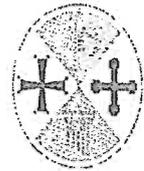




Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

**LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA EMORRAGICA  
CONGENITA (MEC)**

Ed. 00 Rev.	00	
Data	06/11/2023	
Redazione	Dr. Gianluca Sottilotta Dirigente Medico U.O.S.D. Centro per le Microcitemie ed Emostasi e Trombosi	
Revisione	Dr. Giuseppe Messina Responsabile U.O.S.D. Centro per le Microcitemie ed Emostasi e Trombosi	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Direttore UOC Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

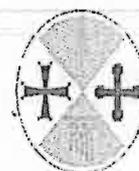




SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
*Reggio Calabria*



REGIONE CALABRIA

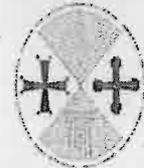
Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

## INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
2. DIAGNOSI; INQUADRAMENTO SPECIALISTICO E STADIAZIONE.....	4
3. PERCORSI LABORATORISTICI DIAGNOSTICI.....	5
4. PROFILASSI E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MEC.....	7
4.1 Interventi chirurgici/manovre invasive.....	7
4.2 Principali interventi terapeutici.....	7
5. DESCRIZIONE DEI SINGOLI DEFICIT COAGULATIVI E DESCRIZIONE SINTETICA DELLE RELATIVE TERAPIE SOSTITUTIVE.....	9
5.1 Deficit di fibrinogeno.....	9
5.2 Difetti della protrombina.....	9
5.3 Deficit di Fattore V.....	10
5.4 Deficit di Fattore VII.....	10
5.5 Deficit di Fattore X .....	10
5.6 Emofilia A e B congenita .....	10
5.7 Emofilia Acquisita ed Emofilia Congenita con Inibitore .....	11
5.8 Malattia di von Willebrand.....	12
5.9 Deficit di Fattore XI.....	13
5.10 Deficit di Fattore XIII.....	13
5.11 Deficit combinato di Fattore V e di Fattore VIII.....	14
6. BIBLIOGRAFIA.....	16



REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

## 1. Introduzione

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) sono caratterizzate da un disordine emorragico ereditario causato dalla carenza (quantitativa o qualitativa) di uno o più fattori plasmatici coinvolti nella coagulazione del sangue. Le più frequenti sono la carenza di Fattore VII (FVII) e la Malattia di von Willebrand tipo 1. La gravità della patologia e le manifestazioni cliniche variano a seconda del tipo di fattore carente e dall'entità del deficit.

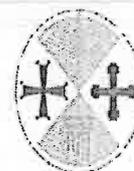
Nello specifico le MEC sono classificate in:

- **Emofilia A ed Emofilia B:** si tratta di malattie emorragiche sono causate rispettivamente da carenza o difetto funzionale del Fattore VIII (FVIII) e del Fattore IX (FIX); entrambe sono trasmesse come carattere recessivo legato al cromosoma X (X linked recessive). Solitamente, i maschi risultano affetti dalla malattia mentre le donne sono portatrici per lo più asintomatiche. La gravità della malattia e la severità delle manifestazioni emorragiche sono generalmente correlate ai livelli plasmatici di FVIII o FIX; sulla base della severità del difetto si distinguono quindi tre forme di Emofilia A e B (Grave quando i livelli di Fattore sono <1%, moderata con livelli compresi tra 1 e 5 %, e lieve con livelli tra il 6 e il 40 %). I pazienti con emofilia lieve solitamente presentano complicanze emorragiche dopo gravi traumi o in occasione di interventi chirurgici o manovre invasive, lo stesso dicasi per i moderati che possono comunque emorragie anche in occasione di traumi lievi, mentre i pazienti con emofilia grave presentano emorragie spontanee o dopo microtraumi già dai primi mesi di vita. Le manifestazioni più frequenti sono gli ematomi (specialmente ginocchia, caviglie e gomiti), seguiti dagli ematomi muscolari. Nell'emofilia grave, ma anche moderata, in assenza di trattamento adeguato, il continuo ripetersi di ematomi spesso recidivanti nelle medesime sedi, porta ad un'artropatia cronica progressiva ed invalidante, nota come artropatia emofilica.
- **Malattia di von Willebrand (vWD):** è causata da un difetto qualitativo o quantitativo del fattore di von Willebrand (vWF), che ha la funzione di favorire l'adesione e l'aggregazione piastrinica nonché di legare e trasportare il Fattore VIII della coagulazione circolante impedendone la precoce degradazione. La vWFD interessa in uguale misura entrambi i sessi. La vWD è classificata in diversi tipi a seconda che il difetto sia quantitativo (tipo 1, il più frequente), qualitativo (2A,2B,2M,2N) o con livelli di vWF non misurabili (tipo 3, la forma più grave). La vWD è caratterizzata da emorragie soprattutto a livello delle mucose: epistassi, sanguinamenti gastroenterici e menorragia di varia gravità, in genere correlata con l'entità della riduzione dei livelli plasmatici di vWF e FVIII. La forma più grave (tipo 3) si associa a grave diatesi emorragica sia muco-cutanea sia articolare (ematomi) e muscolare sin dai primi anni di vita.
- **Altri disordini emorragici congeniti:** sono i deficit congeniti di Fibrinogeno (afibrinogenemia, ipofibrinogenemia, disfibrinogenemia), deficit di Fattore II (protrombina), Fattore V, Fattore



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

VII, Fattore X, Fattore XI, Fattore XIII, deficit combinato di FV e FVIII ed altri difetti ancora più rari, e diagnosticabili solo presso alcuni laboratori altamente specializzati. Le manifestazioni emorragiche sono piuttosto eterogenee per tipo e gravità, e non sempre vi è una correlazione diretta tra entità delle manifestazioni emorragiche e livelli plasmatici del fattore carente. Epistassi e menorragia sono sintomi frequenti. Il sintomo più tipico è il sanguinamento eccessivo a seguito di procedure invasive, oppure quello dopo il parto nelle donne e dopo la circoncisione negli uomini.

## 2. Diagnosi, inquadramento specialistico e stadiazione

Nel paziente con sospetta malattia emorragica non ancora diagnosticata deve essere effettuata una accurata anamnesi familiare e personale, nonché sottoposto inizialmente a valutazione della conta piastrine, per escludere piastrinopenie possibile causa o concausa delle manifestazioni emorragiche, e a valutazione dell'assetto coagulativo mediante esecuzione del tempo di protrombina (PT), del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e del dosaggio del Fibrinogeno. (vedi tabella 1)

Nel percorso diagnostico delle MEC è importante considerare, escludere e/o valutare altre possibili cause di sanguinamento quali:

- condizioni cliniche di base come neoplasie in fase attiva, abuso di alcol, malattie epatiche, malattie renali, disordini del tessuto connettivo e ipotiroidismo;
- assunzione di medicinali, quali ad es. gli anticoagulanti orali Vitamina K dipendenti (TAO) o anticoagulanti diretti (NAO o DOAC), così come l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) non frazionata (UHF), o fondaparinux, che interferiscono con l'emostasi primaria e secondaria e che possono aumentare il rischio di sanguinamento.

Pertanto lo screening emorragico non andrebbe eseguito in corso di terapia anticoagulante visto il rischio di scarsa attendibilità dei risultati richiesti

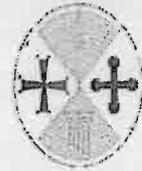
**Tabella 1: Caratteristiche cliniche e laboratoristiche correlabili con sospetta MEC**

<p>Anamnesi personale e familiare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi confermata di MEC in uno o più consanguinei</li> <li>- Anamnesi personale o familiare positiva per manifestazioni emorragiche spontanee o dopo traumi lievi; storia di complicanze emorragiche superiori all'atteso (in particolare con necessità di supporto trasfusionale) dopo interventi chirurgici, manovre</li> </ul>
---------------------------------------	---



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

	invasive, post-partum
<b>Esami di laboratorio*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterazione di uno o più test di coagulazione di primo livello (PT, aPTT) non attribuibile a condizioni acquisite, quali ad esempio, terapie anticoagulanti in atto (TAO o DOAC), eparina o presenza di lupus anticoagulant (LAC), anticorpi anticardiolipina, antifosfolipidi o antibeta2glicoproteina 1.</li> <li>- Riduzione dei livelli di fibrinogeno</li> </ul> <p>E' opportuno sottolineare che la carenza di Fattore XIII, anche nelle forme gravi, non determina alterazioni di PT e PTT</p>

Alle suddette MEC vanno aggiunte altre condizioni che possono potenzialmente essere correlate a disordini emorragici acquisiti, dovuti alla presenza di inibitori dei fattori della coagulazione, così come la presenza di piastrinopatie congenite ereditarie. Un elenco esteso di MEC e delle altre patologie è riportato in Tabella 2

**Tabella 2: correlazione tra coagulopatie e test diagnostici di laboratorio**

	Test coagulativi	Indicazioni
Dosaggio Fattori della coagulazione	Fattore V Fattore VII Fattore VIII (metodica coagulativa e cromogenica) Fattore IX (metodica coagulativa e cromogenica) Von Willebrand Factor Ag (vWF Ag) Von Willebrand Factor Cofattore Ristocetinico (vWFRi:Cof) Fattore X Fattore XI	Diagnosi MEC (Emofilia A o B, malattia di von Willebrand, disordini coagulativi rari)



SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



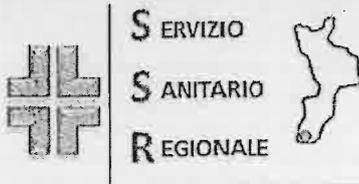
REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

	Fattore XII	
	Fattore XIII	
Ricerca inibitori e loro titolazione (met. Bethesda)	Inibitori Fattore VIII Inibitori Fattore IX	Diagnosi Emofilia acquisita, insorgenza inibitori in Emofilia congenita
Test funzionalità piastrinica (Born)	Aggregazione piastrinica ADP Aggregazione piastrinica Collagene Aggregazione piastrinica Ristocetina	Diagnosi piastrinopatia, malattia di von Willebrand
Tempo di emorragia		Diagnosi disturbi emostasi primaria
PFA – 200	Test di funzionalità piastrinica	Diagnosi disturbi dell'emostasi primaria e della funzionalità piastrinica

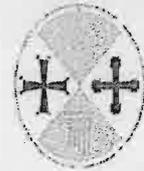
### 3. Percorsi Laboratoristici Diagnostici.

In caso di allungamento di uno solo tra PT e PTT o di entrambi, vanno considerate le seguenti ipotesi diagnostiche a cui corrispondono i seguenti approfondimenti diagnostici: se è allungato solo il PT, programmare il dosaggio dei fattori V, VII, X e II. Se è allungato solo il PTT, dosare: Fattore VIII, von Willebrand Antigene ed Activity, IX, XI, XII. La carenza di Fattore II, V e X può determinare allungamento sia del PT che del PTT. Nel caso di PTT aumentato procedere a dosaggio anche di LAC, Anticorpi Anti Cardiolipina, Anticorpi Anti Beta2 Glicoproteina 1, Anticorpi Antifosfolipidi: l'eventuale positività di uno o più dei suddetti esami su base autoimmune, pur potendo allungare il PTTT, è espressione di ipercoagulabilità e pertanto non espone il paziente a rischio emorragico. Vi sono altresì quadri di coagulopatie acquisite, che analogamente determinano allungamento di uno o più test di coagulazione. L'associazione tra alterazione dei test di laboratorio e approfondimenti diagnostici da richiedere presso il laboratorio è riportato nel dettaglio in tabella 3



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

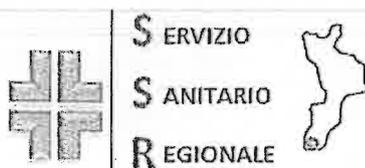
REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Tab. 3. Cause di anomalie dei test tempo di protrombina e/o tempo di tromboplastina parziale attivato

TEST DI LABORATORIO		CAUSE DI RISULTATO ANOMALO DEL TEST	
Tempo di protrombina (PT)	Tempo di tromboplastin a parziale attivata (aPTT)	Ereditaria	Acquisita
Prolungato	Normale	Deficit di fattore VII, II, V, X	Lieve deficit di vitamina K
			Patologia epatica
			Warfarin (Coumadin), Acenocumarolo (Sintrom)
			Coagulazione disseminata intravascolare (DIC)
Normale	Prolungato	Deficit dei fattori VIII, IX, o XI	Eparina, dabigatran, inibitori diretti del fattore Xa inhibitors (variabili)*
		Deficit del fattore XII, precallieina o chininogeno ad elevato peso molecolare (non associato a diatesi emorragica)	Inibitori acquisiti dei fattori VIII, IX, XI, or XII
		Malattia di Von Willebrand disease (variabile)	Sindrome di Von Willebrand acquisita
Prolungato	Prolungato	Deficit di protrombina, fibrinogeno, fattore V o fattore X	Patologia epatica
		Carenze combinate di fattori	Coagulazione disseminata intravascolare
			Deficit severo di Vitamina K
			Anticoagulanti (dosi sovratrapieutiche di molti anticoagulanti, l'associazione eparina e warfarin, inibitori diretti della trombina, anticoagulanti, avvelenamento da rodenticida*)
			Inibitori acquisiti di protrombina, fibrinogeno, fattore V o fattore X
			Lupus anticoagulante (più associate con rischio trombotico e non a rischio emorragico)
Deficit del fattore X associata ad amiloidosi			



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

#### 4. Profilassi e trattamento del paziente con MEC

Il trattamento del paziente con MEC va considerato in base al quadro clinico del paziente, ovvero al rischio emorragico in corso di procedure chirurgiche o diagnostiche invasive, tenuto conto della tipologia di deficit, sul minimo livello emostatico del fattore carente, e chirurgico. Al momento della stesura di questo PDTA, non sono presenti in commercio in Italia, concentrati per tutte le carenze di fattori, ma si può ricorrere in alcuni casi, all'utilizzo di Concentrato di complesso protrombinico (CCP) a 3 o 4 fattori (Come nel caso di carenze di fattore X), o all'uso di plasma (carenze di fattore V). I dati relativi a emivita, valori emostatici, e disponibilità commerciale sono riassunti nella tabella 4.

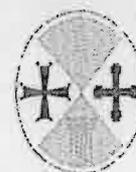
Tabella 4: Emivita dei fattori della coagulazione, valori normali e minimi emostatici, disponibilità dei concentrati

Fattore	Emivita (ore)	Range Rif. %	Minimo Valore Emostatico	Minimo Valore Chirurgico	Concentrato Disponibile
Fibrinogeno	100	150-450	100	100	SI
II	48-72	70-120	10-15	20-40	CCP
V	12-15	70-120	5-15	25	NO
VII	2-5	70-120	5-10	10-20	SI (CCP)
VIII	8-12	80-120	10-40	80-100	SI
IX	18-24	80-120	10-15	15-25	SI (CCP)
X	24-48	70-120	5-10	15-20	CCP
XI	60-80	70-120	10-20	15-25	SI
XII	40-50	70-120	Carenza non	-	NO



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

			emorragica		
Von Willebrand	24	80-120	20-50	80	SI
XIII	120-240	80-120	1-5	1-5	SI

#### 4.1 Interventi chirurgici/manovre invasive

Nel caso sia necessario un intervento chirurgico o una manovra invasiva a rischio di sanguinamento (es. manovre endoscopiche con necessità di biopsie, estrazioni dentarie, ecc.) in regime di urgenza o di elezione, il paziente con MEC deve essere sottoposto a profilassi emostatica da somministrare nel pre e post-operatorio; inoltre devono essere programmate le modalità di follow-up clinico e laboratoristico da effettuarsi nel post-operatorio. L'indicazione alla profilassi o alla tipologia di trattamento, varia a seconda della tipologia di fattore carente e dei livelli di gravità dello stesso fattore.

#### 4.2 Principali interventi terapeutici

Il trattamento dei pazienti con MEC si fonda essenzialmente sull'infusione, per via endovenosa, del fattore della coagulazione carente (terapia sostitutiva), allo scopo di prevenire e/o trattare eventi emorragici che possono essere di estrema gravità e talora potenzialmente fatali.

La terapia di scelta delle MEC si attua generalmente mediante somministrazione di concentrati del fattore carente, a posologia ed intervalli diversificati a seconda della gravità della forma e dell'evento occorso. I concentrati dei fattori della coagulazione si trovano in commercio sotto forma di polvere liofilizzata, da ricostituire con il solvente presente nella confezione e da somministrare per via endovenosa in bolo lento. L'emivita varia a seconda del tipo di concentrato e determina una diversa frequenza di somministrazione, anche in base alla farmacocinetica che può variare nei diversi pazienti.

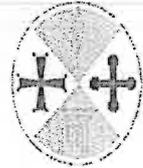
I regimi terapeutici per le MEC sono:

1. **Profilassi:** si pratica in genere nelle forme gravi o moderate. Consiste nella somministrazione a cadenza regolare (di solito tra 1 e 3 volte a settimana) del concentrato di fattore carente al fine di prevenire i sanguinamenti e le complicanze a lungo termine degli stessi. Gli anticorpi monoclonali da qualche anno somministrati nei pazienti con emofilia A con e senza inibitore sono somministrati generalmente 1 volta ogni 1-2 settimane



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

2. Terapia a domanda: si pratica in genere nelle forme lievi o moderate senza storia di sanguinamenti gravi o frequenti. Consiste nella somministrazione endovenosa del fattore carente in presenza di un evento emorragico, allo scopo di limitarne l'entità e di consentirne la risoluzione, o in previsione di interventi chirurgici o manovre invasive a rischio di sanguinamento o in seguito a traumi (per prevenire o limitare le complicanze emorragiche). Per una efficacia ottimale, il trattamento sostitutivo dovrebbe essere iniziato il più tempestivamente possibile al verificarsi dell'evento emorragico ed essere protratto fino alla completa risoluzione dello stesso.

Sia nel trattamento di episodi traumatici e/o emorragici, che per la gestione degli interventi chirurgici, è raccomandato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale valutando tipo e livelli del fattore carente.

La durata del trattamento va valutata in relazione all'andamento clinico.

#### 4.3 Altre Terapie Emostatiche

##### ▪ Agenti antifibrinolitici

Acido tranexamico: è utilizzato per via topica e/o generale nel trattamento di emorragie mucose e ferite, in preparazione ad interventi odontoiatrici. È controindicato in caso di ematuria e in pazienti con malattia tromboembolica. Dose: 10 mg/Kg x 3/die per via endovenosa, 25 mg/Kg x 3/die per via orale. Sconsigliata l'associazione con Concentrato di complesso protrombinico (PCC) o concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), mentre può essere impiegato in associazione con rFVIIa.

##### ▪ Desmopressina (DDAVP)

È una valida opzione terapeutica, alternativa ai concentrati di fattore, per i pazienti con emofilia A lieve e malattia di von Willebrand responsivi a tale farmaco. Dose: 0.3 mcg/Kg di peso corporeo per via endovenosa (diluata in soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 minuti) o per via sottocutanea. E' necessario valutare preventivamente la risposta individuale mediante test alla desmopressina.

Il suo uso è tuttavia limitato dal verificarsi di un fenomeno di tachifilassi, che comporta una progressiva riduzione di efficacia dopo ripetute somministrazioni. A causa del rischio di ritenzione idrica e iponatremia, richiede monitoraggio di diuresi ed elettroliti sierici: in particolare nei bambini di età inferiore ai due anni in cui tale complicanza, con conseguente rischio di crisi epilettiche, può essere frequente. Va utilizzato con cautela nei pazienti anziani e con malattie cardiovascolari.

##### ▪ Misure emostatiche locali

Es. colla di fibrina.



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

#### ▪ Terapie di più recente introduzione

*Concentrati di fattore VIII e fattore IX a emivita prolungata*: si tratta di molecole di fattore VIII e IX modificate in maniera da legarsi ad altre molecole (p.es. Frazioni del complemento, polietilenglicole, albumina) in maniera da ridurre la clearance del farmaco dopo l'infusione e quindi prolungarne l'effetto antiemorragico.

*Anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico mimetico del fattore VIII (Emicizumab)*: è somministrato per via sottocutanea; autorizzato in Italia dal dicembre 2018 per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A con livello di FVIII <2% ed inibitore ad alta risposta anamnestica (picco storico >5 UB/ml) di qualunque età. Nel marzo 2020 il farmaco è stato registrato anche per la profilassi delle emorragie nei pazienti affetti da emofilia A grave (FVIII <1%) senza inibitori, in tutte le fasce d'età.

#### 4.4 Complicanze della terapia

La complicanza più grave e temuta della terapia sostitutiva è la comparsa di alloanticorpi (soprattutto IgG) con attività neutralizzante l'attività coagulante dei concentrati di fattore esogeni utilizzati come terapia nei pazienti non precedentemente trattati (PUPs).

In presenza di inibitore il trattamento delle complicanze emorragiche richiede l'uso di dosi molto elevate di concentrati di fattore VIII/IX o il ricorso ad agenti emostatici alternativi, noti come agenti bypassanti, quali il concentrato di fattore VII ricombinante attivato rFVIIa o il concentrato di complesso protrombinico attivato aPCC, oppure i concentrati di Fattore VIII ricombinante porcino.

#### 5.0 Descrizione dei singoli deficit coagulativi e descrizione sintetica delle relative terapie sostitutive

##### 5.1 Deficit di Fibrinogeno

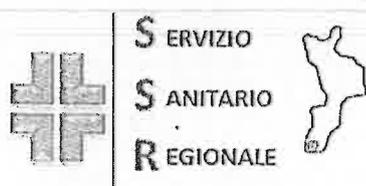
Possono causare allungamento del PT e PTT

Si tratta di alterazioni quantitative o qualitative della molecola del fibrinogeno. 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: riduzione consensuale dell'attività e dell'antigene del fibrinogeno.

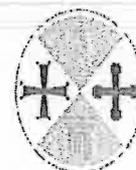
2) DISFIBRINOGENEMIE, IPO-DISFIBRINOGENEMIE: attività ridotta ed antigene normale o da attività ridotta ed antigene ridotto, ma sempre con rapporto attività/antigene <0,7.

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%.



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

**Terapia:** Concentrati di Fibrinogeno (In caso di intervento chirurgico livelli di fibrinogeno di 100 mg/dl sono ritenuti adeguati. In genere si somministrano 1-2 g di fibrinogeno (circa 20-30 mg/Kg) o o in alternativa Plasma Fresco Congelato a dosaggio di 15-20 ml/Kg

Una profilassi secondaria con somministrazioni mono o bisettimanali di concentrato va considerata in casi selezionati, allo scopo di prevenire emorragie intracraniche o ematomi ricorrenti.

Una profilassi precoce nelle donne con afibrinogenemia durante la gravidanza, mantenendo livelli di 100 mg/dL circa, consente di evitare il rischio di aborto o di distacco della placenta.

Nei casi di disfibrinogenemia, le indicazioni terapeutiche (terapia sostitutiva o profilassi anticoagulante) vanno valutate alla luce della storia clinica (eventi emorragici o trombotici) del paziente.

## 5.2 Difetti della protrombina

Possono causare aumento del PT e PTT. La Protrombina (Fattore II) è una serin-proteasi vitamina K-dipendente a sintesi epatica. la sua emivita è di circa 3 giorni ed i livelli plasmatici efficaci per l'emostasi sono 20-30%.

I difetti possono essere:

-Tipo I (anche nota come ipoprotrombinemia, in cui attività ed antigene sono ridotti consensualmente)

- Tipo II (anche nota come disprotrombinemia, in cui l'attività è ridotta e l'antigene è normale o ridotto)

La clinica emorragica varia in rapporto all'entità del difetto funzionale. Debbono essere considerate forme acquisite da Deficit Vit. K, epatopatie o TAO. Il LES può dare una forma acquisita.

**Terapia:** CCP a dosaggio di 10-20 UI/Kg ripetibili al bisogno o, in alternativa PFC, a dosaggio di 15-20 ml/Kg

## 5.3 Deficit di Fattore V

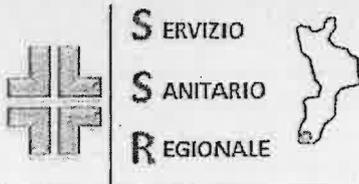
Può allungare sia il PT che il PTT, Si tratta di una proteina a sintesi epatica presente nel plasma, e per il 20% anche negli  $\alpha$  granuli piastrinici. L'emivita è di 36 ore. I livelli efficaci per l'emostasi sono >15% ; Una carenza <20% è indicativa di uno stato di omozigosi, una carenza superiore al 20% è espressione di uno stato di eterozigosi. La sintomatologia emorragica non sempre è correlata con l'entità del difetto; livelli di Fattore V <5% sono associati in genere a manifestazioni cliniche (prevalentemente emorragie delle mucose)

**Terapia:** al momento non esiste un concentrato di Fattore V , l'unica terapia possibile è il PFC, a dosaggio di 15-20 ml/Kg

## 5.4 Deficit di Fattore VII

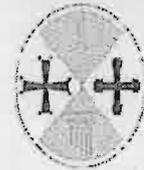
Può allungare il PT. Il FVII viene sintetizzato a livello epatico, è un fattore vitamina K-dipendente. L'emivita è breve, 2-4 ore e i livelli efficaci per l'emostasi sono intorno al 20% (per intervento con significativo rischio emorragico, almeno al 50 %)

I tipi di difetto del FVII sono caratterizzati da:



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

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

La clinica emorragica 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.

**Terapia:** concentrati plasmatici di fibrinogeno, concentrati di fattore VII attivato ricombinante, in alternativa, se non disponibili i concentrati, CCP a 4 fattori o PFC, a dosaggio di 15-20 ml/Kg. Regimi di profilassi secondaria vanno considerati in pazienti con storia di eventi emorragici maggiori (emorragia cerebrale), ed ematriti recidivanti o che presentino articolazioni bersaglio, allo scopo di prevenire la comparsa di alterazioni muscolo-scheletriche invalidanti.

#### 5.5 Deficit di Fattore X

Può allungare il PT e il PTT. Si tratta di un disordine emorragico abbastanza raro. Si possono avere emorragie gravi solo se i livelli di fattore X sono <1%. Si hanno forme acquisite da Deficit Vit. K, epatopatie o in corso di TAO. L'emivita è di 40 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono circa il 20%. E' classificato in:

Tipo I, quando attività ed antigene sono ridotti consensualmente;

Tipo II, quando l'attività è ridotta, ma l'antigene è normale o borderline.

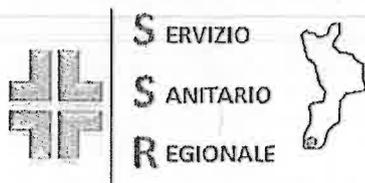
La carenza completa sembra incompatibile con la vita. Dal punto di vista clinico, si possono avere eventi emorragici anche gravi, rispetto alle altre MEC: più frequente la sintomatologia emorragica di tipo cutaneo-mucosa.

Trattamento: Plasma o CCP a 3 o 4 fattori. In atto non ancora disponibile in Italia un concentrato di fattore X, presente invece in altri paesi.

#### 5.6 Emofilia A e B Congenita

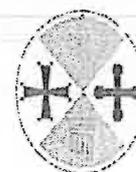
Allungano il PTT. Si parla di Emofilia A in caso di deficit di fattore VIII, e di Emofilia B se il deficit riguarda il Fattore IX. Manifestazioni Emorragiche: più frequentemente Ematriti, Ematomi Muscolari, Emorragie mucose, meno frequentemente qualsiasi altra sede.

Trattamento: Concentrati PD o Ricombinanti di Fattore VIII (Emofilia A) o di Fattore IX (Emofilia B). Nella Emofilia A è possibile anche l'utilizzo in profilassi di Anticorpi Monoclonali (Emicizumab). Nella tabella sottostante è elencato uno schema indicativo di trattamento del paziente emofilico in caso di chirurgia: tale schema va ovviamente valutato caso per caso, in base al tipo e gravità di emofilia, al quadro clinico, alla tipologia di intervento e ai livelli di Fattore circolante, nel caso di pazienti già in profilassi.



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Tabella 5: indicazioni al trattamento antiemorragico nel paziente con emofilia A e B

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX (UI/Kg)	Durata del trattamento (giorni)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20-30	40-60	1-2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	Treatmento iniziale	60-80	1-2
	Mantenimento	30-60	3-5
Emorragia cerebrale/spinale, Emorragia gastro- intestinale, Emorragie del collo-faringe	Treatmento iniziale	50-100	1-7
	Mantenimento	20-40	8-21
Emorragia renale	20-30	30-40	5-7
Trauma accidentale di media gravità	30-50	40-60	
Trauma cranico	50-100	50-100	
Chirurgia maggiore	50-100	50-100	7-15
Chirurgia minore	30-40	50-80	1-5

### 5.7 Emofilia Acquisita ed Emofilia congenita con Inibitore

Si ha una Emofilia Acquisita quando il paziente sviluppa autoanticorpi diretti contro il Fattore VIII (raramente contro il Fattore IX). Si parla invece di emofilia congenita con inibitore nel caso di sviluppo di alloanticorpi diretti contro il Fattore VIII o IX (meno frequentemente) esogeno. La terapia, nel caso di Emofilia Acquisita, è sia di tipo emostatico, ovvero volto ad una azione antiemorragica, che contestualmente immunosoppressiva, con l'obiettivo di eradicare l'inibitore causa appunto della patologia autoimmune.

La terapia anti emorragica nell'emofilia congenita con inibitore, se l'inibitore è a basso titolo (<5 U.B.) si basa nella A mediante infusione di concentrati di FVIII aumentato; nella B, invece non si infondono concentrati di Fattore IX, per rischio di anafilassi e di sindrome nefrosica. Nella emofilia congenita con inibitore, nel caso di Inibitore anti fattore VIII ad alto titolo (>5 U.B.) si somministra Fattore VII attivato ricombinante, concentrato di complesso protrombinico attivato, o Concentrato di Fattore VIII porcino ricombinante. Nel caso invece di inibitore anti FIX, si utilizza solo il Fattore VII attivato ricombinante.



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

### 5.8 Malattia di von Willebrand

Malattia emorragica ereditaria più frequente. Sono possibili forme asintomatiche. In alcuni tipi di Willebrand 2 (deficit qualitativi e non quantitativi), i livelli di Fattore VIII e von Willebrand Factor potrebbero risultare normali. Nella tabella 6 sono elencati i diversi tipi di malattia di von Willebrand alcuni dei quali diagnosticabili solo in alcuni Centri Italiani. A seconda del tipo di Malattia di von Willebrand possono essere indicati diversi tipi di trattamenti: dalla desmopressina ai concentrati di von Willebrand Factor in associazione o meno al Fattore VIII. Uno schema dei trattamenti possibili in base al tipo di malattia è riportato nella tabella 7

**Tab. 6: Classificazione in tipi e sottotipi della malattia di von Willebrand**

TIPO 1	Carenza quantitativa parziale
TIPO 2	Alterazioni qualitative
TIPO 2A	Ridotta funzione piastrinica associata all'assenza di multimeri ad alto peso molecolari
TIPO 2B	Aumento affinità per GPIb
TIPO 2M	Ridotta funzione piastrinica non associata all'assenza di multimeri ad alto peso molecolare
TIPO 2N	Diminuita affinità per FVIII
TIPO 3	Carenza quantitativa totale

**Tab. 7: Terapie utilizzate in base a tipi e sottotipi di malattia di von Willebrand**

	Trattamento di scelta	Terapie alternative
TIPO 1	Desmopressina	FVIII/Von Willebrand Factor
TIPO 2A	Concentrati FVIII/Von Willebrand Factor	Desmopressina
TIPO 2B	Concentrati FVIII/VWF	
TIPO 2M	Desmopressina o FVIII/Von Willebrand Factor	
TIPO 2N	Desmopressina	
TIPO 3	FVIII/Von Willebrand Factor	Concentrati piastrinici



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

In caso di emorragia, o in caso di preparazione ad intervento chirurgici, essendo il rischio emorragico estramamente variabile a seconda dei diversi tipi di Malattia di von Willebrand, va attentamente valutata, soprattutto in base alla storia clinica del paziente, l'opportunità di trattare il paziente con Acido Tranexamico e/o Desmopressina, o considerare l'utilizzo di concentrati di Fattore von Willebrand in associazione o meno a Fattore VIII. Il dosaggio, nel caso di utilizzo di concentrati in caso di emorragia o preoperatori è simile a quelli utilizzati per l'emofilia (vedi tabella 8)

**Tab. 8: Trattamento con concentrati di Fattore von Willebrand Factor, in associazione o meno al Fattore VIII in caso di chirurgia**

	Dosaggio concentrati di Fattore VIII/von Willebrand (UI/Kg)	Durata terapia (giorni)
Episodi emorragici minori	20-40	2-4
Episodi emorragici maggiori	40-60	2-5
Chirurgia maggiore	50-60	5-10
Chirurgia minore	30-60	2-4

### 5.9 Deficit di Fattore XI.

Determina allungamento del PTT. Incidenza: 1-18% delle coagulopatie congenite. La sintomatologia emorragica non è sempre proporzionale ai livelli di fattore presente. Le manifestazioni emorragiche spontanee sono generalmente rare e di lieve entità. Costanti, invece, le emorragie in caso di chirurgia, post-traumatiche e post-estrazioni dentarie. Le tipologie e le modalità di trattamento sono elencate in Tabella 9

**Tab. 9 Presidi utilizzati per il trattamento dei deficit di Fattore XI**

Prodotto	Dosaggio
Plasma fresco Congelato	15-20 ml/Kg ripetibile al bisogno
Concentrato di Fattore XI (Hemoleven) (non disponibile in Italia, da richiedere mediante importazione)	UI richieste di FXI = (Peso pz. X Livello FXI desiderato)/ 2 ripetibile dopo 48 ore (lunga emivita) Non superare le 30 U/kg



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Fattore VII attivato ricombinante (Novoseven) (indicazione in scheda tecnica, nei casi di Inibitore Anti FXI)	90 mcg/kg ogni 2-3 ore
Desmopressina (efficace in alcuni casi)	0,2-0,3 mg/Kg per via s.c/ev in unica somministrazione ripetibile dopo 12 ore. Picco d'incremento a 30-60 minuti.

### 5.10 Deficit di Fattore XIII

E' la coagulopatia congenita più rara. 1-2 casi ogni 2 milioni di abitanti. I livelli efficaci per l'emostasi sono tra il 3% e il 10%. In chirurgia tra il 30 ed il 50 %. L'emivita del fattore XIII è di circa 10-14 giorni. Nei pazienti con livelli di Fattore XIII < 1% è possibile l'insorgenza di emorragie spontanee. Le manifestazioni cliniche emorragiche tipiche del deficit di Fattore XIII sono date da: 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. Sono riportati deficit acquisiti di fattore XIII in seguito a Porpora di Schonlein-Henoch, Epatopatie e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

Per il trattamento sono disponibili in Italia un concentrato plasmaderivato (Cluviat) da somministrare a dosaggio di 40 UI/Kg, un concentrato di Fattore XIII ricombinante (Novothirteen) da somministrare a dosaggio di 35 UI/Kg. In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato. Il dosaggio consigliato è di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità.

Data la lunga emivita del FXIII e il rischio di emorragie spontanee, soprattutto cerebrali, potenzialmente fatali, la profilassi rappresenta il regime di trattamento di prima scelta in pazienti con deficit grave (FXIII < 3 UI/dL). Essa va in genere attuata ad intervalli di 3-4 settimane. L'adeguatezza del dosaggio e dell'intervallo infusione devono essere monitorati misurando il livello di FXIII in modo che i livelli minimi siano mantenuti a > 3UI/dL.

Va valutata l'instaurazione di regimi di profilassi in donne in età fertile, poiché tale trattamento consente di evitare il rischio di aborto precoce, pressoché costante in queste donne.

### 5.11 Deficit combinato di Fattore V e Fattore VIII

La prevalenza è stimata tra 1/100.000 e 1/1.000.000. La condizione è più diffusa nell'area mediterranea e nelle aree in cui sono comuni i matrimoni tra consanguinei. In letteratura sono state descritte più di 30 famiglie con difetto combinato di Fattore V+VIII. Gli individui affetti hanno livelli di fattore V e fattore VIII compresi tra il 5% e il 15%. Questi pazienti di solito presentano emorragie post traumatiche o post chirurgia. Il deficit combinato di FV e FVIII può manifestarsi a qualsiasi età; i sintomi più comuni sono dati da epistassi, facilità alla formazione di ecchimosi, menorragia, emorragia post-operatoria o post partum. Possono verificarsi anche ematomi ed ematomi muscolari. I sintomi sono generalmente di lieve entità.

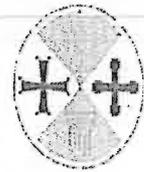
#### Trattamento

Non esiste un prodotto specifico per la terapia sostitutiva di tale carenza. Il trattamento degli episodi emorragici e nella gestione degli interventi chirurgici consiste nell'utilizzo del plasma virus-



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA  
GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
B.M.M.  
*Reggio Calabria*



REGIONE CALABRIA

inattivato (15-20 ml/kg), al fine di ristabilire i livelli di FV, associato all'uso della DDAVP e/o di concentrato di FVIII. Prima dell'intervento chirurgico, è consigliato trattare il paziente con l'obiettivo di normalizzare i livelli dei fattori carenti, e continuare con il trattamento dopo la chirurgia in base alla tipologia di intervento effettuato. I livelli dei fattori possono quindi essere corretti mediante ulteriori infusioni di plasma e con concentrati di fattore VIII, o in alcuni casi con la somministrazione di desmopressina, evitando trattamenti prolungati per il rischio di tachifilassi.

## 6. Bibliografia

- Accordo Conferenza Stato-Regioni rep att n.66/CSR del 13 marzo 2013 sulla definizione dei percorsi regionali e interregionali di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite (MEC)
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 (Suppl 6): 1 - 158.
- M Franchini, G Lippi Approccio multidisciplinare alla diagnosi delle malattie emorragiche congenite
- Spreafico M, Peyvandi F. Combined Factor V and Factor VIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Jun;35(4):390-9.
- Sirachainan N, Zhang B, Chuansumrit A, Pipe S, Sasanakul W, Ginsburg D. Combined factor V and factor VIII deficiency in a Thai patient: a case report of genotype and phenotype characteristics. *Haemophilia.* 2005 May;11(3):280-4.
- Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, Mannucci PM Association of Italian Hemophilia Centres Directors. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia.* 2008;14:444-53.
- Teitel JM, Barnard D, Israels S, et al. Home management of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:118-33.
- Strawczynski H, Stachewitsch A, Morgenstern G, Shaw ME. Delivery of care to hemophilic children: home care versus hospitalization. *Pediatrics.* 1975;51:986-91.
- Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev.* 2013;27:179-84.
- Peyvandi F, Garagiola I, Seregini S. Future of factor replacement treatment. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):84-98.
- Santagostino E, Mannucci PM. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia.* 2000;6:1-10.

