenuto una buona clearance degli inibitori selettivi, si è pertanto scelto di modificare la

terapia immunosoppressiva con un farmaco più maneggevole nel medio-lungo termine. La scelta di azatioprina è stata dettata prevalentemente dalla buona esperienza clinica in altre patologie autoimmuni di tipo ematologico (anemia emolitica autoimmune, porpora trombotica idiopatica), ritenendo che un farmaco come ciclofosfamide potesse essere poco maneggevole in una paziente ospedalizzata, a elevato rischio infettivo e con una concomitante cardiopatia.

Infine, alcuni recenti studi hanno ipotizzato l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) sia in monosomministrazione sia in associazione con altri agenti immunosoppressivi [1,4,8,9]. Tale molecola, infatti, agendo direttamente sulle cellule produttrici degli inibitori, garantirebbe una rapida clearance anticorpale con conseguente miglioramento della crisi ematica [8]. Tuttavia, i dati in merito a tale trattamento nella AHA sono ancora pochi e in parte discordanti e necessiterebbero pertanto di essere convalidati nell'ambito di studi clinici controllati. Per questo motivo l'utilizzo di rituximab nel trattamento della AHA viene ad oggi considerato fuori indicazione e non giustificato essendo disponibili più consolidate alternative terapeutiche. In effetti, nel caso della nostra paziente si era presa in esame anche tale ipotesi terapeutica ma solo nel caso in cui non si fosse ottenuto un significativo miglioramento dalla terapia cortisonica.

In conclusione, l'emofilia acquisita è un'entità estremamente rara. La sua diagnosi richiede esperienza clinica e competenza laboratoristica. Il medico dovrebbe sospettare una diagnosi di emofilia acquisita in tutti i casi di sanguinamento inspiegabile persistente, soprattutto se a carico dei tessuti molli o delle mucose e in ogni paziente che presenta un prolungato tempo di tromboplastina parziale attivata senza altra causa.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev* 2010; Nov 27 [Epub ahead of print]
2. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250-5
3. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 1: in major surgery. *Drug Saf* 2008; 31: 217-30
4. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-75
5. Franchini M, Lippi G. Recombinant activated factor VII: mechanisms of action and current indications. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 485-92
6. Schramm W. Haemate P von Willebrand factor/factor VIII concentrate: 25 years of clinical experience. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 5): 3-10
7. Berntorp E, Archey W, Auerswald G, Federici AB, Franchini M, Knaub S et al: A systematic overview of the first pasteurised VWF/FVIII medicinal product, Haemate P/Humate -P: history and clinical performance. *Eur J Haematol Suppl* 2008; 70: 3-35
8. Wermke M, von Bonin M, Gehrisch S, Siegert G, Ehninger G, Platzbecker U. Successful eradication of acquired factor-VIII-inhibitor using single low-dose rituximab. *Haematologica* 2010; 95: 521-2
9. Dedeken L, St-Louis J, Demers C, Meilleur C, Rivard GE. Postpartum acquired haemophilia: a single centre experience with rituximab. *Haemophilia* 2009; 15: 1166-8