

Caso di emofilia A acquisita in paziente con sanguinamento endoculare

Francesco Cosimo Agostino, Romano Mattei

Analisi Chimico Cliniche Lucca, Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Nord-Ovest

ABSTRACT

Intraocular hemorrhage in a patient with acquired hemophilia A. Intraocular hemorrhage is frequently encountered by ophthalmologists and by emergency room professionals as well. Although the diagnosis of intraocular hemorrhage is easy by fundoscopic examination or ultrasonography, further investigation may be required to determine the underlying etiology. In the literature, several cases of intravascular bleeding caused by the use of warfarin and new oral anticoagulants (NOACs) are described. We report here a case of intraocular hemorrhage in a patient with acquired hemophilia A (AHA).

CASO CLINICO

La paziente è una donna di 75 anni di nazionalità rumena che viene ricoverata il giorno 08/09/2016 presso la Unità Operativa di Chirurgia dell'Ospedale San Luca di Lucca per episodi di melena. All'anamnesi generale la paziente risultava affetta da polimialgia reumatica e tiroidite di Hashimoto, l'esame emocromocitometrico risultava normale. In particolare le piastrine erano $244 \times 10^9/L$ (v.r. 150-450). Il tempo di protrombina (PT) ratio era 1,11 (v.r. 0,8-1,2) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) ratio era 1,5 (v.r. 0,76 – 1,19). Viene fatta diagnosi di ulcera gastro-duodenale e viene eseguita una emostasi endoscopica. Durante il ricovero la paziente ha presentato all'occhio sinistro un vasto infarcimento emorragico sottocongiuntivale con sanguinamento spontaneo. Il giorno 24/09/2016 viene trasferita presso il reparto di Oculistica dove vengono nuovamente richiesti gli esami emocoagulativi di base che evidenziano un aumento del aPTT ratio (1,93). Vengono richiesti tempestivamente i dosaggi del fattore VIII e FIX che risultano essere rispettivamente del 6% (V.N. 50-150) e del 90% (V.N. 60-140). Vengono eseguiti i test di mescolamento con plasma normale sia immediatamente che dopo incubazione a 37°C per 2 ore. Tale incubazione non correggeva il ratio dell'aPTT del paziente. Viene inoltre eseguita la determinazione del Lupus Anticoagulant (LAC) con il test del veleno di vipera Russell diluito "diluted Russell's Viper Venom Test" (dRVVT) e con il "Silica Clotting time" (SCT) che

risultano entrambi negativi. Viene sospettata Emofilia A (AHA) e per conferma il campione viene inviato al Centro di Riferimento Regionale Malattie Emorragiche e della Coagulazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi dove veniva confermato l'allungamento dell'aPTT ratio (1,5), associato a significativa riduzione di FVIII (3,2%) con associata presenza di un anticorpo specifico anti FVIII a basso titolo (2,2 BU/mL) ponendo diagnosi di emofilia A acquisita. La paziente è sottoposta a trattamento immunosoppressivo con deltacortene 1 mg/Kg/die associato a trattamento gastroprotettore; in seconda giornata l'emorragia endoculare si arresta e successivamente la paziente viene dimessa.

DISCUSSIONE

L'AHA acquisita è una rara malattia autoimmune causata da un autoanticorpo (inibitore) del FVIII, che interferisce con la sua funzione coagulante e predispone a grave emorragia potenzialmente letale (1-2).

Poiché il FVIII funge da cofattore per attivare il FIX, la sua carenza riduce la generazione di trombina sulla superficie delle piastrine attivate (3), predisponendo a sanguinamenti che possono essere pericolosi per la vita. (1) L'incidenza AHA aumenta con l'età, nei bambini al di sotto dei 16 anni l'incidenza riportata è di 0,045 per milione, mentre nelle persone con più di 85 anni di età l'incidenza sale a 14,7. Circa il 10% delle persone con AHA sono donne giovani diagnosticate durante o dopo la gravidanza, mentre più dell'80% delle persone colpite

Corrispondenza a: Romano Mattei, Laboratorio Analisi Ospedale San Luca, Lucca, Via Guglielmo Lippi Francesconi, 55100 - Lucca. Tel. 3496466649, Fax 0583970402, E-mail romano.mattei@uslnordovest.toscana.it

Ricevuto: 19.04.2018

Revisionato: 29.06.2018

Accettato: 03.07.2018

Pubblicato on-line: 25.05.2018

DOI: 10.19186/BC_2018.049

sono uomini e donne di età pari o superiore a 65 anni (età media: 78 anni) (4-5). Approssimativamente, la metà di tutti i casi di AHA è attribuibile a una condizione medica di base, tipicamente un'altra malattia autoimmune, una neoplasia o una reazione allergica a farmaci; il rimanente è idiopatico (4-6).

La comune presentazione clinica di AHA è un sanguinamento spontaneo o provocato ed un aPTT prolungato ed inspiegabile in una persona con una storia personale o familiare negativa di coagulopatia (7). Un numero considerevole di individui - quasi il 7% dei 501 pazienti arruolati nel Registro europeo di Emofilia acquisita (EACH2), il più grande database osservazionale AHA riportato - non ha avuto sintomi di sanguinamento e la diatesi è stata rilevata incidentalmente dopo esami del sangue di routine (6-9-10).

Il caso qui riportato conferma la complessità della diagnosi di AHA e la presenza in questi pazienti di comorbidità, in particolare di patologie autoimmuni.

Riteniamo che la rarità dell'AHA possa essere, almeno in parte, da ascrivere ad una sottostima diagnostica in quanto i pazienti di solito si presentano ai clinici senza precedenti sintomi di sanguinamento e in una percentuale non indifferente di pazienti viene posta diagnosi di AHA accidentalmente, come sopra evidenziato. A causa della possibile morbilità e mortalità associate alla condizione e alla complessità della gestione dei soggetti con aPTT allungato, è raccomandata una consultazione immediata con un centro di trattamento per l'emofilia, indipendentemente dal fatto che il sanguinamento sia presente o meno.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:226-35.
2. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med.* 2010;5:325-33.
3. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:432-7.
4. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109:1870-7.
5. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, et al. SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia.* 2013;19:564-70.
6. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10:622-31.
7. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:735-41.
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19:e1-e47.
9. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:735-41.
10. Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:433-46.