

Diagnosi e trattamento degli inibitori acquisiti dei fattori della coagulazione - Raccomandazioni AICE



A cura del Working Group AICE presieduto da Massimo Morfini (presidente AICE)

Coordinato da Angiola Rocino (segretario dell'AICE)

costituito da:

Giancarlo Castaman

Antonio Coppola

Massimo Franchini

Elena Santagostino

Cristina Santoro

con il supporto di Ezio Zanon

Hanno inviato commenti che sostanzialmente hanno contribuito a migliorare il manoscritto:

Maria Elisa Mancuso e Maria Gabriella Mazzucconi

Si ringraziano: Cesaro, Cultrera, Gamba, Schinco per il contributo

Approvato dall'Assemblea AICE in data 3 novembre 2014

1. Introduzione

Autoanticorpi inibitori dei fattori della coagulazione che intervengono nel processo dell'emostasi (inibitori acquisiti) possono insorgere in soggetti affetti da patologie autoimmunitarie o neoplastiche o anche in soggetti senza apparenti condizioni predisponenti. Più frequentemente, essi sono diretti contro il fattore VIII (FVIII) o il fattore von Willebrand (VWF) configurando, rispettivamente, un quadro di emofilia A acquisita o di malattia di von Willebrand acquisita (AVWD) [1, 2]. Raramente autoanticorpi inibitori possono impedire la normale attività di altri fattori della coagulazione. Sono stati, infatti, descritti inibitori acquisiti del fibrinogeno, del fattore II (FII), V (FV), VII (FVII), IX (FIX), X (FX), XI (FXI), XII (FXII) e XIII (FXIII), sia in bambini che adulti, con o senza patologie associate [3].

Non diversamente dagli alloanticorpi che si manifestano in pazienti con coagulopatie congenite a seguito di terapia sostitutiva, gli inibitori acquisiti sono immunoglobuline policlonali di tipo IgG4 (raramente IgM o IgA) dirette contro più epitopi funzionali della molecola dei fattori della coagulazione [4-6]. Presentano, generalmente, una cinetica d'inattivazione complessa (di secondo ordine o esponenziale) con una rapida inattivazione iniziale, seguita da una fase più lenta, o fase d'equilibrio, in cui l'attività del fattore può ancora essere misurata [7]. Più raramente possono avere una cinetica di primo ordine, cioè lineare, in quanto la quantità di fattore inattivato è direttamente proporzionale alla concentrazione dell'anticorpo o alla durata della incubazione.

I pazienti possono presentare manifestazioni emorragiche ad esordio improvviso giungendo, non di rado, all'osservazione di clinici non esperti nella gestione di disordini coagulativi. Raramente, alcuni pazienti possono non presentare sintomi emorragici all'esordio, e la loro diagnosi può quindi essere ritardata. La gravità delle manifestazioni emorragiche iniziali non rappresenta, d'altro canto, un fattore predittivo delle manifestazioni emorragiche successive [8]. Ciò contribuisce a far sì che i pazienti con inibitore acquisito verso uno dei fattori chiave nel processo dell'emostasi siano ad

elevato rischio di emorragie gravi, a volte fatali, soprattutto qualora non sia stata ancora effettuata una diagnosi precisa o definitiva. Inibitori acquisiti possono raramente manifestarsi durante il puerperio [9-12] o in pazienti che stanno assumendo terapia anticoagulante o antiaggregante [13-16]. In tal caso è possibile che le manifestazioni emorragiche vengano attribuite a complicanze ostetriche o farmacologiche. Tali caratteristiche rendono, quindi, conto delle difficoltà di riconoscimento della malattia e della formulazione di una diagnosi corretta.

Idealmente, i pazienti con deficit di un qualsiasi fattore coinvolto nel processo dell'emostasi dovrebbero essere seguiti da Centri per la cura dell'emofilia e delle malattie emorragiche congenite. Ciò è raccomandato dalla World Federation of Hemophilia (WFH), da numerosi esperti e da Linee Guida nazionali e internazionali [17-22]. In Italia, la gestione dei pazienti con inibitore acquisito è in larga parte affidata ai Centri Emofilia (52 Centri più o meno uniformemente distribuiti su tutto il territorio nazionale), la cui attività è coordinata dall'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Questa associazione promuove un approccio uniforme al trattamento dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite ed ai pazienti con sindromi emorragiche acquisite da autoanticorpi.

Nei dieci anni trascorsi dalla pubblicazione delle precedenti linee guida dell'AICE sulla diagnosi e trattamento dei pazienti con emofilia ed inibitore [21] sono state acquisite numerose nuove informazioni utili a guidare la scelta della strategia terapeutica da adottare nei pazienti con emofilia A acquisita, anche se a tutt'oggi non esistono dati derivanti da studi clinici prospettici controllati. Al contrario, la rarità degli inibitori diretti verso altri fattori della coagulazione condiziona fortemente la possibilità di dettare linee di comportamento terapeutico omogenee, basate su chiare evidenze. Le strategie di trattamento di tali pazienti sono, perciò, in gran parte derivate da quelle adottate per i pazienti con emofilia A acquisita. Per tale motivo, è ancora più necessario nella terapia di tali rarissimi disordini coagulativi, avere un approccio quanto più omogeneo possibile, condiviso tra i clinici, sulla base delle esperienze, per quanto esigue, già disponibili in letteratura. L'AICE ha, pertanto, ritenuto opportuna una revisione delle precedenti raccomandazioni sulla gestione dell'emofilia A acquisita e la definizione di principi generali di diagnosi e terapia nei casi di inibitori diretti verso altri fattori della coagulazione. A tale scopo un working group, specificamente designato, ha effettuato una revisione della letteratura con l'obiettivo precipuo di verificare la qualità delle evidenze disponibili. E' stato consultato il motore di ricerca Pubmed utilizzando le parole chiave: inhibitor, autoantibodies, acquired, h(a)emophilia, von Willebrand disease, factor VIII, IX, II, V, VII, X, XI, XII, XIII, von Willebrand factor, bleeding, management, treatment, factor concentrate, desmopressin, rFVIIa, APCC, immunosuppression, steroid,

cyclophosphamide, cyclosporin, immunoglobulins, rituximab, immunoadsorption, immune tolerance induction. Il sistema GRADE è stato utilizzato per definire i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni derivanti dalle evidenze disponibili [23]. I principi di terapia e le raccomandazioni formulate, raccolti in una prima versione del presente documento, sono stati sottoposti alla revisione dei soci AICE ed, infine, approvati nel corso dell'Assemblea Generale AICE in data 3 novembre 2014.

2. Incidenza cumulativa

L'emofilia A acquisita è una malattia rara con un tasso di incidenza nella popolazione generale di circa 1 caso per milione di abitanti/anno [24-26]. La sua frequenza aumenta con l'età, essendo estremamente rara nei bambini [27-29] e incrementandosi molto significativamente dopo i 65 anni [8]. L'età mediana alla diagnosi era, infatti, rispettivamente di 78 e 74 anni nelle due casistiche più ampie sinora pubblicate: lo studio prospettico condotto nel Regno Unito [8] e l'European Acquired Haemophilia (EACH2) registry [29], in cui più dell'80% dei pazienti aveva età uguale o superiore a 65 anni. L'incidenza nei maschi e nelle femmine è simile, con l'eccezione dell'intervallo di età compreso tra i 20 e i 40 anni, a causa dei casi di emofilia A acquisita associati a gravidanza [9-12]. Questa rara condizione è stata osservata in circa 1:350.000 parti nello studio condotto nel Regno Unito [8] ed in 20 casi nel corso di 15 anni di osservazione in uno studio condotto in Italia a cura dell'AICE [30]. Più recentemente l'analisi del registro EACH2 evidenziava 42 casi di inibitore acquisito post-partum, 8 dei quali erano, tuttavia, già rilevabili ancor prima del parto [12].

L'incidenza di autoanticorpi diretti verso il fibrinogeno, il FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII e il FXIII è molto meno nota, essendone stati descritti solo sporadici casi associati, generalmente a malattie autoimmuni e patologie neoplastiche [3]. Forme acquisite di VWD sono rare e clinicamente simili alle forme congenite. Sono caratterizzate da un tempo di emorragia allungato e dalla variabile riduzione dei livelli di FVIII e VWF nel plasma [31]. La loro fisiopatologia è più complessa rispetto all'emofilia A acquisita, in quanto esistono vari meccanismi in grado di determinare un'alterazione acquisita del VWF (Tabella 1).

Tabella 1. Meccanismi fisiopatologici e condizioni associate che determinano una anomalia acquisita del VWF.

Meccanismo patogenetico	Condizioni associate
1) Autoanticorpi specifici o aspecifici che formano un complesso immune col VWF aumentando la sua clearance dal circolo	- Malattie linfoproliferative - Neoplasie - Disordini immunologici
2) Adsorbimento del VWF sulla membrana di cellule tumorali o altre superfici	- Malattie linfoproliferative, tumore di Wilms - Malattie mieloproliferative
3) Degradazione del VWF da aumentato shear stress	- Cardiopatie congenite - Stenosi aortica (sindrome di Heyde) - Endocarditi - Aterosclerosi severa - Beta Talassemia major
4) Ridotta sintesi	- Ipotiroidismo
5) Aumentata proteolisi del VWF da parte di proteasi specifiche	- Malattie mieloproliferative - Shear stress aumentato - Uremia - Ciprofloxacina
6) Aumentata proteolisi del VWF da parte di proteasi aspecifiche	- Iperfibrinolisi primitiva - Iperfibrinolisi secondaria - Terapia fibrinolitica
7) Idiopatica	- Acido valproico - Amiloidosi - Infezioni virali - Crioglobulinemia mista

Di difficile diagnosi, sono usualmente riportate in soggetti adulti precedentemente asintomatici e spesso presentano un pattern elettroforetico simile alla malattia congenita di tipo 2, con variabile riduzione dei multimeri a più alto peso molecolare [32-34]. Va, inoltre, sottolineato che alterazioni acquisite eterogenee della struttura multimerica del VWF sono relativamente frequenti in corso di varie patologie, ma spesso non connotano quadri clinici a genuina espressione emorragica. Tale espressione, al contrario, si accompagna solitamente a patologie linfoproliferative (spesso gammopatie monoclonali), in cui è evidenziabile, anche in maniera indiretta, la presenza di anticorpi in grado di complessarsi con il VWF e di determinarne la clearance accelerata dal circolo. Sono queste le forme che più frequentemente si associano a riduzione significativa dei livelli circolanti di VWF e verranno specificatamente discusse in questo documento. Nel Registro Internazionale della sindrome di von Willebrand acquisita, tenuto dal sottocomitato per il fattore di von Willebrand della International Society on Thrombosis and Hemostasis, sono stati finora

inseriti 186 casi da 50 Centri nel mondo, equamente distribuiti fra maschi e femmine, di età media intorno ai 56 anni [34]. Mancano, allo stato attuale, studi prospettici che indichino la reale incidenza di questa rara patologia acquisita [35].

3. Fattori di rischio per lo sviluppo di autoanticorpi inibitori

In circa la metà dei casi l'insorgenza di emofilia A acquisita è correlabile ad altre patologie o a condizioni cliniche potenzialmente associate allo sviluppo di autoanticorpi, più frequentemente neoplasie solide o ematologiche e malattie autoimmuni, in particolare artrite reumatoide e LES, ma anche gravidanza (specie puerperio), assunzione di farmaci, in particolare antibiotici ed interferone, o malattie dermatologiche. Nell'altra metà circa dei casi non si riscontra alcuna patologia o condizione scatenante, per cui si parla di forme idiopatiche [2, 8, 28, 29, 36-39]. Non di rado la diagnosi di emofilia A acquisita precede quella di una patologia associata e innesca le indagini che portano a diagnosticarla [2, 37]. Nella tabella 2 è riportata la distribuzione delle forme di emofilia A acquisita idiopatica e 'secondarie' nelle casistiche più numerose attualmente disponibili in letteratura.

Tabella 2. Prevalenza delle forme di emofilia acquisita idiopatica e secondarie a condizioni associate osservata negli studi in cui sono stati inseriti più di 60 pazienti.

	Green & Lechner, 1981 [39] (n=215)	Morrison 1993 [36] (n=68)	Delgado 2003 [37] (n=234)	Collins 2007 [8] (UKHCDO; n=172)	Knoebl 2012 [29] (EACH2; n=501)	Borg 2013 [28] (SACHA; n=82)
Idiopatica	44%	55%	58%	53%	52%	55%
Neoplasie solide o ematologiche	6%	12%	18%	15%	12%	22%
Malattie autoimmuni	17%	12%	9%	17%	13%	15%
Gravidanza	7%	11%	15%	2%	8%	7%
Farmaci	5%	3%	nr	nr	3%	nr
Patologie dermatologiche	4%	2%	nr	3%	1%	nr
Altre condizioni	17%	nr	nr	nr	16%	1%

nr=non riportato; SACHA: Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée (Registro prospettico francese)

Tra gli inibitori diretti contro gli altri fattori della coagulazione, i più frequenti sono quelli diretti contro il FV. Nella maggior parte dei casi questi inibitori si sviluppano in associazione ad un fattore di rischio ben individuabile, comprendente interventi chirurgici, antibiotici (specialmente beta lattamici e aminoglicosidi), trasfusioni di sangue, neoplasie e malattie autoimmuni [40]. Storicamente, inibitori diretti contro il FV sono stati descritti in seguito all'utilizzo di agenti emostatici ad uso topico contenenti trombina bovina e tracce di FV bovino in grado di stimolare una risposta immune e cross-reagire con il FV umano [41-42]. Tuttavia la sostituzione di questo prodotto con trombina ricombinante umana e bovina ha permesso di ridurre notevolmente l'incidenza di inibitori del FV associata a questi preparati emostatici [43].

Similmente agli autoanticorpi anti FVIII, gli inibitori acquisiti del FIX insorgono, più frequentemente, in associazione a malattie autoimmuni [44, 45] ma sono stati descritti anche casi postpartum [46].

Inibitori diretti contro il FVII, FX e FXI della coagulazione sono stati segnalati occasionalmente, per lo più associati a malattie autoimmuni [47-53]. In una recente review Lee et al. descrivono, inoltre, 34 casi di inibitori anti-FX non associati ad amiloidosi, in un quarto dei quali era evidente l'associazione con una neoplasia, compresi 4 casi di leucemia mieloide acuta, mentre nel 38% dei casi era presente un'infezione delle vie respiratorie [54]. Inibitori anti-FVII sono stati riportati in seguito all'uso di diversi farmaci, compresi alcuni antibiotici [55]. Infine, inibitori anti-FXIII possono impedire l'attivazione di questo fattore da parte della trombina o impedirne il legame a siti specifici della fibrina [56]. Il quadro clinico può essere più grave di quello esibito da pazienti con deficit congenito. Sono frequenti ematomi ed ematriti, emorragie intracraniche, sanguinamenti post-chirurgici, cicatrizzazione ritardata delle ferite. Nelle donne possono manifestarsi aborti ripetuti [56].

Per ciò che attiene alla AVWD, a partire dalla descrizione del primo caso nel 1968 associato a lupus eritematoso sistemico [57], il Registro Internazionale e altri autori riportano che il 47% di queste forme sono associate a malattie linfoproliferative ed il 19% a malattie mieloproliferative, cui si aggiungono un 13% di casi associati a malattie cardiovascolari e un 7% di casi in pazienti con neoplasie solide. Molto più raramente sono stati descritti casi post-partum. Complessivamente, comunque, le patologie più frequentemente associate a AVWD sono rappresentate da malattie linfo-mieloproliferative che, da sole, rendono conto del 48-63% dei casi [58-63]. Tuttavia, nel recente registro tedesco la VWD risulta essere più frequentemente associata a cardiopatie congenite o acquisite, anche se la loro reale importanza clinica rimane spesso non dimostrata [33].

4. Diagnosi di autoanticorpi inibitori

Un inibitore anti-FVIII o, eccezionalmente, anti-FIX 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 venosi, indagini endoscopiche, prelievi arteriosi, iniezioni intramuscolari) o interventi chirurgici, in pazienti con una storia personale e familiare negativa per emorragie [64]. Sedi frequenti di manifestazioni emorragiche sono la cute (vaste ecchimosi ed ematomi sottocutanei), le mucose (epistassi, gengivorragia, metrorragia, emorragie gastrointestinali), i muscoli [2,8,29,65]. A differenza dell'emofilia A e B congenita, raramente si manifestano emartri [2, 64-65]. Emorragie retroperitoneali si presentano nel 20% dei casi e sono spesso fatali. Il sanguinamento in sedi critiche può dar luogo a sintomi da compressione (laringe, nervi, vasi). In generale, le manifestazioni emorragiche sono, spesso, più gravi rispetto a quelle osservate nei pazienti con emofilia congenita con o senza inibitore [38]. Emorragie gravi, per lo più a livello del tratto gastrointestinale e dello spazio retroperitoneale, si verificano fino al 70-90% dei casi. La gravità delle emorragie, unitamente ai ritardi diagnostici, all'età avanzata dei pazienti, alle patologie associate e ad approcci terapeutici inadeguati, rende conto dell'elevato tasso di mortalità (fino al 41%) associato a questa malattia emorragica acquisita, riportato in letteratura [2].

Il tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT) allungato, non corretto dal plasma normale (test di miscela), con tempo di protrombina (PT) normale, rappresenta il cardine diagnostico di laboratorio per la diagnosi di inibitore acquisito anti-FVIII [65]. 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. L'APTT della miscela del plasma del paziente con il plasma normale in proporzioni diverse (rapporto volume/volume, 20/80, 50/50, 80/20) deve essere eseguito prima e dopo incubazione a 37°C per almeno 2 ore, poiché l'inattivazione del FVIII è tempo- e temperatura-dipendente. Questo metodo, dato il breve tempo d'incubazione, potrebbe, tuttavia, non rilevare la presenza di inibitori di tipo II con cinetica complessa o "lenti", tempo-dipendenti, come pure di inibitori a titolo molto basso, inferiore alla sensibilità del metodo. Deve, inoltre, essere esclusa la presenza di eparina e dell'inibitore di tipo lupico (Lupus anticoagulant, LA). La presenza di eparina è suggerita dall'allungamento del tempo di trombina

(TT) con normale tempo di reptilase [66]. Valori di APTT della miscela plasma paziente/plasma normale sovrapponibili al tempo 0 e dopo incubazione sono indicativi della presenza di LA, eccetto nei casi in cui il LA possieda anche attività anti-FVIII. La presenza di LA potrà, poi, essere confermata mediante esecuzione di test specifici, quali: tempo del 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 [65, 67]. La diagnosi di inibitore sarà confermata dal dosaggio specifico del fattore e dalla titolazione dell'inibitore mediante il metodo Bethesda modificato secondo Nijmegen [68]. Talvolta l'inibitore anti-FVIII, soprattutto se a titolo elevato, può interferire aspecificamente 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 dallo specifico autoanticorpo [69]. 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' [70-72]. Nella Figura 1 è schematizzato un algoritmo per la diagnosi di emofilia A acquisita.

Per quanto riguarda la AVWD da autoanticorpi, la presenza di inibitori va documentata mediante valutazione delle attività del VWF dopo incubazione per 2 ore a 37°C del campione di plasma in esame con un plasma normale (prove di miscela a concentrazioni diverse) [34]. Va, tuttavia, sottolineato come spesso i risultati di tale test possano non essere facilmente interpretabili. Pertanto, in soggetti con sospetto di autoanticorpi, può essere spesso necessario valutare il tipo e durata di risposta alla desmopressina e/o al concentrato di FVIII/VWF per dimostrare la presenza di una clearance accelerata del complesso FVIII/VWF suggestiva per la presenza di un anticorpo specifico.

L'APTT allungato, con PT normale, rappresenta il cardine diagnostico di laboratorio anche per la diagnosi dei rarissimi casi di inibitore acquisito anti-FIX e anti-FXI. Un prolungamento tanto dell'APTT che del PT, non corretti nel test di miscela con plasma normale, sono indicativi per la presenza di inibitore anti-FII, -FV -FX. In caso di inibitore anti-FII, il TT è notevolmente allungato

mentre il tempo di reptilase è nella norma. Il TT è, invece, nella norma in presenza di un inibitore anti-FX. Un allungamento del PT non corretto dall'aggiunta di plasma normale con APTT nella norma è il cardine per la diagnosi di inibitore anti-FVII. La figura 2 riassume l'orientamento per la diagnosi di laboratorio degli inibitori acquisiti diretti verso gli altri fattori della coagulazione sulla scorta dei tests di screening e tenendo in considerazione alcune condizioni cliniche, in particolare iatrogene, che determinano analoghe alterazioni di tali tests. Va sottolineato, inoltre, che in caso di inibitore anti-FXIII tutti i test di screening della coagulazione risultano nella norma. L'unica possibilità diagnostica di laboratorio è, quindi, data dal dosaggio del FXIII e da test di miscela con plasma normale. Al contrario, in presenza di un inibitore del fibrinogeno sono allungati PT, APTT, TT e tempo di reptilase; il fibrinogeno testato con metodo funzionale di Clauss risulta ridotto. Nei test di miscela il TT non viene corretto dall'aggiunta di plasma normale. In tutti i casi l'esecuzione di un test Bethesda modificato consente di confermare la presenza di inibitore e ottenerne la titolazione.

Nel complesso, alla luce delle peculiarità delle metodiche richieste, la diagnosi di laboratorio di pazienti con sospetto inibitore acquisito diretto verso uno dei fattori della coagulazione deve essere effettuata/confermata da Laboratori Specialistici che operino in stretta collaborazione con Centri specializzati nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da emofilia congenita ed altri disordini emorragici ereditari della coagulazione.

5. Trattamento degli autoanticorpi inibitori

La presenza di autoanticorpi diretti contro i fattori della coagulazione rappresenta una situazione ad elevato rischio emorragico che necessita di un intervento terapeutico immediato, volto ad eradicare l'inibitore [73]. Altrettanto importante è la ricerca delle eventuali patologie associate poiché, in alcuni casi, il loro trattamento può determinare la scomparsa dell'inibitore e condizionare la prognosi [2, 37, 74, 75]. Presupposto per l'eradicazione dell'inibitore e una corretta diagnosi è, inoltre, un'anamnesi accurata che comprenda la valutazione dell'assunzione acuta o cronica di farmaci e il rilievo di un parto recente (o di un'interruzione di gravidanza). Tuttavia, è necessario ricordare che il 50% circa dei casi sono da causa sconosciuta. Inoltre, il trattamento delle manifestazioni emorragiche, qualora presenti, richiede una valutazione immediata e un intervento terapeutico appropriato. Per tale motivo è fortemente raccomandato che i pazienti con inibitore acquisito dei fattori della coagulazione siano seguiti da Centri specialistici per la diagnosi e il trattamento di pazienti emofilici con inibitore. Grazie ai registri nazionali ed internazionali istituiti

nell'ultimo decennio, sono state ottenute molte informazioni sul trattamento dell'emofilia A acquisita, giungendo alla definizione di raccomandazioni internazionali da parte di un gruppo di esperti [22]. Analogamente, il Registro Internazionale della AVWD è un importante strumento di raccolta di dati per questa patologia [33-35], mentre a causa della loro rarità, le informazioni sono molto limitate per gli inibitori acquisiti diretti contro gli altri fattori della coagulazione.

5.1 Trattamento e prevenzione delle emorragie

Gli agenti bypassanti (fattore VII attivato ricombinante [rFVIIa] e concentrato di complesso protrombinico attivato [APCC]) rappresentano il trattamento di prima linea degli episodi emorragici nei pazienti con emofilia A acquisita [2, 64, 76, 77]. Entrambi si sono dimostrati efficaci, sebbene non vi siano studi comparativi in grado di dimostrare la superiorità di un prodotto rispetto ad un altro [64]. Va comunque considerato che, nonostante le notevoli differenze nella tipologia dei pazienti (età spesso avanzata, presenza di co-morbidità) e degli eventi emorragici (raramente si verificano ematriti), gli approcci di trattamento con questi agenti nei pazienti con emofilia acquisita (posologia e regimi di somministrazione) sono stati del tutto mutuati dalle esperienze in emofilici congeniti con inibitore. L'APCC (FEIBA[®], Baxter, Deerfield, IL, USA) è un prodotto a derivazione plasmatica la cui efficacia in pazienti con emofilia acquisita è documentata da diverse esperienze riportate in letteratura e da una revisione retrospettiva di 34 pazienti, che ha documentato un'efficacia complessiva del 86% utilizzando, quale trattamento di prima linea, un tipico regime di 75 U/kg ogni 8-12 ore [78]. La mediana del numero di infusioni necessarie al controllo di un episodio emorragico grave era 10, mentre 6 infusioni erano sufficienti in caso di episodi emorragici di entità moderata. Il rFVIIa (NovoSeven[®], Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca) presenta il vantaggio di essere scevro dal rischio di infezione da agenti patogeni trasmissibili per via ematogena. La sua efficacia in casi di emofilia acquisita è documentata dall'esperienza nel trattamento di 139 pazienti in cui era stato utilizzato come trattamento di prima linea, dimostrando un'efficacia del 95% nel controllo delle emorragie. La dose mediana delle somministrazioni risultava di 90 µg/Kg, con un ampio range di variabilità (60-160), anche per quanto concerne il numero di infusioni (1-33) e la durata del trattamento (1-7 giorni) [79]. Nell'EACH2 Registry, il rFVIIa era l'agente emostatico più frequentemente utilizzato con una percentuale di controllo delle emorragie (92%) simile all'APCC (93%) [77]. La principale preoccupazione legata all'utilizzo di questi agenti bypassanti rimane, tuttavia, il rischio trombotico ad essi associato [80, 81]. Nell'EACH2 Registry sono stati riportati 11 eventi trombotici (7 arteriosi e 4 venosi) configurando

un'incidenza più elevata rispetto ai casi riportati in pazienti con emofilia congenita ed inibitore [77]. Non vi sono, peraltro, differenze significative tra i due agenti bypassanti, e altri due casi sono stati riportati in pazienti non trattati con agenti emostatici. Ciò lascia, verosimilmente, supporre che la maggiore incidenza di eventi trombotici sia da imputare all'età avanzata dei pazienti ed alla maggiore frequenza di concomitanti fattori di rischio cardiovascolare e tromboembolico [77]. La dose iniziale di rFVIIa dovrebbe essere di 90-120 µg/Kg ogni 2 ore; quella di APCC 50-100 U/Kg ogni 8-12 ore, avendo cura di non superare la massima dose giornaliera di 200 U/Kg. Dosi maggiori dell'uno o dell'altro agente non sono, generalmente, indicate a causa dell'aumentato rischio trombotico [19]. In caso di chiara inefficacia dell'uno o dell'altro agente è indicato lo switch all'agente terapeutico alternativo che è consigliabile attuare già in fase precoce, al fine di evitare che il mancato controllo delle manifestazioni emorragiche possa dar esito alla comparsa di sequele invalidanti o ad elevato rischio di vita per il paziente [19, 82].

Terapie alternative, indirizzate ad incrementare i livelli di FVIII circolante, includono la desmopressina (DDAVP) ed i concentrati di FVIII. La DDAVP può essere utilizzata nei pazienti con autoanticorpi anti-FVIII e FVIII dosabile, senza che venga indotta una risposta anamnesticca [83]. L'efficacia terapeutica è, tuttavia, imprevedibile [83]. Limitazioni ulteriori sono date dal fenomeno della tachifilassi (scomparsa della risposta dopo iniezione consecutiva di più dosi) e dal rischio di ritenzione idrica. Nei pazienti con basso titolo di inibitore (<5 UB), può essere considerata la terapia sostitutiva con FVIII (plasmaderivato o ricombinante) a dosi tali da neutralizzare l'inibitore ed incrementare il FVIII circolante [21,84,85]. E' tuttavia da rilevare che l'utilizzo delle usuali formule per il calcolo della dose neutralizzante è fortemente limitato dall'inaccuratezza dei metodi di laboratorio per la titolazione dell'inibitore. E' pertanto raccomandato un controllo del livello di FVIII raggiunto a distanza di 30 minuti dalla fine dell'infusione. E' inoltre da segnalare che la probabilità di insuccesso terapeutico con mancata risposta emostatica, osservata nello studio EACH2, è risultata nettamente superiore in caso di utilizzo di FVIII o DDAVP, rispetto all'utilizzo degli agenti bypassanti (31.4% versus 8.2%, $p < 0.001$) [77]. Concentrati di FVIII sono stati di recente utilizzati con successo in pazienti anziani e con elevato rischio cardiovascolare [86-87]. Si tratta, tuttavia, di un limitato numero di casi e le esperienze in tal senso necessitano di ulteriore conferma. In caso tale opzione terapeutica venisse utilizzata, si ritiene indicato un accurato controllo clinico e laboratoristico, monitorando almeno quotidianamente i livelli di FVIII raggiunti. Tale monitoraggio ha un duplice scopo: verificare che le dosi di concentrato somministrate siano adeguate e rilevare, precocemente, l'eventuale insorgenza di una risposta anamnesticca. In tal caso si valuterà se un

adeguato aggiustamento delle dosi di FVIII consenta di continuare a neutralizzare l'inibitore. Non sono documentati eventi tromboembolici con l'uso dei concentrati di FVIII [77].

L'uso di FVIII ad alte dosi (100 UI/Kg) può essere realizzato dopo rimozione dell'inibitore mediante immunoadsorbimento per filtrazione del plasma del paziente su colonne di sefariosio legante la proteina A ricombinante (Immunosorba[®], Excorim AB, Lund, Svezia), e può dar luogo al raggiungimento di livelli circolanti di FVIII sufficienti per assicurare un'adeguata emostasi, anche in pazienti con livelli d'inibitore elevati [88]. Questa strategia d'intervento può essere utile in pazienti che necessitano di interventi di chirurgia elettiva o in caso d'inefficacia degli agenti bypassanti anche se la tecnologia d'immunoadsorbimento è effettivamente praticabile solo in un numero limitato di Centri [89].

Concentrati di FVIII derivati da plasma porcino sono stati, in passato, utilizzati con successo in pazienti con minore cross-reattività [36, 90], ma non sono più disponibili nella pratica medica corrente. Recentissimamente, tuttavia, la FDA degli USA ha approvato l'immissione in commercio di un fattore VIII ricombinante, depleto del dominio B, di origine porcina [91] con indicazione all'uso in pazienti con emofilia A acquisita. Lo stesso prodotto con uguale indicazione è in corso di valutazione da parte di EMA.

I seguenti approcci terapeutici possono, in sequenza, essere utilizzati al fine di prevenire e/o gestire le manifestazioni emorragiche in pazienti con AVWD: desmopressina, concentrati di FVIII/VWF, immunoglobuline ad alte dosi (HDIg), rFVIIa a dosaggi simili a quelli raccomandati nei pazienti con emofilia acquisita. In particolare, le HDIg (0.4 g/kg/die per 5 giorni o 1 g/kg/die per due giorni) sono state utilizzate con successo in casi di AVWD associata a gammopatia monoclonale IgG di significato incerto (MGUS) [92], mentre la loro efficacia risulta incerta nelle gammopatie IgM. In casi con sintomatologia emorragica grave può essere utile la plasmaferesi e l'instaurazione di terapia immunosoppressiva.

Il trattamento degli episodi emorragici in pazienti con inibitori acquisiti diretti verso altri fattori della coagulazione è largamente dipendente dalla specificità e dal titolo dell'inibitore. In alcuni casi la neutralizzazione dell'anticorpo può essere ottenuta mediante l'uso di dosi elevate di specifici concentrati purificati del fattore carente. E' questo il caso di inibitori acquisiti anti-fibrinogeno, -FVII, -FIX, -FXI, -FXIII, specie se a basso titolo. Va, comunque, assiduamente monitorato il livello di fattore effettivamente raggiunto, allo scopo di adeguare le dosi e gli intervalli di somministrazione, in modo da assicurare il mantenimento di livelli emostaticamente efficaci. L'uso del APCC può essere specificamente indicato come trattamento di scelta nei pazienti con inibitori

anti-FVII a titolo elevato e nei pazienti con inibitore acquisito anti-FII e anti-FX, specie in presenza di un basso titolo anticorpale. Per i pazienti in cui la specificità degli inibitori è diretta contro il FII o il FX, in alternativa all'APCC, può essere considerato l'uso di Concentrati di Complesso Protrombinico (PCC). Anche in questo, si ritiene indicato un assiduo monitoraggio del livello di fattore raggiunto. Tuttavia, è da tenere in considerazione che infusioni ripetute di PCC e APCC possono determinare un accumulo di altri fattori della coagulazione inducendo un aumentato rischio di eventi tromboembolici. L'uso di plasma fresco congelato è controindicato, nella maggioranza dei casi, poiché è spesso impraticabile infondere quantitativi tali da neutralizzare l'inibitore e raggiungere livelli emostatici di fattore carente, senza incorrere nel rischio di sovraccarico circolatorio. Nondimeno, l'uso di questo emoderivato e di concentrati piastrinici costituisce la maggiore opzione terapeutica in pazienti con inibitore acquisito anti-FV. In tali pazienti, soprattutto se presentano un elevato rischio di complicanze cardiovascolari, in alternativa all'uso del plasma fresco congelato, può essere considerato l'uso dell'APCC.

Infine, relativamente all'uso di PCC e plasma fresco congelato si specifica che i prodotti di scelta sono quelli derivanti dalla raccolta di plasma nazionale da donatori volontari abituali e non retribuiti, attraverso la rete dei Centri Trasfusionali italiani. In caso tali prodotti non fossero disponibili, il trattamento di scelta è rappresentato da prodotti commerciali virus-inattivati. In particolare, non si ritiene indicato l'uso di plasma fresco congelato non virus-inattivato. Non si supporta, inoltre, l'uso di metodiche di virus-inattivazione "in house" in quanto queste non risultano standardizzabili, né è standardizzabile il contenuto in fattori della coagulazione, almeno sulla base della attuale normativa vigente¹, poiché questa non prevede il dosaggio dei singoli fattori della coagulazione sulle singole unità plasmatiche raccolte.

L'acido tranexamico può rappresentare un'utile approccio di trattamento in caso di emorragie non gravi a carico delle mucose o, comunque, essere utilizzato in associazione ad altri agenti emostatici, ancora, in particolare, in pazienti con emorragie mucose. L'unica controindicazione è data dalla presenza di ematuria [93]. L'associazione con concentrati di fattori della coagulazione attivati e, in particolare, con l'APCC va, tuttavia, considerata con cautela, tenendo anche in considerazione l'età dei pazienti e la presenza di co-morbidità ad elevato rischio trombotico.

5.2 Eradicazione dell'inibitore

¹ D.M.03/03/2005: "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti" pubblicato in G.U. Serie Generale, n. 85 del 13 aprile 2005.

Premessa all'eventuale adozione di terapia eradicante è l'identificazione di condizioni che possano avere scatenato l'insorgenza dell'autoanticorpo (es. neoplasie, farmaci, malattie autoimmuni, ecc.) la cui rimozione e trattamento specifico potrebbe portare ad una rapida scomparsa dell'inibitore.

Il trattamento eradicante l'inibitore si basa sulla terapia immunosoppressiva [2, 22, 64], il cui scopo è l'inibizione o eliminazione del clone cellulare responsabile della sintesi degli autoanticorpi. I farmaci usati sono il prednisone, la ciclofosfamide, l'azatioprina, la vincristina, la ciclosporina, le HDIg e l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab), somministrati come monoterapia o in diverse combinazioni [2]. Non sono disponibili studi clinici prospettici controllati per valutare l'efficacia delle diverse modalità terapeutiche, anche a causa delle possibili remissioni spontanee (casi pediatrici o associati alla gravidanza o a farmaci).

Fattori prognostici positivi di successo terapeutico alla terapia eradicante sono un basso titolo di inibitore ed un breve intervallo di tempo tra la sua comparsa e l'inizio della terapia immunosoppressiva [94]. Nel 30% dei casi, tuttavia, l'autoanticorpo può scomparire spontaneamente [95], evento questo non prevedibile e più frequente nel caso la comparsa dell'inibitore sia associata alla gravidanza o all'assunzione di farmaci. Differenti strategie possono, pertanto, essere adottate in diverse tipologie e sottogruppi di pazienti [37]. Un approccio "watch and wait" può essere indicato nei bambini, nei casi associati a gravidanza e all'assunzione di farmaci; una terapia combinata è indicata nei casi idiopatici o associati a neoplasie e malattie autoimmuni. Tuttavia, a causa del rischio emorragico conseguente alla persistenza dell'anticorpo, il trattamento con immunosoppressori è sempre indicato in presenza di sintomatologia emorragica e quando l'inibitore persiste nel tempo, anche in caso la sintomatologia emorragica non sia rilevante.

La strategia terapeutica di prima linea più comunemente utilizzata, che consente di ottenere l'eradicazione completa dell'inibitore anti-FVIII nel 70-80% circa dei pazienti, si basa sull'utilizzo degli steroidi (prednisone 1-2 mg/kg/die per 4-6 settimane) in monoterapia o associato alla ciclofosfamide (1-2 mg/kg/die per un massimo di 5 settimane) [18-22, 96-103]. L'unico studio prospettico randomizzato pubblicato in questo settore risale al 1993 e riguarda 31 pazienti trattati con prednisone in monoterapia alla dose di 1 mg/kg/die per 3 settimane [101]. In caso di persistenza dell'inibitore, i pazienti venivano, quindi, randomizzati a ricevere, per 6 settimane, il medesimo dosaggio di prednisone o prednisone + ciclofosfamide (2 mg/kg/die) o ciclofosfamide in monoterapia. Circa un terzo dei pazienti rispondeva al trattamento iniziale con lo steroide mentre il 50% circa dei pazienti resistenti rispondeva ai successivi trattamenti comprendenti la ciclofosfamide. I risultati non dimostravano alcuna differenza nella percentuale di successo terapeutico (eradicazione

dell'inibitore) tra i pazienti inseriti nei diversi bracci di trattamento. I risultati dello studio prospettico non-randomizzato condotto nel Regno Unito hanno evidenziato percentuali simili di eradicazione dell'inibitore [8] nei 34 pazienti trattati con steroidi in monoterapia e nei 45 pazienti trattati con steroidi in combinazione con agenti citotossici (76% versus 78%, rispettivamente). Non vi erano, inoltre, differenze statisticamente significative nei tassi di mortalità tra i due gruppi. Nella meta-analisi condotta da Delgado su 20 studi, la ciclofosfamide si dimostrava superiore al prednisone in termini di eradicazione dell'inibitore ma non in termini di sopravvivenza complessiva [37]. Questo riscontro veniva imputato alla maggiore tossicità della ciclofosfamide e, in particolare, alla aumentata mortalità conseguente allo sviluppo di infezioni. Una più recente meta-analisi condotta su 32 studi non randomizzati ha evidenziato che i pazienti trattati con schemi di terapia combinata presentavano, rispetto ai pazienti trattati in monoterapia con lo steroide, una ridotta probabilità di avere una malattia persistente ed un minor rischio di mortalità [102]. Nel recente EACH2 Registry la combinazione di steroidi e ciclofosfamide era associata ad una maggiore percentuale di eradicazione dell'inibitore rispetto al trattamento con il solo steroide (80% versus 58%; 70% versus 48% considerando le recidive), senza però che si osservassero differenze in termini di sopravvivenza dei pazienti [103]. In conclusione, i dati attualmente disponibili sembrano indicare che sebbene l'associazione steroidi-ciclofosfamide sia in grado di garantire una maggiore possibilità di eradicare stabilmente l'inibitore, rispetto all'uso dello steroide in monoterapia, tale vantaggio non influisce sulla sopravvivenza dei pazienti, verosimilmente a causa della maggiore tossicità indotta dalla ciclofosfamide. Per tale motivo, questo ed altri agenti citotossici devono essere usati con cautela nei pazienti con inibitore acquisito, specie se anziani. Anche l'approccio a pazienti con emofilia A associata a gravidanza richiede particolare cautela poiché, se da un lato è possibile una remissione spontanea dell'inibitore [30, 95], d'altro canto sono da considerare l'età della paziente e i possibili effetti collaterali della ciclofosfamide ed altri agenti alchilanti in donne ancora in età fertile. Inoltre, malgrado una recidiva dell'inibitore in successive gravidanze rappresenti un evento raro, questa possibilità deve, comunque, essere considerata. Nessuna recidiva veniva riportata nello studio italiano condotto dall'AICE [30], ma Solymoss ha riportato una recidiva in 4/6 successive gravidanze verificatesi in 3 donne con inibitore acquisito anti-FVIII [9]. Inoltre, non è da sottovalutare che l'inibitore sviluppato dalla madre possa influire sul livello di FVIII del feto al momento del parto [104].

Circa l'uso di HDIg, i dati attualmente disponibili indicano che da sole o in associazione con gli steroidi, non sono in grado di migliorare la percentuale di eradicazione degli inibitori contro il

FVIII, mentre possono rivestire un ruolo importante negli autoanticorpi associati a AVWD [8, 37, 105].

Risultati promettenti sono stati riportati con l'utilizzo della ciclosporina, ma si tratta di osservazioni ancora non sufficienti per poterne indicare i reali vantaggi [109].

Sempre maggiori evidenze si stanno, invece, accumulando circa l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab), in particolare in pazienti con titoli di inibitore relativamente bassi, resistenti ad altri trattamenti [107-109]. In una revisione della letteratura su 65 pazienti trattati con rituximab in associazione a diversi altri agenti immunosoppressori, l'efficacia era superiore al 90% anche se la mancanza di un gruppo di controllo non consentiva di escludere eventuali bias [108]. In uno studio nel quale 42 pazienti trattati con rituximab venivano confrontati a 44 pazienti trattati con steroide + ciclofosfamide le percentuali di successo ottenute erano sostanzialmente simili [113]. Nell'EACH2 Registry 30 dei 51 pazienti (59%) trattati con un regime terapeutico che includeva l'uso di rituximab hanno ottenuto l'eradicazione stabile dell'inibitore [103]. L'efficacia era, inoltre, maggiore in caso il rituximab fosse associato ad altri agenti immunosoppressivi, con percentuali di successo paragonabili a quelle osservate nei pazienti trattati con steroidi e ciclofosfamide (64% versus 70%, rispettivamente). Anche nelle donne con inibitore post-partum l'uso del rituximab si è dimostrato efficace [12,110,111] anche se i dati attualmente disponibili non indicano che tale agente possa produrre risultati migliori rispetto ad altre modalità di trattamento. Il rituximab dovrebbe, pertanto, essere utilizzato come trattamento di seconda linea in pazienti non responsivi al trattamento con steroide o all'associazione steroide + ciclofosfamide e in caso di controindicazione all'uso di altri farmaci immunosoppressori .

Regimi di induzione dell'immunotolleranza sono stati raramente impiegati nel trattamento dell'emofilia acquisita. L'efficacia e sicurezza di un tale approccio terapeutico è, tuttavia, suggerita dall'impiego del protocollo Budapest nel quale la somministrazione di FVIII umano alla dose giornaliera di 30 U/Kg per la prima settimana, 20 U/Kg per la seconda settimana e 15 U/Kg per la terza settimana è combinata alla somministrazione endovenosa di ciclofosfamide alla dose giornaliera di 200 mg (dose totale 2-3 g) e metilprednisolone per via sistemica, alla dose giornaliera di 100 mg per la prima settimana e graduale diminuzione nelle successive due settimane [112]. Una remissione completa e stabile è stata riportata in oltre il 90% dei pazienti trattati. Risultati simili sono stati riportati dal gruppo di Heidelberg utilizzando il protocollo Malmö modificato che prevede l'associazione di una tecnica di immunoadsorbimento dell'inibitore alla proteina A stafilococcica e la somministrazione di alte dosi di FVIII, ciclofosfamide e

corticosteroidi [113, 114]. Il maggior limite degli studi in cui sono stati riportati i risultati circa l'utilizzo del FVIII in regimi di immunotolleranza è, tuttavia, dato dalla mancanza di un gruppo di controllo. I dati disponibili non appaiono, perciò, sufficienti per definire se la somministrazione di FVIII possa o meno contribuire ad aumentare l'efficacia della terapia immunosoppressiva.

La comparsa di effetti collaterali è un'evenienza che deve essere sempre tenuta in considerazione in corso di terapia con agenti immunosoppressori. Infezioni, neutropenia, diabete mellito rappresentano gli eventi avversi più comuni ma non è neppure da sottovalutare l'importanza di altre complicanze, quali: ipertensione arteriosa, osteoporosi, psicosi, sviluppo di cataratta in seguito all'uso di steroidi in pazienti anziani. E' inoltre da considerare che recenti casistiche riportano una non trascurabile possibilità di eventi fatali (3-12%), in larga parte dovuti all'insorgenza d'infezione in corso di terapia con immunosoppressori [8, 103].

In ogni caso, la valutazione del successo della terapia eradicante richiede che si ottenga la negatività del titolo di inibitore ($<0,6$ BU/mL) e che i livelli di FVIII risultino persistentemente normali ($>70\%$), una volta sospeso il trattamento [103]. Il rischio di recidiva dell'inibitore varia dal 10 al 20% circa in diverse casistiche recenti. Una recidiva si verificava dopo una mediana di 7.5 mesi (range, 1 settimana-14 mesi) nel 20% dei 102 pazienti inclusi nello studio prospettico condotto nel Regno Unito [8]. Nel recente registro EACH2 una recidiva dell'inibitore si verificava dopo una mediana di 4 mesi nel 18% dei pazienti trattati con steroide in monoterapia, nel 12% dei pazienti trattati con la combinazione steroide-ciclofosfamide e nell'1% dei pazienti trattati con rituximab [103]. La valutazione della eradicazione stabile dell'inibitore richiede, perciò, un prolungato follow-up e, una volta raggiunta la normalizzazione dei livelli di FVIII, il monitoraggio deve continuare ad essere eseguito con frequenza almeno mensile per i primi 6 mesi [22] e successivamente ogni 3 mesi o meno frequentemente, anche in rapporto all'andamento di eventuali malattie autoimmuni o neoplastiche precedentemente associate allo sviluppo dell'inibitore. Un controllo dei livelli di FVIII s'impone anche negli anni successivi, in caso i pazienti debbano essere sottoposti a intervento chirurgico o altre procedure invasive ad elevato rischio emorragico.

Il monitoraggio dei livelli di FVIII in corso di terapia eradicante è importante anche ai fini della valutazione del rischio tromboembolico che, in alcuni pazienti, può essere aumentato a causa dell'età avanzata, di comorbidità preesistenti, della minore mobilità attiva, correlata all'ospedalizzazione e alle stesse manifestazioni emorragiche (ematomi muscolari e sottocutanei estesi), cui si aggiunge il rischio derivante dal trattamento emostatico, attuato mediante l'utilizzo di concentrati di fattori della coagulazione attivati. In tali pazienti, va pertanto considerata l'introduzione di misure di profilassi

antitrombotica di tipo meccanico (es. elastocompressione degli arti inferiori) e/o farmacologico, soprattutto in caso, una volta presumibilmente raggiunta l'eradicazione dell'inibitore, i livelli di FVIII risultino notevolmente superiori alla norma, costituendo un ulteriore fattore di rischio tromboembolico [2, 22, 115, 116].

Circa l'eradicazione dell'inibitore diretto verso altri fattori della coagulazione, i dati riportati in letteratura sono estremamente esigui. Per tale motivo, un trattamento con immunosoppressori è indicato solo in caso di frequenti e gravi manifestazioni emorragiche, soprattutto perché la risoluzione delle patologie autoimmuni o neoplastiche associate è spesso causa di remissione dell'inibitore. Nei casi più gravi può, comunque, essere attuata una terapia eradicante con gli stessi regimi largamente utilizzati nei pazienti con inibitore acquisito anti-FVIII.

6. Sintesi delle raccomandazioni per la diagnosi, trattamento e monitoraggio clinico.

Le evidenze disponibili in letteratura consentono di formulare le seguenti raccomandazioni circa i criteri clinici e di laboratorio per la diagnosi di emofilia A acquisita e di inibitore acquisito di altri fattori della coagulazione:

- **La diagnosi di emofilia A acquisita deve essere fortemente considerata in caso di comparsa di sintomi emorragici ad esordio improvviso in pazienti senza precedenti manifestazioni e che presentino un allungamento isolato dell'APTT non corretto dall'aggiunta di plasma normale dopo incubazione per almeno 2 ore a 37°. (Raccomandazione di grado 1B).**
- **La presenza di inibitori acquisiti diretti verso epitopi funzionali di altri fattori della coagulazione deve essere fortemente considerata in caso di riscontro di un allungamento del PT, APTT, TT non corretto dall'aggiunta di plasma normale dopo incubazione per almeno 2 ore a 37°. (Raccomandazione di grado 1B).**
- **La diagnosi di laboratorio di pazienti con sospetto inibitore acquisito diretto verso uno dei fattori della coagulazione deve essere effettuata/confermata da Laboratori Specialistici che operino in stretta collaborazione con i Centri specializzati nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da emofilia congenita ed altri disordini emorragici ereditari della coagulazione. (Raccomandazione di grado 1B). Questi laboratori devono essere in grado di assicurare l'esecuzione del test di miscela con plasma normale e il dosaggio dei fattori della coagulazione in regime di urgenza. (Raccomandazione di grado 1B).**

Il trattamento delle manifestazioni emorragiche in pazienti con emofilia A acquisita, AVWD e inibitori di altri fattori della coagulazione deve essere attuato tenendo presente le seguenti raccomandazioni:

- **Non tutti i pazienti presentano, all'esordio, manifestazioni emorragiche clinicamente significative. In questo caso, l'uso di concentrati di fattori della coagulazione può non essere necessario ed i pazienti possono essere gestiti con un atteggiamento tipo “wait and watch”. (Raccomandazione di grado 2C).**
- **Laddove possibile, la rimozione della verosimile condizione scatenante la comparsa dell'inibitore (es. neoplasie, farmaci) deve essere considerato un approccio prioritario, poiché essa può indurre la scomparsa dell'inibitore o una significativa riduzione del suo titolo. (Raccomandazione di Grado 2C).**
- **L'acido tranexamico può rappresentare un'utile approccio di trattamento in caso di emorragie non gravi a carico delle mucose. (Raccomandazione di grado 2B). L'unica controindicazione è data dalla presenza di ematuria. (Raccomandazione di grado 1B).**
- **Nei pazienti con emofilia A acquisita e emorragie clinicamente significative gli agenti bypassanti (APCC e rFVIIa) rappresentano il trattamento di prima linea. (Raccomandazione di grado 1B).**
- **L'uso di concentrati di FVIII e della DDAVP dovrebbe essere riservato ai pazienti con livelli di FVIII misurabili e bassi titoli anticorpali. In questo caso sarà sempre opportuno valutare l'adequatezza del trattamento e l'effettiva risposta misurando i livelli di FVIII dopo somministrazione del farmaco e, in seguito, almeno quotidianamente, anche per rilevare la possibile insorgenza di una risposta anamnestic. (Raccomandazione di grado 2C).**
- **In caso di inefficacia dell'uno o dell'altro agente bypassante, lo switch al trattamento con l'agente alternativo dovrebbe essere effettuato precocemente. (Raccomandazione di grado 2C).**
- **La plasmaferesi e l'immunoadsorbimento possono essere eccezionalmente considerati in pazienti con emofilia A acquisita che presentino gravi manifestazioni emorragiche e non rispondano al trattamento con l'uno e l'altro degli agenti bypassanti o che richiedano interventi chirurgici o procedure invasive urgenti. (Raccomandazione di grado 2B).**
- **Nei pazienti con AVWD è indicato l'uso della desmopressina per i sanguinamenti minori o dei concentrati di FVIII/VWF. Tale trattamento dovrà comunque contemplare il monitoraggio dei livelli di FVIII e VWF dopo il trattamento, dato che l'emivita nei pazienti con anticorpo può essere molto breve (Raccomandazione di grado 2C).**
- **I concentrati di fibrinogeno rappresentano il trattamento di prima linea nei pazienti con inibitore acquisito anti-FI. Tale trattamento dovrà comunque prevedere un assiduo monitoraggio dei livelli di fibrinogeno raggiunti. (Raccomandazione di grado 2C).**
- **Nei pazienti con inibitore acquisito anti- FII, e anti-FX è suggerito l'uso dell'APCC, come trattamento di prima scelta. In alternativa, può essere considerato l'uso di PCC a dosi neutralizzanti l'inibitore, qualora ciò sia possibile. (Raccomandazione di grado 2C).**

- Il plasma fresco congelato e i concentrati piastrinici costituiscono la maggiore opzione terapeutica in pazienti con inibitore acquisito anti-FV. In alternativa, specie in pazienti ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari, in considerazione del rischio aggiuntivo derivante dal sovraccarico circolatorio derivante dalla necessità di infondere ampi volumi di plasma, può essere considerato l'uso dell'APCC. (Raccomandazione di grado 2C).
- Nei pazienti con inibitore acquisito anti-FVII ad alto titolo è suggerito l'uso dell' APCC, quale trattamento di prima scelta. In caso di inefficacia, nei pazienti con titolo di inibitore non elevato, può essere considerato l'uso del rFVIIa o di concentrato di FVII di origine plasmatica a dosi che siano in grado di sovrastare l'effetto neutralizzante dell'inibitore, monitorando assiduamente i livelli di FVII raggiunti, onde poter adeguare le dosi e gli intervalli di somministrazione fino a raggiungimento di livelli emostaticamente efficaci. (Raccomandazione di grado 2C).
- Nei pazienti con inibitore acquisito anti-FIX, e anti-FXI è suggerito l'uso degli agenti bypassanti (APCC e rFVIIa), quale trattamento di scelta. (Raccomandazione di grado 2C). Negli stessi pazienti i concentrati di FIX e FXI possono rappresentare, rispettivamente, un'alternativa terapeutica, specie in caso l'inibitore sia a basso titolo, o in caso di mancata risposta al trattamento con agenti bypassanti; è necessario un attento monitoraggio del livello di fattore raggiunto, onde poterne adeguare le dosi in modo da sovrastare l'effetto neutralizzante dell'inibitore. (Raccomandazione di grado 2C).
- I concentrati a derivazione plasmatica o ricombinante rappresentano l'unica opzione terapeutica nei pazienti con inibitore acquisito anti-FXIII. E' indicato un attento monitoraggio dei livelli raggiunti in modo da poter adeguare le dosi, fino a raggiungere livelli efficaci ai fini emostatici. (Raccomandazione di grado 2C).
- Nei pazienti con inibitore acquisito diretto verso qualsiasi fattore della coagulazione che non rispondano al trattamento di prima linea precedentemente indicato è sempre indicato lo switch precoce al trattamento di seconda linea. (Raccomandazione di grado 2C).
- La plasmaferesi e l'immunoassorbimento possono essere considerati in pazienti con inibitore acquisito diretto verso qualsiasi fattore della coagulazione (analogamente a quanto indicato per i pazienti con emofilia A acquisita) che presentino gravi manifestazioni emorragiche e non rispondano al trattamento di prima linea o che richiedano interventi chirurgici o procedure invasive urgenti. (Raccomandazione di grado 2C).
- L'uso di plasma fresco congelato è controindicato, qualunque sia la specificità dell'inibitore, ad eccezione che nei pazienti con inibitore acquisito anti-FV, poiché gli ampi volumi necessari a sovrastare l'effetto neutralizzante comporterebbero un elevato rischio di sovraccarico circolatorio. (Raccomandazione di grado 2C).

Le evidenze riportate in letteratura consentono di formulare le seguenti raccomandazioni per la terapia immunosoppressiva volta ad eradicare l'inibitore in pazienti con emofilia A acquisita:

- La terapia immunosoppressiva deve essere iniziata non appena possibile e, idealmente, non

appena formulata la diagnosi di emofilia A acquisita. (Raccomandazione di grado 1B).

- **Il trattamento di prima linea è rappresentato dall'uso di Prednisone per via orale alla dose giornaliera di 1-2 mg/kg in monoterapia o in combinazione con la ciclofosfamide per via orale alla dose giornaliera di 1-2 mg/kg (Raccomandazione di grado 1B).**
- **L'uso della ciclofosfamide e di altri agenti alchilanti dovrebbe essere evitato in donne con emofilia A acquisita in età fertile. (Raccomandazione di grado 2C).**
- **Rituximab (375 mg/m² 1 volta la settimana per 4 dosi complessive) può essere indicato come agente di prima linea in pazienti in cui vi è controindicazione all'uso di farmaci immunosoppressori. (Raccomandazione di grado 2 B).**
- **Rituximab in regime di combinazione con farmaci immunosoppressori o in monoterapia rappresenta il principale agente per la terapia di seconda linea in caso di mancata risposta alla terapia di prima linea entro 8-12 settimane. (Raccomandazione di grado 2B).**
- **L'associazione di più farmaci immunosoppressori (compresa la ciclosporina) e l'instaurazione di regimi di immunotolleranza rappresentano un'ulteriore alternativa in caso di mancata risposta alla terapia immunosoppressiva di prima linea. (Raccomandazione di grado 2C).**
- **L'uso delle HDIg non è indicato come trattamento di eradicazione dell'inibitore. (Raccomandazione di grado 1B).**
- **La risposta completa alla terapia eradicante richiede il persistente riscontro di inibitore negativo (<0,6UB/mL) e di normali livelli di FVIII (>70%) (Raccomandazione di grado 2B).**
- **I pazienti con fattori di rischio tromboembolico dovrebbero ricevere tromboprofilassi meccanica e/o farmacologica, in particolare in caso di livelli di FVIII eccessivamente elevati in corso/al termine della terapia eradicante. (Raccomandazione di grado 2C).**

Per i pazienti con inibitore acquisito diretto verso altri fattori della coagulazione e per i pazienti con AVWD possono, inoltre, essere formulate le seguenti raccomandazioni per la terapia immunosoppressiva:

- **L'uso della terapia immunosoppressiva non è sempre indicato, dal momento che molti inibitori sono transitori e non determinano significative manifestazioni emorragiche. In casi selezionati può quindi essere indicato un atteggiamento “wait and watch”, tenendo anche conto che la risoluzione di malattie autoimmuni o neoplastiche concomitanti può dar luogo alla remissione spontanea dell'inibitore. (Raccomandazione di grado 2C). In particolare, per i pazienti con AVWD ed anticorpi inibitori, il trattamento della patologia di base deve essere considerato come prima possibilità. (Raccomandazione di grado 1C).**
- **In caso la presenza di manifestazioni emorragiche suggerisca di instaurare un regime di**

immunosoppressione, è possibile utilizzare gli stessi criteri definiti per i pazienti affetti da emofilia A acquisita. (Raccomandazione di grado 2C).

- Qualora esso non sia indicato o persista l'anticorpo, soprattutto se di tipo IgG, dovrà essere considerato il trattamento con HDIg. Dovrà, tuttavia, essere valutata la risposta al trattamento e, se positiva, la durata della stessa mediante una infusione test di HDIg (1 g/kg/die per 2 giorni o 400 mg/Kg/die per 5 giorni), misurando il FVIII e il VWF dopo almeno 1, 7 e 15 giorni dalla fine del 1^o ciclo di trattamento. Il trattamento dovrà, inoltre, essere protratto nel tempo, effettuando somministrazioni solitamente ad intervalli di 21 giorni circa (anche di solo 1 gr/kg/die), specie nei pazienti in cui il rischio di sanguinamento continui ad essere elevato (e.g., emorragie gastroenteriche da angiodisplasia). (Raccomandazione di grado 2C).

A tutti i pazienti con emofilia A acquisita o che presentino inibitore acquisito verso qualsiasi altro fattore implicato nel processo dell'emostasi vanno, inoltre, applicate le seguenti raccomandazioni generali:

- I pazienti con inibitore acquisito verso qualsiasi fattore della coagulazione devono essere gestiti da Centri per la cura dell'Emofilia ed altri disordini della coagulazione che abbiano esperienza nel trattamento e nel monitoraggio laboratoristico di pazienti con inibitore. (Raccomandazione di grado 1B).
- Le procedure invasive devono essere evitate nei pazienti con sospetto inibitore acquisito, fino a definizione della diagnosi. (Raccomandazione di grado 1B).
- Una volta raggiunta la remissione dell'inibitore i pazienti devono continuare ad essere monitorati per almeno 12 mesi, poiché sussiste un significativo rischio di recidiva. (Raccomandazione di grado 1 C)
- I pazienti con pregresso inibitore acquisito dovrebbero sempre eseguire un dosaggio del fattore verso cui era diretto l'inibitore prima di essere sottoposti a intervento chirurgico o a qualsiasi procedura invasiva. (Raccomandazione di grado 2C).

Riferimenti bibliografici

1. Franchini M, Lippi G. Acquired hemophilia A. *Adv Clin Chem* 2011; 54: 71-80.
2. Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Di Minno MN, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 433-446.
3. Franchini M, Lippi G, Favoloro EJ. Acquired inhibitors of coagulation factors: part II. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 447-53.
4. Fulcher CA. Immunochemistry of factor VIII:C inhibitor antibodies. *Am J Med* 1991; 91: 6S-8S.
5. Vermylen J. How do some haemophiliacs develop inhibitors? *Haemophilia* 1998; 4: 538-42.
6. Lindgren A, Wadenvik H, Tengborn L. Characterization of inhibitors to FVIII with an ELISA in congenital and acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2002; 8: 644-8.
7. Matsumoto T, Shima M, Fukuda K, Nogami K, Giddings JC, Murakami T, Tanaka I, Yoshioka A. Immunological characterization of factor VIII autoantibodies in patients with acquired hemophilia A in the presence or absence of underlying disease. *Thromb Res* 2001; 104: 381-8.
8. Collins P, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; 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: 1870-7.
9. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Haematol* 1998; 59: 1-4.
 10. Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Registry relevant to clinical practice. *Br J Obstetr Gynecol* 2003; 110: 311-314.
 11. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 2006; 81: 768-73.
 12. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, Pellegrini F, Nemes L, Collins P; EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119: 1529-37.
 13. Uggla B, Linder O, Schulman S. Acquired hemophilia masked by warfarin therapy: report on two cases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 769-72.
 14. Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*. 2004; 329: 323.
 15. Dragani A, Febo F, Pennese E, Rolandi G, Spadano A, Daví G. Acquired haemophilia masked by heparin therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 227-8.
 16. Vadikolia CM, Riddell A, Brooks S, Yee TT, Brown S, Lee C. Acquired haemophilia masked by warfarin therapy. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 64-8.
 17. Giangrande P. Acquired hemophilia. *World Federation of Hemophilia* 2012;38:1-7.
 18. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A guide to the management of patients with inhibitors to factor VIII and factor IX. *AHCDC* 2010; 39-48.
 19. Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, R M Hay C; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol*. 2013; 162: 758-73.
 20. Lévesque H. Acquired haemophilia: From registers' data to therapeutic recommendations. *Rev Med Interne* 2013; 34: 1-3.
 21. Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005; 11: 611-9.
 22. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler C et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia. *Haematologica* 2009; 94: 566-575. Gringeri A, Mannucci PM; Italian Association of Haemophilia Centres. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005; 11: 611-9.
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why it is important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8
 24. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. *Thromb Haemost* 1992; 67: 600-2.
 25. Morrison AE, Ludlam CA. Acquired haemophilia and its treatment. *Brit J Haematol* 1995; 89: 231-6.
 26. Collins P, Macartney N, Davies B, Lees S, Giddings J, Maier R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124: 86-90.

27. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 606-11.
28. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H; SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):564-70.
29. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European acquired hemophilia (EACH2) registry *J Thromb Hemost* 2012; 10: 622-31.
30. Baudo F, de Cataldo F; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG* 2003; 110: 311-4.
31. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* 2011;6:565-8.
32. Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Advances in hematology. Etiology and diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 20-4.
33. Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39: 191-201.
34. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJJ, Mohri H, Meyer D, Rodeghiero F, Sadler JE, Subcommittee on von Willebrand Factor Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 84: 345-349.
35. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience. *Am J Hematol* 2003; 72: 243-7.
36. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; 81: 1513-1520.
37. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
38. Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11: 287-303.
39. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45:200-203
40. Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 449-57.
41. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion* 2002; 42: 18-26.
42. Banninger H, Hardegger T, Tobler A, Barth A, Schüpbach P, Reinhart W, et al. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. *Br J Haematol* 1993;85:528-32.
43. Bowman LJ, Anderson CD, Chapman WC. Topical recombinant human thrombin in surgical hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:477-84.
44. Castro O, Farber LR, Clyne LP. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972;77:543-8.

45. Largo R, Sigg P, von Felten A, Straub PW. Acquired factor-IX inhibitor in a non haemophilic patient with autoimmune disease. *Br J Haematol* 1974; 26:129-40.
46. Ozsoylu S, Ozer FL. Acquired factor IX deficiency. A report of two cases. *Acta Haematol* 1973; 50:305-14.
47. Campbell E, Sanal S, Mattson J, Walker L, Estry S, Mueller L, Schwarz M, Hampton S. Factor VII inhibitor. *Am J Med* 1980; 68:962-4.
48. Delmer A, Horellou MH, Andreu G, et al. Life-threatening intracranial bleeding associated with the presence of an antifactor VII autoantibody. *Blood* 1989; 74:229-32.
49. Kamikubo Y, Miyamoto S, Iwasa A, Ishii M, Okajima K. Purification and characterization of factor VII inhibitor found in a patient with life threatening bleeding. *Thromb Haemost* 2000; 83: 60-4.
50. Rao LV, Zivelin A, Iturbe I, Rapaport SI. Antibody-induced acute factor X deficiency: clinical manifestations and properties of the antibody. *Thromb Haemost* 1994; 72:363-71.
51. Smith SV, Liles DK, White GC 2nd, Brecher ME. Successful treatment of transient acquired factor X deficiency by plasmapheresis with concomitant intravenous immunoglobulin and steroid therapy. *Am J Hematol* 1998; 57: 245-52.
52. Goodrick MJ, Prentice AG, Copplestone JA, Pamphilon DH, Boon RJ. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1992; 45: 352-3.
53. Reece E, Clyne LP, Romero R, Hobbins JC. Spontaneous factor XI inhibitors. Seven additional cases and a review of the literature. *Arch Int Med* 1984; 114:525-9.
54. Duan-Porter W, Metjian AD. Acquired, non-amyloid related factor X deficiency: review of the literature. *Haemophilia* 2012; 18: 655-63.
55. Mehta J, Singhal S, Mehta BC. Factor VII inhibitor. *J Assoc Physicians India* 1992; 40: 44.
56. Boehlen F, Casini A, Chizzolini C, Mansouri B, Kohler HP, Schroeder V, Reber G, de Moerloose P. Acquired factor XIII deficiency: a therapeutic challenge. *Thromb Haemost* 2013; 109: 479-87.
57. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968; 31: 806-12.
58. Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Hematol* 1997; 54: 139-45.
59. Tefferi A, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease: concise review of occurrence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *Am J Med* 1997; 103: 536-40.
60. Nitu-Whalley IC, Lee CA. Acquired von Willebrand syndrome – report of 10 cases and review of the literature. *Haemophilia* 1999; 5: 318-26.
61. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84: 175-82.
62. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Hematol* 2001; 14: 401-36.
63. Budde U, Bergmann F, Michiels JJ. Acquired von Willebrand syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 227-38.
64. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1114-20.
65. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 14-18.

66. Sahud MA. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 195-203
67. Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40
68. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunshoten E: The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73: 247-51.
69. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology* 2012;44(4):293-302.
70. Palmer RN, Rick ME, Rick PD, Zeller JA, Gralnick HR. Circulating heparan sulfate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med* 1984; 310: 1696-1699
71. Llamas P, Outeiriño J, Espinoza J, Santos AB, Román A, Tomás JF. Report of three cases of circulating heparin-like anticoagulants. *Am J Hematol* 2001; 67(4):256-258.
72. Torjemane L, Guermazi S, Ladeb S et al. Heparin-like anticoagulant associated with multiple myeloma and neutralized with protamine sulfate. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18(3): 279-281].
73. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 389-404.
74. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired haemophilia: a natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitor receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1077-1081.
75. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. *Analysis of 41 patients. Cancer* 2001; 91: 1067-1074.
76. Collins PW. Management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1): 226-35.
77. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120: 39-46.
78. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10: 169-173.
79. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007; 13: 451-461.
80. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1700-1708.
81. Aledort LM. Factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) – addressing safety issues. *Haemophilia* 2008; 14: 39-43.
82. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, Goudemand J, Gringeri A, Key N, Leissinger C, Monahan P, Young G. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256-63.
83. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus* 2011; 9: 377-82.
84. Blatt PM, White GC 2nd, McMillan CW, Roberts HR. Treatment of anti-factor VIII antibodies. *Thromb Haemost.* 1977;38:514-23.
85. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb.* 1989;9:57-86.

86. Zanon E, Milan M, Brandolin B, et al. High dose of human plasma-derived FVIII-VWF as first-line therapy in patients affected by acquired haemophilia A and concomitant cardiovascular disease: four case reports and a literature review. *Haemophilia* 2013;19:e50-53.
87. Barillari G, Pasca S. pdFVIII/VWF may be an alternative treatment for old medical patient with acquired haemophilia A and systemic vascular disease? *Transfus Apher Sci* 2013;48:59-62
88. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia - an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemophilia* 2010; 16: 95-101.
89. Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V, Garvey MB. Immunoabsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. *Transfusion*. 2003; 43: 1508-13.
90. Giangrande PL. Porcine FVIII. *Haemophilia* 2012;18:305-309
91. Kempton CL, Abshire TC, Deveras RA, et al. Pharmacokinetics and safety of OBI-1, a recombinant B domain-deleted porcine factor VIII, in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2012;18:798-804.
92. Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92: 2707-11.
93. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998; 339: 245-53.
94. Baudo F, Toschi V. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 325-333.
95. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS: Acquired hemophilia: a natural history of study of 16 patients with factor VIII inhibitor receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1077.
96. Franchini M, Lippi G.. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112: 250-5.
97. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 369-74.
98. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Corticosteroid therapy for acquired FVIII:C inhibitors. *Br J Haematol* 1981; 48: 635-42.
99. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med* 1989; 110: 774-8.
100. Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 206-9.
101. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993; 70: 753-757.
102. Biting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20:517-523.
103. Collins PW, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, Huth-Kühne A; EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results of the European Acquired Haemophilia (EACH) registry. *Blood* 2012; 120: 47-55.
104. Lulla RR, Allen GA, Zakarija A, Green D. Transplacental transfer of postpartum inhibitors

- to factor VIII. *Haemophilia* 2010; 16: 14-7.
105. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, et al. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood* 1995; 86: 797-804.
 106. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Altisent C, Balada E, Perez-Lopez J, Vilardell M. Acquired haemophilia A: successful treatment with immunosuppression, methylprednisolone pulses and oral cyclosporin. *Thromb Haemost* 2006; 95: 735-737.
 107. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014; 165: 600-8.
 108. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 47-52.
 109. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica* 2007; 92: 66-72.
 110. Dedeken L, St-Louis J, Demers C, Meilleur C, Rivard GE. Postpartum acquired haemophilia: a single centre experience with rituximab. *Haemophilia* 2009; 15: 1166-8.
 111. Santoro C, Rago A, Biondo F, De Propriis MS, De Vellis A, Guarini A, Pignoloni P, Mazzucconi MG. Efficacy of rituximab treatment in postpartum acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14: 147-9.
 112. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000; 85 (10 Suppl): 64-8.
 113. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, Vetter H, Brackmann HH. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005; 105: 2287-2293.
 114. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia—an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemophilia*. 2010; 16: 95-101.
 115. Tufano A, Coppola A, Guida A, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr* 2010; 2010: 927503.
 116. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005;24:1-26.

Figura 1. Algoritmo per la diagnosi di laboratorio di emofilia A acquisita

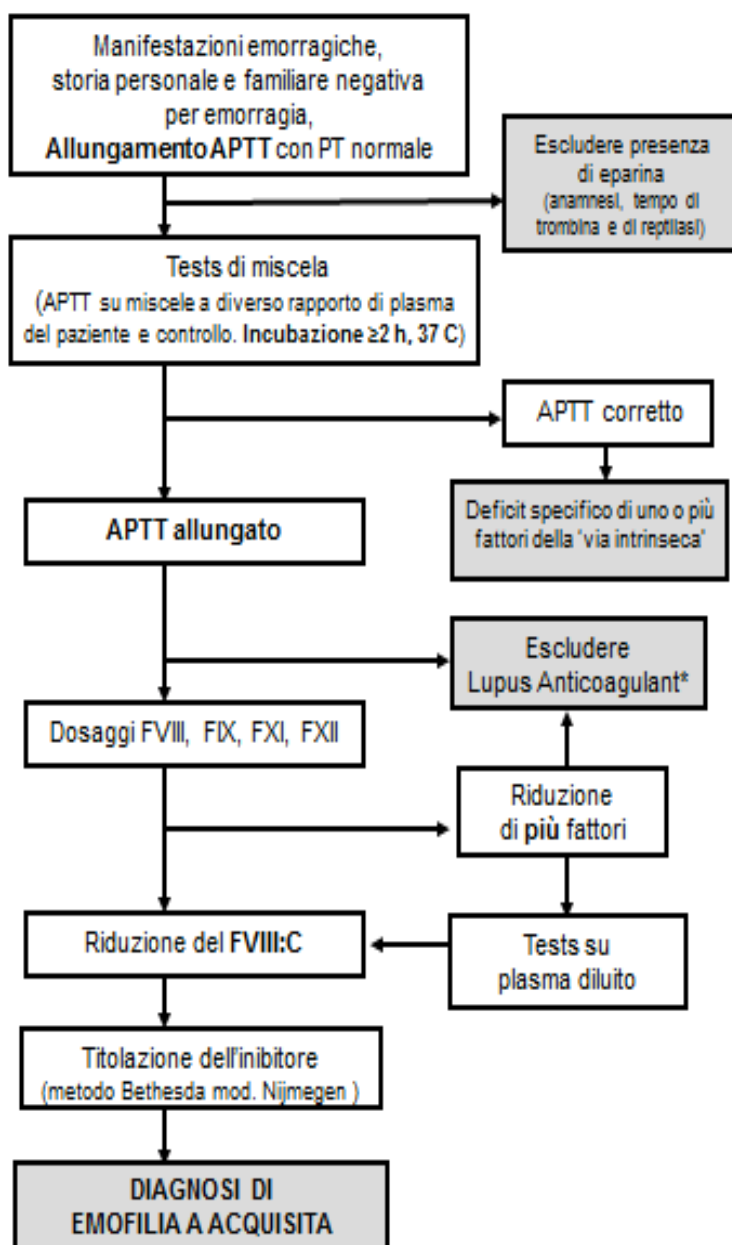


Figura 2. Tests coagulativi per la diagnosi di inibitori acquisiti dei fattori della coagulazione

