

Difetti emostatici in un paziente in trattamento con anticoagulanti orali diretti

Monica Casini^{1,2}, Tiziana Pavia¹, Monica Martelloni³, Simone Meini⁴, Irene Bracalente⁴, Claudia Cois⁴, Paola Valentini⁵, Rossella Marcucci⁶, Silvia Linari⁷, Lucia Macchia^{2,3}

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - UOC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Pisa

²Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Centro Antitrombosi FCSA (Federazione Centri per la diagnosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche) n.281, Pisa

³Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - SOD Patologia Clinica, Pisa

⁴Presidio Ospedaliero Felice Lotti - UOC Medicina Generale, Pontedera (PI)

⁵Presidio Ospedaliero Felice Lotti - UOC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche VDE (Valdera) e AVC (Alta Val di Cecina), Pontedera (PI)

⁶Università di Firenze, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Firenze

⁷AOU Careggi - SOD Malattie Emorragiche, Firenze

Questo contributo è stato in parte presentato al 54° Congresso nazionale SIBioC di Genova, 4-7 ottobre 2022, nella sessione Casi Clinici

ABSTRACT

Emostatic abnormalities in a patient treated with direct oral anticoagulants

This case report concerns a 68-year-old man with atrial fibrillation who was being treated with edoxaban, a direct oral anticoagulant, to prevent stroke. In the patient's medical history, two episodes of post-surgical hemorrhagic diathesis were not investigated. He sought First Aid for intense asthenia and dark stool discharge. He presented with severe anemia (hemoglobin 40 g/L) and extended coagulation tests (prothrombin ratio 8.56; activated partial thromboplastin ratio 3.83), antral gastritis, and a gastric ulcer. The prolongation of both coagulation tests suggested a decrease in the activity of one of the common pathway factors. The subsequent performance of a mixing test, which helps to distinguish clotting time prolongation due to a coagulation factor deficiency rather than to an inhibitor, allowed us to understand that the patient might be suffering from a factor congenital deficiency. Measurements of coagulation factors showed a severe reduction in factor V activity (1.1%). The search for specific inhibitors directed against factor V was negative, confirming the suspicion that it was a congenital deficiency of factor V, a rare autosomal recessive disorder. Anticoagulant therapy and gastric ulcer made it possible to diagnose a rare congenital disease in an elderly man. The anticoagulant therapy was interrupted and a surgical closure of the left atrial appendage was established. Before starting anticoagulant therapy, according to consolidated guidelines, a blood count, full coagulation panel, renal, and liver function must be evaluated. Very likely, the patient, affected by congenital factor V deficiency, started the anticoagulant therapy without an adequate evaluation of the hemostasis status.

Parole chiave: deficit fattore V, fibrillazione atriale, DOAC

CASO CLINICO

Il paziente è un maschio di 68 anni ricoverato in Pronto Soccorso per astenia intensa e melena. Le analisi all'ingresso hanno rivelato la presenza di anemia grave con emoglobina 40 g/L (i.r. 130-180), tempo di protrombina e tempo di tromboplastina parziale attivato, espressi come ratio (PTR e aPTTr), notevolmente allungati, rispettivamente 8,56 (i.r. 0,80-1,20) e 3,83 (i.r. 0,80-1,20), piastrine 450 x 10⁹/L (i.r. 150-400), transaminasi e creatinina nella norma. L'esofago-gastro-duodeno-scopia ha dimostrato la presenza di un'ulcera gastrica. Il paziente, affetto da fibrillazione atriale (FA),

in prevenzione dell'ictus cardioembolico assumeva edoxaban, un anticoagulante orale inibitore diretto del fattore X attivato (FXa). Riferiti in anamnesi due interventi chirurgici in giovane età, un'adenoidectomia e una splenectomia post traumatica, complicatisi entrambi con emorragie mai investigate; la documentazione clinica relativa non era reperibile. La terapia anticoagulante era stata avviata al momento della diagnosi di FA quattro mesi prima del ricovero, inizialmente con eparina a basso peso molecolare, poi con dabigatran, un anticoagulante orale inibitore diretto del fattore II attivato (FIIa), sospeso dopo poche settimane per intolleranza

Corrispondenza a: Monica Casini, Azienda Ospedaliero Universitaria - UOC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Pisa, email: mocasini65@gmail.com

Ricevuto: 31.12.2023

Revisionato: 18.01.2024

Accettato: 12.02.2024

Publicato online: 01.03.2024

DOI: 10.19186/BC_2024.014

gastrica, con ripristino della terapia eparinica. Dopo alcuni giorni, l'eparina veniva nuovamente sostituita, stavolta con edoxaban. Durante la degenza, nonostante la sospensione dell'anticoagulante, PTR e aPTT (HemosIL Recombiplastin 2G, HemosIL Syntasil, ACL TOP, Werfen, Milano) si sono mantenuti costantemente elevati, con valori che oscillavano fra 2,10 e 3,20. Dopo otto giorni di sospensione dell'edoxaban, sono stati eseguiti gli esami di coagulazione di secondo livello. La presenza residua di farmaco in circolo è stata esclusa attraverso la misura plasmatica della sua attività, col metodo cromogenico anti-FXa, calibrato per edoxaban (HemosIL Liquid Anti-Xa, ACL TOP). L'allungamento, sia del PT che dell'aPTT, ha fatto ipotizzare un deficit dell'attività di un fattore della via comune della coagulazione. È stato approntato quindi un test di miscela (plasma del paziente 1:1 con un pool di plasmali normali) che ha corretto sia PT che aPTT che sono risultati 1,19 e 0,98 rispettivamente, originando il sospetto che questa carenza potesse essere congenita. La misura dell'attività del FV, infatti, è risultata molto bassa [1,1% (i.r. 70-120)] e la ricerca di anticorpi inibitori (metodo Bethesda, variante modificata Nijmegen), indicatori di un difetto acquisito, è risultata negativa, confermando l'ipotesi di una carenza congenita di FV, diagnosticata in età avanzata. Lievemente ridotte sono risultate anche le attività dei fattori VII, XII, e II, mentre altri fattori sono risultati nella norma (Tabella 1). I fattori sono stati analizzati misurando il tempo di coagulazione (PT o aPTT secondo la sensibilità per ciascun fattore), con metodo magneto-meccanico, in presenza di plasma ricco di tutti i fattori, ma carente di quello in analisi, per cui il tempo risulta modificato sulla base del contenuto del fattore specifico nel plasma del paziente [(in questo caso, Deficient V) ^{STA}RMx², STAGO, Asnières-sur-Seine, Francia]. Avendo sospeso la terapia anticoagulante per un rischio inaccettabile di sanguinamento, il paziente, per la prevenzione dell'ictus cardioembolico, è stato sottoposto all'intervento di chiusura dell'auricola dell'atrio sinistro, il sito anatomico dove si forma il coagulo nella quasi totalità dei casi di cardiotorombosi da FA.

DISCUSSIONE

Il FV, secreto dagli epatociti e presente nei granuli α piastrinici, è un cofattore indispensabile per la generazione della trombina. L'assemblaggio del fattore V attivato (FVa) e del fattore X attivato (FXa) sulla membrana delle piastrine, in presenza di ioni calcio, porta alla formazione del complesso protrombinico, necessario per la conversione della protrombina (FII) in trombina (FIIa), che, a sua volta, promuove la trasformazione del fibrinogeno in fibrina. Il FV è coinvolto anche nei processi regolatori della coagulazione. La funzionalità e la durata del complesso dipendono da elementi che ne potenziano o ne limitano l'attività mediante processi proteolitici. La carenza e la disfunzionalità del FV, riducendo il potenziale di generazione della trombina, determinano un fenotipo pro-emorragico. L'eccessiva longevità della specie attiva (FVa) nel complesso protrombinico è associata, all'opposto, ad un fenotipo pro-trombotico, come si verifica in presenza di FV Leiden, la mutazione congenita che rende il FV più resistente all'azione della proteina

C attivata, un enzima che inibisce la coagulazione del sangue, attraverso l'inattivazione del FVa e del fattore VIII attivato (1-2).

La carenza congenita del FV, descritta per la prima volta da Owren PA nel 1947 come *parahaemophilia* (3), fa parte di un gruppo eterogeneo di disordini congeniti rari indicati con l'acronimo RBDs (Rare Bleeding Disorders), al quale appartengono anche le carenze congenite singole dei fattori XIII, XI, X, VII, protrombina e fibrinogeno e le carenze combinate dei fattori V ed VIII e dei fattori vitamina K-dipendenti (IX, VII, X, II). La maggior parte di queste condizioni, compresa la carenza di FV, segue la trasmissione autosomica recessiva ed è più frequente nelle popolazioni in cui sono più numerosi i matrimoni fra consanguinei. Le mutazioni alla base di queste malattie inducono generalmente fenotipi emorragici con sanguinamenti di gravità variabile, dipendente dall'attività plasmatica residua del fattore carente e da eventuali condizioni scatenanti. La carenza omozigote di FV ha una prevalenza nella popolazione generale stimata intorno a 1:1 000 000 (1-4).

I difetti sono classificabili in tipo 1, quantitativo, con livelli antigenici e attività non misurabili o notevolmente ridotti del fattore carente (il 75% dei casi di carenza del FV), e in tipo 2, qualitativo, con livelli antigenici normali o moderatamente diminuiti, ma attività anticoagulante ridotta. La misurazione dell'antigene non è strettamente necessaria alla diagnosi. Livelli di attività di FV compresi fra il 20% e il 30% sono associati a mutazioni eterozigoti, mentre livelli <10-15% sono associati a mutazioni omozigoti. Nei soggetti carenti di FV dovrebbe essere misurato anche il FVIII, per escludere la presenza del difetto combinato. È descritta la riduzione antigenica di FV associata alla mutazione del FV Leiden con fenotipo pro-trombotico (pseudo-omozigosi) (4-5).

La carenza di FV, o di uno degli altri fattori della via comune della coagulazione (FX e FII), va sospettata in presenza di un allungamento di entrambi i tempi, PT e aPTT, con concentrazione di fibrinogeno e tempo di trombina normali.

Le manifestazioni emorragiche più comuni sono: ecchimosi, epistassi, sanguinamenti del cavo orale, per ferite minori, o in occasione di manovre invasive e di interventi chirurgici; menorragia nelle donne; più rare le emorragie più gravi. L'intensità delle manifestazioni non correla con l'allungamento del PT e dell'aPTT (6) ed è molto variabile; questo fa sì che, in assenza di episodi scatenanti, siano possibili diagnosi anche in età avanzata. Alcuni soggetti con grave carenza, anche <1%, sanguinano meno del previsto; il motivo non è noto, potrebbe dipendere dall'attività residua del FV piastrinico (4).

La terapia per gli episodi minori si basa sull'impiego di farmaci antifibrinolitici e di presidi emostatici locali; nei casi in cui queste misure non siano sufficienti, o nel caso di sanguinamenti maggiori, la terapia sostitutiva viene eseguita con plasma fresco congelato, non essendo ancora disponibile un concentrato specifico di FV, ricombinante o plasma-derivato. Il complesso protrombinico concentrato e i crioprecipitati hanno un contenuto scarso di FV, a causa della sua labilità (1).

Tabella 1

Valori degli esami ematochimici eseguiti durante il ricovero

Analisi (unità di misura)	Intervalli di riferimento	eseguite all'ammissione		eseguite durante la degenza		
		11 maggio	13 maggio	16 maggio	19 maggio	20 maggio
Emoglobina (g/L)	130-180	40	86	89		
Piastrine (10 ⁹ /L)	140-450	450	421	450		
Tempo di protrombina, PT (ratio)	0,80-1,20	8,56	3,09		2,77	
Tempo di tromboplastina parziale attivato, aPTT (ratio)	0,80-1,20	3,83	2,37		2,11	
Fibrinogeno (mg/dL)	180-450	417		330		
Creatinina (mg/dL)	<1,20	0,98				
Alanina Aminotransferasi (U/L)	<40	14	18			
Aspartato Aminotransferasi (U/L)	<45		21			
Bilirubina totale (mg/dL)	<1,20		2,21			
Bilirubina diretta (mg/dL)	<0,91		0,30			
Edoxaban (ng/mL)*	Picco 39-582 Valle 11-96					0
Test di miscela						
PT basale (ratio)**						3,10
Test di miscela PT (ratio) senza preincubazione**						1,19
Test di miscela PT (ratio) dopo preincubazione a 37°C per 2 ore**						1,28
aPTT basale (ratio)**						2,50
Test di miscela aPTT (ratio) senza incubazione**						0,98
Test di miscela aPTT (ratio) dopo preincubazione a 37°C per 2 ore**						1,10
Fattore II (%)	70-20					61,9
Fattore V (%)	70-120					1,1
Fattore VII (%)	55-170					40,5
Fattore VIII (%)	60-150					171,4
Fattore IX (%)	70-120					117,3
Fattore X (%)	70-120					64,9
Fattore XI (%)	60-150					107,0
Fattore XII (%)	60-150					50,7
Ricerca anticorpi anti FV Metodo Bethesda, variante modificata Nijmegen (UB)	Assenti					Assenti
Ricerca anticoagulante lupico (LA)	Negativa					Negativa

*Gli intervalli di riferimento dell'edoxaban si riferiscono alla distribuzione (percentile 2,5-97,5) dei valori di una popolazione di 300 pazienti afferenti al Centro FCSA n.281, in terapia stabilizzata, in assenza di complicanze emorragiche e trombotiche. Non indicano intervalli terapeutici o concentrazioni di farmaco sicure.

**Il test di miscela si esegue in caso di prolungamento di PT e/o aPTT per indirizzare le analisi di secondo livello. Si esegue in tre tempi: 1) misura del PT e/o dell'aPTT nel plasma del paziente (valori basali); 2) ripetizione della misura in una miscela 1:1 fatta con una quota di plasma del paziente e una quota di un pool di plasmali normali senza preincubazione; 3) ulteriore ripetizione della misura dopo preincubazione della miscela a 37°C per due ore.

Tabella 2

Score utilizzati per la valutazione del rischio trombotico ed emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale (7,8).

Variabile	Sigla	Punteggio
Stratificazione del rischio trombotico		
Scompenso cardiaco/ disfunzione ventricolare sinistra	C	1
Ipertensione	H	1
Età >75 anni	A ₂	2
Diabete mellito	D	1
Pregresso stroke o TIA	S ₂	2
Malattie vascolari	V	1
Età 65-74 anni	A	1
Sesso femminile	Sc	1
Valutazione del rischio emorragico		
Ipertensione	H	1
Anomalie della funzione epatica o renale	A	1 o 2
Stroke	S	1
Emorragie in anamnesi	B	1
INR labile [Tempo Trascorso nel Range Terapeutico (TTR) <60%]	L	1
Età >65 anni	E	1
Uso di farmaci o alcol*	D	1 o 2

CHA₂DS₂VASc score Stratificazione del rischio trombotico.

HAS-BLED score Valutazione del rischio emorragico.

Sc punto attribuibile solo alle donne di età >65 anni.

Il trattamento anticoagulante è indicato in pazienti con punteggio >1 o >2 se donne di età >65 anni.

*Uso concomitante di antiaggreganti o FANS e/o alcol in eccesso

Per il paziente qui presentato non è stato possibile effettuare analisi genetiche, né ricostruire la storia familiare, trattandosi di figlio unico, senza prole, con genitori deceduti. Data l'entità della riduzione di attività del fattore, le emorragie seguite agli interventi chirurgici riportate in anamnesi e l'esito negativo della ricerca di anticorpi inibitori che potessero far pensare ad una forma acquisita, è stata ipotizzata una carenza congenita di FV verosimilmente omozigote. L'assunzione di edoxaban in presenza di ulcera gastrica ha causato l'emorragia che ha determinato la grave anemia osservata al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, permettendo la diagnosi.

L'efficacia della terapia anticoagulante orale in prevenzione dello stroke cardioembolico nei pazienti con FA è ampiamente dimostrata (7). La scelta della terapia si basa sulla stratificazione del rischio di stroke e del

rischio emorragico, in modo strutturato, attraverso l'uso di score, CHA₂DS₂VASc e HAS-BLED rispettivamente come riportato nella Tabella 2 (7,8).

Prima di prescrivere anticoagulanti, è necessario effettuare alcuni esami di laboratorio: emocromo, creatinina, transaminasi, PT e aPTT. In assenza di analisi propedeutiche e di rivalutazioni cliniche periodiche, come nel caso del paziente in oggetto, il rischio di complicanze aumenta considerevolmente (7-8).

Con l'aumento dell'aspettativa di vita, è aumentata per i pazienti emofilici la prevalenza di FA e di malattie cardiovascolari. Individui naturalmente predisposti al sanguinamento, sviluppano anche un rischio di stroke ed embolismo sistemico, condizionato dall'entità della carenza e difficilmente prevedibile. Il CHA₂DS₂VASc score tende a sovrastimare il rischio in soggetti con un ridotto potenziale di generazione della trombina, tanto che alcuni autori hanno proposto di innalzare in questi pazienti la soglia decisionale; l'HAS-BLED score non sembra sufficientemente adeguato a predire il rischio emorragico. La presenza di comorbidità, che necessitano di trattamenti con effetti farmacologici opposti, rende particolarmente difficili le scelte terapeutiche, il cui controllo è complicato dal rischio emorragico di base. Gli studi a riguardo, limitati alle emofilie A e B, per le quali, rispetto alla carenza di FV, c'è il vantaggio di preparati sostitutivi specifici, non hanno al momento prodotto linee guida; le indicazioni terapeutiche, di tipo chirurgico o farmacologico, si basano sul consenso degli esperti (9-10). Un approccio che tenga conto della variabilità individuale, come si propone la medicina personalizzata, potrebbe fornire, in futuro, strategie di cura più sicure ai pazienti con comorbidità particolarmente impegnative.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

- Asselta R, Peyvandi F. Factor V Deficiency. Semin Thromb Hemost 2009;35:382-9.
- Mann KG, Kalafatis M. Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. Blood 2003;101:20-30.
- Owren PA. Parahaemophilia; Haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. Lancet 1947;1:446-8.
- Mannucci PM. Rare Inherited coagulation disorders In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. Haemophilia 2006;12:345.
- Levy Mendelovich S, Barg AA, Rosenberg N, Avishai E, Luboshitz J, Misgav M et al. Treatment tailoring for factor V deficient patients and perioperative management using global hemostatic coagulation assay. Blood Cells Mol Dis 2018;71:5-10.
- Guida alla terapia antitrombotica – Raccomandazioni – FCSA Federazione Centri per diagnosi della tromboasi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche, XXI Edizione 2023.

8. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2021;23:1612-76.
9. Malcangi G, Coppola A, Marino R, Molinari AC, Santoro RC, Tagliaferri A. Gestione delle comorbidità nel paziente con emofilia. https://books.seedstm.com/index.php/seed/catalog/download/Gestione_comorbidita_emofilia/22/162-1?inline=1 (ultimo accesso: gennaio 2024)
10. Badescu MC, Badulescu OV, Butnariu LI et al. Current therapeutic approach to atrial fibrillation in patients with congenital hemophilia. *J Pers Med* 2022;12:519.