

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO  
EMOFILIA ACQUISITA DA APPLICARE NELLA REGIONE CAMPANIA**

***Matteo Di Minno, Ernesto Cimino, Filomena Capasso, Alessandro Di Minno, Paolo Conca,  
Antonella Tufano, Giuseppe Castaldo.***

CENTRO HUB, RETE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DI PAZIENTI CON  
CODICE DI ESENZIONE RDG020, RDG030 (*DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI, MALATTIE  
EMORRAGICHE CONGENITE*), AOU FEDERICO II

**DEFINIZIONE, INCIDENZA E DIAGNOSI**

L'emofilia acquisita A (EAA) è sindrome emorragica caratterizzata da una carenza del fattore VIII della coagulazione (FVIII) secondaria ad autoanticorpi diretti contro specifici epitopi, che causano la neutralizzazione e/o clearance accelerata del FVIII dal plasma [1]. L'EAA ha un'incidenza annua stimata nella popolazione di circa 1.5 casi per milione /anno (probabilmente ancora sottostimata) ed una frequenza che aumenta con l'età [2,3]. Nella popolazione italiana l'incidenza è di circa 94-100 casi nuovi per anno.

L'EAA è una condizione estremamente rara nei bambini, presenta un primo picco nelle donne fra i 20 e 40 anni, per le forme associate alla gravidanza [4], e diventa significativamente più frequente dopo i 65 anni. Nelle due casistiche più ampie finora pubblicate, uno studio prospettico condotto nel Regno Unito e l'European Acquired Haemophilia Registry (EACH2), la mediana dell'età alla diagnosi è stata rispettivamente di 78 e 74 anni, con più dell'80% dei pazienti maggiori di 65 anni [2,3].

Nella metà circa dei casi l'EAA è idiopatica, ma in una quota significativa può essere associata a neoplasia (6.4%–18.4%), malattie autoimmuni (9.4%–17.0%), infezioni, malattie dermatologiche e farmaci, oltre che alla gravidanza, come già accennato [1-3]. Si caratterizza per emorragia spontanea o sanguinamento indotto da chirurgia, traumi o altre procedure invasive in pazienti senza precedenti familiari o storia personale di malattia emorragica nota [3].

Il sanguinamento, presente in più del 90% dei pazienti all'esordio, è spontaneo in tre quarti circa dei casi, e grave nel 70%, intendendo per grave un'emorragia che comporta anemia con un valore di emoglobina (Hb) <8 g/dl o una perdita acuta di Hb >2 g/dl [2,3]. Le emorragie più comuni nell'EAA sono quelle sottocutanee, anche notevolmente estese (80%), seguite dalle emorragie gastrointestinali (>20%), dagli ematomi muscolari (>40%), e con minore frequenza dalle emorragie genitourinarie, retroperitoneali, ed anche intracraniche, che benché rare sono gravemente invalidanti e potenzialmente fatali. È descritto inoltre come gli ematomi retroperitoneali e quelli muscolari, soprattutto se di grandi dimensioni, possano comprimere le strutture nervose e vascolari, dando origine a sindromi compartimentali [1-3]. Gli ematomi, invece, tipiche manifestazioni dell'emofilia A congenita, sono rari nelle forme acquisite.

Solo in una minoranza dei casi (circa 7% nel Registro Europeo EACH2) l'EAA non si associa a sanguinamento e viene diagnosticata contestualmente ad indagini eseguite per altre patologie o in programmazione di una procedura invasiva [2].

L'EAA è una patologia grave non solo per l'incidenza di emorragie severe, ma anche per l'elevata mortalità, stimata superiore al 20% nei pazienti di oltre 65 anni e con altre comorbidità, che nella maggioranza dei casi costituiscono la principale causa di morte. Una quota piccola ma non trascurabile di pazienti, valutata nell'ordine del 3% (17% delle morti) nel registro EACH2 e del 9% in quello dell'UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), muore direttamente per le manifestazioni emorragiche [2,3].

**Sul piano clinico una criticità importante è rappresentata dalla sottodiagnosi e dal ritardo diagnostico**, che secondo i dati riportati dall'EACH2 il più delle volte supera i 7 giorni [2], che può compromettere la prognosi e determinare uno spreco di risorse sanitarie (indagini diagnostiche inutili, posticipo strategie terapeutiche, giorni di ospedalizzazione.....)

## **Definizione degli Obiettivi:**

L'EAA si manifesta inattesa, in soggetti con anamnesi negativa per storia emorragica ed in contesti clinici ed assistenziali molto eterogenei, che vanno dal pronto soccorso/ medicina d'urgenza, alla ginecologia o alla geriatria. In tali ambienti, per via della rarità di incidenza della patologia, può capitare che essa non sia prontamente riconosciuta e trattata.

**Lo scopo di questo Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è di trovare un modello condiviso, di effettiva applicazione, in grado di garantire la diagnosi nel minor tempo possibile al paziente con EAA, al fine di ridurre i danni secondari e le morti evitabili.**

**L'emofilia acquisita è un'emergenza emorragica che richiede un approccio organizzato e condiviso, che definisce puntualmente l'iter del paziente dal primo contatto con il medico fino alla diagnosi e terapia, organizzato in modo da eliminare le possibilità di errori comunicativi, con il fine ultimo di evitare sprechi di risorse e di ottimizzare il risultato delle cure.**

Da qui scaturisce la necessità di aumentare la consapevolezza di tale condizione, soprattutto all'interno dei Pronti Soccorsi, dove generalmente il paziente si rivolge in attesa della diagnosi.

**Un inibitore anti-FVIII acquisito deve essere sospettato in presenza di emorragie ad esordio improvviso**, spesso gravi, che possono insorgere spontaneamente o dopo traumi minori, in seguito a procedure invasive (posizionamento di cateteri, indagini endoscopiche, prelievi arteriosi, iniezioni intramuscolari) o interventi chirurgici, in pazienti con una storia personale e familiare negativa per coagulopatie congenite, **associate ad un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato che non si corregge al mix test.**

Un aPTT prolungato ( $\geq 38$  sec) in combinazione con un normale tempo di trombina, PT, fibrinogeno, tempo di trombina, TT, tempo di reptilasi, TR e conta piastrinica) non corretto dal plasma normale (mix test) rappresenta il cardine diagnostico di laboratorio per la diagnosi di inibitore acquisito anti-FVIII.

**Il mix test deve essere prontamente eseguibile, anche in urgenza, presso qualsiasi laboratorio di primo livello (esecuzione di aPTT su miscela) su tutto il territorio regionale. Da qui la necessità di comunicazione costante tra esperti di laboratorio e clinici, per verificare tutti i casi sospetti.**

A differenza di quanto accade per gli inibitori nell'emofilia congenita, il titolo dell'inibitore nei pazienti con EAA o l'attività residua dosabile del FVIII non risultano correlati con la gravità delle manifestazioni emorragiche, nè con la mortalità. Perciò la valutazione di questi parametri, che verrà condotta in un secondo momento dai laboratori di coagulazione di secondo e terzo livello distribuiti sul territorio, è utile per il follow-up del paziente nel corso della terapia eradicante, piuttosto che per una stratificazione prognostica [2].

A causa di sanguinamenti critici, si può determinare una perdita ematica acuta che va ad alterare sia l'equilibrio emodinamico che quello emostatico. In queste situazioni di vere e proprie emergenze è necessario:

- a) Una corretta e rapida diagnosi;
- b) Un tempestivo trattamento per iniziare quanto meno ad arrestare l'emorragia.

Nonostante negli ultimi anni, grazie ai registri nazionali ed internazionali, si sia ottenuto un notevole progresso nella conoscenza della storia naturale e della prognosi di questa patologia emorragica rara ma potenzialmente molto grave, è necessario uniformare l'approccio clinico con uno strumento metodologicamente standardizzato che definisca ruoli, tempi e ambiti di intervento per scongiurare sotto diagnosi e/o ritardi diagnostici.

### **ANALISI PRELIMINARE DI NORMATIVE NAZIONALI E REGIONALI:**

Italia ha adottato il concetto di “rete per le malattie rare” con il DM n. 279 del 2001.

Il Regolamento prevede la creazione di una Rete nazionale mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione. La Rete nazionale si compone di Presidi di riferimento e di Centri di Coordinamento identificati dalle Regioni - o da gruppi di Regioni associate - per il corrispettivo territorio di competenza, risultando così composta da più Reti regionali o interregionali.

L' accordo del 10/05/2007 tra Governo, Regioni e province autonome di Trento e Bolzano prevede lo Sviluppo di Protocolli diagnostico-terapeutici che definiscano i percorsi assistenziali del paziente affetto da malattia rara e documentino l'adozione

di procedure organizzative per un approccio interdisciplinare al paziente, per l'erogazione dell'assistenza in ambito domiciliare o nel luogo più vicino all'abitazione del paziente, nonché l'attività di follow-up a distanza. Grazie a tale accordo, che per la prima volta prevedeva il trasferimento dallo Stato Centrale alle Regioni, queste si sono e si stanno attivando per la riorganizzazione della rete.

Con DPCM del 12/01/2017, sono stati aggiornati i nuovi LEA, Livelli Essenziali di Assistenza. Molto attesi dai pazienti, dai malati rari in particolare, hanno apportato notevoli cambiamenti sul fronte delle esenzioni: l'emofilia acquisita non rientra tra le patologie rare esenti , ma può essere fatta afferire al gruppo delle patologie con codice esenzione 020 e 030.

**La normativa di riferimento in Campania: Decreto n.48 del 27/10/2017 Approvazione Piano Regionale malattie Rare e del documento Percorso diagnostico terapeutico del paziente raro.**

### **ANALISI DEL CONTESTO E MAPPATURA DEL PERCORSO ESISTENTE:**

Non esiste in Campania un percorso codificato per la gestione di questa importante emergenza emorragica, con mappatura dei singoli processi e indicazioni tecniche e programmatiche di procedure operative standard. Ne consegue che il paziente che presenta una sintomatologia emorragica minore o maggiore, trascorra nella struttura ospedaliera giorni prima che la diagnosi di emofilia acquisita venga sospettata e vengano pertanto presi contatti con il Centro di riferimento. Attualmente la diagnosi tempestiva e successivo trattamento precoce avviene solo se il paziente è portato fortuitamente all'attenzione (consulenza) di esperti in Emostasi (comunque non presenti in tutte le strutture ospedaliere) senza coordinamento dei ruoli e delle attività di assistenza; ne consegue un'ampia variabilità territoriale soprattutto nella fase diagnostica determinando ritardi, sprechi e inappropriately nell'offerta assistenziale. Non è un caso che l'EAA, sebbene rara, è diagnosticata quasi sempre presso i presidi che curano le malattie emorragiche congenite, mentre l'eziopatologia indica l'omogeneità di incidenza.

### **Ricerca, Valutazione e selezione della letteratura scientifica e delle linee guida di riferimento:**

La rarità della patologia rende impossibile poter disporre di evidenze provenienti da trial clinici controllati di buona qualità metodologica, e pertanto le Linee Guida pubblicate non possono che formulare raccomandazioni per la gestione dell'EAA basate su evidenze provenienti da registri o da serie di casi [5-6], con i conseguenti limiti metodologici e senza la contestualizzazione nella realtà organizzativa di una struttura ospedaliera.

Come riferimento centrale è stato impiegato il documento di consenso prodotto dall'AICE (Associazione Italiana Centri Emofilia) e dalla Siset (Società Italiana per lo studio dell'emostasi e trombosi) e condiviso da molte Società scientifiche “EMOFILIA A ACQUISITA: RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE E LA GESTIONE GENERALE DEL PAZIENTE” Edizione settembre 2020.

Il testo completo è disponibile sul sito <http://aiceonline.org> . Sono state visionate le maggiori fonti bibliografiche.

## DIAGNOSI DI LABORATORIO

La valutazione diagnostica inizia perché viene riscontrato un aPTT allungato. La tappa successiva è costituita all'esecuzione del test della miscela. Deve, inoltre, essere esclusa la presenza di eparina e dell'inibitore Lupus Anticoagulant (LA).

La presenza di eparina è suggerita dall'allungamento del TT con normale TR. Valori di aPTT della miscela sovrapponibili al tempo zero e dopo incubazione sono indicativi della presenza di LA, o attività anti-FVIII. La presenza di LA, potrà, poi, essere confermata mediante esecuzione di test specifici, quali tempo di veleno di vipera Russell diluito (dRVVT) e test a bassa concentrazione di fosfolipidi, come il tempo di coagulazione con caolino (KCT) o con silica (SCT), seguiti da test di conferma ad alta concentrazione di fosfolipidi, come il test di neutralizzazione con piastrine (PNP) o il test con fosfolipidi in fase esagonale. La diagnosi di inibitore diretto contro il FVIII sarà confermata dal dosaggio specifico del fattore e dalla titolazione dell'inibitore mediante metodo Bethesda modificato da Nijmegen. Talvolta l'inibitore anti-FVIII, soprattutto se a titolo elevato, può interferire specificatamente con i dosaggi degli altri fattori della via intrinseca, portando a riscontro di attività falsamente ridotta dei fattori IX, XI e XII; in questi casi, la diluizione del campione in esame con plasma normale, oppure anche soltanto con soluzione tampone, consente di ridurre questa interferenza, portando a normalizzare l'attività degli altri fattori ad eccezione del FVIII, che continua ad essere inibito anche a minore concentrazione dello specifico anticorpo. Va, infine, considerato, in particolare in pazienti con neoplasie, il riscontro, sia pur raro, di inibitori circolanti interferenti con l'attività di più fattori della coagulazione. Si tratta in questi casi non di autoanticorpi, ma di glicosaminoglicani endogeni ad attività anticoagulante, cosiddetti "heparin-like" co-factors.

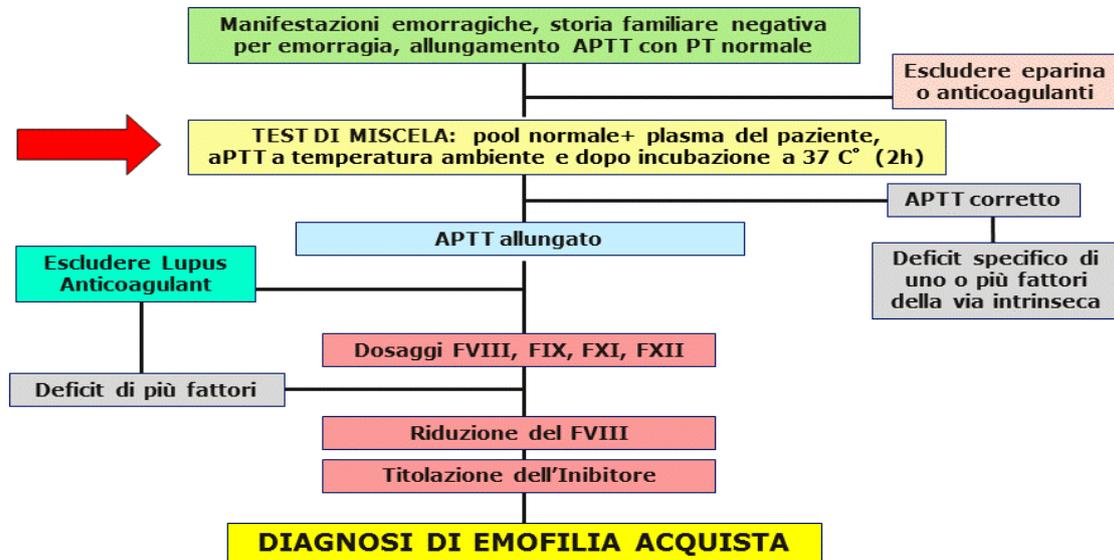
**A fronte di un sospetto clinico e del riscontro di aPTT allungato, il test di miscela deve essere, pertanto, prontamente eseguibile, anche in regime di urgenza.** Tale test (eseguito al tempo zero, 1 e 2 ore), che consiste nell'esecuzione dell'aPTT su una miscela (1+1) plasma del paziente /pool di plasmali normali, deve essere eseguito prima e dopo incubazione a 37°C per almeno 2 ore. Questa semplice prova rappresenta un momento fondamentale nella diagnostica di laboratorio della coagulazione, deve essere ben standardizzata ed i risultati devono essere interpretati secondo criteri ben precisi. Il test sulla miscela viene eseguito senza incubazione preliminare. Risultati anomali dell'aPTT fatto sulla miscela, che significano una mancata correzione da parte del plasma normale, sono molto indicativi della presenza di inibitore circolante ad alto titolo. Se l'aggiunta di plasma normale corregge l'aPTT, ci potremmo trovare in presenza di titoli anticorpali molto bassi che per essere messi in evidenza potrebbero richiedere miscele più ricche in plasma di paziente. Alcuni inibitori tempo - e temperatura - dipendenti potrebbero chiedere una incubazione a 37° C.

In conclusione, lo screening completo per la ricerca di un inibitore richiede le seguenti prove:

100 µL di plasma del paziente +100 µL del pool normale vengono incubati a 37° C per due ore, prendere 100 µL di questa miscela e ripetere il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT); se anche questa prova dovesse dare esito negativo, procedere con dosi scalari del pool di plasma (esempio: 150 µL di plasma del paziente + 50 µL di pool; oppure 100 µL di plasma del paziente + 25 µL di pool), ripetere il test. Questo metodo, dato il breve tempo di incubazione, potrebbe, tuttavia, non evidenziare la presenza di inibitori di tipo II con cinetica complessa o "lenti" (tempo- dipendenti), oppure inibitori presenti a titolo molto basso, inferiore alla sensibilità del metodo.

La diagnosi dell'anomalia coagulativa va sempre completata con quella eziopatogenetica, con la ricerca delle possibili condizioni cliniche scatenanti il fenomeno autoimmunitario. Ciò è altrettanto importante in termini prognostici, poiché l'identificazione e la terapia delle patologie associate è fondamentale per la risoluzione dell'alterazione della coagulazione.

## CRITERI DIAGNOSTICI DI EMOFILIA ACQUISITA



## TRATTAMENTO

Tempestività e adeguatezza diagnostico-terapeutica sono cruciali nella gestione dei pazienti con EAA. L'approccio terapeutico deve mirare a tre obiettivi fondamentali [7-9]:

- arrestare rapidamente il sanguinamento
- eliminare il rischio emorragico, eradicando l'inibitore
- trattare la causa sottostante se riconosciuta

Per controllare il sanguinamento nei pazienti con EAA sono disponibili gli agenti bypassanti, quali il FVII ricombinante attivato (rFVIIa), prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante, e il concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), di derivazione plasmatica. Il concentrato di FVIII e la desmopressina (DDAVP), quali strategie per aumentare i livelli di FVIII, sono più di rado impiegati [7]. Il rFVIIa e il aPCC sono in grado di vincere l'interferenza dell'inibitore sul complesso tenasico della coagulazione, attivandolo mediante altri meccanismi. L'inibitore interferisce infatti con la funzione del FVIII attivato (VIIIa) nel complesso tenasico. L'aPCC fornisce quantità di Fattore II, IX e X già attivati, consentendo di superare quest'effetto inibitorio; esso contiene però piccole quantità di FVIII che potrebbero ulteriormente stimolare il sistema immunitario del paziente. Recentemente sono state pubblicate evidenze che descrivono l'utilizzo clinico dell'aPCC anche nelle fasi successive alla risoluzione dell'episodio emorragico acuto, con dosaggi inferiori e per breve durata, con l'obiettivo di evitare il rischio di recidive emorragiche, con risultati clinici soddisfacenti.

Il rFVIIa agisce amplificando l'iniziale generazione di trombina Tissue-Factor (TF)-dipendente; ad alte dosi, inoltre, è in grado di attivare direttamente il FX sulla superficie delle piastrine, anche in assenza di VIIIa and IXa. Gli agenti bypassanti sono raccomandati come terapia di prima linea per la loro azione rapida e per il loro alto livello di efficacia. I dati derivanti dallo studio EACH2 mostrano come per il trattamento delle emorragie nell'EAA l'agente emostatico più utilizzato sia il rFVIIa, con ampie evidenze di efficacia (in oltre il 90% dei casi, specie se utilizzato in prima linea) e sicurezza, in particolare riguardo alle complicanze tromboemboliche, temute in questi pazienti spesso anziani con concomitanti fattori di rischio cardiovascolari. Il concentrato di FVIII e la DDAVP, invece, hanno dimostrato una scarsa efficacia nel controllo del sanguinamento [7].

Dal febbraio 2017 è disponibile un concentrato di FVIII porcino ricombinante (rpFVIII) depleto del dominio B, prodotto in cellule BHK (susococog alfa) con l'indicazione all'uso in pazienti adulti con EAA, esclusivamente in regime di ricovero ospedaliero con la supervisione di un medico esperto nel

trattamento dell'emofilia. Il susoctocog alfa rappresenta un'opzione di trattamento di prima linea in pazienti in cui sia stata preliminarmente rilevata bassa cross-reattività anti-rpFVIII dell'inibitore anti-FVIII umano, in condizioni in cui sia garantito il monitoraggio di laboratorio h24 , e il dosaggio del FVIII con standard specifico perché il trattamento con susoctocog alfa richiede un attento monitoraggio clinico e la valutazione dei livelli di FVIII circolante raggiunti 30 minuti e 3 ore dopo ogni singola somministrazione. La sicurezza ed efficacia del susoctocog alfa è stata così recentemente confermata da due piccole serie di casi, nelle quali venivano utilizzate dosi iniziali pari a 100 UI/kg [12] e 100-120 UI/Kg [13], rispettivamente. A queste si è aggiunto un recente studio italiano, che raccoglie la più ampia casistica ad oggi disponibile sull'uso del susoctocog alfa in esperienze di "real life" (14). Il farmaco veniva utilizzato in 6/9 pazienti ad una dose iniziale media di 100 UI/kg (range 50-120), seguita da dosi di 50 UI/kg ognuna, somministrate ogni 8-12 ore. In tutti i pazienti venivano determinati i livelli di FVIII circolante 30-60 minuti dopo l'infusione e nelle ore successive, in modo da orientare le dosi e i successivi intervalli di somministrazione. Il rpFVIII veniva utilizzato come terapia di prima linea in un terzo dei pazienti e risultava efficace nell'indurre il controllo del sanguinamento in tutti i pazienti. 26 Oltre il 70% dei pazienti presentava patologie o fattori di rischio cardiovascolare e alcuni ricevevano in associazione acido tranexamico, senza che fossero registrate complicanze tromboemboliche. Nel complesso, le esperienze disponibili, malgrado necessitino di ulteriori conferme in studi più ampi, dimostrano come l'uso del susoctocog alfa rappresenti una valida opzione nel trattamento dei pazienti con EAA, tanto in seconda quanto in prima linea e, particolarmente, nei pazienti che presentino comorbilità ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari e tromboemboliche

La determinazione preliminare del livello di inibitore anti-rpFVIII è necessaria ai fini di predire l'efficacia del trattamento con susoctocog alfa. Anticorpi inibitori nei confronti del fattore VIII porcino (misurati utilizzando una modifica della variazione di Nijmegen del saggio Bethesda) sono stati rilevati prima e dopo l'esposizione a OBIZUR. Titoli di inibitori fino a 29 unità Bethesda sono stati registrati al basale in pazienti che comunque hanno risposto positivamente a OBIZUR. Si deve basare il trattamento sul giudizio clinico e non sulla rilevazione di anticorpi inibitori con il saggio Bethesda (RCP Obizur marzo 2021)

È stato sostenuto che siano necessarie 36 ore (media) per arrestare il sanguinamento quando si utilizza il rFVIIa, contro le 96 (media) di aPCC e le 156 (mediana) di rpFVIII (7,10). Nella realtà però questo concetto risulta deriva da una lettura metodologicamente errata dei dati, in quanto mette a confronto dati non omogenei (dati di media e dati di mediana).

Dal momento che la terapia emostatica per il controllo precoce ed efficace del sanguinamento deve essere iniziata da chi per primo ha preso in carico il paziente (che non è detto sia un Centro Specialistico), è indispensabile che il trattamento emostatico possa essere impostato con farmaci di dimostrata efficacia e sicurezza e di facile gestione anche da parte di Centri che non dispongano delle risorse organizzative necessarie per monitorare ed aggiustare altri trattamenti.

L'eradicazione dell'inibitore si può ottenere in circa il 75% dei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva. Il regime di prima scelta prevede l'uso di steroidi da soli o in associazione a ciclofosfamide, che deve essere usata con cautela nei pazienti anziani per l'aumentato rischio infettivo. Le immunoglobuline endovena ad alte dosi non sono raccomandate come terapia di prima scelta. [2,8]. Risultati incoraggianti sono stati segnalati negli ultimi anni con il Rituximab nei casi resistenti ai trattamenti immunosoppressivi di prima linea [11].

È ovviamente fondamentale dal punto di vista prognostico, come già accennato, la risoluzione di eventuali patologie associate che rappresentano l'innesco per la produzione degli auto-anticorpi.

### **Identificazione di ostacoli locali all'applicazione delle raccomandazioni:**

Diagnosi precoce e trattamento tempestivo sono gli elementi da cui partire per tentare di ridurre le complicanze e la mortalità, ancora molto significative, di questa patologia imputabili spesso a sottodiagnosi o ritardo diagnostico. Tra le principali cause della sottodiagnosi e del conseguente ritardo diagnostico dobbiamo considerare:

- la limitata consapevolezza della patologia tra gli specialisti e la scarsa diffusione della diagnostica di laboratorio, in particolare il test di miscela nello screening di primo livello degli esami ematici della coagulazione. Ne deriva la necessità di formare il personale clinico e laboratoristico, da effettuarsi con cadenza annuale, ha lo scopo di rendere informata la popolazione degli addetti.
- l'elevato turn-over dei medici di PS rappresenta un ostacolo strutturale allo specifico percorso. Resta responsabilità dei Dirigenti delle Unità Operative Complesse di PS sottolineare l'indispensabilità di considerare la diagnosi di Emofilia Acquisita in tutti quei pazienti che presentano una sintomatologia emorragica e allungamento dell'aPTT, in assenza di storia familiare per patologie della coagulazione
- l'indispensabilità di stabilizzare il paziente, qualora necessario, rappresenta una possibile causa di ritardo dell'intervento diagnostico terapeutico
- la disponibilità di posto letto per ricovero presso il Centro di riferimento. Da questo punto di vista si richiede che nell'ambito dei posti letto che la regione riserva presso il Centro HUB, vengano tenute in considerazione le malattie con il codice di esenzione 020 – 030

### **Stesura del percorso**

**Il PDTA ha lo scopo di definire tutte le fasi del processo, dalla presa in carico del paziente in Pronto Soccorso, alle fasi diagnostiche di primo e secondo livello, fino al trattamento terapeutico e alla dimissione e follow up, contestualizzando le linee guida nella specifica realtà organizzativa di una struttura ospedaliera**

Il percorso diagnostico terapeutico per un tempestivo riconoscimento e adeguato trattamento dell'emofilia acquisita comincia con il riscontro di un aPTT allungato (> 38 sec) durante esecuzione degli esami ematici di coagulazione di qualsiasi paziente dell'ospedale, sia in Pronto Soccorso che in altro reparto;

#### Compiti del laboratorista:

- 1) Eseguire test di miscela a tutti i pazienti con aPTT allungato (> 38 sec) che non sono stati sottoposti a terapia eparinica o anticoagulante;
- 2) Allertare il medico che ha in carico il paziente del sospetto di EAA e chiedere riscontro delle manifestazioni cliniche;
- 3) Se l'aPTT risulta essere ancora allungato dopo test di miscela escludere la presenza di LAC
- 4) Procedere con dosaggio del FVIII, FIX, FXI, FXII: se non si ha la possibilità in ospedale, contattare il laboratorio del centro di riferimento per dosaggio fattori ed eventuale titolazione dell'inibitore.

#### Compiti del medico che ha in carico il paziente:

- 1) Al riscontro di aPTT allungato (>38 sec), in associazione o meno ad anemia, escludere la contaminazione eparinica e richiedere approfondimento diagnostico con esecuzione di test di miscela urgente, attivando il laboratorio al fine di avere i risultati quanto prima.
- 2) Raccogliere l'anamnesi personale e la documentazione sanitaria;
- 3) Rilevazione di segni clinici emorragici; nel caso in cui il paziente sia in condizioni gravi è raccomandato il primo approccio per stabilizzare il paziente.
- 4) Trattandosi di pazienti che giungono nella maggior parte dei casi in PS, sarà cura del medico ricevente stabilire i livelli di gravità ed eventualmente il codice di emergenza.

- 5) Richiedere consulenza dell'esperto in Emostasi, se non presente all'interno dell'ospedale contattare il centro di riferimento per le emocoagulopatie per una valutazione diagnostica ed eventuale ricovero.
- 6) Qualora vi fossero indicazioni terapeutiche non realizzabili presso il presidio ospedaliero e il paziente fosse stabile e trasportabile, lo specialista interessato organizza il trasferimento, trasmettendo la richiesta con il quadro clinico, allegando immagini diagnostiche, consulenze specialistiche e referti.
- 7) Evitare iniezioni intramuscolo che potrebbero potenzialmente causare un ematoma dello psoas.
- 8) Scegliere caso per caso la terapia farmacologica.

### **Applicazione del PDTA**

#### **Disseminazione:**

Il PDTA va diffuso a tutti gli operatori sanitari coinvolti dalla Struttura Aziendale che ha competenza specifica nel diffondere comunicazioni e informazioni. In ogni modo devono essere raggiunti i Direttori di Struttura e devono essere organizzati incontri e riunioni mirati a conferire importanza e visibilità al processo di cambiamento adottato, con l'implementazione di attività di formazione dei professionisti dei servizi coinvolti nella fase diagnostica soprattutto nella gestione del paziente.

#### **Monitoraggio e Valutazione**

Indicatori di processo:

- N°casi di emofilia acquisita in Campania rispetto anno precedente
- N°casi di emofilia acquisita diagnosticati in strutture ospedaliere per la prima volta
- N°casi con emofilia acquisita diagnosticati in 24 h.
- % di casi che ha richiesto l'intervento del Centro Specialistico, rispetto anni precedente
- Tempo trascorso dalla richiesta degli esami dopo il primo sospetto clinico all'effettivo trasferimento in Centro specialistico

Indicatori di esito:

- % di pazienti con diagnosi appropriata al primo contatto medico
- % di pazienti dimessi senza complicanze

#### **Revisione**

Ogni membro del gruppo di lavoro ha ottimizzato il PDTA contestualizzandolo alla realtà ospedaliera (competenze specifiche, personale disponibile, strumentazioni presenti e/o acquisibili, logistica, etc.) e si propone di rivederlo e di implementarlo ogni due anni in base alle nuove conoscenze scientifiche.

## REFERENZE

1. Franchini M, Vaglio S, Marano G et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*. 2017 25:1-7
2. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP et al. for the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109: 1870- 1877
3. Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622–31.
4. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A et al. on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119:1529–1537
5. Collins PW, Chalmers E, Hart D et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *British Journal of Haematology* 2013; 162: 758-773.
6. Franchini M, Castaman G, Coppola A et al; AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus*. 2015; 13:498-513
7. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A et al. on behalf of the EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120: 39-46
8. Collins PW, Baudo F, Knoebl P et al. on behalf of the EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012; 120:47-55
9. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94(4):566-75
10. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):162-70
11. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63:47-52
12. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, et al. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia* 2017; 23: 25–32.
13. Sally C, Jane M, Ritam P, Harriet A, Stewart H, Huyen T. Acquired haemophilia and haemostatic control with recombinant porcine FVIII: case series. *Intern Med J* 2020 Feb 11 [Epub ahead of print].
14. Zanon E, Pasca S, Borchiellini A, et al. Susoctocog-alfa (Obizur®) in the treatment of nine elderly patients with acquired haemophilia A: an Italian multicentre real-life experience. *Blood Transfusion* 2020; 18: 312-21.