

L'emofilia acquisita: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Acquired haemophilia: a case report and a clinical review

Lucia Todaro¹, Giuseppe Leone¹, Mauro Giroto², Pierdomenico Bertello¹ *

¹ SOC di Medicina Interna (Direttore: Dott. Pierdomenico Bertello), Ospedale Civico di Chivasso (TO), ASL TO4, Regione Piemonte

² SOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (Direttore: Dott. Mauro Giroto), Ospedale di Ivrea (TO), ASL TO4, Regione Piemonte

KEY WORDS

Acquired haemophilia
Factor VIII inhibitors
Recombinant activated factor VII (rFVIIa)
Bleeding

Summary **BACKGROUND** Acquired haemophilia presents later in life and is due to acquired inhibitors to factor VIII. The disorder is very rare (about one case per million population per year) but causes significant morbidity and mortality. **CASE REPORT** We report the case of a 57 year-old obese man who was admitted to our Day Hospital for anemia. At admission we observed diffuse ecchymoses and a large subcutaneous hematoma in the inferior right hemithorax. Laboratory findings showed severe anemia, a prolonged aPTT with a normal PT and platelet count. The titer of anti-factor VIII inhibitor in Bethesda units resulted very high and confirmed the diagnosis of acquired haemophilia. We used recombinant activated factor VII (rFVIIa) to control active bleeding and prednisone, cyclophosphamide and, lastly, the anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) to eliminate the factor VIII inhibitors. Unfortunately, on fourth week, the patient suffered an extensive hematoma of the abdominal wall and died. **CONCLUSIONS** We underline the importance of not overlooking a prolonged aPTT because the bleedings associated with acquired haemophilia can be life-threatening and constitute a medical emergency.

Introduzione

La sindrome emorragica dovuta ad anticorpi acquisiti inibitori della coagulazione (emofilia acquisita) è una malattia rara che si manifesta con un'incidenza di circa 1/1.000.000 per anno, più frequentemente in gravidanza o nel postpartum e in maschi di età > 50 anni affetti da malattie reumatiche o tumori solidi. Caratteristici della sindrome sono il sanguinamento a livello dei tessuti muscolare e sottocutaneo, le emorragie gastrointestinali e vaginali, l'epistassi e l'ematuria; a differenza dell'emofilia congenita gli ematomi spontanei non sono frequenti [1]. Presentiamo un caso giunto alla nostra osservazione che ci sembra possa offrire lo spunto per considerazioni epidemiologico-cliniche e diagnostico-terapeutiche.

Descrizione del caso clinico

Un paziente di sesso maschile, di 57 anni, si presenta presso il Day Hospital di Medicina, inviato dal medico cu-

rante per riscontro di anemia agli esami ematochimici ambulatoriali. Dall'anamnesi patologica remota emergevano diagnosi di psoriasi (nel 1984), di glomerulonefrite membranosa (nel 1994), di pemfigoide (nel 2005), di cardiopatia ipertensiva con fibrillazione atriale cronica e di diabete mellito insulina-trattato. Il paziente riferiva di aver sospeso la terapia anticoagulante orale da 2 mesi, in seguito alla comparsa di emorragia congiuntivale. Segnalava, inoltre, un recente e rapido incremento del peso corporeo e dispnea ingravescente. All'esame obiettivo il paziente appariva obeso (indice di massa corporea = 47) e presentava ecchimosi generalizzate, un ematoma sottocutaneo dorsale, a destra, di circa 10 cm ed edemi declivi. L'esame obiettivo polmonare indicava la presenza di versamento pleurico basale destro. Il paziente rifiutava il ricovero ordinario, pertanto veniva assistito in regime di Day Hospital.

Gli esami ematici eseguiti al momento del ricovero evidenziavano: globuli bianchi 7.100; Hb 6,6 g/dL; MCV 97; piastrine 254.000; reticolociti 6%; bilirubina totale 0,5 mg/dL; aptoglobina 2,1 g/L; sideremia 52 µg/dL; transferrina 1,7 g/dL; ferritina 291 ng/mL; vitamina B12 206 pg/mL; folati 2 ng/mL; LDH 425 UI/L; creatinina 2,0 mg/dL; albumina 2,7 g/dL; tempo di protrombina (INR) 1,3; tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) 125 sec; antitrombina-III 98%; fibrinogeno 391 mg/dL.

* Corrispondenza:

Pierdomenico Bertello, SOC Medicina Interna, Ospedale Civico, corso Galileo Ferraris 3, 10034 Chivasso (TO), e-mail: pierdomenico.bertello@tin.it

Il test di Coombs indiretto risultava positivo; i marker oncoematologici erano nella norma.

Venivano praticate due emotrasfusioni, con premedicazione cortisonica, e somministrato plasma. In considerazione della persistenza di aPTT allungato, si effettuava il dosaggio dei fattori della coagulazione, che risultavano: fattore VIII 0,2 UI/dL (valori normali 50-200); fattore IX 30 UI/dL (valori normali 60-140); fattore XI 70 UI/dL (valori normali 60-140); fattore XII 30 UI/dL (valori normali 60-140).

La ricerca degli inibitori del fattore VIII risultava positiva a un titolo estremamente elevato: 42 Unità Bethesda (UB) (valore normale < 0,5). Gli anticorpi antinucleo, antiDNA, antitessuto, anticardiolipina e anti-beta-2-glicoproteina risultavano negativi. La TAC e l'ecotomografia confermavano la presenza sia del versamento pleurico basale destro sia dell'ematoma sottocutaneo dorsale destro.

Due giorni dopo, effettuata la diagnosi, veniva praticata terapia con fattore VII attivato ricombinante (eptacog-alfa, 90 µg/kg) e ciclofosfamide (1 g ev) e si iniziava la terapia con prednisone per via orale (100 mg/die).

Decorso clinico

Dopo 20 giorni il titolo degli inibitori del fattore VIII, seppur ancora molto alto, si era ridotto a 28 UB, l'Hb era pari a 7,0 g/dL, nonostante le emotrasfusioni, e le piastrine risultavano 120.000. Nel dubbio di tossicità midollare si rinviava la seconda somministrazione di ciclofosfamide ev, mentre si continuava la terapia corticosteroidica, emotrasfusionale e con fattore VII attivato ricombinante. Nella quarta settimana, in 3 giorni, la situazione clinica precipitava con il peggioramento dell'anemia (Hb 4,8 g/dL), dell'insufficienza renale (creatinina 3,2 mg/dL) e l'incremento degli ematomi. La TAC dell'addome documentava un incremento degli ematomi nella parete addominale e un'emorragia nel muscolo retto anteriore destro (**Fig. 1**). Il pa-



Figura 1 TAC dell'addome che documenta incremento degli ematomi nella parete addominale ed emorragia nel muscolo retto anteriore destro

ziente si convinceva al ricovero. Considerando l'elevato rischio e la parziale risposta alla ciclofosfamide, si decideva di somministrare, previa idratazione, il giorno 1 ciclofosfamide 1 g ev e il giorno 2 rituximab, 100 mg in 500 mL di soluzione fisiologica e poi 700 mg in 500 mL di soluzione fisiologica a 21 mL/ora, raddoppiando ogni 30 minuti la velocità di infusione. Durante l'infusione di rituximab, purtroppo, sopravveniva l'exitus per arresto cardiorespiratorio.

Discussione

L'emofilia acquisita è determinata da autoanticorpi, della classe IgG, non fissanti il complemento, che si legano al dominio C2 e meno spesso al dominio A2 sul fattore VIII, molto meno frequentemente sul fattore IX. Anche se, a differenza degli alloanticorpi indotti dalla somministrazione di fattore VIII nell'emofilia congenita, gli autoanticorpi acquisiti non inattivano totalmente il fattore VIII, non viene evitata la diatesi emorragica, che talvolta può presentarsi drammaticamente in modo acuto [1].

L'età media in cui l'emofilia acquisita si manifesta è 65 anni (con un range di 2-89 anni) senza differenza tra i sessi [2]. Può presentarsi dopo il parto (con maggior frequenza dopo il primo) [3,4] nel 7-21% dei casi, essere associata a malattie autoimmuni (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren) [5] nel 17-18% dei casi, a malattie linfoproliferative, a tumori solidi (adenocarcinomi) [6], a malattie dermatologiche (pemfigo, epidermolisi bollosa) e, più raramente, a infezioni e farmaci (interferone, penicillina); tuttavia, nella metà dei casi (50% circa), appare idiopatica [7].

La storia clinica del nostro paziente rivela la presenza di una diatesi per patologia autoimmune. L'emofilia acquisita si manifesta perlopiù con sanguinamenti della cute e dei tessuti molli (porpora, ecchimosi, ematomi), delle mucose (ematuria, epistassi, gengivorragia, metrorragia, melena o rettorragia), talora con severe emorragie nei muscoli, più raramente con emorragie cerebrali o retroperitoneali e, ancor più raramente, a differenza dell'emofilia congenita, con ematriti [1]. La diagnosi va sospettata in presenza di estese ecchimosi o ematomi comparsi improvvisamente, senza traumi, in soggetti adulti-anziani, specialmente quando il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è allungato, mentre il tempo di protrombina (INR) è normale. Nella **Tab. 1** sono illustrate, per la diagnosi differenziale, le cause di aPTT allungato e INR nella norma. Gli anticorpi inibitori del fattore VIII vengono titolati come UB, intendendo tali unità come il reciproco della diluizione del plasma del paziente, che determina il 50% di inibizione del fattore VIII dopo incubazione con plasma normale a 37 °C, per 2 ore [1,8].

Lo scopo della terapia è duplice, perché deve controllare il sanguinamento ed eliminare gli anticorpi inibitori. Per il trattamento dell'emostasi la scelta deve tener conto della sede, dell'entità del sanguinamento e del titolo degli anticorpi inibitori. In presenza di sanguinamenti modesti e di

Tabella 1 Cause di aPTT allungato e PT (INR) nella norma**Ereditarie**

- Deficit dei fattori VIII, IX, XI
- Deficit di fattore XII, precallieina, chininogeno ad alto peso molecolare*

Acquisite

- Somministrazione di eparina
- Inibitori dei fattori VIII, IX, XI, XII
- Malattia di Von Willebrand
- LAC (anticoagulante tipo lupus)**

Note: * Non associato a diatesi emorragica. ** Associato a trombosi più che a emorragia.

basso titolo di inibitori (< 5 UB) possono usarsi concentrati di fattore VIII ad alte dosi [9], mentre se l'emorragia è severa e il titolo degli inibitori è elevato è preferibile utilizzare un concentrato di complesso protrombinico attivato, fino al dosaggio massimo di 200 unità/kg nelle 24 ore [10], oppure fattore VII ricombinante attivato alla dose iniziale di 90 µg/kg, ripetibile ogni 2-3 ore [11].

Purtroppo non è possibile un monitoraggio laboratoristico dell'efficacia e della durata del trattamento, bisogna quindi ricorrere al giudizio clinico. Nel nostro caso, in base alla letteratura, ci è sembrato opportuno l'impiego del fattore VII attivato. Per la terapia immunosoppressiva sono stati utilizzati prednisone, ciclofosfamide, ciclosporina, azatioprina, da soli o in associazione, immunoglobuline endovena e plasmaferesi [1]. L'efficacia della terapia, peraltro maggiore in presenza di un basso titolo anticorpale, è difficile da valutare, perché gli inibitori possono scomparire spontaneamente, specialmente nei bambini e se insorti nel postpartum o dopo l'assunzione di farmaci, o rimanere presenti anche per anni. La terapia combinata con prednisone (1 mg/kg/die) e ciclofosfamide (2 mg/kg/die) sembra determinare una remissione nel 78-92% dei casi ed è quella consigliata nei protocolli più recenti [12,13]. Se il titolo degli inibitori è superiore a 30 UB alcuni esperti propongono di associare, come terzo farmaco, l'anticorpo monoclonale anti-CD 20 (rituximab), alla dose di 375 mg/m² una volta alla settimana per 4 settimane [14].

Nel nostro caso ci siamo attenuti a questo protocollo terapeutico, purtroppo senza poterne sperimentare l'efficacia. La mortalità dell'emofilia acquisita è del 14-22% [7,15].

Conclusioni

Ci sembra importante sottolineare che l'emofilia acquisita può manifestarsi in modo subdolo, specie nei soggetti obesi, e presentare in molti casi, specie nelle prime settimane dall'esordio, un rischio di emorragia severa, talora mortale, che può costituire una vera emergenza medica. La diagnosi di emofilia acquisita, se sospettata, non è difficile da confermare e non richiede un laboratorio particolarmente attrezzato. Dovremmo pertanto essere indotti a non sotto-

valutare, nei nostri pazienti, un allungamento dell'aPTT, con INR e piastrine nei limiti di norma, e a ricercare prontamente la collaborazione con il medico di laboratorio.

Questa sindrome, anche se rara, deve essere sospettata e diagnosticata rapidamente per essere trattata, data la sua possibile evoluzione, in modo aggressivo e preferibilmente da specialisti esperti. Il caso presentato dimostra, inoltre, come la collaborazione tra il clinico e il medico di laboratorio sia indispensabile e andrebbe perciò maggiormente promossa in ogni ospedale.

Bibliografia

- [1] Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;432-7.
- [2] Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(2):287-303.
- [3] Baudo F, de Cataldo F; Italian Association of Haemophilia Centers (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(3):311-4.
- [4] Baudo F, Mostarda G, De Cataldo F. Acquired factor VIII and factor IX inhibitors: survey of the Italian Haemophilia Centers (AICE). Register of acquired factor VIII/IX inhibitors. *Haematologica* 2003;88(Suppl 12):93-9.
- [5] Söhngen D, Specker C, Bach D, et al. Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997;74 (2):89-93.
- [6] Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol* 2000;22(5):275-8.
- [7] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45:200-3.
- [8] Kasper CK, Aledort L, Aronson D, et al. Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;34(2):612.
- [9] Morrison AE, Ludlam CA. Acquired haemophilia and its management. *Br J Haematol* 1995;89(2):231-6.
- [10] Giangrande P. Acquired haemophilia. In: Schulman S (ed). *Treatment of hemophilia*. 38th Ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2005.
- [11] Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med* 2002;28(Suppl 2): S222-7.
- [12] Kessler CM, Nemes L. Acquired inhibitors to factor VIII. In: Rodriguez-Merchan EC, Lee C (eds). *Inhibitors in patients with haemophilia*. Oxford: Blackwell, 2002:98-112.
- [13] Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):64-8.
- [14] Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005;11(1):13-9.
- [15] 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.