



SIMEU *Journal*

Organo ufficiale della Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza

volume 4
Speciale
novembre 2011



In questo numero

- 2 Introduzione
- 2 Tema clinico: le Malattie Emorragiche Congenite
- 8 Casi clinici
- 11 Contributi originali

STAMPA

ITALGRAF snc, Via Mons. Colombo, 34
21053 Castellanza -VA-
Finito di stampare nel mese di novembre 2011

SIMEU Journal - Periodico trimestrale

S o m m a r i o

| | |
|---|----|
| INTRODUZIONE | 2 |
| TEMA CLINICO | |
| Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) | |
| <i>A. Tagliaferri, C. Di Perna, C. Pattacini</i> | 2 |
| CASI CLINICI | |
| Un ematoma recidivante | |
| <i>C. Barletta, P. Barletta</i> | 8 |
| Un ematoma del muscolo ileo-psoas | |
| <i>A.M. Ferrari, M. D'Incà</i> | 9 |
| CONTRIBUTI ORIGINALI | |
| Terapia delle urgenze emorragiche nel paziente coagulopatico | |
| <i>L. Banov, A. C. Molinari</i> | 11 |
| L'emofilia e il Pronto Soccorso, un rapporto essenziale. | |
| Il Progetto "Safe Factor" | |
| <i>R. Arcieri, A. Garnero, C.A. Alioto, G. Calizzani</i> | 15 |
| Il paziente con Malattia Emorragica Congenita nei Dipartimenti di Emergenza della Regione Emilia-Romagna: un percorso diagnostico-terapeutico integrato da un software-web molto evoluto | |
| <i>A. Tagliaferri, C. Di Perna, C. Pattacini</i> | 16 |

COMITATO EDITORIALE

Direttore scientifico
Luciano Strizzolo
(luciano.strizzolo@ass5.sanita.fvg.it)

Redattori referenti per Aree tematiche

SEPSI
Enrico Mirante
(emirante@libero.it)

TRAUMA
Andrea Fabbri
(andrea.fabbri@formulatre.it)

MALATTIE CARDIOVASCOLARI
Paolo Pinna Parpaglia
(pinnaparpaglia@yahoo.com)

MALATTIE RESPIRATORIE
Massimo Geraci
(mageraci@libero.it)

MALATTIE METABOLICHE
Stefano De Pietri
(depetri.stefano@asmn.re.it)

RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ
Riccardo Pini
(rpini@unifi.it)

PERCORSI ASSISTENZIALI
Paolo Groff
(paolo.groff@sanita.marche.it)

AREA NURSING
Luca Gelati
(l.gelati@ausl.mo.it)

AREA GIOVANI
Paola Noto
(p.noto@hotmail.it)

SUPPORTO AL COORDINAMENTO
Mario Calci
(mecalci@libero.it)

Membri del Comitato Scientifico Editoriale

Alberto Arru
Giovanni Baldi
Cinzia Barletta
Paolo Bellis
Alessio Bertini
Maria Antonietta Bressan
Giorgio Carbone
Maurizio Chiesa
Daniele Coen

Roberto Copetti
Fabio De Iaco
Aulo Di Grande
Giovanni Evangelisti
Andrea Fabbri
Mauro Fallani
Giorgio Ferrara
Anna Maria Ferrari
Paolo Groff

Salvatore Manca
Claudio Menon
Paolo Moscatelli
Carolina Prevaldi
Vito Procacci
Fernando Schiraldi
Francesco Stea
Beniamino Susi
Michele Zagra

Questo numero speciale del *SIMEU Journal* si realizza nell'ambito di "ER Safe Factor", un progetto congiunto tra SIMEU, FIMEUC e FedEmo, con lo scopo di aggiornare le conoscenze dei professionisti di Medicina di Emergenza-Urgenza per la gestione clinica dell'emergenza emorragica nei pazienti affetti da emofilia e, più in generale, da Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Attraverso la discussione

di casi clinici, la conoscenza della prospettiva e delle aspettative dei pazienti, il lettore potrà approfondire le sue conoscenze sulle MEC e sulla loro gestione clinica nell'emergenza Pre-Ospedaliera e Ospedaliera.

Il tascabile allegato, compendia questa iniziativa editoriale fornendo uno strumento agile e facilmente consultabile anche nella pratica clinica.

ER Safe Factor

Gestire l'emergenza emorragica del paziente affetto da emofilia e malattie emorragiche congenite (MEC) nel setting del Pronto Soccorso e della Medicina di Urgenza, è l'obiettivo principale del progetto "ER Safe Factor", promosso dalla FedEmo e realizzato con il contributo di Bayer.

La FedEmo considera la promozione della sicurezza del paziente emofilico una priorità da perseguire in collaborazione con gli esperti dei Centri di cura dell'emofilia e delle MEC.

Il contributo dei professionisti delle altre discipline, in particolare dei professionisti della Medicina di Urgenza e dei Farmacologia, unito alla disponibilità e sicurezza dei farmaci indicati nel trattamento sostitutivo e l'efficacia della terapia domiciliare, risultano determinanti per il raggiungimento di questo obiettivo.

ER Safe Factor, che si sviluppa grazie alla collaborazione con SIMEU e FIMEUC, prevede la realizzazione di interventi educativi e di aggiornamento degli specialisti in Medicina di Urgenza, attraverso incontri e iniziative editoriali, finalizzati a promuovere una migliore conoscenza, in base alle evidenze scientifiche disponibili, sulla gestione clinica dei pazienti affetti da MEC nell'emergenza Pre-Ospedaliera e Ospedaliera.

TEMA CLINICO: LE MEC

2

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC)

Annarita Tagliaferri, Caterina Di Perna, Corrado Pattacini

Centro di Riferimento Regionale per la Cura della Emofilia e delle Malattie Emorragiche Congenite
AOU di Parma

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) sono causate da difetti quali-quantitativi dei fattori della coagulazione e da alterazioni della funzionalità piastrinica, tutti geneticamente determinati. Sono malattie rare e la loro gestione necessita di competenze altamente specialistiche per la diagnosi e per la terapia mirata. In Italia vi sono 50 Centri Emofilia (1) e inoltre in alcune regioni, per esempio in Emilia-Romagna (RER), è presente una rete assistenziale specifica (2), coordinata da un centro Hub (3), per i pazienti affetti da queste patologie che fornisce un'assistenza globale. Risulta quindi chiaro che le occasioni di gestire questi pazienti al di fuori dei centri specialistici sono rare, ma comunque possibili e ciò, soprattutto per un medico del Pronto Soccorso (PS), in ragione di diagnosi non ancora eseguite o esigenze impreviste (es. traumi) o episodi emorragici gravi che necessitano di un trattamento tempestivo.

EMOFILIA "A" E "B"

L'emofilia è una MEC causata dalla carenza di una proteina plasmatica deputata all'emostasi; l'emofilia A è dovuta alla carenza di FVIII mentre l'emofilia B alla carenza di FIX. I due tipi di emofilia, nonostante siano dovuti al difetto di fattori di

versi, presentano clinicamente le stesse manifestazioni (4). I geni dei fattori VIII e IX sono localizzati sul cromosoma X: la malattia (X-linked) viene trasmessa come carattere recessivo e si manifesta nei maschi, mentre le femmine possono esserne portatrici sane e trasmetterla ai figli (5,6). La prevalenza è 1:10.000 per l'emofilia A e 1:30.000 per l'emofilia B.

La gravità della malattia si definisce a seconda del livello di attività coagulante di FVIII o FIX (7):

- grave: livello del Fattore <1%;
- moderata: livello del Fattore 1-5%;
- lieve: livello del Fattore >5-40%.

L'emofilia è una malattia rara, molto complessa in quanto i pazienti presentano non solo problematiche emorragiche, ma anche complicanze correlate alla patologia e ai trattamenti (artropatia emofilica, sviluppo dell'inibitore, epatopatie virali, e in un recente passato infezioni da HIV).

I pazienti (in particolare chi è affetto da forme gravi) sono generalmente molto esperti nel riconoscere e nel trattare le loro emorragie; hanno partecipato a corsi sanitari di autoinfusione (secondo normative specifiche regionali) e sono abilitati ad avere a casa i concentrati, ad auto-somministrarseli e a registrare le infusioni eseguite a domicilio (8).

Diagnosi

Il sospetto di emofilia si pone nel caso di (5):

- manifestazioni emorragiche di una certa entità, ripetute e spesso a lenta risoluzione in soggetti di sesso maschile;
- storia familiare positiva per emofilia;
- anamnesi di emorragie ripetute nei familiari del paziente di sesso maschile;
- riscontro di allungamento dell'aPTT in corso di esami ematochimici (nella norma invece risultano il tempo di protrombina (PT), il tempo di emorragia e la conta piastrinica).

La diagnosi di emofilia viene posta quando, dosando l'attività coagulante dei fattori VIII e IX plasmatici, il livello risulta $\leq 40\%$.

Attualmente viene anche eseguita la ricerca della mutazione genica causativa della malattia, la diagnosi di portatrice e in certi casi la diagnosi prenatale (5).

Clinica

Dal punto di vista clinico, l'emofilia A e B si manifestano con sintomi emorragici del tutto simili ma di maggiore o minore frequenza e gravità, a seconda della severità del difetto coagulativo (9,10).

- **Emofilia grave:** frequenti emorragie spontanee o causate anche da minimi traumatismi.
- **Emofilia moderata:** occasionalmente emorragie spontanee, più spesso emorragie secondarie a traumatismi anche modesti, manovre invasive, interventi chirurgici.
- **Emofilia lieve:** emorragie in seguito a traumi di una certa entità o interventi chirurgici.

Le emorragie possono verificarsi in varie sedi:

- 1. Emartro:** è la manifestazione emorragica più frequente e tipica; si manifesta principalmente al ginocchio, al gomito, alla caviglia e, meno frequentemente, alla spalla, al polso e all'anca. Gli ematriti cominciano a manifestarsi sin dalla prima infanzia, generalmente quando il bambino inizia a deambulare. Ematriti ripetuti e non adeguatamente trattati, possono portare nel tempo a una complicanza cronica estremamente invalidante: l'**artropatia emofilica**. Questo processo, che comporta alla fine la distruzione della cartilagine e l'anchilosi dell'articolazione, ha colpito severamente i pazienti emofilici più anziani. Le modalità attuali di terapia e profilassi si propongono di prevenire negli emofilici più giovani questa complicanza (11).
- 2. Ematomi muscolari:** si possono localizzare in qualsiasi sede, tuttavia sono più spesso colpiti i muscoli degli arti e il muscolo ileo-psoas. L'ematoma del muscolo ileo-psoas è il più grave e subdolo, poiché è difficile da diagnosticare e può causare emoperitoneo e/o compressione del fascio vascolo-nervoso femorale con conseguente dolore e ipoestesia-anestesia all'arto inferiore.
- 3. Emorragia cerebrale:** pur non essendo molto frequente, è una emorragia particolarmente grave nel paziente emofilico e il rischio è alto dopo traumi anche lievi, nei bambini e anche nei pazienti con forma lieve. Nel caso di trauma cranico è sempre necessario un trattamento profilattico e un adeguato periodo di osservazione (12,13).
- 4. Altre emorragie:** emorragie gastro-intestinali (ematemesi, melena, proctorragia), emorragie in cavità (emotorace, emoperitoneo, emopericardio), emorragie dell'oro-faringe, emoftoe,

epistassi, ematuria, emorragie oculari, ematomi spinali. Sebbene rare, alcune di esse sono urgenze mediche, che devono essere diagnosticate e trattate precocemente specie se possono mettere in pericolo le funzioni vitali (es: emoftoe, emorragie lingua e collo, ecc.).

Terapia

La **terapia** dell'emofilia si avvale dell'uso di farmaci che aumentano i livelli circolanti di FVIII/FIX; a questo scopo si utilizzano *concentrati del Fattore carente* (di derivazione plasmatica o ricombinanti) oppure, in casi selezionati di Emofilia A lieve, viene somministrata la *desmopressina*. In caso di emorragie cutanee e mucose di grado lieve si possono utilizzare gli antifibrinolitici, spesso in associazione agli altri farmaci.

La scelta del farmaco più idoneo a garantire livelli emostatici adeguati è vincolata a diverse variabili:

- tipo e severità dell'Emofilia;
- entità dell'episodio emorragico;
- tipo di intervento chirurgico/manovra invasiva;
- responsività alla Desmopressina (DDAVP).

L'approccio terapeutico ha subito una profonda e rapida evoluzione dalla seconda metà del XX secolo; la base del trattamento è la somministrazione del Fattore coagulativo carente all'insorgenza della emorragia. Tanto più precoce è il trattamento, tanto maggiore è l'efficacia e la rapidità della risoluzione dei sintomi. La somministrazione endovenosa di FVIII o FIX non solo consente di arrestare le emorragie, ma anche di prevenirle in caso di traumi o interventi chirurgici.

I due principali regimi terapeutici sono:

- la **terapia "on demand"** (al bisogno, in presenza di un'emorragia in atto, allo scopo di limitarne l'entità e di condurre alla sua graduale risoluzione);
- la **profilassi** (somministrazione programmata dei concentrati al fine di prevenire o di ridurre la frequenza degli episodi emorragici, l'insorgenza di emorragie a rischio di vita e lo sviluppo dell'artropatia emofilica migliorando così la qualità di vita) (14).

Trattamento domiciliare

La cura dell'emofilia ha avuto grandi sviluppi negli ultimi decenni; nei paesi più evoluti come l'Italia, da anni viene largamente utilizzata l'autoinfusione domiciliare. L'utilizzo da parte dei pazienti di questi farmaci ad altissimo costo, avviene sotto la guida e il controllo periodico dei centri emofilia.

In molte regioni italiane, dal 1976, il trattamento domiciliare è stato reso possibile grazie a leggi regionali ad hoc che permettono, dopo idoneo corso di formazione, di abilitare i pazienti e/o i loro assistenti ad eseguire la terapia a domicilio.

I Centri Emofilia organizzano periodicamente corsi di autoinfusione domiciliare, rilasciando un patentino di autorizzazione (8).

Il paziente emofilico con inibitore

La principale complicanza della terapia sostitutiva con concentrato di Fattore carente, è rappresentata oggi dall'inibitore, un alloanticorpo di classe IgG, ad alta affinità e dotato di attività inibitoria diretta contro il FVIII/FIX: neutralizzando il concentrato infuso, esso rende il trattamento parzialmente o total-

mente inefficace. Questo anticorpo può essere transitorio (non raggiunge livelli elevati e scompare spontaneamente nel tempo) oppure può persistere anche ad alto titolo costringendo ad adottare, in caso di emorragia, differenti provvedimenti terapeutici rispetto alla terapia sostitutiva gravati da costi molto elevati e spesso dotati di efficacia sub-ottimale (15,16).

Il rischio di sviluppo di inibitore è stimato essere circa del 25-30% negli emofilici A gravi (in percentuale minore negli emofilici A moderati e lievi) e del 3-5% negli emofilici B.

A seconda del titolo di inibitore, misurato in Unità Bethesda (UB), e dell'entità della risposta anamnesticca, i pazienti vengono definiti come:

● **“low responders”** se il livello massimo di inibitore è stato sempre <5UB; in questi pazienti la terapia di scelta è rappresentata dal concentrato del Fattore carente somministrato a dosi maggiori e/o intervalli più ravvicinati;

● **“high responders”** se il livello di inibitore massimo osservato è >5UB e, soprattutto, se il titolo cresce anche notevolmente in seguito ad una nuova esposizione al FVIII/FIX; per la terapia degli eventi emorragici sono indicati gli “agenti by-passanti” (FVII attivato ricombinante-rFVIIa; concentrato di complesso protrombinico attivato- aPCC).

Generalmente i pazienti sono informati sulla presenza dell'inibitore. Deve essere cura di chi somministra la terapia di informarsi, prima del trattamento, sulla eventuale presenza di inibitore.

Attualmente l'unico approccio per eradicare un inibitore che persiste nel tempo è il trattamento di Induzione dell'Immunotolleranza che si attua mediante la somministrazione di Fattore carente ad alte dosi mediante protocollo particolarmente lungo, impegnativo e dispendioso (17).

LA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

La malattia di Von Willebrand (VWD) è la malattia emorragica congenita più frequente nella popolazione generale (prevalenza 0,1-1%) e colpisce in ugual misura maschi e femmine, poiché il difetto genetico, a differenza dell'emofilia, non è situato sui cromosomi sessuali ma su un autosoma (cromosoma 12) (18).

La VWD è dovuta a un deficit di tipo quantitativo o qualitativo del Fattore di Von Willebrand (VWF), una proteina sintetizzata a livello delle cellule endoteliali e dei megacariociti che presenta principalmente due funzioni:

- favorire il legame delle piastrine al subendotelio (adesione piastrinica) e tra di loro (aggregazione piastrinica) nella sede della lesione vasale;
- legare il FVIII circolante impedendone una precoce degradazione (“cofattore” del Fattore VIII).

Diagnosi

La diagnosi di VWD può risultare difficile, soprattutto nei casi lievi, per l'estrema eterogeneità del quadro clinico e per la presenza di variabili fisiologiche e parafisiologiche (gravità, fase del ciclo mestruale, esercizio fisico, età) che influenzano i livelli di VWF circolante. Inoltre i soggetti con gruppo sanguigno 0 presentano livelli plasmatici di VWF più bassi rispetto ai non-0 (anche del 30%), per cui occorre considerare l'adozione di range di riferimento separati per gruppo

sanguigno 0 e non-0.

Si riconoscono 3 tipi di VWD a seconda del difetto del VWF:

1. **Tipo 1** (difetto quantitativo): consiste nella riduzione parziale del VWF e rappresenta la forma più frequente (70% casi); l'ereditarietà è di tipo autosomico dominante.

2. **Tipo 2** (difetto qualitativo): consiste nella alterata funzione della proteina e se ne distinguono diversi sottotipi:

- 2A assenza di multimeri ad alto peso, ridotta adesione PLT;
- 2B aumentato binding a GPIb delle PLT;
- 2M ridotta adesione PLT senza deficit di multimeri;
- 2N mancanza del sito di legame col FVIII, multimeri normali; l'ereditarietà è generalmente autosomica dominante.

3. **Tipo 3** (difetto quantitativo): è dovuto alla completa assenza in circolo di VWF che determina una grave sintomatologia emorragica; l'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo.

La diagnosi di VWD deve essere sospettata quando sono presenti:

- storia emorragica significativa (valutata attraverso specifico *bleeding severity score*);
- storia familiare positiva per VWD o suggestiva per essa;
- test di coagulazione: PT nella norma e aPTT generalmente allungato (in relazione al tipo e alla gravità del difetto); spesso è indicato eseguire il TE (tempo di emorragia) che frequentemente risulta allungato. La conta piastrinica può essere ridotta esclusivamente nel tipo 2B.
- la diagnosi di laboratorio si raggiunge con test di II livello che comprendono il dosaggio dell'attività del FVIII:C e del VWF (VWF:Ag e VWF-RCo), l'identificazione del sottotipo della malattia (RIPA, analisi multimerica, collagen binding) e la diagnosi genetica.

Clinica

Le manifestazioni emorragiche sono prevalentemente cutanee e mucose: ecchimosi spontanee o per traumi minimi, epistassi talora gravi e con necessità di tamponamento o cauterizzazione, gengivorragie, menorragie. Non infrequenti inoltre le emorragie del post-partum e del tratto gastrointestinale. In donne in età fertile, in caso di dolore addominale acuto, sospettare sempre un corpo luteo emorragico.

Il rischio di emorragie gravi è associato generalmente a traumi importanti o a certi tipi di interventi chirurgici (tonsillectomia, adenoidectomia, interventi ortopedici, estrazioni dentarie).

Gli ematomi muscolari e gli ematomi spontanei sono rari e in genere si presentano nelle forme più severe della malattia (tipo 3 o forme gravi del tipo 1) (18).

Terapia

La terapia della VWD si avvale dell'uso di farmaci che aumentano i livelli circolanti di FVIII/VWF (desmopressina, concentrati di FVIII ricchi di VWF) e degli antifibrinolitici.

La scelta del farmaco più idoneo a garantire livelli emostatici adeguati è vincolata a diverse variabili:

- tipo e severità di VWD;
- entità dell'episodio emorragico;
- tipo di intervento chirurgico/manovra invasiva;
- responsività alla Desmopressina (DDAVP).

Nota bene:

- la DDAVP è la terapia di scelta ma non è efficace nel tipo 3 e 2B;

Tabella 1 Difetti rari della coagulazione

| Deficit di fattore | Prevalenza delle forme omozigoti | Principali emorragie |
|------------------------------|----------------------------------|---|
| Fibrinogeno (Fattore I) | 1:1.000.000 | Emorragie del cordone ombelicale, delle mucose, emartri |
| Protrombina (Fattore II) | 1:2.000.000 | Emorragie del cordone ombelicale, delle mucose, emartri |
| Fattore V | 1:1.000.000 | Emorragie mucose |
| Deficit combinato di FV+VIII | 1:1.000.000 | Emorragie mucose |
| Fattore VII | 1:500.000 | Emorragie mucose, muscolari, emartri |
| Fattore X | 1:1.000.000 | Emorragie del cordone ombelicale, muscolari, emartri |
| Fattore XI | 1:1.000.000 | Emorragie post-traumatiche |
| Fattore XIII | 1:2.000.000 | Emorragie del cordone ombelicale, cerebrali, emartri |

● i concentrati sono preferibili in caso di forme gravi (VWR-Co<10%), emorragie o interventi chirurgici maggiori (20).

DIFETTI EMORRAGICI RARI

L'emofilia A e B sono le più frequenti malattie emorragiche insieme alla Malattia di Von Willebrand, costituendo circa il 96% di tutti i difetti ereditari dei fattori della coagulazione. Le restanti malattie emorragiche congenite sono causate da difetti rari dei fattori della coagulazione (rare bleeding disorders RBD), che si trasmettono generalmente con ereditarietà autosomica recessiva ed hanno una prevalenza nella popolazione generale che varia da 1: 500.000 (carenza di Fattore VII) a 1: 2.000.000 (carenza di Fattore II e XIII) (21) (Tab. 1). Come conseguenza della rarità di questi difetti, il tipo e la severità delle manifestazioni emorragiche, la causa genetica e il trattamento degli episodi emorragici non sono ben definiti come per l'emofilia.

Quando sospettare una malattia emorragica rara?

- Anamnesi del paziente positiva per diatesi emorragica (è utile raccogliere informazioni sulla storia clinica della famiglia, anche se spesso risulta negativa)
- Quando uno o entrambi i tempi di coagulazione risultano allungati (PT e/o aPTT) in presenza di un tempo di emorragia nella norma; fa eccezione la carenza di FXIII, in cui questi test risultano non alterati.

La diagnosi di laboratorio è particolarmente complessa e deve essere affidata al centro per le malattie emorragiche congenite di riferimento. Essa si basa su prove di incrocio dei tempi di coagulazione con plasma normale, dosaggio dei livelli plasmatici dei fattori e test genetici.

Carenza di Fattore I (fibrinogeno)

Alterazioni del gene per il fibrinogeno, localizzato sul cromosoma 4, possono portare a un suo difetto quantitativo (afibrinogenemia, ipofibrinogenemia) o qualitativo (disfibrinogenemia) (22).

Nei difetti quantitativi i pazienti possono presentare sanguinamento dal cordone ombelicale, emartri recidivanti, emorragie mucose, aborti ricorrenti; non infrequenti gli emoperitonei da rottura di corpo luteo.

La sintomatologia emorragica delle disfibrinogenemie è varia e costituita soprattutto da emorragie mucose ed ecchimosi post-traumatiche. In una discreta percentuale di casi possono presentarsi manifestazioni trombotiche, sia arteriose, sia venose.

Agli esami di laboratorio: allungamento di PT e aPTT, riduzione del fibrinogeno nei difetti quantitativi (23).

Carenza di Fattore II (protrombina)

Il difetto di FII, definito anche come carenza di protrombina, è dovuto ad una quantità inferiore al normale di protrombina nel sangue o ad un'alterazione strutturale che ne compromette la funzionalità.

La sintomatologia emorragica non è di grave entità e si manifesta solo nelle forme omozigoti (21).

Carenza di Fattore V

La carenza di questo Fattore determina una sintomatologia emorragica scarsamente correlata con il suo livello plasmatico e consiste principalmente in ecchimosi post-traumatiche e sanguinamenti mucosi (epistassi, metrorragie). Sono anche riferiti emartri ed ematomi profondi (24).

La diagnosi si basa sull'allungamento sia del PT che dell'aPTT e sul dosaggio del Fattore V plasmatico. Questo difetto deve essere differenziato dalla deficienza combinata di FV+FXIII.

La terapia, poichè non è disponibile un concentrato specifico, consiste nell'infusione di plasma fresco congelato (25).

Deficit combinato di FV + FXIII

Malattia rara nella quale i pazienti presentano livelli ridotti, ma misurabili (tra 5 e 20%) di entrambi i fattori (26).

Carenza di Fattore VII

Il difetto congenito di FVII è dovuto a mutazioni del gene codificante situato sul cromosoma 13 e viene trasmesso con modalità autosomica recessiva con penetranza variabile.

La frequenza delle carenze severe è di circa 1 caso ogni 500.000 abitanti (27).

La sintomatologia emorragica è di intensità variabile, non sempre correlabile con il livello di FVII, ma al di sotto del 2% può essere grave, con gravi metrorragie, emartri, emorragie cerebrali.

Per la diagnosi è determinante l'allungamento del PT in presenza di un aPTT normale e il dosaggio specifico del FVII coagulante. Per la diagnosi differenziale vanno considerate tutte le situazioni di deficit acquisiti del FVII, quali le epatopatie e le deficienze di vitamina K (carente apporto dietetico, malassorbimento, terapia anticoagulante orale).

La terapia deve essere valutata in relazione all'entità del di-

fetto e al tipo di evento clinico. Le infusioni di concentrato di Fattore VII attivato ricombinante o concentrato di FVII plasma-derivato, vanno condotte tenendo presente che l'emivita del FVII è di 3-4 ore.

Carenza di Fattore X

La maggior parte dei pazienti con questo difetto presenta una marcata ma ancora misurabile riduzione del FX.

Questi pazienti possono presentare emorragie dal cordone ombelicale, emartri ed ematomi muscolari.

La diagnosi si basa sull'allungamento del PT e dell'aPTT e sul dosaggio del FX plasmatico.

La terapia consiste nell'utilizzo dei concentrati di complesso protrombinico o del plasma fresco congelato (28).

Carenza di Fattore XI

Le basi genetiche di questo difetto (chiamato anche Emofilia C) consistono in mutazioni del gene localizzato sul cromosoma 4.

Il quadro clinico è scarsamente correlato con i livelli di FXI circolanti; le manifestazioni emorragiche sono solitamente post-traumatiche o post-chirurgiche (chirurgia orale, urologica, ginecologica).

La diagnosi si basa sull'allungamento isolato dell'aPTT e sul dosaggio del FXI plasmatico.

La terapia consiste nella somministrazione di plasma fresco congelato o concentrato di FXI plasma-derivato (in commercio solo all'estero e importato in Italia per uso compassionevole) (29).

Carenza di Fattore XIII

Colpisce una persona ogni 2 milioni.

Clinicamente può presentarsi con emorragia da caduta del cordone ombelicale, abortività ricorrente, ematomi ed ecchimosi, raramente emartri.

L'incidenza di emorragie intracraniche è più alta che in altri deficit coagulativi ereditari.

La diagnosi si basa sul dosaggio del FXIII in presenza di tempi di coagulazione normali (30).

Nota bene:

I soggetti che presentano una *carenza di FXII* devono essere rassicurati sull'assoluta irrilevanza clinica della loro condizione poiché questo difetto non provoca sintomatologia emorragica.

La diagnosi segue, in genere, il riscontro occasionale di un aPTT lungo isolato in assenza di storia emorragica.

PIASTRINOPATIE CONGENITE

Con il termine piastrinopatia si indica un disordine caratterizzato da un'alterazione funzionale delle piastrine che compromette, in maniera più o meno grave, l'emostasi primaria, vale a dire la serie di fenomeni che, grazie all'interazione delle piastrine con la parete del vaso ed una serie di proteine adesive, prime fra tutte il Fattore di von Willebrand e il fibrinogeno, avvia e supporta il processo coagulativo (31).

Questo gruppo di malattie emorragiche riconosce, nella maggior parte dei casi, una trasmissione ereditaria di tipo au-

tosomico recessivo o autosomico dominante a seconda del tipo di difetto. Si possono distinguere due tipi di disturbi funzionali delle piastrine:

- difetti della membrana piastrinica: tra i difetti più noti la tromboastenia di Glanzmann e la Malattia di Bernard-Soulier;
- difetti intracellulari: che coinvolgono il sistema dei granuli piastrinici o gli enzimi delle vie metaboliche che regolano l'attivazione piastrinica.

Le **manifestazioni emorragiche** sono prevalentemente cutaneo-mucose: ecchimosi, spontanee o per traumi minimi; epistassi, talora gravi e con necessità di tamponamento o cauterizzazione; gengivorragie; menorragia nelle donne; emorragie anche gravi in caso di procedure invasive. Non di rado queste manifestazioni sono causa di anemia cronica, talora con necessità di trasfusioni.

Per la prevenzione e il trattamento degli episodi emorragici, gli approcci disponibili sono:

- **misure locali:** compressione mediante tamponi anche medicati con antifibrinolitici (nel caso di epistassi od emorragie del cavo orale); emostatici topici (trombina e colla di fibrina)
- **agenti emostatici: antifibrinolitici (acido tranexamico)**, molto utili nel controllo di emorragie cutanee e mucose di grado lieve-moderato, in particolare della menorragia e delle emorragie del cavo orale e spesso utilizzati in associazione agli altri farmaci e alle trasfusioni piastriniche; **desmopressina**, efficace soprattutto in forme non particolarmente gravi e in relazione al tipo di piastrinopatia
- **trattamento sostitutivo:** si utilizza in caso di emorragie non controllate da misure locali o da altri farmaci e per la prevenzione delle emorragie in chirurgia. Consiste nella trasfusione di concentrati piastrinici che apportano piastrine in grado di svolgere una normale funzione emostatica (32). Nella Tromboastenia di Glanzmann si può utilizzare il Fattore VII attivato ricombinante.

EMOFILIA ACQUISITA

L'emofilia acquisita è un raro disordine emorragico con una incidenza di circa 1,5 casi/milione/anno.

È causata dallo sviluppo di autoanticorpi diretti contro il FVIII circolante. Tipicamente si manifesta con emorragie spontanee associate ad allungamento isolato dell'aPTT, in pazienti con anamnesi negativa per malattie emorragiche congenite.

In più del 50% dei casi, è la conseguenza di alcune patologie (malattie autoimmuni, tumori solidi, sindromi linfoproliferative) e talvolta può essere secondaria a una gravidanza. Dal momento che l'espressione fenotipica di questo disordine è molto variabile, il **quadro clinico** può presentarsi con una diatesi emorragica relativamente lieve ma più spesso comporta emorragie severe anche *life-threatening*.

Data l'alta morbilità e mortalità della malattia, sono indispensabili una **diagnosi** e un **trattamento** tempestivi:

- l'emofilia acquisita deve sempre essere sospettata in presenza di una sintomatologia emorragica improvvisa, senza precedenti anamnestici, ed accompagnata da un allungamento dell'aPTT di recente insorgenza non altrimenti giustificabile;
- è una complicanza che necessita di assistenza qualificata c/o i centri emofilia ai quali il paziente deve essere subito indirizzato.

La strategia terapeutica si basa sulla terapia della malattia di base, sul trattamento degli episodi emorragici (in prima linea con “agenti by-passanti” o in alcuni casi con FVIII o DDAVP) e sull’eradicazione dell’inibitore (terapia immunosoppressiva, plasmaferesi, ecc.) (33,34).

BIBLIOGRAFIA

- Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, Mannucci PM; Association of Italian Hemophilia Centres Directors. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* 2008;14:444-53.
- Tagliaferri A, Rivolta GF, Biasoli C, et al. A web-based registry of inherited bleeding disorders in the region of Emilia-Romagna: results at three and a half years. *Haemophilia* 2008;14:343-54.
- Tagliaferri A, Marietta M, Calizzani G, Busetti S. Hub and Spoke: organization model for haemophilia centres of Emilia-Romagna Region. *Haemophilia* 2002;8:520 (abstract).
- Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey C, O'Brien JR: Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952;iii:1378-82.
- Bolton-Maggs PH, Pasi KJ: Hemophilias A and B. *Lancet* 2003; 361:1801-9.
- Mannucci PM, Tuddenham EGD: The hemophiliac – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
- White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
- Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:118-33.
- van den Berg HM, De Groot PHG, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl. 1):151-6.
- Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010;8:421-32.
- Gilbert MS. Prophylaxis: Musculoskeletal Evaluation. *Semin Hematol* 1993;30(Suppl 2):3-6.
- Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, Claeysens S, Coatmelec B, Chambost H; French ICH Study Group. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005 Sep;11(5):452-8.
- Zanon E, Rocino A, Santagostino E, Messina M, Pasca S, Valdrè E. Intracranial haemorrhage (ICH) in haemophilia A and B: an Italian retrospective survey. *HAemophilia* 2010;16(4):33 (abstract)
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
- Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, Di Minno G. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia*. 2010 Jan;16 Suppl 1:13-9.
- Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciali MI. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2011), doi:10.1016/j.critrevonc.2011.01.002
- Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010 Sep;150(5):515-28. Epub 2010 Jun 22.
- Castaman G, Montgomery RR, Meschengieser SS, Haberichter SL, Woods AI, Lazzari MA. von Willebrand's disease diagnosis and laboratory issues. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:67-73. Review.
- Castaman G, Rodeghiero F. Advances in the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol* 2011 Feb;4(1):95-106.
- Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus*. 2009 Apr;7(2):117-26.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jun;35(4):349-55.
- LaK M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol*, 1999, 107, 204-206.
- Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenemias. *Br J Haematol* 2001, 114, 249-257.
- Asselta R, Tenchini ML, Duga S. Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 26-34.
- Huang JN, Koerper MA. Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia* 2008, 14, 1164-1169.
- Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM: Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of FV and FVIII. *Br J Haematol* 1998; 100: 773-6.
- Lapcorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*, 2008, 14, 1170-1175.
- Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited FX deficiency. *Haemophilia* 2008, 14, 1176-1182.
- Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia*, 2008, 14, 1183-1189.
- Nugent D, Hsieh L. Factor XIII deficiency. *Haemophilia*, 2008, 14, 1190-200.
- Simon D, Kunicki T, Nugent D. Platelet function defects. *Haemophilia* 2008, 14, 1240-1249.
- Kirchmaier CM, Pillitteri D. Diagnosis and management of platelet inherited disorders. *Transfus Med Hemother*. 2010;37(5):237-246.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010 Jun 7;3:161.
- Baudo F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of acquired hemophilia. *Haemophilia*. 2010 May;16(102):102-6.

Un ematoma recidivante

Cinzia Barletta^{1,2}, Paola Barletta¹

¹ Medicina di Urgenza e Pronto Soccorso, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

² Presidente FIMEUC

CASO CLINICO

C.A., 64 anni giunge in Pronto Soccorso per intenso dolore persistente riferito alla spalla destra (Visual Analogic Scale=8) post contusivo associato a limitazione funzionale. Il paziente, affetto da emofilia A congenita, era stato recentemente ricoverato in Medicina per ematoma alla spalla destra e dimesso dopo 6 giorni di degenza in follow-up ematologico e terapia con Fattore VIII in caso di necessità. In triage viene assegnato codice di priorità giallo.

Il paziente entra in sala visita dopo 15 minuti, appare sofferente per la sintomatologia algica, pallido, sudato, tachipnoico. Azione cardiaca tachicardica, 110 b/min, Pa 120/80 mmHg. Si rileva tumefazione e vasta ecchimosi sottoscapolare destra e ascellare, dolorabile e limitazione funzionale ai movimenti di elevazione e rotazione dell'arto superiore. Il paziente riferisce di essere affetto da anchilosi fibrosa scapolo-omerale destra. Nel corso del ricovero in medicina tre settimane prima il paziente era stato sottoposto ad Rx spalla, ecografia articolare, emotrasfusioni e terapia sostitutiva con Fattore VIII per cinque giorni.

Nell'anamnesi patologica remota si rilevano due episodi di ictus emorragico a 27 e a 60 anni

I valori dell'emoglobina sono risultati pari a 7,9 g; HCT 26%, MVC 85%. Viene somministrata terapia antalgica con tramadolo, 100 mg ev, dapprima e morfina 5 mg ev, a distanza di 20 minuti Fattore VIII (Plasma derivato), emotrasfusione e ricoverato in Medicina di Urgenza.

In accordo con il consulente ematologo si programma terapia con Fattore VIII 20-25 U/kg (1500-2000 U) ev ogni 12 ore fino a stabilizzazione clinica. L'ecografia della spalla e tessuti molli conferma la presenza di ematoma sottocutaneo parascapolare destro (Fig. 1).

Il paziente viene dimesso dopo 15 giorni di terapia in stabilizzazione clinica, riduzione pressoché completa dell'emato-

ma sotto fasciale, remissione del dolore scapolare con buona ripresa della funzionalità articolare valori di emoglobina nella norma con l'indicazione a praticare terapia con il Fattore VIII.

In relazione alla recidiva di emorragia intra-articolare e al recente trattamento sostitutivo si programma follow-up per la presa in carico e management del paziente presso il centro di riferimento Regionale per l'Emofilia, e si consiglia dosaggio di anticorpi anti Fattore VIII (inibitore).

A distanza di sette giorni il paziente accede nuovamente al Pronto Soccorso per ricomparsa del dolore alla spalla destra con limitazione funzionale, tumefazione della regione scapolare e sottoascellare destra. Riferisce di non aver effettuato la terapia e gli accertamenti prescritti e di non aver contattato il Centro Emofilia di riferimento come concordato nel precedente ricovero. L'Ecografia della spalla dimostra nella regione scapolare sotto fasciale a destra esteso e voluminoso ematoma parzialmente corpuscolato. Le analisi ematochimiche rilevano valori di emoglobina pari a 11,8 g e lieve aumento dei valori sierici di LDH (917 UI; vn<378 UL) PTT 32 secondi. Si somministra terapia antidolorifica con tramadolo e si concorda con il consulente ematologo di presidio e il responsabile del Centro coagulopatie rare del Policlinico Umberto I di Roma il percorso terapeutico. Si prescrive infusione di Fattore VIII ricombinante al dosaggio di 40 U/kg da ripetere ogni 12 ore per 24 ore e quindi ogni 24 ore fino alla piena risoluzione del quadro clinico. Il paziente si ricovera nuovamente in Medicina di Urgenza per il proseguimento delle cure con la diagnosi di ematoma recidivante spalla destra in paziente con emofilia A di grado severo. Viene dimesso dopo sette giorni con discreta ripresa della funzionalità della spalla, riduzione dell'ematoma e follow-up presso il Centro di riferimento Regionale a tre giorni dalla dimissione per la profilassi a lungo termine.

DISCUSSIONE

Il caso descrive un paziente anziano, affetto da emofilia A grave (livello di attività coagulante del FVIII <1%), caratterizzata da una lunga storia di complicanze (artropatia emofilica, sviluppo di inibitore) che ha richiesto per un trauma lieve tre accessi al Pronto Soccorso di una area metropolitana a distanza di sette giorni per la gestione e trattamento di un ematoma sotto fasciale parascapolare e tre ricoveri di una settimana per la stabilizzazione e la risoluzione del quadro clinico. Ciascun ricovero gestito in stretta collaborazione sia con l'ematologo di presidio che con l'ematologo del centro di riferimento regionale presso cui il paziente era in cura da anni, ha richiesto un dosaggio ed una durata sempre maggiore del trattamento. Inoltre la sospensione del trattamento sostitutivo al domicilio e l'inosservanza delle raccomandazioni prescritte ha condotto a due recidive di ematoma para articolare, favorite anche probabilmente da ridotto periodo di scarico dell'arto superiore, dalla breve emivita del Fattore VIII e dalla presenza possibile,

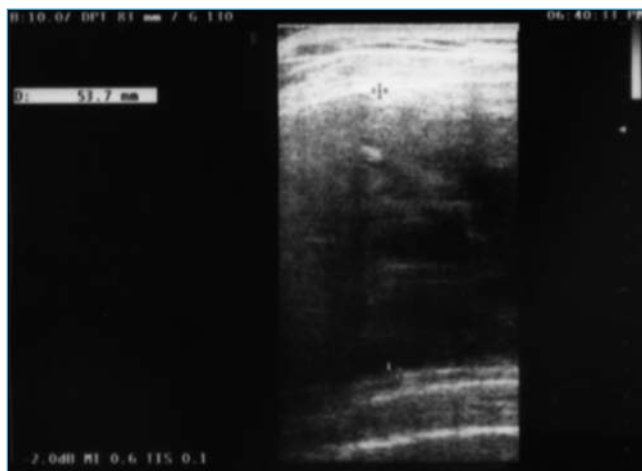


Figura 1 Ecografia muscolare spalla destra

tuttavia non confermata, di Inibitori.

La profilassi a lungo termine, verosimilmente necessaria nel nostro paziente, in genere è indicata nei pazienti con emofilia grave, alle dosi di 20-40 U/kg in 2-3 somministrazioni settimanali; non si escludono casi in cui sono necessarie dosi più elevate e un minore intervallo tra le somministrazioni, soprattutto in presenza di inibitori transitori contro il Fattore VIII (2,3).

Il trattamento di questi pazienti deve essere gestito da Centri provinciali o regionali di riferimento per l'Emofilia inseriti preferibilmente nella Rete delle Malattie Emorragiche Congenite. È tuttavia indispensabile che il Medico di Emergenza in Pronto Soccorso possa tempestivamente riconoscere il problema clinico principale, eseguire il trattamento sostitutivo in condizioni di emergenza e prendere contatti direttamente, o attraverso l'ematologo di presidio con il centro di riferimento provinciale o regionale nel contesto di una Rete auspicabile per le Malattie Emorragiche congenite per condividere la ge-

stione in emergenza e concordare il follow-up a stabilizzazione clinica avvenuta.

BIBLIOGRAFIA

1. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
2. Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, Di Minno G. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 1):13-9.
3. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciali MI. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2011; doi:10.1016/j.critrevonc.2011.01.002

Un ematoma del muscolo ileo-psoas

Anna Maria Ferrari¹, Marco D'Inca²

¹ Direttore Pronto Soccorso, Medicina d'Urgenza CO118, Arcispedale S.ta Maria Nuova, Reggio Emilia

² Dirigente Medico Medicina Interna I, Responsabile Centro Emofilia, Arcispedale S.ta Maria Nuova, Reggio Emilia

CASO CLINICO

D.V. è un ragazzo di 18 anni, affetto da emofilia A di grado moderato, seguito regolarmente dal Centro Emofilia di riferimento territoriale. Anticorpi anti-Fattore VIII assenti.

È sempre stato un bambino, e quindi un ragazzo, vivace e gli accessi in Pronto Soccorso (PS) per sanguinamenti spontanei (epistassi, ematuria, ecc.) e piccoli traumi sono stati numerosi: ne sono registrati dai 3 agli 8 ogni anno dall'età di 2 anni. In tutte le occasioni in cui si è reso necessario gli è stato somministrato Fattore VIII ricombinante.

L'episodio oggetto di questa trattazione risale a due anni fa e si riferisce a una serie di accessi in PS, e ricoveri successivi, legati alle conseguenze di un trauma in regione glutea e lombare sinistra da scivolamento.

Il primo accesso è stato motivato dal dolore al movimento in sede inguinale sinistra e lombare sinistra che non regrediva a distanza di due giorni dal trauma. Alla visita era presente dolore alla palpazione della regione lombosacrale e dolore alla palpazione dell'anca sinistra. La pressione arteriosa era di 110/60 mmHg.

In PS ha eseguito emocromo, nei limiti, e RX bacino e lombosacrale negativo per fratture.

Le indagini biomorali hanno evidenziato: emoglobina 13,4 g/dl - I.N.R. 1,17 - APTT 62,6 sec.

È stato quindi valutato con ecografia addomino-pelvica, che non ha evidenziato lesioni ai parenchimi, né raccolte liquide, si è quindi arrivati alla conclusione che non c'erano evidenti segni di sanguinamento in atto. È stato sottoposto a terapia antalgica e segnalato ai colleghi del Centro Emostasi che, non essendo presenti in Ospedale, lo avrebbero visitato il giorno

successivo. Al controllo del giorno successivo la ripetizione dell'ecografia ha portato all'evidenziazione di un ematoma del muscolo ileopsoas per cui è stato trattato inizialmente con concentrato di Fattore VIII ricombinante 50 U/kg.

Ritorna in PS dopo 6 giorni lamentando la comparsa di cefalea e riscontro di iperpiressia (fino a 38,5 °C) in assenza di sintomatologia di riferimento. Riferisce che la sintomatologia dolorosa a carico della regione inguinale è in fase di miglioramento. Valori emocoagulativi sostanzialmente sovrapponibili al controllo precedente. Il controllo dell'emoglobina mostra un calo significativo dei valori a 9,8 g/dl.

Esegue quindi TAC addomino-pelvica che dimostra un voluminoso ematoma intramuscolare dello psoas di sinistra post-traumatico con dislocazione anteriore del rene di sinistra (Fig. 1). Viene ricoverato e trattato con Fattore VIII ricombinante 2000 U x 2/die x 10 giorni, con risoluzione rapida del dolore ma non del blocco funzionale.

Viene dimesso dall'ospedale con diagnosi di voluminoso ematoma intramuscolare dello psoas di sinistra post-traumatico con dislocazione anteriore del rene di sinistra in paziente affetto da emofilia A moderata; intercorrente episodio enterico febbrile. Emocromo predimissione 10,7 g/dl. Viene consigliato riposo e lenta ripresa della deambulazione.

Successivamente accede al PS in due occasioni, entrambi gli accessi motivati da riacutizzazione di dolore lombare e inguinale sinistro. In entrambe le occasioni si procede al ricovero in ambiente medico. Al secondo accesso il ragazzo presenta caratteristiche di dolore un po' più importante.

Nega di aver subito traumi o di avere effettuato sforzi, anche se la madre precisa che negli ultimi giorni è stata ripresa



Figura 1 TAC che mostra il voluminoso ematoma dello psoas



Figura 2 TAC eseguita nel secondo ricovero, circa due mesi dopo la prima diagnosi

moderata attività fisica (bicicletta, qualche tiro con il pallone). Il paziente riconosce il sintomo come simile a quello che avvertì quando venne posta diagnosi di ematoma muscolare. Non riesce a estendere totalmente l'arto inferiore di sinistra per dolore riflesso a livello lombare. Il controllo dell'emoglobina 14,0 g/dl.

L'indagine TAC non mostra miglioramento del voluminoso ematoma a carico del muscolo psoas di sinistra, che permane sostanzialmente immutato. L'ematoma interessa il fascio lombare del muscolo e si estende inferiormente sino all'inserzione distale con diametro trasverso massimo di 7,8 vs 9,7 cm.; centralmente presenta una componente ematica iperdensa circondata da modesta componente liquida senza segni di sanguinamenti attivi (Fig. 2). Non liquido libero in addome. Permane diffuso ispessimento dei setti perirenali e della fascia pararenale posteriore con dislocazione anteriore del rene sinistro. Non alterazioni focali a carico dei rimanenti organi e strutture esaminate.

Tale quadro di deficit motorio all'arto inferiore sinistro, legato al voluminoso ematoma muscolare, ha necessitato di lungo trattamento fisioterapico in regime di Day Hospital, e per tale motivo si è deciso di iniziare una profilassi secondaria continua della durata complessiva di circa 10 mesi (Fattore VIII ricombinante 25 U/kg, cioè 2000 U x 3 volte alla settimana), che ha consentito la graduale ma completa riabilitazione funzionale, senza nuovi episodi emorragici.

In Pronto Soccorso ha avuto altri accessi in parte collegati alla ricomparsa di sintomi correlabili all'ematoma dello psoas, in parte per altri motivi.

Si segnala un accesso recente, di quest'anno. DV è venuto in PS per comparsa da circa 1 mese di tosse dapprima produttiva poi secca; ha eseguito ciclo di antibiotico terapia sotto consiglio del curante, terminato 7 giorni prima, senza beneficio sul sintomo; presentava febbricola e recente comparsa di dolore della coscia di destra in assenza di traumi.

Il medico di PS ha rilevato, alla palpazione della regione posteriore della coscia di destra, una tumefazione tesa da verosimile ematoma intramuscolare spontaneo. Ha avuto accesso alle notizie anamnestiche più recenti del paziente grazie alla

chiavetta USB in possesso del paziente e al collegamento con il sito regionale dedicato. È stato quindi da subito, senza ulteriori attese, sottoposto a terapia con Fattore VIII ricombinante 2500 U.

La ragione di questa segnalazione sta nell'approccio del medico che ha potuto accedere a tutte le informazioni relative al paziente e ha potuto agire rapidamente e appropriatamente. Ciò è stato reso possibile dalla presenza del Sito regionale dedicato, dalle Linee guida regionali sulla gestione delle malattie emorragiche congenite, alla cui stesura i medici d'urgenza hanno partecipato, e a tutta l'attività informativa e di aggiornamento che ne è seguita.

CONCLUSIONI

Nei pazienti affetti da emofilia che si presentano in PS per traumi anche minori è importante avere sempre presente la possibilità di un sanguinamento in atto ed essere pronti a somministrare il Fattore della coagulazione carente, conoscendo bene le caratteristiche della malattia, tramite documentazione in possesso del paziente o notizie reperibili da archivi elettronici mantenuti aggiornati e facilmente accessibili. È altresì importante potersi confrontare in tempi ristretti con un referente del Centro emofilia di riferimento per il paziente.

Gli ematomi muscolari rappresentano dal 10 al 25% dei casi di sanguinamento nei pazienti con emofilia (1) e di questi, più della metà (55% dei casi di ematoma) interessano il muscolo ileopsoas (2). In pazienti con grave emofilia, le emorragie degli arti possono diventare minacciose. Il recupero e la riabilitazione possono essere protratti e insufficienti. I sanguinamenti muscolari sono per lo più associati a traumi (1). I sanguinamenti muscolari trattati in maniera inadeguata possono portare a diverse complicanze come, per esempio, danni irreversibili ai muscoli, tra cui sindrome compartimentale, perdita di funzione, miosite ossificante, danni a tendini, così come importante anemia, infezioni, sviluppo di pseudotumor.

Dal punto di vista diagnostico l'ecografia, la TAC e la RMN forniscono preziose informazioni sul sito dell'ematoma e quindi sono indicate a seconda dei contesti e della clinica. La TAC

ha lo svantaggio di esporre il paziente a radiazioni ionizzanti. L'ecografia presenta buona affidabilità diagnostica, ha il vantaggio di essere più veloce, più disponibile, fattibile al letto del paziente e ripetibile senza esporre il paziente a radiazioni. In un'interessante casistica del 2005 riguardante un centro di riferimento (3), sono stati descritti 14 episodi di sanguinamento del muscolo ileopsoas riguardanti 8 pazienti emofilici. In tutti gli episodi la diagnosi è stata posta con ecografia. La TAC è stata utilizzata solo quando si è reso necessario descrivere i confini dell'ematoma. La RMN non è stata richiesta durante la diagnosi e follow-up di questi pazienti. In un'altra casistica del 2007 (4), riguardante 5 pazienti e sei episodi di sanguinamento la diagnosi è sempre stata effettuata con ecografia e la TAC è stata utilizzata successivamente per identificare dimensioni, compressioni o calcificazioni.

La terapia precoce ed efficace è importante per ridurre le complicazioni legate al sanguinamento del muscolo ileopsoas

BIBLIOGRAFIA

1. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002;69:556-9.
2. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:926-31.
3. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005;11:463-7.
4. Dauty M, Sigaud M, Trossae M, Fressinaud E, Letenneur J, Dubois C. Case report: Iliopsoas hematoma in patients with hemophilia: A single-center study. *Joint Bone Spine* 2007;74:179-83.

CONTRIBUTI ORIGINALI

Terapia delle urgenze emorragiche nel paziente coagulopatico

Laura Banov, Angelo C. Molinari

Centro Emofilia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

INDICAZIONI GENERALI

Tutti i soggetti affetti da coagulopatie congenite possono presentare, sia spontaneamente sia in seguito a traumi, importanti sanguinamenti che possono rapidamente determinare gravi conseguenze sia per la vita dell'individuo sia per la funzionalità di organi con conseguente aumentata mortalità e morbilità.

Tali eventi richiedono trattamento tempestivo la cui tipologia e intensità saranno indirizzati dal tipo d'insulto, dalla criticità della sede, e dall'entità del difetto coagulativo: un soggetto con un difetto grave può sanguinare spontaneamente o in seguito a un trauma minore, quello con un difetto lieve manifesterà sintomi solo dopo traumi di maggiore gravità.

Il personale del Pronto Soccorso (PS) che si trova a interagire con tali pazienti, dovrà identificare e attuare le priorità d'intervento, che consistono sostanzialmente nella pronta somministrazione del Fattore di cui il soggetto è carente, e che possono modificare drasticamente la morbilità e mortalità di questi soggetti.

Il medico del Pronto Soccorso, nell'approccio al paziente coagulopatico con evento emorragico, dovrà considerare le seguenti indicazioni generali:

1. Ogni paziente seguito dal Centro di Riferimento per l'Emofilia dovrebbe avere una lettera o tessera che precisa tipo ed entità della patologia e il/i farmaco/i indicato/i per il trattamento.
2. Ogni paziente ha di solito a domicilio alcune dosi per il primo intervento: è pertanto probabile che il paziente arrivi al PS con il prodotto raccomandato.

3. È regola generale infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente: questa prassi sembra ridurre il rischio di insorgenza di inibitori (1).

4. In caso di emergenza, qualora il paziente non sia in grado di specificare il tipo di prodotto usato andrà somministrato il prodotto disponibile (1).

5. Nel caso di un evento emorragico in un paziente di cui non è noto il livello del Fattore di cui è carente, si assume che questo sia <1% (1).

6. La terapia sostitutiva con il Fattore carente è tanto più efficace quanto più precocemente iniziata. Deve assolutamente precedere eventuali accertamenti diagnostico-strumentali soprattutto se questi possono indurre un ritardo terapeutico.

7. La terapia deve essere somministrata per via ev alla velocità di 1-2 ml/minuto (1).

Sono considerate emorragie **minori**, che richiedono trattamento ma non necessariamente in regime di urgenza: le epistassi, le gengivorragie, le emorragie articolari, la menorragia, le abrasioni e lacerazioni superficiali (2).

Sono invece considerati **maggiori** gli eventi il cui trattamento tempestivo può limitare l'evolversi del sanguinamento e pertanto i danni a carico di organi vitali per il paziente: emorragie intracraniche, alla regione del collo (per il rischio di compressione delle vie aeree), oculari, emorragie che provocano un calo di Hb > 2 g/dl o rendono necessaria una trasfusione con due o più unità di emazie, i traumi cranici o toraco-addominali, l'ematoma del muscolo ileo psoas, le emorragie retro peritoneali (3).

Tabella 1 Dosaggi dei concentrati (modificato da ref. 2)

| | Emofilia A (FVIII) | | Emofilia B (FIX) | | Malattia di |
|-------------------------|--------------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| | Lieve | Moderata-grave | Lieve | Moderata-grave | Von Willebrand (FVW) |
| Dose (IU/kg) | 20 | 30 | 40 ^a -50 ^b | 60 ^a -70 ^b | 25 |
| Livello da ottenere (%) | 40 | 60 | 40 | 60 | 50 |
| Frequenza infusioni | Ogni 24 ore | Ogni 12-24 ore | Ogni 24 ore | Ogni 12-24 ore | Ogni 12-24 ore |

^a FIX plasma derivato. ^b FIX ricombinante.

In generale, la dose di Fattore da infondere si calcola secondo il seguente schema (2):

- Dose del FVIII: Unità FVIII necessarie = kg x aumento desiderato x 0,5.
- Dose del FIX:
 - Bambini: Unità FIX necessarie = kg x aumento desiderato x 0,7.
 - Adulti: Unità FIX necessarie = kg x aumento desiderato x 0,8.

TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE MINORI

I farmaci più indicati sono la DDAVP, e i concentrati di fattori della coagulazione plasma derivati (pd) o prodotti da DNA-ricombinante, nelle emofilie A e B, e Fattore VIII ricco in Von Willebrand nell'omonima malattia.

DDAVP

La DDAVP(4) (Desmopressina o vasopressina 1-deamino-8-D-arginina) è un analogo sintetico della vasopressina. Deve essere considerata una valida opzione terapeutica nei pazienti con emofilia A lieve (EAL) e Malattia di Von Willebrand (VWD) con FVIII:C ³10% perché efficace, esente dal rischio di trasmissione d'infezioni e meno costosa dei concentrati.

- *Meccanismo d'azione:* incrementa il rilascio dall'endotelio del complesso FVIII/VW di circa 3-5 volte.
- *Prodotti disponibili:* Emosint fiale da 20 µg/1 ml, Kedrion; Minirin fiale 4 µg/1 ml.
- *Via e modo di somministrazione:* la dose da impiegarsi è 0,3 µg/kg per via ev (diluita in 50 ml SF e infusa in 30 minuti) o per via sc alla stessa dose. Tale dose può essere ripetuta ogni 12-24 ore. È sconsigliato un trattamento oltre i 3-5 giorni (tachifilassi).
- *Indicazioni:* può essere impiegata in soggetti con EAL o VWD di tipo 1, 2 A, 2M, 2N nei quali sia stata precedentemente dimostrata efficace; non è indicata nella VWD di Tipo 3 ed è controindicata nel Tipo 2B. Si considera responsivo un soggetto che dopo iniezione del farmaco raggiunge valori normali di FVIII e Fattore VW.
- *Controindicazioni:* bambini <18 mesi, precedenti episodi di epilessia, scompenso cardiaco.
- *Effetti collaterali:* ritenzione idrica, ipotensione, iponatriemia, vampate di calore, rash fugaci.

In associazione alla DDAVP può essere di valido ausilio l'acido tranexamico per il suo effetto antifibrinolitico, soprattutto in sanguinamenti a carico di mucose (come epistassi o menorragie). Dosaggio: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore per ev, 25 mg/kg/dose ogni 8 ore per os (4).

Concentrati di Fattore VIII, Fattore IX e Fattore VW

Nella EA e nella VWD in caso di fallimento o non indicazione della DDAVP è opportuno utilizzare i concentrati pd e ricombinanti di FVIII e i concentrati ricchi anche in Fattore di Von Willebrand per l'omonima malattia (Tab. 1).

Nella emofilia B si utilizzano i concentrati pd e ricombinanti di F IX

TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE MAGGIORI (3)

Infondere immediatamente il concentrato, prima di ogni altra azione diagnostica o terapeutica, per garantire elevati livelli emostatici iniziali; poi ripetere frequentemente l'infusione per assicurare che il Fattore carente non scenda sotto il 50% (per ridurre il rischio di recidiva del sanguinamento) per il periodo indicato nelle tabelle che seguono.

Si raccomanda monitoraggio quotidiano di laboratorio possibilmente con il dosaggio specifico eseguito sempre prima delle infusioni e da venipuntura estemporanea. Per dosi, frequenza delle somministrazioni e durata del trattamento riferirsi alla Tab. 2.

GESTIONE DELLE EMORRAGIE NEL PAZIENTE EMOFILICO CON INIBITORE (5)

La gestione di un sanguinamento acuto in un paziente con inibitore dipende dal tipo ed entità di sanguinamento, dal titolo di inibitore al momento dell'evento e dal picco storico.

In caso di emofilia B con inibitore usare sempre i prodotti bypassanti (concentrato di complesso protrombinico attivato – aPCC; Fattore VII ricombinante attivato – rFVIIa) per il rischio di crisi anafilattiche con i concentrati di FIX.

Emorragie minori: possono essere gestite con alte dosi di FVIII umano plasma-derivato o ricombinante nei low responders. Negli "high responders" dovrebbero essere utilizzati gli agenti by-passanti.

Emorragie maggiori: possono essere trattate con il FVIII solo se il titolo dell'inibitore è sufficientemente basso da garantire (dose neutralizzante + dose incrementante) il raggiungimento di livelli plasmatici soddisfacenti. Altrimenti utilizzare il rFVIIa e in caso di fallimento l'aPCC.

Calcolo delle dosi di FVIII (nei low responders o nei soggetti con inibitore a basso titolo): dose neutralizzante, cioè UI di inibitore x volume plasmatico (40 x kg), + dose incrementante (tra 25 e 50 UI/kg secondo l'entità del sanguinamento) seguite da dosi di mantenimento (stesso dosaggio della dose incrementante).

Tabella 2 Dose di concentrati di Fattore VIII e Fattore IX

| | | Emofilia A | Emofilia B | Willebrand ^(b) |
|------------------------|-----------------------------------|----------------|--|---------------------------|
| Livello desiderato (%) | Emorragie intracraniche | 100 | 100 | 100 |
| | Emorragie oculari | 80-100 | 80 | 100 |
| | Ematoma del muscolo ileo-psoas | 80-100 | 80 | 100 |
| | Emorragia della regione del collo | 80-100 | 80 | 100 |
| | Emorragie gastrointestinali | 80 | 80 | 80 |
| Dose iniziale (UI/kg) | Emorragie intracraniche | 50 | 100 ^(a) -120 ^(b) | 50 |
| | Emorragie oculari | 40-50 | 80 ^(a) -90 ^(b) | 50 |
| | Ematoma del muscolo ileo-psoas | | | |
| | Emorragia della regione del collo | | | |
| | Emorragie gastrointestinali | | | |
| Giorni di trattamento | Emorragie intracraniche | 1-7 | 1-7 | 1-7 |
| | Emorragie oculari | 1-3 | 1-3 | 1-3 |
| | Ematoma del muscolo ileo-psoas | 1-14 | 1-14 | 1-14 |
| | Emorragia della regione del collo | 1-7 | 1-7 | 1-7 |
| Frequenza infusioni | Emorragie gastrointestinali | 1-3 | 1-3 | 1-3 |
| | Emorragie intracraniche | Ogni 8 -12 ore | Ogni 18-24 ore | Ogni 12 ore |
| | Tutte le altre situazioni | Ogni 12 ore | ogni 18-24 ore | Ogni 12-24 ore |

^(a) FIX plasma derivato. ^(b) FIX ricombinante. ^(b) Per i concentrati di FVW/FVIII considerare per calcolare la dose delle UI di FVW.

Tabella 3 Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di Fattore carente necessari per l'emostasi (4)

| Fattore carente | Livelli plasmatici emostatici (U/dL) | Emivita Fattore (ore) | Dose di concentrato specifico ^(a) | PCC ^(b) (U/kg) | Dose di plasma (ml/kg) ^(c) |
|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--|---------------------------|---------------------------------------|
| Fibrinogeno | 30-50 mg/dL | 72 | 20-30 mg/kg | - | 15-20 |
| Protrombina | 20-30 | 72 | - | 20-30 | 15-20 |
| Fattore V | 10-15 | 36 | - | - | 15-20 |
| Fattore VII ^(d) | 10-15 | 4-6 | 30-40 (U/kg) | - | 15-20 |
| Fattore X | 10-15 | 40 | - | 20-30 | 15-20 |
| Fattore XI | 10-20 | 60 | 15-20 (U/kg) | - | 15-20 |
| Fattore XIII | 5-10 | 10-14 | 10-20 (U/kg) | - | 2-3 |

^(a) Si veda Tabella 4.
^(b) Concentrati di complesso protrombinico.
^(c) Se disponibile, il plasma virus-inattivato è da preferire al plasma fresco congelato.
^(d) Per la carenza di Fattore VII è registrato anche il Novo Seven (concentrato ricombinante di fattore VII attivato di Novo Nordisk) da somministrare alla dose di 20-40 µg/kg.

Dosi bypassanti:

- **rFVIIa:** 90-120 µg/kg in boli da somministrare in cinque minuti ripetibili dopo 2-3 ore fino a un massimo di cinque dosi.
- **aPCC:** 50-100 U/kg ogni 6-12 h (max 200 U/kg/giorno).

TERAPIA DELLE EMORRAGIE NELLE COAGULOPATIE RARE

Si rimanda direttamente alla Tab. 3.

CONTROLLO DEL SANGUINAMENTO NELLE PIASTRINOPATIE (6)

L'emostasi primaria può essere ripristinata con tecniche locali e/o chirurgiche, quando applicabili, eventualmente associate ad antifibrinolitici. Nelle altre situazioni può essere utilizzata la DDAVP (vedi sopra) e nelle forme più gravi rFVIIa e la

trasfusione di piastrine da aferesi (almeno un concentrato aferetico o 50-70 x 10⁹ piastrine/10 kg di peso corporeo). Quest'ultimo presidio va utilizzato con cautela per il rischio di alloimmunizzazione in particolare nella malattia di Glanzmann.

CONTROLLO DEL SANGUINAMENTO IN EMOFILIA ACQUISITA (7)

Nel caso di sanguinamenti gravi (a rischio di vita) avviare una terapia antiemorragica a prescindere dal titolo di inibitore e dall'attività residua del FVIII con un prodotto bypassante: rFVIIa o concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC).

Sono suggeriti boli di rFVIIa 90-120 µg/kg/dose ogni 2-3 ore e comunque fino al raggiungimento di un'emostasi soddisfacente.

Tabella 4 Concentrati attualmente registrati

| Principio attivo | Tipologia | Prodotto commerciale | Distributore | Fiale disponibili UI |
|---|-------------------------|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| Fattore VIII | Plasma derivato con FVW | Haemate P | CSL Behring | 500-1000 |
| | | Fanhdi | Grifols | 250-500-1000 |
| | | Alphanate | Alpha Therapeutic Italia SpA | 250-500-1000-1500 |
| | | Talate | Baxter | 1000 |
| | Plasma derivato | Emoclot D.I | Kedrion | 500-1000 |
| | | Immunate Stim Plus | Baxter | 250-500-1000 |
| | | Haemoctin | Biotest | 250-500-1000 |
| Fattore VIII | Ricombinante | Beriate P | CSL Behring | 500-1000 |
| | | Kogenate FS | Bayer | 250-500-1000-2000-3000 |
| | | Helixate Nex Gen | CSL Behring | 250-500-1000-2000-3000 |
| | | Advate | Baxter | 250-500-1000-1500-2000-3000 |
| Fattore IX | Plasmaderivato | Refacto AF | Pfizer | 250-500-1000-2000 |
| | | AimaFix | Kedrion | 500-1000 |
| | | Alphanine | Alpha Therapeutic Italia SpA | 500-1000-1500 |
| | | Mononine | CSL Behring | 500-1000 |
| Fattore IX | Plasmaderivato | Immunine | Baxter | 500-1000-1500 |
| | Ricombinante | FIXNove | Baxter | 1200 |
| Fibrinogeno | Plasmaderivato | Benefix | Pfizer | 250-500-1000-2000 |
| Fattore VII | Plasmaderivato | Haemocompletan P | CSL Behring | Fiale da 1 grammo |
| Fattore XI | Plasmaderivato | Provertin UM TIM 3 | Baxter | 600 |
| Fattore XIII | Plasmaderivato | Haemoleven (specialità medica estera) | LFB Biomedicaments Importato su richiesta da Kedrion | 1000 |
| PCC (Complesso protrombinico) | Plasmaderivato | Fibrogrammin | CSL Behring | 250 |
| | | Uman Complex (F.II-FIX-FX) | Kedrion | 500 |
| | | Protromplex TIM 3 (F.II-FIX-FX) | Baxter | 600 |
| Prodotti bypassanti | Ricombinante | Confidex (F.II-FVII-FIX-FX-PC-PS) | CSL Behring | 500 |
| | | rFVIIa (FVII attivato) | Novo Nordisk | 1-2-5 mg |
| aPCC (Complesso protrombinico attivato) | Plasma derivato | NovoSeven | Novo Nordisk | 1-2-5 mg |
| | | FEIBA TIM 3 | Baxter | 1000 |

Nel caso si utilizzino aPCC, si suggeriscono dosi tra 50 e 100 UI/kg ogni 8-12 ore fino a una massimo di 200 UI/kg/die.

In caso di emorragia minore in soggetti con titolo anticorpale inferiore a 5 UB e/o FVIII dosabile può essere utilizzata la DDAVP o il concentrato di Fattore VIII.

In caso d'inefficacia di tale strategia usare i bypassanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation. Guidelines for emergency department management of individuals with Hemophilia: MASAC Recommendation #175. National Hemophilia Foundation. 2006. <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=57&contentid=691>
2. Guidelines for the management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf
3. Hoots, WK. Emergency Care Issues in Hemophilia. World Federation of Hemophilia. Treatment of Hemophilia November 2007. No 43, 2007. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/TOH-43-Emergency-Care.pdf.
4. Santagostino E. Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana Centri Emofilia, 2003 http://www.aiceonline.it/documenti%5CLineeGuida%5CItalia_Coagulopatie.pdf
5. Gringeri, A. and Mannucci, P. M. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005;11(6):611-9.
6. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, De Candia E, Mariani G, Molinari AC, Rossi E, Siragusa S. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb.Res* 2009;124(5):e13-e18.
7. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-75.

L'emofilia e il Pronto Soccorso, un rapporto essenziale. Il Progetto "Safe Factor"

Romano Arcieri, Alberto Garnero, Cosmo Alessandro Alioto, Gabriele Calizzani

Federazione delle Associazioni Emofilici Onlus (FedEmo)

Il miglioramento delle cure e l'accesso ai prodotti della coagulazione, sia plasmatici sia ricombinanti, hanno determinato una riduzione della mortalità dei pazienti emofilici, grazie anche a regimi terapeutici, come la profilassi primaria e secondaria, e alla possibilità di potere accedere, tramite specifici percorsi di formazione rivolti al paziente stesso o ai propri familiari, al trattamento domiciliare (1). La vita media del paziente emofilico è oramai sovrapponibile a quella della popolazione generale. Tuttavia da una recente analisi, la principale causa di morte negli emofilici è dovuta all'emorragia (30% delle morti negli emofilici) (2).

La migliore gestione clinica delle manifestazioni emorragiche in questa popolazione di pazienti, sia in elezione sia in condizioni di emergenza, ha ridotto drasticamente la domanda e l'accesso alle cure di Pronto Soccorso (PS) in questo genere di pazienti.

Se da una parte, questo aspetto potrebbe rappresentare un segnale di tranquillità, dall'altra parte, il paziente emofilico, diventa uno "sconosciuto" agli operatori del PS, e proprio per l'esordio clinicamente silente delle emorragie, anche a carico di organi vitali, il paziente emofilico potrebbe presentarsi presso le strutture di emergenza con un quadro drammaticamente importante, ma difficile da definire e da inquadrare clinicamente. Questo aspetto è punto cruciale nella gestione di questa tipologia di pazienti, laddove risulti evidente una riduzione del livello minimo delle cure necessarie per un adeguato approccio interventistico (3).

Inoltre, la scarsa diffusione della disponibilità della terapia sostitutiva (concentrati dei fattori della coagulazione) nei PS, rende difficile l'adozione di un adeguato approccio terapeutico, dove l'obiettivo primario è arrestare il sanguinamento sia nel caso di manifestazioni evidenti sia laddove, sia solo clinicamente sospettabile (4). Questo può determinare gravi sequele cliniche, con un aumento dei costi diretti ed indiretti per la gestione di questi pazienti.

Queste considerazioni nascono anche da esperienze di vita reale, e di seguito riportiamo la descrizione aneddotica di un caso clinico, dalla prospettiva del paziente.

Un paziente affetto da "emofilia moderata di tipo A", ha un incidente stradale cadendo dalla moto alle 9.30 del mattino. Soccorso dal 118, segnala agli operatori di essere affetto da emofilia e viene portato presso la più vicina struttura ospedaliera con Pronto Soccorso presente nell'area dell'incidente. Al medico che lo accoglie segnala nuovamente di essere un paziente emofilico e gli fornisce i riferimenti dei medici specialisti che lo seguono da anni presso la struttura di ematologia di competenza. Il medico del PS prova a contattare il collega ematologo senza fortuna. Nel frattempo, vista l'assenza di ferite superficiali o profonde, avvia il paziente a indagini strumentali, quali esami radiografici, dove viene riscontrata una frattura dell'articolazione scapolo-omeroale.

Nel frattempo i famigliari, riescono a contattare l'ematologo di riferimento, il quale fornisce immediatamente ai colleghi del PS il piano terapeutico e segnala l'urgenza di dovere somministrare immediatamente il farmaco idoneo al trattamento del paziente emofilico.

Purtroppo la farmacia dell'ospedale non ha disposizione il farmaco sopra citato, né prodotti equivalenti, e dichiara che saranno necessari 2 giorni per poterlo avere. La responsabile della farmacia chiede ai famigliari se hanno a disposizione il farmaco presso la propria abitazione chiedendo loro di portarlo nella struttura ospedaliera. I famigliari prelevano a casa il prodotto e lo portano presso l'ospedale, ma la quantità è insufficiente a coprire il piano terapeutico dettato dalle necessità cliniche del paziente.

Questo stato di incertezza aumenta il disagio emotivo del paziente.

Sono le ore 17.00 dello stesso giorno, e il paziente viene trattato con il farmaco e viene successivamente trasferito in una struttura ospedaliera dove è presente un dipartimento di ematologia, che comunque non è la struttura clinica dove il paziente viene seguito da anni.

All'arrivo verso le 18.30, il paziente rimane in attesa di una consulenza ematologica che viene effettuata alle ore 20.00. All'ematologo di turno vengono nuovamente forniti tutti i riferimenti specifici, questo ultimo contatta il collega ematologo della struttura di riferimento del paziente, che fornisce ulteriori dettagli ed invia il farmaco necessario alla copertura emostatica del paziente, perché anche in questo caso la struttura ne è sprovvista.

Alle 22.30 il paziente è ricoverato.

Questo è un esempio, ma è uno di tanti. Da questa esperienza di vita alcune domande possono essere formulate. Perché gli operatori del 118 non sono autorizzati a portare il paziente emofilico presso la struttura di riferimento, dove è possibile trovare il farmaco di immediato utilizzo per la patologia? È possibile che una struttura di PS non abbia a disposizione un farmaco salvavita come quello per il trattamento delle Malattie Emorragiche Congenite? Che sarebbe accaduto se il paziente non avesse avuto la possibilità di comunicare la sua affezione agli operatori del 118 e del PS? Che sarebbe accaduto se il paziente non avesse avuto una quantità minima di farmaco a disposizione presso la sua abitazione?

Da queste osservazioni, la Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo, www.fedemo.it), che consta di oltre 33 associazioni territoriali regionali, e di oltre 8.500 pazienti affetti da Malattie Emorragiche Congenite (MEC), vuole avviare in collaborazione con le società e federazioni scientifiche del settore, Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU), Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica (SIMEUP), Federazione Italiana Medicina di Emergenza-Urgenza e delle Catastrofi (FIMEUC), un progetto

denominato "Safe Factor" con lo scopo di promuovere la sicurezza del paziente emofilico in condizioni di emergenza, avviando dei percorsi di "conoscenza" delle MEC, presso gli Operatori del Pronto Soccorso: personale medico, personale infermieristico, volontari del soccorso.

Lo scopo finale è di promuovere un percorso dedicato al paziente emofilico che si reca al pronto Soccorso, che inizi nel definire un "codice di attenzione" di triage, di priorità a una prima valutazione clinica da parte dei medici del PS in tempi relativamente brevi, alla possibilità di un adeguato accesso ai trattamenti terapeutici specifici, al fine di ottenere l'immediata "normalizzazione coagulativa del paziente stesso", che favorirebbe un approccio diagnostico e terapeutico complesso al fine di risolvere l'emergenza clinica, che potrebbe essere non solo di natura emorragica, come indicato da specifiche linee guida (5).

È ovvio che questo percorso deve essere realizzato con un approccio multidisciplinare. Al centro esiste il paziente emorragico con le sue complessità, intorno a lui ruotano gli specialisti in ematologia delle malattie emorragiche, e gli operatori del PS. Questo aspetto di fondamentale importanza, rappresenta la base su cui costruire una rete di conoscenza, su cui il paziente emofilico può affidarsi con serenità, in un momento particolarmente grave, come quello di una richiesta di pronto intervento.

Questa rete di conoscenza, trova slancio nel manifesto degli *European principles of haemophilia care* (6), dove viene sottolineata l'importanza di promuovere collaborazioni intersettoriali per un adeguato approccio del paziente emofilico in emergenza.

A livello territoriale, questa rete trova il suo naturale bacino, sulla identificazione a livello regionale dei centri per la cura e

la diagnosi delle malattie emorragiche e sull'identificazione delle rispettive strutture di Pronto Soccorso, in linea con le raccomandazioni organizzative per la programmazione e l'accreditamento istituzionale dei Centri delle Malattie Emorragiche Congenite, in discussione in Commissione Salute della Conferenza Stato Regioni.

In questa rete clinica è necessario il coinvolgimento dei servizi farmaceutici ospedalieri e la sensibilizzazione degli amministratori, perché la disponibilità di prodotti della coagulazione a livello delle Strutture di Pronto Soccorso, diviene fattore essenziale e indispensabile. Una appropriata gestione delle risorse, un corretto utilizzo delle stesse, centrate in una ottimizzazione dell'approccio terapeutico e di una riduzione delle complicanze cliniche rappresentano alcuni principi essenziali in una moderna gestione della sanità pubblica, anche in una ottica di contenimento dei costi.

Il progetto è sostenuto con il contributo di Bayer HealthCare.

BIBLIOGRAFIA

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
2. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al. Italian Association of Hemophilic Centers. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010;16:437-46.
3. Minhas HL, Giangrande P. Presentation of severe hemophilia. A role for accident emergency doctor. *Emerg Med J* 2001;18:246-9.
4. Guidelines for emergency management of haemophilia and von Willebrand disease. Accessed 7 apr 2011.
5. MASAC: Guidelines for emergency department management of individuals with hemophilia. www.hemophilia.org
6. Colvin BT, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-74.

Il paziente con Malattia Emorragica Congenita nei Dipartimenti di Emergenza della Regione Emilia-Romagna: un percorso diagnostico-terapeutico integrato da un software-web molto evoluto

Annarita Tagliaferri, Caterina Di Perna, Corrado Pattacini

Centro di Riferimento Regionale per la Cura della Emofilia e delle Malattie Emorragiche Congenite
AOU di Parma

La Regione Emilia-Romagna (RER) è da anni molto attiva nel campo delle Malattie Rare e in particolare è in corso un ambizioso progetto assistenziale per le Malattie Emorragiche Congenite (MEC). Gli 8 Centri Emofilia (CE) dislocati nel territorio sono collegati in una rete tipo Hub and Spoke (1) che assicura procedure standardizzate e condivise con elevati livelli qualitativi di trattamento grazie alla presenza di medici esperti e di una vasta rete di specialisti collegati (ortopedici, odontoiatri, pediatri, fisiatristi, ecc). Questo tipo di organizzazione porta al miglioramento della qualità dell'assistenza (2).

I pazienti sono stati abilitati al trattamento domiciliare con concentrati mediante corsi educativi (organizzati periodica-

mente dai CE) secondo la Legge Regionale del 1977. Nei CE i pazienti vengono sottoposti a visite di check-up multidisciplinari semestrali o annuali; viene inoltre fornita una assistenza continua ambulatoriale per la cura degli episodi emorragici e delle complicanze di queste patologie. L'attività quotidiana di cura e follow-up dei pazienti nei CE viene svolta tramite l'uso di una cartella clinica informatizzata (xl'Emofilia) nella quale sono inseriti i dati dettagliati di tutti i pazienti (quasi 900) della RER; essa è accessibile ovunque via Internet (www.cartellaemofiliaRER.cup2000.it) dagli utenti autorizzati (medici dei CE, infermieri, consulenti) e si basa su di un unico data-base, permettendo così di avere una banca dati comu-

ne a tutta la RER. Sono disponibili varie 'utilities' sia gestionali sia cliniche: la più significativa per i PS è certamente la 'lista dei problemi' che automaticamente estrae dalla cartella i dati più significativi, essendo così in grado di inquadrare a prima vista la situazione clinica complessiva del soggetto.

Anche i pazienti possono accedere a parti selezionate della cartella tramite una chiavetta USB (Web-identity) che funge da controllo della identità personale e che è stata distribuita in occasione di corsi di formazione tenutisi nei CE della RER a partire dal 2007. I pazienti abilitati possono semplicemente consultare dati significativi, ma anche inserire episodi emorragici e terapie eseguite a domicilio, sentendosi così completamente integrati e parte attiva nel network assistenziale. Il gradimento per questa modalità di interazione, valutato mediante questionari anonimi, è risultato molto alto, specie nelle giovani generazioni di pazienti (3) e l'uso di questo sistema si è progressivamente diffuso negli ultimi anni (4). Sono ovviamente state rispettate le normative inerenti la gestione dei dati sensibili e la legge sulla privacy: i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato, i dati si trovano in server protetti (presso i Sistemi Informatici della AOU di Parma e il CUP2000/Progetto Sole della RER) e le comunicazioni avvengono in ambiente criptato con 'protocollo https'.

Un Registro (www.registroemofiliaRER.it) (Fig. 1) è attivo dal 2003 con scopi di tipo epidemiologico e di rilevazione dei livelli assistenziali erogati dai CE. Da esso si possono evincere molte interessanti informazioni, tra le quali la frequenza degli episodi emorragici, i ricoveri ospedalieri, il tipo di trattamento eseguito, i regimi terapeutici in uso, l'onerosità delle cure erogate, dati inerenti la qualità di vita dei pazienti.

La forza di questo registro sta nel fatto che, pur avendo come bacino una popolazione relativamente poco numerosa (900 pazienti circa), raccoglie praticamente tutti i casi presenti nella RER; un grande sforzo viene dedicato alla verifica di tutti i dati prima della pubblicazione nelle rilevazioni semestrali. Ne risulta quindi una fotografia fedele, dettagliata e

completa di questa 'piccola' popolazione (5).

EMERGENZE EMORRAGICHE E MEC

Nonostante molti dei pazienti con MEC siano stati addestrati con corsi specifici ad auto-infondersi a domicilio, altri hanno bisogno di recarsi nelle strutture sanitarie per ottenere le diagnosi e le cure necessarie.

Il sapere medico tuttavia, per motivi storici e per la rarità della malattia, è pressoché totalmente concentrato nei CE: i medici di base e anche la maggior parte di quelli delle strutture ospedaliere, dei Dipartimenti di Emergenza (DE) e dei Pronto Soccorso (PS) sono spesso all'oscuro della patologia, dei trattamenti e del livello assistenziale raggiunto; spesso i pazienti che si recano nelle strutture di emergenza (e questo vale per tutti i paesi evoluti dal punto di vista sanitario) non ricevono cure adeguate e tempestive (6). Nei bambini un lavoro americano ha segnalato un ritardo medio tra il triage e la somministrazione della terapia sostitutiva di 103 minuti (7).

Il precoce sospetto che alla base del problema del paziente che giunge in PS vi sia un'emorragia e la somministrazione senza indugi dei farmaci specifici è in grado quasi sempre di arrestare il sanguinamento e di ridurre la gravità del quadro clinico diminuendo in definitiva anche le spese sanitarie. L'infusione precoce è auspicata da tutti gli esperti internazionali (8).

Esistono ovviamente già linee guida internazionali sulla gestione delle emergenze emorragiche (9), ma esse sono difficilmente reperibili, forzatamente generiche e quindi poco utili nella gestione pratica dell'urgenza nell'ambiente di PS ove i tempi sono forzatamente brevi e la pressione del pubblico elevata. Recentemente inoltre sono stati auspicati programmi di formazione, di coordinamento tra CE e DE, anche con l'uso di tecnologie informatiche, per facilitare la gestione delle emergenze emorragiche in queste patologie (10).

Alcune Regioni si sono mosse in questo senso in direzioni e con metodi diversi: in Liguria è attivo un servizio di consulenza telematica 24 h da parte del Centro Emofilia del Gaslini per tutte le strutture che possono avere la necessità di trattare i pazienti con MEC in emergenza, mentre in Trentino è stato coinvolto il 118 conferendogli la lista dei pazienti e delle diagnosi.

La regione Emilia-Romagna (RER) ha invece elaborato un progetto che prevede l'utilizzo di piattaforme informatiche già esistenti, integrate con lo sviluppo di un percorso diagnostico-terapeutico condiviso e coadiuvato da un nuovo sito web che contiene un software molto evoluto e completo di algoritmi terapeutici.

DESCRIZIONE E OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto è stato varato nel 2009 dalla RER ed è costituito da tre componenti principali.

Innanzitutto il Centro Hub di Parma, in collaborazione con gli altri 7 CE della RER e con i rappresentanti dei DE della RER ha elaborato un *percorso* in forma cartacea che detta le principali norme di triage, di diagnosi e primo trattamento da tenersi nei PS.

In secondo luogo il Centro Hub ha elaborato un *sito web evoluto* (descritto in seguito) che fornisce estese informazioni su malattie, farmaci, emorragie e integra un algoritmo in grado di scegliere il farmaco e calcolare la dose del primo tratta-



Figura 1 Il Registro delle MEC della RER

mento della maggior parte degli episodi emorragici.

In terzo luogo si è predisposta una serie di *eventi atti a disseminare la conoscenza del progetto*: le Direzioni di tutte le AUSL e delle Aziende Ospedaliere sono state coinvolte, nei 44 PS della RER è stato nominato un referente del progetto.

Il primo corso ECM per gli operatori è stato tenuto a Parma nel maggio 2010 ed ha visto la partecipazione di infermieri del triage e medici di PS della Regione e nei primi mesi del 2011 sono stati eseguiti corsi teorico-pratici per l'utilizzo del software in ogni provincia della RER ai quali hanno partecipato i medici dei PS del territorio.

Dall'estate del 2011 il progetto è operativo in tutti i PS della RER.

I pazienti sono stati addestrati all'uso della cartella e della 'Web-identity' e hanno grandi aspettative in quanto finora le esperienze di cura fuori dai CE sono state generalmente 'disappointing'. Anche a loro verrà ufficialmente presentato il progetto.

L'*obiettivo principale* del progetto è quello di diffondere la conoscenza delle problematiche dei pazienti con MEC nei DE della RER e quindi di uniformare il più possibile il trattamento delle emergenze emorragiche nel territorio facilitando la comunicazione tra PS e CE (Fig. 2).

Si perseguiranno anche altri obiettivi:

- sviluppare un network tra CE e DE della RER sensibilizzando i medici dei PS alle problematiche dei pazienti con MEC;
- migliorare il governo delle risorse economiche, gestionali e sanitarie con un utilizzo razionale dei farmaci a elevato costo e delle risorse disponibili;
- elaborare percorsi specifici per ogni presidio di PS del territorio;
- formare il personale medico/paramedico dei PS e del 118;
- migliorare la percezione nei pazienti con MEC della qualità della assistenza erogata.

IL PERCORSO DELLA RER

Il Progetto intitolato **Percorso per l'accesso e il trattamento**

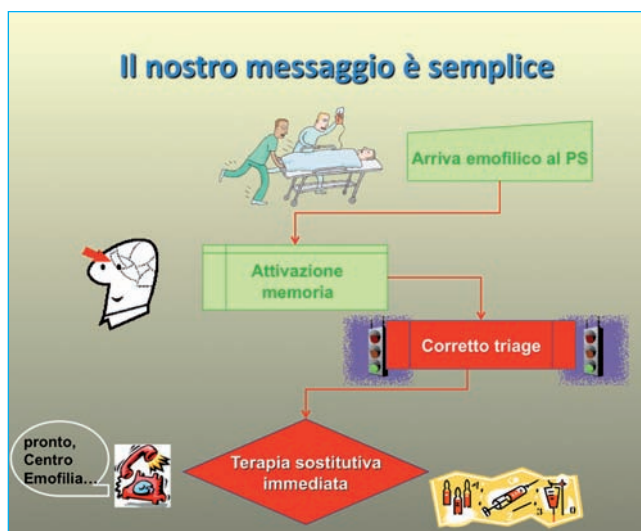


Figura 2 L'obiettivo del Progetto

dei pazienti con malattia emorragica congenita nei Pronto Soccorso della Regione Emilia-Romagna, è stato elaborato dal Centro Hub in collaborazione tra gli esperti dei DE e dei CE della RER. Partendo dalla esperienza quotidiana, dalle linee guida esistenti e dalla conoscenza della situazione assistenziale locale si sono elaborati concetti e indicazioni eminentemente pratici, sufficienti il più delle volte a portare a compimento nei PS un percorso di accettazione, diagnosi e primo trattamento.

Il percorso contiene innanzitutto l'elenco dettagliato delle MEC coi relativi criteri diagnostici.

Successivamente viene affrontato il tema del *triage* ove si raccomanda di assicurare a questi pazienti un codice immediatamente superiore a quello indicato per la sola valutazione iniziale (es. giallo a un paziente cui altrimenti sarebbe stato conferito quello verde). La *valutazione clinica iniziale* da parte del medico di PS è cruciale: essa va fatta celermente e con il sospetto sempre presente che alla base del quadro clinico vi sia una emorragia. Sono indicati i test necessari e viene *sottolineata la esigenza della rapidità nella somministrazione del trattamento*. Da non trascurare la esortazione a consultare online i dati della cartella tramite chiavetta 'Web-identity' e a considerare anche il parere del paziente (o dei genitori se si tratta di un bambino): essi hanno infatti una particolare abilità, data dalle esperienze precedenti, nella valutazione dei sintomi!

Segue la sezione dedicata alla *terapia*, che è incentrata su due tabelle. La prima organizza le emorragie in gruppi di gravità. Nella seconda si trovano invece il tipo e le dosi dei farmaci per il primo trattamento, a seconda del tipo e gravità di malattia e di emorragia.

Seguono informazioni utili sull'uso e sulla somministrazione dei farmaci, sulle piastrinopatie, sui pazienti con inibitori. Chiude il percorso un elenco aggiornato dei farmaci attualmente in commercio.

Il Percorso è consultabile per esteso in versione PDF nel sito web, area riservata.

IL SITO WEB

È stato sviluppato un sito web dedicato al progetto (www.emofiliaRER.cup2000.it) a supporto sia dei pazienti, sia dei medici di PS.

Ogni sezione del sito è navigabile come area pubblica ove vengono mostrate informazioni semplificate (pensate soprattutto per i pazienti a scopo educativo e di informazione) e, cosa ben più interessante, come area riservata (dedicata ai medici dei PS) contenente tutte le informazioni più dettagliate, il percorso diagnostico-terapeutico e i software evoluti di ricerca dati e prescrizione terapeutica.

Ogni DE ha potuto scegliere secondo le proprie esigenze o preferenze la modalità di accesso a tale area: mediante Login e PSW personali per ogni medico, o con Login e PSW condivisi per tutto il DE oppure anche con una modalità 'semiautomatica' in grado di individuare i computer situati all'IP cui affinisce il DE stesso.

La caratteristica del sito è di essere intuitivo, semplice, veloce. È organizzato in poche pagine, ognuna delle quali ha il suo compito specifico.



Figura 3 Home page del sito Emergenze

La Home Page

È la pagina di apertura (Fig. 3) che mostra tramite un menù e tramite ‘bottoni’ tutte le peculiarità del sito.

Da qui si accede direttamente a ogni altra pagina e vi è un link diretto al percorso diagnostico-terapeutico. Inoltre è presente l’icona della ‘Web-identity’ con semplici istruzioni per ‘catturare’ la lista dei problemi da ‘xl’Emofilia’, qualora il paziente si sia presentato in PS munito della sua chiavetta USB. Infatti la consegna di questa chiavetta al medico del PS costituisce, a tutti gli effetti legali, un’autorizzazione da parte del paziente alla consultazione dei suoi dati sensibili.

Le Malattie Emorragiche Congenite

In questa pagina si trova una semplice trattazione di tutte le MEC, elaborata specificamente per i medici dei DE. È una pagina da leggersi in un ritaglio di tempo, non certo nelle fasi dell’emergenza.

I Farmaci

Vengono qui riportate le schede tecniche di tutti i farmaci in commercio in Italia completi di illustrazione della confezione. Facilmente è possibile inoltre selezionare i farmaci a seconda del fattore carente, della metodica di produzione (plasmatici o ricombinanti), della indicazione clinica o semplicemente cercarli per nome.

Un link sempre in evidenza rimanda a semplici norme per la preparazione e la infusione dei vari preparati evitando sprechi ed errori che spesso si verificano per la inesperienza e la concitazione del momento. Il più frequente di questi è quello di diluire in fleboclisi i farmaci ricostituiti con il solvente presente nella confezione.

La Mappa delle Strutture della RER

Nelle mappe di ‘Google’ perfettamente funzionanti, sono stati inseriti tutti i CE (8) e i PS (44) della regione (Fig. 4).

Cliccando l’icona relativa a ciascuno di essi, si evidenzia un fumetto ove sono presenti informazioni di base nell’area pubblica (indirizzi, disponibilità farmaci e servizi diagnostici) e molto più dettagliate in quella riservata. È qui possibile recuperare rapidamente recapiti telefonici dettagliati, disponibilità



Figura 4 La mappa delle strutture di cura

di Reperibili o orari di apertura (es: nella notte o nei festivi) di servizi diagnostici e terapeutici.

Le Emergenze e il calcolatore della prima dose

È certamente la pagina centrale del sito (Fig. 5). Si apre con un acronimo in lingua inglese (**Infusion F.I.R.S.T.**) che significa: *Fare Infusione Rapidamente Senza Temporeggiare*.

Questo è praticamente il significato principale di tutto il progetto di collaborazione tra CE e DE della RER: *trasmettere ai medici di PS la necessità di trattare tempestivamente il paziente e di consultare il CE di riferimento*.

Al lato sinistro della pagina è mostrata una figura umana con in evidenza alcuni punti rossi che corrispondono alle emergenze rispettivamente del capo, degli arti, del torace e dell’addome.

Con un click su questi punti si apre un menù con descritti tutti quadri di emorragie spontanee e di traumi appartenenti a quel distretto anatomico.

Per ogni emergenza è stata preparata una tabella che contiene una breve descrizione della clinica, degli esami diagnostici e di laboratorio indicati, dei principi di terapia generale e infine riporta l’icona del calcolatore.

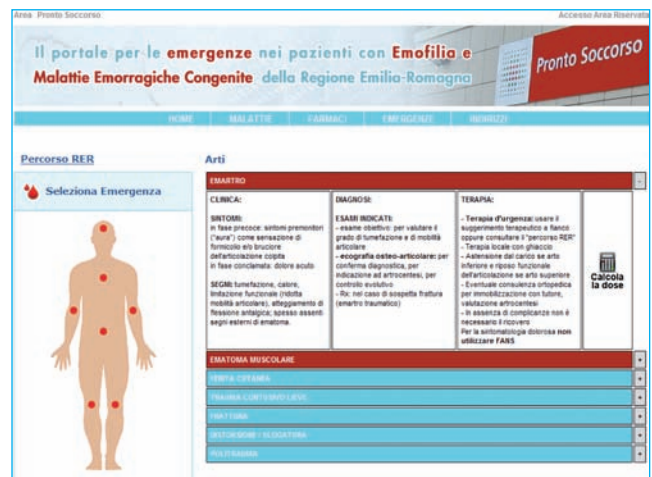


Figura 5 La pagina delle emergenze



Figura 6 Il suggerimento della terapia

Cliccando questa ultima si entra nel software che porta al calcolo della prima dose (Fig. 6).

L'algoritmo è attivo per la maggior parte delle situazioni di emergenza; è ovviamente disponibile per tutti i medici di PS, ma anche per i pazienti a patto siano stati abilitati all'autoiniezione domiciliare e siano in possesso della 'Web-identity'.

Grandi energie sono state dedicate a questo algoritmo che è stato progettato per suggerire una dose in accordo con quella indicata nel percorso diagnostico-terapeutico della RER. molta attenzione è stata anche posta ai problemi dell'arrotondamento delle dosi (in modo da non sprecare farmaci) e della scelta tra i vari prodotti in commercio sia in caso di un primo trattamento, sia che si tratti di una prosecuzione cure.

La procedura avviene molto rapidamente nel caso il paziente consegnò la sua 'Web-identity': verrà chiesto solo il peso e qualche informazione sulla gravità del quadro clinico. In mancanza di 'Web identity' l'operatore dovrà inserire più dati, anche se in un susseguirsi 'piacevole' di domande: il tipo di MEC, l'età del paziente, la presenza o meno di inibitori, il farmaco abitualmente in uso.

Prima della proposta il programma riepiloga i dati inseriti e ne chiede una validazione. Quindi la proposta viene evidenziata con il nome commerciale del farmaco da usare e la posologia arrotondata secondo le confezioni disponibili in commercio in modo da non creare equivoci.

Come ultima fase è possibile stampare un foglio in PDF che riassume tutto il processo, compresi i dati di identificazione dell'utente e del paziente (da allegare eventualmente alla cartella di PS) e che si chiude con l'invito a telefonare al CE.

BIBLIOGRAFIA

1. Tagliaferri A, Marietta M, Calzani G, et al. Hub and Spoke: organization model for haemophilia centres of Emilia-Romagna Region. *Haemophilia* 2002;8:520 (abstract).
2. Bolton Maggs P: Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2006;132(6): 671-82.
3. Pattacini C, Rivolta GF, Di Perna C, Riccardi F, Tagliaferri A on behalf of Haemophilia Centres Network of Emilia-Romagna Region: A web-based clinical record 'xI'Emofilia' for outpatients with haemophilia and allied disorders in the Region of Emilia-Romagna: features and pilot use. *Haemophilia* 2009;15(1):150-8.
4. Rivolta GF, Pattacini C, Di Perna C, D'Inca M, Biasoli C, Rodorigo G, et al. A web-based clinical record for haemophilia "xI'Emofilia": three years of use by patients and doctors. XXI SISET Congress Bologna October 2010
5. Tagliaferri A, Rivolta G, Biasoli C, Valdrè L, Rodorigo G, D'Inca M et al. A web-based registry of inherited bleeding disorders in the region of Emilia-Romagna: results at three and a half years. *Haemophilia* 2008;14(2):343-54.
6. Minhas HL, Giangrande P. Presentation of severe hemophilia. A role for accident emergency doctor. *Emerg Med J* 2001;18:246-9.
7. Sharieff GQ, et al. Pediatric patients with bleeding dyscrasias: what is the cause of delays in initiating replacement therapy? *J Pediatr Health Care* 2001;15(1):10-3.
8. Guidelines for emergency management of haemophilia and von-Willebrand disease. Accessed 7 apr 2011 www.hemophilia.ca/emergency
9. MASAC: Guidelines for emergency department management of individuals with hemophilia. www.hemophilia.org
10. Colvin BT, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-74.

FedEmo

La Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo) è una Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS) legalmente costituitasi nel 1996, sul solco della Fondazione dell'Emofilia attiva a partire dagli anni Settanta. È l'unico organismo nazionale che riunisce le 33 associazioni locali che, sul territorio italiano, tutelano i bisogni sociali e clinici di circa 8.800 persone affette da disturbi congeniti della coagulazione e delle loro famiglie.

Dalla sua nascita collabora con l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) e con la Fondazione Paracelso promuovendo la ricerca e l'adozione di standard di assistenza omogenei su tutto il territorio nazionale.

È componente attivo della *World Federation of Hemophilia* (WFH) e dello *European Hemophilia Consortium* (EHC). Ha sede legale a Roma, dove è presente anche l'ufficio di Presidenza; a Milano è attiva la Segreteria operativa.

La Federazione persegue gli obiettivi definiti dal proprio Statuto, tra cui:

- informare, educare, promuovere e coordinare tutte le attività volte al miglioramento dell'assistenza clinica e sociale degli emofilici in Italia e al potenziamento della ricerca scientifica e della terapia genica nel settore delle malattie della coagulazione;
- stimolare e sostenere i Centri per l'Emofilia esistenti in ogni Regione e contribuire al sorgere di servizi di emergenza emorragica più prossimi ai luoghi di domicilio dei pazienti;
- rappresentare le istanze e i bisogni della comunità degli emofilici italiani dinanzi alle Istituzioni, sia a livello locale sia nazionale e sovranazionale, anche attraverso la partecipazione ai tavoli di lavoro degli organismi tecnici delle stesse Istituzioni;
- promuovere attività di counselling e informazione ai pazienti e diffondere la conoscenza della malattia presso l'opinione pubblica.



Federazione
delle Associazioni
EMOFILICI



Pubblicazione realizzata grazie a un contributo educativo di

