

Emergenze emorragiche



Sergio Siragusa, Mariasanta Napolitano

Cattedra ed U.O. di Ematologia con Trapianto - Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)
Università degli Studi di Palermo

Introduzione

Nell'ambito delle patologie oncoematologiche e non, può accadere di trovarsi a fronteggiare situazioni cliniche direttamente o indirettamente correlate alla malattia di base ma, in alcune circostanze, ben più pericolose per la vita rispetto alla malattia stessa e quindi connotabili come emergenze/urgenze ematologiche. In particolare, nel caso di deficit emocoagulativi acquisiti o congeniti con conseguente rischio di emorragie fatali, è essenziale un atteggiamento di definizione del problema tramite accurato esame clinico e mirati test di laboratorio accessibili sempre, ciò al fine di impostare repentinamente un trattamento specifico per salvare la vita del paziente o comunque evitare importanti morbilità ⁽¹⁾. Definire le dimensioni del problema emergenza emorragica è impresa alquanto ardua, essendo il rischio emorragico variabile, in termini d'incidenza e prevalenza, in base al contesto clinico, alla malattia di base e ad innumerevoli cofattori. Pazienti in trattamento antiaggregante e/o anticoagulante o affetti da malattie emorragiche congenite, piastrinopenie e piastrinopatie, sono infatti per definizione a più alto rischio di sanguinamento rispetto alla popolazione generale; tale rischio tende ad aumentare in relazione alla durata dell'assunzione di farmaci capaci di interferire a vari livelli sul normale processo emostatico nonché in presenza di condizioni di rischio aggiuntive (traumi, interventi chirurgici, insufficienza epatica o renale). Diversi stati patologici, ematologici e non, diagnosticati o silenti, possono inoltre complicarsi con quadri di coagulopatie (iperfibrinolisi, ipofibrinogenemie, coagulazione intravascolare disseminata) potenzialmente fatali. In oncoematologia, le leucemie acute sono frequentemente complicate da sindromi tromboemorragiche con frequenza di sanguinamenti fino al 7% nelle coorti esaminate ⁽²⁾. Emorragie intracraniche possono manifestarsi in tutti i pazienti piastrinopenici ma sono particolarmente frequenti nei pazienti affetti da leucemia acuta a promielociti (APL), leucemia monocitica e leucemia linfoblastica, con incidenza fino a 6.1 % nelle leucemie mieloidi acute refrattarie/recidivate ⁽³⁾. Obiettivo della presente trattazione è una disamina delle varie con-

dizioni correlate al rischio di emergenze emorragiche; verranno pertanto considerate le condizioni congenite (deficit di fattori della coagulazione, piastrinopenie e piastrinopatie) che potenzialmente determinino emorragie fatali, nonché condizioni acquisite (porpora trombocitopenica immune, coagulazione intravascolare disseminata) o iatrogene (assunzione di antiaggreganti piastrinici, anticoagulanti) che generino un incremento di tale rischio.

Piastrinopenie congenite

Il riscontro di piastrinopenia isolata in un soggetto non ospedalizzato presenta importanti implicazioni prognostiche. Uno studio di Stasi et al. ha valutato prospetticamente, per 10 anni, 217 pazienti con conta piastrinica compresa tra 100.000 e $150.000 \times 10^9/L$ ⁽⁴⁾; la probabilità di sviluppare una porpora trombocitopenica immune (PTI) o altra patologia autoimmune è stata riscontrata nel 7 e 12 % dei casi, rispettivamente. Nel 2% dei casi, tutti in pazienti più anziani, è stata diagnosticata una sindrome mielodisplastica. Le piastrinopenie congenite rappresentano una percentuale molto bassa di piastrinopenie valutate in ambito ematologico. Escludendo piastrinopenie secondarie a cause infettive o chemioterapia, circa il 95% delle piastrinopenie di bambini e adulti sono indotte da farmaci o riconducibili a PTI. Tra le macrotrombocitopenie congenite (sindrome di Alport, Bernard-Soulier, Wiskott-Aldrich, anemia di Fanconi, pseudo-von Willebrand) la forma amegacariocitica (CAMT) si manifesta caratteristicamente nei primissimi giorni di vita, spesso confusa con forme alloimmuni, risponde esclusivamente a trasfusioni piastriniche ⁽⁵⁾. Le forme MYH9-relate sono le più comuni ⁽⁶⁾; queste condizioni, trasmesse con modalità autosomica dominante, causate da una mutazione nel gene MYH9 sono caratterizzate da grandi piastrine e piastrinopenia di grado variabile che determina un incremento del rischio di emorragie maggiori. Pazienti affetti da questa condizione possono anche presentare sordità neurosensoriale, cataratta presenile e disfunzioni renali ⁽⁶⁾. Nel trattamento delle piastrinopenie congenite, la somministrazione di piastrine leucodeplete ha

ridotto l'alloimmunizzazione e lo sviluppo di refrattarietà alle trasfusioni, ma dovrebbe essere riservata ai casi di reale necessità, essendo indispensabile in caso di traumi, chirurgia ed emorragie maggiori. Agenti disponibili nel trattamento del sanguinamento da piastrinopenie congenite comprendono DDAVP, acido epsilon-aminocaproico, terapia ormonale nei casi di menorragia, trapianto di cellule staminali nei casi più gravi (7). L'infusione di fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) è una opzione consolidata nel controllo del sanguinamento in pazienti affetti da trombostenia di Glanzmann (8,9). Nella tabella 1, viene schematizzata la diagnosi delle più frequenti forme di piastrinopenie/patie.

Malattie emorragiche congenite

Di recente sono state pubblicate le raccomandazioni della *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation* relativamente alla gestione del paziente con malattie emorragiche congenite (malattia di von Willebrand, emofilia A e B, carenza di fattore VII della coagulazione, altri deficit rari) in emergenza, con riscontro di un non adeguato raggiungimento degli *standard of care* previsti per questi soggetti, sia rispetto all'inquadramento clinico/strumentale del paziente che alla somministrazione di trattamento emostatico (10). La malattia di von Willebrand è la più frequente tra le malattie emorragiche congenite, legata al deficit quantitativo e/o qualitativo di fattore di von Willebrand (vWF); si stima si verifichi nell'1-2 % della popolazione generale, è a trasmissione autosomica dominante o recessiva e classificata in tre tipi (1, 2 e 3) di cui nel 2 esistono quattro sottotipi in base a specifiche caratteristiche cliniche e di laboratorio. La malattia di von Willebrand di tipo 3 è la forma più grave caratterizzata da livelli di vWF e fattore VIII della coagulazione quasi indosabili (11). L'emofilia A è la più comune forma di emofilia, legata a deficit di fattore VIII della coagulazione, a trasmissione diagenica; si calcola ne siano affetti un maschio su 5000 negli Stati Uniti. In circa il 30% dei casi non vi è una storia familiare positiva, verificandosi una mutazione spontanea. Il pattern di sanguinamento del paziente emofilico riguarda prevalentemente le articolazioni, con un elevato rischio di emorragie cerebrali o da cordone ombelicale nei pazienti con emofilia grave (12). L'incidenza di sanguinamenti maggiori nei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite è particolarmente elevata nei pazienti con deficit gravi durante i primi mesi di vita, con rischio di emorragie cerebrali che tende ad aumentare in presenza di condizioni predisponenti quali il pregresso sanguinamento nella stessa sede, la presenza di inibitori, anomalie anatomiche, traumi, età inferiore a 5 anni o superiore a 51 anni (13). La gestione di tali sanguinamenti si fonda su tre principi essenziali: i) infusione di una quantità di fattore della coagulazione carente tale da garantire un'attività coagulante iniziale pari ad almeno 100%; ii) frequenza delle infusioni, tale da garantire livelli di attività stabilmente superiori a 50%; frequente monitoraggio laboratoristico del trattamento. Il trat-

PIASTRINOPATIE	DIAGNOSI
Congenita (rarissima)	Sintomi clinici: Sanguinamenti muco cutanei quali <i>easy bruising</i> , porpora, gengivorragia ed epistassi durante l'infanzia. Sanguinamenti spontanei fatali (i.p.cerebrali) rari. Attenzione a menorragia e emorragia post-partum nella donna Diagnosi: Esame morfologico dello striscio di sangue periferico (diagnosi di Gray Platelet Syndrome o piastrinopatie da anomalie MYH9. PT, aPTT (di solito nella norma). PFA-100® (utile in diagnosi di malattia di Glanzman e Bernard Soulier). Test di aggregazione piastrinica con varie concentrazioni dei più comuni agonisti (ADP, collagene, epinefrina) <i>gold standard</i> . Studio citofluorimetrico dei recettori di membrana piastrinica.
Piastrinopatia Acquisita (frequente)	
Da Aspirina	Sintomi clinici: Sanguinamenti cutanei e/o mucosi Diagnosi: Conta piastrinica (automatica e al microscopio ottico). Valutazione funzionalità epatica e renale, test di coagulazione (PT e aPTT) normali, test di aggregazione piastrinica con acido arachidonico; <i>VerifyNow ASA cartridge</i> (gli ultimi due proposti i.p. nel monitoraggio del trattamento, non adottato di routine); TEG.
Da Clopidogrel	Sintomi clinici: Sanguinamenti cutanei e/o mucosi Diagnosi: Conta piastrinica (automatica e al microscopio ottico). Valutazione funzionalità epatica e renale, test di coagulazione (PT e aPTT) di solito normali, test di aggregazione piastrinica con ADP; <i>VerifyNow P2Y12Test</i> ; VASP test al citofluorimetro (gli ultimi tre proposti nel monitoraggio del trattamento, non adottato di routine); TEG.
Da nuovi antiaggreganti	Sintomi clinici: Sanguinamenti cutanei e/o mucosi Diagnosi: Conta piastrinica (automatica e al microscopio ottico). Valutazione funzionalità epatica e renale, test di coagulazione (PT e aPTT) di solito normali, test di aggregazione piastrinica; <i>VerifyNow P2Y12Test</i> (non standardizzati), TEG.
Da neoplasie mieloproliferative	Sintomi clinici: Sanguinamenti prevalentemente mucosi (epistassi, <i>easy bruising</i> , gengivorragia) Diagnosi: Emocromo con conta piastrinica. Se PLT > 1.000.000/mmc, alto rischio di malattia di von Willebrand acquisita; PT, aPTT, vWF:Ag, vWF:Rco, FVIII:c.

Tabella 1 – Classificazione e diagnosi delle principali piastrinopenie e piastrinopatie congenite ed acquisite

tamento delle malattie emorragiche congenite in acuto coinvolge quindi l'area di emergenza pediatrica, pur potendo verificarsi anche nell'adulto emofilico, soprattutto in seguito a traumi, emorragie interne ed estesi ematomi con rischio di sindromi compartimentali⁽¹⁴⁾. In pazienti emofilici con inibitore ad alto titolo, il trattamento dell'emorragia si basa in prima istanza sulla somministrazione di agenti bypassanti quali fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) e complesso protrombinico attivato (aPCC). Il trattamento delle emergenze emorragiche in pazienti affetti da emofilia A, B o malattia di von Willebrand prevede quindi la somministrazione di terapia sostitutiva secondo schedule di trattamento correlate al livello plasmatico di fattore da ottenere (80-100% in corso di emorragie maggiori) al tipo di prodotto utilizzato e all'entità del sanguinamento. Anche nei pazienti con malattia di von Willebrand, in caso di emorragie maggiori, la somministrazione di concentrati di fattore VIII ad alto contenuto di fattore di von Willebrand è indispensabile. Malattie emorragiche congenite rare, quali ad esempio il deficit di fattore VII della coagulazione, che è il più frequente tra i disordini rari, vanno sospettate clinicamente in caso di sintomatologia emorragica e parametri di laboratorio suggestivi (allungamento isolato di tempo di protrombina, normali tempo di tromboplastina parziale attivato, fibrinogeno e livelli di piastrine) e trattati con terapia sostitutiva specifica, ove possibile, o con aPCC e plasma fresco congelato (FFP)⁽¹⁵⁾. Nella Tabella 2 viene schematizzata la diagnosi e la terapia delle più frequenti forme di malattie emorragiche congenite.

Trombocitopenia Immune

La trombocitopenia immune (PTI) è una patologia autoimmune rara con una incidenza di 4 per 100.000 individui. Solitamente nei bambini la patologia è autolimitante e per lo più secondaria a infezioni virali (PTI acuta). La distribuzione per età mostra due picchi, il primo negli adulti di età compresa tra i 18 e 40 anni, con una prevalenza nel sesso femminile, ed un secondo picco in età superiore a 60 anni, con prevalenza sovrapponibile tra uomini e donne. Nuovi progressi nella patogenesi della PTI sono stati di recente compiuti rivelando un ruolo patogenetico importante svolto dalla ridotta megacariocitopoiesi e dell'efficacia degli agenti trombopoietici nel trattamento della PTI⁽¹⁶⁾. In corso di PTI, la comparsa di emorragie intracraniche spontanee o post-traumatiche o altre emorragie maggiori è poco frequente ma comunque riportata, generalmente per conta piastrinica compresa fra 10.000 e 20.000 × 10⁹/L e, in particolare, se inferiore a 10.000 × 10⁹/L⁽¹⁷⁾. In una metanalisi di 17 studi, il rischio di emorragia fatale per conta piastrinica persistentemente inferiore a 30.000 × 10⁹/L è stata stimata essere pari a 0,4%, 1,2%, and 13% per paziente/anno per coloro con età inferiore a 40 anni, compresa tra 40 e 60 anni e superiore a 60 anni, rispettivamente, con tasso di mortalità predetta a 5 anni fino a 47,8%⁽¹⁸⁾. Tassi di mortalità sovrapponibili sono stati riportati anche in altri

studi, con *follow-up* di durata variabile^(17,19); da qui l'osservazione della opportunità di trattare pazienti con conta piastrinica inferiore a 20.000 × 10⁹/L. Pazienti con importanti sanguinamenti mucocutanei o emorragie interne necessitano di ricovero ospedaliero e terapia d'urgenza volta a ottenere controllo del sanguinamento e incremento della conta piastrinica a valori superiori a 30.000 × 10⁹/L. Accanto alle generali misure di supporto e monitoraggio delle funzioni vitali del paziente, il *gold standard* attuale nel trattamento di emergenza della PTI è rappresentato dalla somministrazione di metilprednisolone (1,0 g/d per 1-3 giorni consecutivi) con immunoglobuline (IVIG) per via endovenosa⁽²⁰⁾. In pazienti Rh+ sono state usate IVIG e/o immunoglobuline anti-D capaci di agire su diversi recettori IgG-Fcγ⁽²¹⁾, con vincristina e methylprednisolone⁽²²⁾. Le trasfusioni piastriniche sono consentite comunque in caso di sanguinamenti pericolosi per la vita o in seguito a trauma^(23,24); in questo caso è necessario valutare se la trasfusione sia efficace (resa piastrinica) a distanza di un'ora dopo la trasfusione stessa (valutare aumento atteso a 10.000-20.000 mmm³ se trasfusa 6 unità di piastrine random o 1 sacca da aferesi). L'assenza dell'aumento atteso controindica ulteriori trasfusioni⁽²⁵⁾. La somministrazione di fattore VII attivato ricombinante potrebbe essere considerata in pazienti non responsivi ad altri trattamenti, in particolare in caso di emorragie intracraniche⁽²⁶⁾. I sanguinamenti mucosi possono giovare di trattamento aggiuntivo con acido tranexamico (controindicato in caso di ematuria) o ε-aminocaproico, utili inoltre misure locali (colla di fibrina, trombina topica) e progestinici nel controllo di menorragia^(20,27).

Emofilia acquisita

L'emofilia acquisita (AH) è una malattia rara caratterizzata dall'insorgenza improvvisa di sanguinamenti gravi e potenzialmente fatali per il paziente⁽²⁸⁾. Ha un'incidenza di 1,48 per 1.000.000/anno nella popolazione generale. Essa esprime un'incapacità dei meccanismi di immunotolleranza che normalmente regolano la risposta immunologica al fattore VIII della coagulazione. Ci sono importanti differenze nel *pattern* di sanguinamento tra emofilia congenita e acquisita. Manifestazioni emorragiche mucose, sottocutanee e muscolari estese sono manifestazioni comuni nell'AH, mentre gli ematriti si verificano più di frequente nelle forme congenite⁽²⁹⁾. Il tasso di mortalità per emorragia nei pazienti con AH è alto (varia dal 7 al 22%), mentre rimane persistentemente più basso negli emofilici congeniti che sviluppano alloanticorpi⁽³⁰⁾. Il controllo del sanguinamento rappresenta il principale obiettivo nel trattamento dell'AH, seguito dal tentativo di eradicare l'inibitore e correggere le patologie di base potenzialmente implicate nell'insorgenza dell'AH. Il trattamento dell'AH prevede la somministrazione di uno dei seguenti agenti: Desmopressina (DDAVP), fattore VIII umano o porcino, aPCC, rFVIIa⁽³¹⁾. Il trattamento antiemorragico di prima linea consiste nella somministrazione di rFVIIa e aPCC; non vi sono al momento robuste evidenze

COAGULOPATIA CONGENITA	DIAGNOSI	TRATTAMENTO
Emofilia A e B Grave	Sintomi clinici: Emorragie spontanee frequenti, i.p. articolari e muscolari, sanguinamenti anomali, che originano a seguito di lievi traumi Diagnosi di laboratorio: Allungamento di aPTT, con normale tempo di emorragia, tempo di protrombina e conta delle piastrine. Diagnosi di certezza tramite dosaggio di FVIII:c (Emofilia A) e FIX:c (Emofilia B) <1%. Utile indagine genetica.	Somministrazione di terapia sostitutiva specifica (preferibilmente secondo piano terapeutico, se farmaco disponibile) immediatamente o comunque entro due ore in caso di ematoma o ematoma muscolare. Una sospetta emorragia interna (cerebrale, polmonare, gastrointestinale) deve essere considerata una emergenza e trattata subito ancora prima di avviare work-up diagnostico. Monitorare i livelli di FVIII:c o FIX:c e contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Emofilia A e B Moderata	Sintomi clinici: Sanguinamenti di solito secondari a piccoli traumi, interventi chirurgici o ad un'estrazione dentale, talvolta spontanei Diagnosi di laboratorio: Dosaggio di FVIII:c (Emofilia A) e FIX:c (Emofilia B): 1-5%. Allungamento di aPTT, con normale tempo di emorragia, tempo di protrombina e conta delle piastrine.	Somministrazione di terapia sostitutiva specifica (preferibilmente del prodotto indicato in piano terapeutico, se disponibile). Valutare anche somministrazione di DDAVP per via endovenosa o sotto-cutanea. Monitorare i livelli di FVIII:c o FIX:c e contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Emofilia A e B Lieve	Sintomi clinici: Sanguinamenti prevalentemente secondari a interventi chirurgici o traumi. Diagnosi di laboratorio: Allungamento di aPTT, con normale tempo di emorragia, tempo di protrombina e conta delle piastrine. Dosaggio di FVIII:c (Emofilia A) e FIX:c (Emofilia B): >5%.	Somministrare terapia sostitutiva specifica in base alla sede ed estensione del sanguinamento. Utile anche somministrazione di DDAVP per via endovenosa o sotto-cutanea. Monitorare i livelli di FVIII:c o FIX:c e contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Malattie di von Willebrand tipo 1	Sintomi clinici: Sanguinamenti muco-cutanei Determinazione BS. Diagnosi di laboratorio: Ridotti livelli di vWF:Ag, normale vWF:RCo. Importante considerare il gruppo sanguigno del paziente (gruppo O, livelli inferiori di circa il 25% rispetto ad altri gruppi). Binding di vWF a Gpla piastrinico.	Determinare i livelli di vWF e FVIII:c. Trattamento immediato di sanguinamenti gravi con concentrato di FVIII ad alto contenuto di vWF (preferibilmente secondo piano terapeutico). In caso di sanguinamenti mucosi (epistassi, gengivorragie) valutare somministrazione di DDAVP e acido tranexamico. Contattare il Centro Emofilia per posologia e durata somministrazioni.
Malattie di von Willebrand tipo 2	Sintomi clinici: BS: Punteggio intermedio. Diagnosi di laboratorio: Emocromo; Dosaggio di vWF:Ag, vWF:RCo. Dosaggio multimeri ad alto peso molecolare/ Test di collagen binding per differenziare i vari sottotipi di vWD di tipo 2 (2A,2B,2M,2N). Utile analisi genetica.	Determinare i livelli di vWF e FVIII:c. Trattamento immediato di sanguinamenti gravi con concentrato di FVIII ad alto contenuto di vWF (preferibilmente secondo piano terapeutico).
Malattie di von Willebrand tipo 3	Sintomi clinici: Sanguinamenti spontanei muscolo-scheletrici e mucosi ricorrenti BS: Punteggio alto. Diagnosi di laboratorio: Livelli indosabili di vWF:Ag, vWF:RCo, livelli molto bassi (<10%) di FVIII:c. Utile analisi genetica.	Determinare i livelli di vWF e FVIII:c. Trattamento immediato di sanguinamenti gravi con concentrato di FVIII ad alto contenuto di vWF (preferibilmente secondo piano terapeutico).
BS=Blending score; DDAVP= Desmopressina; FVIII:c= Fattore VIII coagulante; FIX:c= Fattore IX coagulante; vWD = Malattie di von Willebrand; vWF= Fattore di von Willebrand		

Tabella 2 – Diagnosi e trattamento delle più frequenti patologie emorragiche congenite.

rispetto alla superiorità dell'uno sull'altro trattamento in termini di efficacia emostatica⁽³²⁾. Il fattore VIII plasma-derivato o ricombinante potrebbe essere somministrato per trattare sanguinamenti imponenti in pazienti con inibitore a basso titolo⁽³³⁾. Nel più ampio studio ad oggi disponibile nel trattamento della emofilia acquisita, il registro EACH2⁽³⁴⁾, il 18% dei pazienti è stato trattato con FVIII alla dose di 50U/kg come terapia di prima linea con un tasso di successo del 71%. Il 91% dei pazienti trattati con agenti bypassanti ha ottenuto il controllo del sanguinamento, con una differenza statisticamente significativa rispetto all'uso di DDAVP/FVIII (OR: 0,25, 95% CI:0,12- 0,53; p=0,004).

Piastrinopatie e malattia di von Willebrand (vW) acquisite

L'assunzione di farmaci antiaggreganti piastrinici, le cui indicazioni oggi sono sempre più ampie nella profilassi primaria e secondaria delle patologie cardio e cerebrovascolari, determina nel paziente in trattamento cronico un incremento del rischio di sanguinamento. La somministrazione di trattamento antiaggregante in combinazione ad anticoagulante genera un incremento ancora più importante del rischio di emorragie maggiori. Da una meta-analisi sul rischio emorragico correlato ai diversi antiaggreganti piastrinici è emerso che la somministrazione di aspirina e dipiridamolo a basse dosi è correlato al più basso rischio emorragico (3,6% e 6,7%, rispettivamente), mentre il più alto tasso di complicanze emorragiche (44,6%) è associato ad inibitori GPIIa/IIIb⁽³⁵⁾. Nell'ambito dei test diagnostici disponibili per la diagnosi di piastrinopatia da antiaggreganti, oltre agli standard di conta piastrinica, PT e aPTT si stanno usando il: i) *VerifyNow ASA cartridge* e test di aggregazione da acido arachidonico per il monitoraggio nella assunzione di acido acetilsalicilico; ii) il *VerifyNow P2Y12 Test* per clopidogrel e nuovi antiaggreganti; iii) VASP (*Vasodilator-stimulated phosphoprotein*) test al citofluorimetro per clopidogrel⁽³⁶⁾. I suddetti test non sono adottati di routine.

Anche nel corso di neoplasie mieloproliferative croniche, si può sviluppare una piastrinopatia acquisita, in particolare nel caso di piastrine superiori a 1.500.000/mm³; in questo caso si può connotare il quadro clinico della malattia di von Willebrand (vW) acquisita con elevato rischio emorragico^(37,38). L'inquadramento della malattia di vW acquisita richiede innanzitutto il sospetto clinico e successivamente la esecuzione di test di I e II livello (compreso dosaggio di alloanticorpi, se disponibile). Il trattamento della malattia di vW acquisita si avvale di diversi strumenti terapeutici che comprendono desmopressina, concentrati ad alto contenuto di vWF, immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), plasmateresi o fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa)⁽³⁹⁾. Nel caso di neoplasie mieloproliferative, la somministrazione di trattamento citoriduttivo si è dimostrata efficace nel controllo del sanguinamento⁽⁴⁰⁾; il rFVIIa viene riservato alle emorragie refrattarie ad altri trattamenti⁽³⁹⁾.

Anticoagulanti

Eparine per via parenterale

La valutazione del rischio emorragico, associato a trattamento anticoagulante, prevede innanzitutto la corretta valutazione e definizione di emorragia maggiore. Un'emorragia è definita grave se presente un sanguinamento clinico rilevante con uno delle seguenti complicanze: i) sanguinamento in sede critica (intracranico, spinale, intraperitoneale, intraoculare, surrenale o gastrointestinale); ii) necessità di trasfusione di 2 o più Unità di emazie concentrate o sangue intero; iii) riduzione dei livelli di Hgb > 2g/dl⁽⁴¹⁾. In corso di emorragie maggiori da eparina non frazionata (ENF), è essenziale l'immediata (contemporanea alla sospensione di ENF) somministrazione di solfato di protamina (alla dose di 1mg ogni 100 U di ENF, infusa in 10 min per evitare ipotensione). È importante il monitoraggio dell'aPTT per valutare efficacia della terapia e la gestione del sanguinamento maggiore tramite misure emostatiche chirurgiche o locali. La somministrazione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) per via sotto-cutanea è attualmente di ampio uso nel trattamento del tromboembolismo venoso presentando numerosi vantaggi rispetto alla eparina non frazionata: tra cui una risposta anticoagulante più predicibile rispetto a ENF, rapporto più favorevole tra rischio emorragico ed efficacia antitrombotica, in particolare ridotta incidenza di emorragie maggiori, anche se in misura statisticamente non significativa⁽⁴²⁾. Il trattamento con solfato di protamina in pazienti con sanguinamento maggiore da EBPM può essere tentato, anche se con probabilità di successo piuttosto basse e necessità di più frequenti somministrazioni tenendo in considerazione la più lunga emivita di EBPM rispetto a UFH⁽⁴³⁾. Nel caso di sanguinamento grave da pentasaccaride, accanto alla immediata sospensione del trattamento, appare utile considerare la opportunità di somministrazione di rFVIIa (dose di 90 mcg/kg), aPCC (protamina inefficace nel reversal) nonché determinare emocromo, PT, aPTT, creatinina e ripeterli nel tempo se anomali⁽⁴⁰⁾. Nelle tabella 3 viene schematizzata la terapia delle emorragie maggiori da eparine.

Anticoagulanti per via orale

Le misure terapeutiche da adottare in caso di emorragie gravi da dicumarolici consistono nella somministrazione di vitamina K al dosaggio di 5-10 mg per via endovenosa lenta (rischio di shock anafilattico), somministrazione di aPCC (50 IU/kg) e, se aPCC non disponibile, FFP (15 ml/kg)⁽⁴⁰⁾. Nei trials clinici sui nuovi anticoagulanti orali (NAO), i tassi di emorragie maggiori sono generalmente bassi e sovrapponibili a (o più bassi di) quelli secondari a somministrazione di EBPM o warfarina. Le differenze tra i vari studi registrativi, in termini di caratteristiche generali dei pazienti, indicazioni, dose di farmaco ecc, sono le potenziali cause della variabilità riportata. Nello studio ROCKET AF (Rivaroxaban),⁽⁴⁴⁾ vi è, per esempio, un più elevato rischio per eventi trom-

PROBLEMA CLINICO	SOLUZIONI	COMPORAMENTI PRATICI
Emorragia grave da Eparina non frazionata (ENF)	Interruzione immediata della somministrazione di ENF	Immediata (contestuale alla sospensione di ENF) somministrazione di solfato di protamina (alla dose di 1mg ogni 100 U di ENF, infusa in 10 min per evitare ipotensione). Monitorare aPTT per valutare efficacia della terapia. Gestione del sanguinamento maggiore (misure emostatiche chirurgiche o locali)
Emorragia grave da Pentasaccaride	Immediata sospensione del trattamento	Gestione del sanguinamento maggiore (misure emostatiche chirurgiche o locali); Considerare opportunità di somministrazione di rFVIIa (dose di 90 mcg/kg) aPCC (protamina inefficace nel <i>reversal</i>); Determinare emocromo,PT,aPTT, creatinina e ripeterli nel tempo se anomali.

Tabella 3 – Gestione delle emorragie gravi da eparine

boembolici se comparati con il RE-LY (Dabigatran), ⁽⁴⁵⁾ e l'ARISTOTELE (Apixaban) ⁽⁴⁶⁾. La contemporanea somministrazione di Dabigatran a dosi standard e acido acetilsalicilico non appare associata ad incrementato rischio emorragico rispetto al solo Dabigatran ⁽⁴⁷⁾, anche se con il limite di un numero di pazienti piuttosto ridotto, lo studio RELY ha invece dimostrato un incremento del rischio di emorragie cerebrali ⁽⁴⁸⁾. Nel caso di emorragie gravi in corso di trattamento con i NAO (Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban), se il farmaco è stato ingerito entro 2 ore, utile somministrare carbone attivo, considerare la somministrazione di aPCC (80 U/kg) ed eventuale dialisi per rimozione del farmaco i.p. in caso di insufficienza renale. Monitorare nel corso del trattamento, PT e aPTT (per rivaroxaban e apixaban) e tempo di trombina con plasma diluito (per Dabigatran), se anomali ⁽⁴⁹⁾. Nella tabella 4 viene schematizzata la diagnosi e la terapia delle emorragie gravi da NAO (Tabella 4).

Coagulazione intravascolare disseminata

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) viene definita, secondo criteri stabiliti dalla *International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)*, come una sindrome acquisita caratterizzata dalla attivazione intravascolare della coagulazione con perdita di localizzazione derivante da molteplici cause ⁽⁴⁵⁾. Tale quadro interessa prevalentemente il microcircolo e può determinare un danno tale da generare disfunzione d'organo. La CID può essere diagnosticata tra-

mite uno score approvato dall'ISTH che tiene conto della presenza di una patologia potenzialmente associabile a CID, dei livelli di piastrine e fibrinogeno, del grado di incremento dei prodotti di degradazione della fibrina e del prolungamento del tempo di protrombina (PT). Uno score pari o superiore a 5 conferma la diagnosi di DIC e pone indicazione alla ripetizione quotidiana dello score ⁽⁵⁰⁾ (Tabella 5). La CID di solito si manifesta con emorragie; solo nel 10% dei casi la sintomatologia è trombotica. La preponderanza di sintomi emorragici o trombotici è correlata alla patologia sottostante e alla risposta dell'organismo. Una frequente causa di CID

DETERMINAZIONE DEL RISCHIO	PRESENZA DI UNA CONDIZIONE PREDISPONENTE INDISPENSABILE
Parametri di laboratorio	PT, PLT, D-dimero, Fibrinogeno
Score	PLT >100000/mmc (0), <100.000(1), <50.000(2) D-dimero <1 mcg/ml (0), 1-5mcg/ml (2), >5(3) Prolungamento PT: <3 sec (0), 3-6 sec (1), >6 sec (2) Fibrinogeno: >1g/l (0), <1 g/l (1)
Interpretazione	CID sospetta per score > 5
PT= Tempo di Protrombina, PLT=Piastrine	

Tabella 5 – Score ISTH per sospetta CID

PROBLEMA CLINICO	SOLUZIONI	COMPORAMENTI PRATICI
Emorragia grave da Warfarina/Acenocumarolo	Interrompere terapia	Somministrare vit K 5-10 mg per via ev lenta (rischio <i>shock</i> anafilattico); Somministrare aPCC (50U/kg); Somministrare FFP (150–300 mL); Se aPCC non disponibile, somministrare FFP (15 mL/kg).
Emorragia grave da Dabigatran	Interrompere terapia	Se ingerito entro 2 ore, somministrare carbone attivo. Considerare la somministrazione di aPCC (80 U/kg), eventuale dialisi per rimozione di dabigatran i.p. in caso di insufficienza renale. Monitorare aPTT e tempo di trombina con plasma diluito se anomali*
Emorragia grave da Rivaroxaban	Interrompere terapia	Se ingerito entro 2 ore, somministrare carbone attivo; Considerare somministrazione di 4-PCC (50 U/kg-max5000 U); Monitorare PT e aPTT se anomali.*
Emorragia grave da Apixaban	Interrompere terapia	Se ingerito entro 2 ore, somministrare carbone attivo. Considerare somministrazione di 4-PCC (50 U/kg- max 5000U). Monitorare PT e aPTT se anomali.
U= Unità; EC= Emazie Concentrate; aPTT: Tempo di Tromboplastina Parziale Attivato; aPCC= Complesso Protrombinico Attivato; 4-PCC= Concentrato di Complesso Protrombinico a 4 Fattori; FFP= Plasma Fresco Congelato; PT= Tempo di Protrombina; TT= Tempo di Trombina * Correlazione tra accorciamento dei due parametri e rischio emorragico poco nota;		

Tabella 4 – Gestione delle emorragie gravi da anticoagulanti orali

è la sepsi che determina l'attivazione di una complessa serie di meccanismi molecolari patogeno-dipendenti capaci di innescare e amplificare la risposta infiammatoria dell'ospite. Il consumo di fattori della coagulazione e piastrine determina una tendenza al sanguinamento con riduzione dei livelli di piastrine, prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) ed incremento dei prodotti di degradazione della fibrina (D-dimeri). Nel corso della CID, si verificano inoltre anomalie a carico degli anticoagulanti circolanti che hanno condotto alla somministrazione sperimentale dapprima nell'animale e successivamente nell'uomo di proteina C attivata, antitrombina e inibitori del pathway del *tissue factor* (TFPI) in corso di *shock* settico n C^(51, 52, 53). Tali studi, tuttavia non hanno registrato alcuna riduzione del tasso di mortalità da CID ma un incremento degli episodi di sanguinamento⁽⁵⁴⁾. Nella CID fulminante, il consumo e la diminuita disponibilità di piastrine e proteine della coagulazione determina stravasamento ematico dalle sedi di accesso vascolare e dalle ferite, occasionalmente profusi sanguinamenti. La gestione della CID prevede il trattamento della patologia responsabile del processo. Ulteriori provvedimenti potrebbero non essere ne-

cessari laddove le anomalie della coagulazione siano lievi e in assenza di sanguinamenti. Le linee guida per il trattamento della CID sono fondate su pareri di esperti e prevedono la somministrazione di plasma e piastrine nel paziente che sanguina. È raccomandato trasfondere piastrine per mantenerne i livelli a valori superiori a 50.000/mmc, e somministrare plasma fresco congelato per mantenere PT e aPTT a valori non superiori a 1,5 volte il controllo normale⁽⁵⁵⁾. Gli antifibrinolitici sono controindicati, dato che la fibrinolisi è necessaria per garantire la dissoluzione della fibrina ampiamente prodotta. Controversa rimane la raccomandazione della somministrazione di eparina, in particolare nel caso di fenotipo trombotico, per il rischio emorragico e la difficoltà nel monitorare il trattamento in un paziente che ha già un aPTT prolungato⁽⁵⁵⁾.

Conclusioni

La presente trattazione ha valutato le condizioni di emergenza emorragica, congenita o acquisita, più comunemente riscontrate nella pratica clinica; è indispensabile una accurata raccolta dei dati clinici e una tempestiva esecuzione delle indagini, tale da fornire rapide risposte e di indirizzare verso il trattamento più opportuno.

Parole Chiave

Emofilia, piastrinopatie, CID, emorragia, piastrinopenie

Indirizzi per la corrispondenza

Sergio Siragusa
Cattedra ed U.O. di Ematologia con trapianto
Centro di Riferimento Regionale per le coagulopatie rare
nel bambino e nell'adulto
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
(DIBIMIS)
Università degli Studi di Palermo
via del Vespro 127, I-90127 Palermo
Tel: (+39) 091 655 4401 (diretto), (+39) 091 655 4403 (segreteria)
Fax: (+39) 091 655 4402
E-mail: sergio.siragusa@unipa.it

Bibliografia

1. Huber AR. Emergencies in hematology. *Ther Umsch.* 2004;61(2):65-8
2. Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz MA, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? *Thromb Res.* 2007;120(2):S99-S106.
3. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009;113(17):3911-3917.
4. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006;3(3):e24.
5. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:390-406.
6. Savoia A, Balduini CL. MYH9-Related Disorders. 2008 Nov 20 [Updated 2011 Apr 5]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA).
7. Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders. *Haemophilia.* 2012;18(4):161-5.
8. Borhany M, Fatima H, Naz A, Patel H, Shamsi T. Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia.* 2012;18(6):e423-5.
9. Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013:268-75.
10. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2012;18(3):e126-31.
11. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood.* 2013;122(23):3735-40.
12. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thromb Res.* 2014;7 pii: S0049-3848(13)00490-8.
13. Nuss R, Soucie JM, Evatt B, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the Occurrence of and Risk Factors for Hemophilia-Associated Intracranial Hemorrhage. *Am J Hematol.* 2001;68(1):37-42.
14. Hoots WK. Emergency care issues in haemophilia. *World Federation of Hemophilia.* 2007; 43.
15. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII - a critical appraisal. *Haemophilia.* 2006;12(1):19-27.
16. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiology and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):454-62.
17. Lee MS, Kim WC. Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: report of seven patients and a meta-analysis. *Neurology.* 1998;50(4):1160-1163.
18. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1630-1638.
19. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic PTI after splenectomy failure. *Blood.* 2004;104(4):956-960.
20. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
21. Song S, Crow AR, Siragam V, Freedman J, Lazarus AH. Monoclonal antibodies that mimic the action of anti-D in the amelioration of murine PTI act by a mechanism distinct from that of IVIg. *Blood.* 2005;105(4):1546-1548.
22. Gururangan S, Bussel JB. Combination immunotherapy for patients with refractory PTI or Evan's syndrome (ES). *Blood.* 1998;92(1):3345.
23. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Intern Med.* 1986;104(6):808-809.
24. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):762-5.
25. Thiagarajan P, Afshar-Kharghan V. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):629-43.
26. Culic S. Recombinant Factor VIIa for refractory haemorrhage in autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2003;120(5):909-910.
27. Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR. Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch Intern Med.* 1989;149(9):1959-1961.
28. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin J Haematol.* 1996;9(2):331-354.
29. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Brit J Haematol.* 2003;121(1):21-35.
30. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Brit J Haem.* 2010;148(2):183-194.
31. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost.* 1997;78(6):1463-7.
32. Giuffrida AC, Genesini S, Franchini M, De Gironcoli M, Aprili G, Gandini G. Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: two case reports and a literature review. *Blood Transfus.* 2008;6(3):163-8.
33. Sallah S, Aledort L. Treatment of patients with acquired inhibitors. *Thromb Haem.* 2005;3(3):595-7.
34. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Lèvesque H, Marco P, Nemes L et al. Management of bleeding in acquired haemophilia A: results from the European Acquired (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;102(1):39-46.
35. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications

- with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004;75(1):40-7.
36. Gachet C, Boris A. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J.* (2008);10:A28-A34.
 37. Michiels JJ., Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G., Budde U, van Vliet H.H. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin. Thromb. Hemost.* 2006;32(6):589 - 604.
 38. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I tread the acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 2011;23;117(25):6777-85.
 39. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 1998;91(10):3623-3629.
 40. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or pre-fibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia.* 2012;26(4):716-9.
 41. Levine MN, Raskob G et al Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119(1):108S-121S.
 42. Tran HA1, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J* 2013;198(4):198-9.
 43. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*,1996;348(9025):423-8.
 44. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, nKearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3):287S-310S.
 45. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008;15;111(10):4871-9.
 46. Deloughery TG. Management of acute hemorrhage. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice.* ed 5. Philadelphia, PA:Lippincott;2006. 1159-1171.
 47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke WG, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.
 48. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
 49. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
 50. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, Noack H, Eriksson BI, Caprini JA. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2012;108(1):183-90.
 51. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY Trial. *Stroke* 2012;43(6):1511-1517.
 52. Siegall DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J.* 2013;34(7):489-498.
 53. Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):604-606.
 54. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055-2064.
 55. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller AM. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(3):CD005370.
 56. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(2):238-247.
 57. Collins PW1, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington Ret al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol.* 2006;135(2):220-227.
 58. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.