



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

POLICLINICO UMBERTO I

Centro III livello di Riferimento e Coordinamento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Malattie Emorragiche Congenite

Medico responsabile: Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi

tel. 06 857951 - 06 49974 / 410 / 411 / 412 / 778 - mazzucconi@bce.uniroma1.it

Via Benevento, 6 / 27a - Roma (Ematologia)



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI

Presidio II livello di Riferimento per la Diagnosi e Terapia della Malattie Emorragiche Congenite

Medico responsabile: Prof. Raimondo De Cristofaro - tel. 06 30154438 - rdecristofaro@rm.unicatt.it

Largo A. Gemelli, 8 - Roma (Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche)



OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Presidio II livello di Riferimento per la Diagnosi e Terapia della Malattie Emorragiche Congenite

Medico responsabile: Dott. Matteo Luciani - tel. 06 68592125 / 2364 - matteo.luciani@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma

SISTEMA SANITARIO REGIONALE



AZIENDA ASL VITERBO

UOC di Ematologia - Presidio di I livello

Medico Responsabile: Dott. Marco Montanaro - tel. 0761 6512 / 53 / 57 / 27 / 26 / 40 - marco.montanaro@asl.vt.it

Strada Sanmartinese - Viterbo

SISTEMA SANITARIO REGIONALE



OSPEDALE SAN CAMILLO DE LELLIS - RIETI

Immunoematologia e Medicina Trasfusionale - Presidio di I livello

Medico Responsabile: Dott. Sante Barbante - tel. 0746 278234 - s.barbante@aslrieti.it

Viale Kennedy, 1 - Rieti

SISTEMA SANITARIO REGIONALE



OSPEDALE SANTA MARIA GORETTI - LATINA

Ematologia - Presidio di I livello

Medico Responsabile: Prof. Giuseppe Cimino tel. 0773 6553815 - cimino@bce.uniroma1.it

Via Canova, snc - Latina

SISTEMA SANITARIO REGIONALE



OSPEDALE FABRIZIO SPAZIANI -FROSINONE

Ematologia - Presidio di I livello

Medico Responsabile: Dott.ssa Roberta Sala - tel. 0775/882271 - roberta.sala@aslfrosinone.it

Via Armando Fabi - Frosinone

MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

PREMESSA	3
EMOFILIE	3
1. Inquadramento della malattia	3
2. Strumenti per la diagnosi	3
3. Terapia	4
MALATTIA DI VON WILLEBRAND.....	9
1. Inquadramento della malattia	9
2. Strumenti per la diagnosi	9
3. Terapia	12
COAGULOPATIE EMORRAGICHE CONGENITE RARE.....	13
1. Inquadramento della malattia	13
2. Strumenti per la diagnosi	15
3. Terapia	16
PER TUTTE LE MEC	18
4. Controlli di salute	18
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	19
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	28
7. Rapporti con le Associazioni.....	29
Bibliografia	30

Premessa

Le malattie emorragiche congenite (MEC) sono patologie rare della coagulazione e comprendono le Emofilie, la malattia di Von Willebrand e gli altri difetti coagulativi rari, cioè quelle MEC che hanno una prevalenza nella popolazione generale di gran lunga inferiore alle Emofilie ed alla malattia di Von Willebrand.

EMOFILIE

1. Inquadramento della malattia

Le Emofilie A e B sono dovute alla carenza ereditaria dei Fattori VIII (FVIII) o IX (FIX) della coagulazione, rispettivamente. I geni responsabili della sintesi dei fattori VIII e IX sono situati sul cromosoma X; se mutati, generano il carattere recessivo “X-linked” (ovvero legato al cromosoma X) responsabile dell’Emofilia A o B. Si tratta quindi di malattie ad ereditarietà diagenica. L’incidenza delle due forme di Emofilia è di 1:5.000 e di 1:30.000 nati maschi per il tipo A e per il tipo B, rispettivamente. In rapporto all’entità della carenza del fattore, si distinguono forme gravi (fattore carente <1%), moderate (fattore carente $\geq 1\%$ e $\leq 5\%$) e lievi (fattore carente $> 5\%$ e $< 40\%$). In Italia, come riportato dal Rapporto dell’Istituto Superiore di Sanità (*Istisan 10/31, 2008*) nell’Emofilia A le forme gravi rappresentano il 50%, le moderate il 14% e le lievi il 36%; per quanto riguarda l’Emofilia B, le forme gravi rappresentano il 40%, le moderate il 22% e le lievi il 38%. La sintomatologia emorragica è correlata all’entità del difetto e al tipo di mutazione sottostante. È possibile tuttavia un quadro sintomatologico grave in pazienti con Emofilia moderata o, viceversa, un quadro sintomatologico moderato in pazienti affetti da Emofilia grave. Ematridi ed ematomi muscolari sono i sintomi più caratteristici delle Emofilie, in particolar modo nelle forme gravi o moderate con fenotipo grave. Essi possono essere “spontanei” o realizzarsi in seguito a traumi, anche di lieve entità. Il ripetersi degli ematridi a livello delle grandi articolazioni, essenzialmente gomiti, ginocchia, caviglie (denominate anche articolazioni “indice”), causa nella storia naturale delle Emofilie uno stato progressivo di artropatia, che esita in un’inabilità funzionale invalidante. Tutti gli apparati od organi possono essere sede di sanguinamento: le emorragie del sistema nervoso centrale e periferico, le emorragie gastrointestinali e quelle degli organi interni quali rene, fegato, polmone o altro possono essere fatali o mettere gravemente in pericolo la vita. Le emorragie cutanee superficiali, quali petecchie ed ecchimosi, non sono tipiche delle Emofilie.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Approccio diagnostico alle Emofilie

L’approccio diagnostico alle Emofilie è clinico/laboratoristico. Si avvale di un’accurata anamnesi familiare e personale volta a valutare la presenza di sintomi emorragici spontanei o provocati in seguito a traumi, interventi chirurgici, manovre invasive. La diagnosi delle forme gravi avviene solitamente durante il primo anno di vita. Quando non vi sia una storia familiare e non sia prevista, quindi, la nascita di un bambino emofilico, al momento del parto e particolarmente in caso di distocia, si possono verificare emorragie nel neonato emofilico, soprattutto a livello cranico (cefalo ematoma, emorragia cerebrale). Inoltre, quando il bambino inizia a gattonare si possono presentare i primi ematomi sottocutanei e i primi ematridi a livello delle ginocchia, mentre quando il bambino comincia a deambulare saranno colpite maggiormente le articolazioni delle caviglie. La diagnosi delle forme lievi avviene successivamente, anche in età adulta, poiché i pazienti possono rimanere asintomatici fino a che non subiscono un intervento chirurgico, una manovra invasiva o un trauma di rilievo. Le forme moderate hanno caratteristiche intermedie tra le gravi e le lievi e pertanto la diagnosi può essere più o meno precoce o tardiva.

2.2 Criteri diagnostici

La diagnosi di Emofilia, quando si abbia il sospetto clinico o si agisca nell’ambito di uno studio familiare, si basa su dati di laboratorio. Tra gli esami di screening coagulativo (tempo di Protrombina - PT, tempo di Tromboplastina Parziale

attivata - aPTT e dosaggio del fibrinogeno) nelle Emofilie risulterà prolungato in maniera isolata l'aPTT. Se l'allungamento dell'aPTT non è dovuto ad altre cause (ad esempio la presenza di un "lupus anticoagulant") e la prova di correzione con plasma normale di riferimento dà esito positivo, si avvia il dosaggio biologico di quei fattori coagulativi che possono essere ridotti o assenti se si riscontra un aPTT isolato prolungato (fattori XII, XI, IX, VIII). Un deficit di FVIII o di FIX permette la diagnosi di Emofilia A o B, rispettivamente. Tuttavia, se non ci troviamo di fronte ad una storia familiare sicura di Emofilia A, sarà opportuno eseguire anche il dosaggio dell'antigene correlato al Fattore Von Willebrand (VWF:Ag), per escludere la diagnosi di malattia di Von Willebrand (di cui si tratterà in seguito). Una volta eseguita la diagnosi di laboratorio e tipizzato il fenotipo del paziente (grave, moderato o lieve), può essere avviata anche la ricerca della mutazione genetica alla base della malattia. Ciò è particolarmente importante per le forme gravi e moderate, non solo per la valutazione di eventuali significati prognostici sul decorso della patologia, ma anche ai fini di uno studio familiare per la ricerca delle portatrici.

Il gene del FVIII si trova all'estremo distale del braccio lungo del cromosoma X (Xq28), è costituito da 186kb, 26 esoni e codifica per una proteina di 2332 aminoacidi. Per tutti i tipi di Emofilia A, le mutazioni che si riscontrano possono essere caratterizzate da: inversione dell'Introne 22 (~40%), inversione dell'Introne 1 (~1%), mutazioni puntiformi (~50%), piccole delezioni/inserzioni (~10%), grandi delezioni (~3%), mutazioni dei siti di splicing (~3%)^{1,2}.

Il gene del FIX si trova sulla parte terminale del cromosoma X ed è costituito da 34kb. Per tutti i tipi di Emofilia B, le mutazioni che si riscontrano possono essere di tipo missense, nonsense, di splicing, ovvero grandi delezioni, piccole delezioni/inserzioni, duplicazioni e riarrangiamenti complessi, oppure possono riguardare la regione del promotore. Le più frequenti sono le mutazioni missense, nonsense e le piccole delezioni/inserzioni.

La diagnosi molecolare con identificazione della mutazione del gene del fattore VIII/IX non è essenziale ma è raccomandata in tutti i maschi affetti da Emofilia A/B grave o moderata. Nelle donne con storia familiare di Emofilia grave/moderata, lo studio molecolare è indicato allo scopo di determinare lo stato di portatrice. Infatti, diversi gradi di lyonizzazione possono marcatamente influenzare i livelli plasmatici di fattore VIII/IX rendendo impossibile l'identificazione delle portatrici in caso si riscontrino livelli di fattore VIII/IX normali. La diagnosi genetica di portatrice è pertanto indicata in tutte le donne quando viene diagnosticato un nuovo caso sporadico di Emofilia grave/moderata, o in presenza di storia familiare positiva per Emofilia grave/moderata. La consulenza genetica e la diagnosi di portatrice non sono tuttavia indicate in ragazze di età < 15 anni proprio allo scopo di consentire loro di esprimere un cosciente e ragionato consenso informato.

3. Terapia

3.1 Terapia sostitutiva

Il trattamento elettivo dell'Emofilia è costituito dalla terapia sostitutiva, cioè dalla somministrazione di prodotti commerciali costituiti da concentrati del fattore carente derivati da plasma umano o da tecnologia basata sul DNA ricombinante.

La terapia sostitutiva può essere somministrata "a domanda" o "in profilassi". Per terapia "a domanda" si intende il trattamento con infusione del fattore carente in concomitanza di un evento emorragico o di un evento traumatico ritenuto causa potenziale di un fenomeno emorragico conseguente. Per terapia "in profilassi", si intende un trattamento preventivo con somministrazione del fattore carente, atto a scongiurare o prevenire un sanguinamento.

Si distinguono vari tipi di profilassi:

- 1) Profilassi episodica o limitata nel tempo, per:
 - manovre invasive
 - interventi chirurgici
 - fisioterapia
 - prevenzione di emartri in articolazioni *target** (solitamente a cicli)
 - necessità di terapia anticoagulante e/o antiaggregante**

* Esistono diverse definizioni di articolazione target: dall'*European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET)* viene definita articolazione target quella in cui si siano manifestati 3 o più sanguinamenti in un periodo di 6 mesi; secondo la definizione del "*Canadian Consensus*", quella in cui si siano verificati 3 o più sanguinamenti in un periodo di 3 mesi consecutivi; secondo il *Center for Disease Control-Universal Data Collection (CDC-UDC)*, quella in cui si siano verificati 4 o più sanguinamenti durante un periodo di 6 mesi.

**In alcuni casi può essere necessario eseguire una profilassi a lungo termine in associazione ad una terapia anticoagulante o antiaggregante che deve essere proseguita per lungo tempo o indefinitamente (es. pazienti con fibrillazione atriale cronica, portatori di stent o protesi valvolari, ecc.).

2) Profilassi a lungo termine dall'infanzia all'età adulta

- Lo scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell'invalidità del paziente.

Si distingue in: primaria o secondaria.

a. Profilassi primaria:

è instaurata prima del verificarsi del danno articolare e si pratica con infusioni regolari del fattore in maniera continua (per oltre 45 settimane/anno) ed è definita a lungo termine (*o long-term*).

b. Profilassi secondaria:

è instaurata dopo evidenza di danno articolare o insorgenza di gravi eventi emorragici (es. emorragia intracranica). Può essere a breve termine (*short-term*) o a lungo termine (*long-term*).

Nelle tabelle seguenti (1 e 2) sono riportate le caratteristiche dei vari tipi di profilassi ^{3,4}.

Tabella 1. Definizione di profilassi da PEDNET ³

Tipo di terapia	Definizione
Profilassi primaria A	Trattamento regolare e continuo iniziato dopo il primo sanguinamento intra-articolare e ad un'età inferiore ai due anni
Profilassi primaria B	Trattamento regolare e continuo iniziato ad un'età inferiore ai 2 anni senza un sanguinamento intra-articolare precedente
Profilassi secondaria A	Trattamento regolare e continuo (<i>long-term</i>) iniziato dopo 2 o più emorragie intra-articolari o ad un'età superiore ai due anni
Profilassi secondaria B	Trattamento regolare intermittente (<i>short-term</i>), a causa di frequenti sanguinamenti

Tabella 2. Definizione dei diversi protocolli di profilassi ⁴

Protocollo	Definizione
Profilassi primaria	Trattamento continuativo*, regolare, iniziato in assenza di malattia articolare osteo-cartilaginea, valutata attraverso l'esame fisico e/o da tecniche di imaging, ed iniziata prima del secondo sanguinamento articolare a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle) e prima dei 3 anni di età
Profilassi secondaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo 2 sanguinamenti a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle), e prima dell'insorgenza di una malattia articolare documentata dall'esame fisico e da tecniche di imaging
Profilassi terziaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo l'insorgenza di malattia articolare documentata dall'esame fisico e da radiografie
Profilassi intermittente	Trattamento somministrato per prevenire sanguinamenti per un periodo che non superi le 45 settimane/anno

*Continuativo: è definito l'intento di trattare per 52 settimane/anno e di ricevere infusioni ad una predefinita frequenza per almeno 45 settimane (85%) nell'anno in considerazione.

Il razionale della profilassi si basa sul fatto che l'artropatia è la maggiore causa di morbidità nell'Emofilia; nelle forme gravi di Emofilia (A o B) i pazienti vanno incontro ad una media di 20-30 emartri all'anno, mentre, in quelle moderate, gli emartri sono in un anno molto rari o addirittura assenti. Tuttavia, anche pochi emartri ricorrenti nella stessa articolazione, la trasformano in una articolazione *target*, cioè essa diventa particolarmente suscettibile ad ulteriori sanguinamenti, e viene così favorito l'instaurarsi dell'artropatia. La profilassi, mediante l'infusione periodica e regolare del fattore carente, trasforma l'Emofilia grave in moderata, riducendo di fatto o azzerando l'insorgenza di emorragie intra-articolari. Ad oggi la profilassi iniziata precocemente nel bambino affetto da Emofilia è considerata il *Gold Standard* del trattamento, come dimostrato da studi randomizzati eseguiti in bambini affetti da Emofilia A grave ^{5,6}. Nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta la profilassi può essere efficacemente proseguita a lungo termine, anche se personalizzata, tenendo conto delle esigenze del paziente e del suo stile di vita, ma anche rivalutandone periodicamente la tendenza emorragica.

Se consideriamo la popolazione di emofilici gravi adulti che non hanno esperienza di profilassi primaria/secondaria dall'età infantile, l'approccio terapeutico a domanda è attualmente quello più diffuso. Tuttavia, da esperienze cliniche recenti, la profilassi secondaria in tali pazienti si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di emartri e di altri eventi emorragici, nel migliorare globalmente la qualità di vita e nel consentire un'attività lavorativa più regolare ^{7,8}.

Tabella 3. Esempi di terapia sostitutiva per episodi intercorrenti con concentrato del fattore carente "a domanda" (dosi espresse in unità internazionali (UI)/kg)

Episodio emorragico	Dose FVIII (UI/kg)	Dose FIX (UI/kg)
Ematoma o ematoma di lieve/media entità	15-30	20-40
Ematoma o ematoma grave Sanguinamento esterno con anemizzazione Trauma accidentale di media gravità	30-50	40-60
Trauma cranico Emorragia cerebrale Profilassi emostatica pre-chirurgica	50-100	50-100

Tabella 4. Esempi di terapia sostitutiva in profilassi con concentrato del fattore carente per manovre invasive/interventi chirurgici (dosi espresse in UI/kg, sia per FVIII che per FIX)

ESTRAZIONE DENTARIA	INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE
50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose	100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel post-intervento quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8ª giornata post-operatoria, a seconda della situazione clinica

Bisogna considerare che l'emivita del FVIII trasfuso è di 8-12 h, mentre quella del FIX è di 18-24 h. Per ogni UI/kg di FVIII trasfuso, si prevede una resa di 2U/dl, mentre per ogni UI/kg di FIX, la resa prevista è 1U/dl. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico deve essere mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici tra l'80 e il 100% nelle prime 72 ore e del 40-50% successivamente. È buona norma eseguire controlli seriativi dei parametri coagulativi durante il periodo post-operatorio, con il monitoraggio dell'attività del fattore trasfuso. Inoltre, prima di un intervento programmato, è necessario rivalutare il paziente, specie se affetto da Emofilia grave o moderata, per la presenza di inibitore (vedi oltre).

Nella tabella seguente sono riportati i dosaggi dei fattori trasfusi e le frequenze della profilassi primaria e secondaria ⁹.

Tabella 5. Regimi di profilassi primaria e secondaria a lungo termine ⁹

Profilassi a dosi intermedie (Utrecht protocol) per la prevenzione degli ematomi intercorrenti	Profilassi ad alte dosi (Malmö protocol) per ottenere livelli pre-infusione del fattore >1%
Emofilia A: FVIII	
15-30UI/kg 2-3vv/settimana	25-40 UI/kg 3 vv/settimana
Emofilia B: FIX	
30-50UI/kg 1-2vv/settimana	30-50UI/kg 2vv/settimana

La profilassi ad alte dosi è prevalente nei Centri Emofilia scandinavi, mentre nel resto dell'Europa, negli USA e in Canada è maggiormente in uso quella a dosi intermedie.

Terapia con Desmopressina

Nei pazienti affetti da Emofilia A lieve, il trattamento alternativo alla terapia sostitutiva con il fattore carente è costituito dalla terapia con Desmopressina (DDAVP: 1-desamino-8-D-arginin vasopressina), analogo sintetico dell'ormone vasopressina. Essa determina incremento transitorio dei livelli plasmatici del FVIII coagulante (FVIII:C), del VWF e dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA). Ha scarso effetto pressorio, ma attività antidiuretica prolungata (6-24h). La DDAVP induce secrezione del VWF dalle cellule endoteliali per esocitosi dai corpi di Weibel-Palade. Non è chiaro se il meccanismo del rilascio del FVIII sia analogo a quello del VWF, ovvero se si determini per un effetto indiretto mediato dalla secrezione del VWF. La DDAVP incrementa i livelli plasmatici di entrambi, proteggendo il FVIII da una rapida proteolisi. È efficace, ha basso costo, non comporta rischio di infezioni virali. La dose singola è pari a 0,3µg/kg: è somministrabile per infusione venosa (diluata in 50cc di soluzione salina ed infusa per 30 minuti) o per via sottocutanea. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, (può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre cefalea e vampate di calore) e con estrema cautela nei bambini al di sotto dei 2 anni, perché può causare grave iponatriemia. Durante la somministrazione di DDAVP deve essere eseguita una restrizione dell'apporto di liquidi (nell'adulto non più di 1 litro/die) e deve essere monitorato il bilancio idro-elettrolitico. Nell'Emofilia A lieve, è bene eseguire, prima dell'uso terapeutico della DDAVP ed in assenza di sintomi emorragici, un test di efficacia che valuti la risalita del FVIII dopo un'ora e due ore dalla somministrazione di una singola dose. L'incremento previsto del fattore è mediamente pari a 2-3 volte i livelli basali. I picchi di risposta si hanno a 30 minuti dopo infusione venosa e a 60-90 minuti dopo somministrazione sottocutanea. L'emivita del FVIII reso disponibile è di 5-

8h, mentre dopo 3-5 dosi vi può essere riduzione od esaurimento della risposta (fenomeno della tachifilassi). La risposta si ritiene soddisfacente se si realizza un incremento di almeno 2 volte dei livelli basali del FVIII:C, con valori di attività di almeno 30 U/dl ¹⁰.

3.2 Insorgenza dell'inibitore

Attualmente la complicanza maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da Emofilia è lo sviluppo di allo-anticorpi inibitori, rivolti verso il FVIII o il FIX, riconosciuti come estranei. Essi inibiscono, in base al loro titolo, totalmente o in parte, l'attività coagulante del fattore infuso. L'insorgenza dell'inibitore si realizza molto più frequentemente in soggetti affetti da Emofilia A che da Emofilia B. L'incidenza degli inibitori è di circa il 30% nell'Emofilia A grave, intorno a 1-7% nell' Emofilia A moderata/lieve, mentre nell'Emofilia B è inferiore al 5%. Gli anticorpi inibitori di solito si sviluppano entro le prime 20-25 giornate di esposizione (*EDs: Exposure Days*) al fattore carente (mediana 9-10 giornate): pertanto, maggiormente a rischio sono i bambini. Maggiore rischio di insorgenza si ha entro le 50 *EDs*, ma è possibile lo sviluppo anche dopo le 100 *EDs*. Si distinguono tipi di inibitori "*high-responding*", cioè con alto titolo, superiore a 5 Unità Bethesda/ml (UB/ml), che tende ad incrementare dopo successive somministrazioni del fattore, "*low-responding*", con titolo ≤ 5 UB/ml, che non aumenta dopo altre infusioni del fattore, transitori "*low-responding*", che regrediscono spontaneamente. I problemi maggiori sono provocati dagli inibitori "*high-responding*", mentre i "*low-responding*" ed i transitori hanno minore impatto clinico. I fattori che contribuiscono allo sviluppo di inibitori contro il FVIII sono inerenti sia al paziente (difetto molecolare del FVIII, etnia, familiarità, sistema HLA), sia al trattamento (tipo di prodotto, numero di *EDs*, modalità di esposizione). In un paziente con inibitore le strategie terapeutiche in nostro possesso dipendono dalla gravità dell'episodio emorragico e dal titolo dell'inibitore al momento dell'evento. Si definisce "risposta anamnestica" un incremento dei livelli di inibitore dopo una nuova esposizione al FVIII e si riscontra soltanto in presenza di inibitori "*high-responding*". Pertanto, l'approccio terapeutico dell'Emofilia A con inibitore, prevede sia il trattamento degli eventi emorragici acuti, sia la possibilità di determinare la scomparsa dell'inibitore, come di seguito riportato.

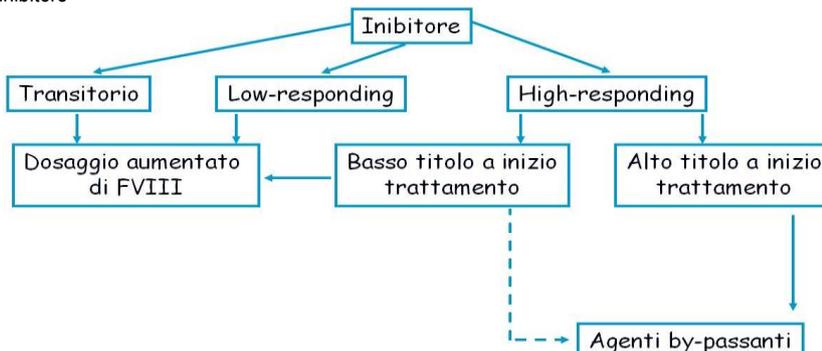
- Emorragie acute: modalità di trattamento
 - Somministrazione di dosi incrementate di FVIII
 - Uso di agenti by-passanti: aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrates)
 - FVII attivato ricombinante (rFVIIa)
- Controllo dell'inibitore a lungo termine
 - Consiste nella eradicazione permanente dell'inibitore attraverso l'induzione di immuno-tolleranza (ITI= Immune Tolerance Induction), mediante la somministrazione di alte dosi di FVIII, in genere con cadenza giornaliera.

Gli agenti by-passanti hanno un'efficacia globale simile, variabile dal 64% al 93%. L'uno o l'altro possono non essere efficaci nel 10-30% dei casi, per ragioni non note. Pertanto, è possibile il passaggio dall'uno all'altro prodotto in caso di non risposta. I dosaggi in uso sono riportati in tabella 6.

Tabella 6. Dosaggi degli agenti by passanti

aPCC/AICC	50-100 UI/kg ogni 6-12h (non superare 200 UI/kg/die)
rFVIIa	90-120 µg/kg ogni 2-3 h o 270 µg/kg dose singola, eventualmente ripetuta dopo ~ 6h

Figura 1. Algoritmo sulla gestione degli episodi emorragici e profilassi di manovre invasive ed interventi chirurgici in pazienti con Emofilia A ed inibitore



Gli agenti by-passanti si sono dimostrati efficaci e sicuri anche nella profilassi degli interventi chirurgici (chirurgia generale/chirurgia ortopedica). È possibile inoltre eseguire anche una profilassi dell'artropatia "long-term" con agenti by-passanti nei pazienti affetti da Emofilia con inibitore "high-responding"¹¹⁻¹³.

Nelle linee guida riguardanti l'induzione dell'immunotolleranza, sono stati definiti i fattori prognostici, le indicazioni sui dosaggi, la durata del trattamento ed i criteri di risposta¹⁴. La risposta completa alla immunotolleranza si definisce come la scomparsa persistente dell'inibitore, la normalizzazione del "recovery" e dell'emivita del FVIII trasfuso. La durata dell'immunotolleranza può protrarsi fino a 33 mesi, od oltre, a giudizio del clinico, se la risposta non si ottiene più precocemente.

Nel 2012, sono stati pubblicati i risultati di uno studio internazionale prospettico randomizzato sull'induzione di immunotolleranza in bambini con Emofilia A grave "good risk" ed inibitore ad alto titolo (picco storico inferiore a 200UB/ml, titolo basale di inibitore \leq 10UB/ml, storia di inibitore inferiore a 5 anni. Era prevista a "random" la somministrazione di FVIII ad alte dosi (200UI/kg/die) o a basse dosi (50UI/kg 3 volte/settimana). Le percentuali di risposta risultarono paragonabili nei due bracci del trattamento (circa 70%), ma il tempo per raggiungere l'eradicazione era significativamente inferiore nel gruppo trattato con le alte dosi, mentre nei pazienti che avevano ricevuto le basse dosi, erano più frequenti in maniera significativa gli episodi emorragici intercorrenti. Pertanto, nei bambini il "Gold Standard" del trattamento eradicante dell'inibitore è costituito dalla somministrazione di alte dosi giornaliere¹⁵. Negli adulti, sono generalmente utilizzate le alte dosi di FVIII per l'induzione dell'immunotolleranza, specie nei soggetti a cattiva prognosi, (poor risk "patients")¹⁴.

Nei pazienti affetti da emofilia B con inibitore, come agente by-passante deve essere usato esclusivamente il rFVIIa, mentre l'approccio eradicante è più complesso, in quanto l'induzione dell'immunotolleranza con concentrati di Fattore IX può comportare crisi anafilattiche e sindrome nefrosica. Quindi, spesso viene usata una terapia immunosoppressiva (ad esempio Rituximab)^{16,17}.

3.3 Linee guida dell'approccio terapeutico e tipo di concentrato nelle Emofilie

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico nelle Emofilie (terapia a domanda, in profilassi, induzione dell'immunotolleranza), e la scelta del prodotto, plasmaderivato o ricombinante, si rimanda alle linee guida ed agli studi pubblicati negli ultimi anni, in cui tali argomenti vengono affrontati, con varie sfaccettature¹⁸⁻²⁶. Inoltre, negli anni più recenti è sorto nella comunità scientifica nazionale ed internazionale un dibattito sul ruolo che i vari prodotti, plasma derivati e ricombinanti, possano avere sullo sviluppo dell'inibitore, essenzialmente nei pazienti affetti da Emofilia A. Quindi, il primo problema da risolvere è la scelta del migliore prodotto in pazienti (bambini nella maggior parte dei casi) non precedentemente trattati (PUPs= *Previously Untreated Patients*). Il quesito se la fonte (plasma o prodotti da tecnologia ricombinante) possa influenzare o meno l'insorgenza dell'inibitore, fu posto già dall'osservazione dei risultati degli studi prospettici registrativi condotti in PUPs con FVIII ricombinante (rFVIII) negli anni '90, nei quali si riscontrava un'inaspettata elevata percentuale di inibitori (30-35%). Una risposta a tali quesiti è giunta recentemente dai risultati dello studio internazionale indipendente, randomizzato controllato in "PUPs" in età pediatrica, denominato SIPPET (*Study on Inhibitor in Plasma Product Exposed Toddlers*)²⁷. Questo studio ha dimostrato che i bambini trattati con rFVIII avrebbero un rischio di sviluppare l'inibitore (ad alto e basso titolo) superiore rispetto a quelli trattati con FVIII plasma derivato (pdFVIII) (incidenza 44.5% vs 26.8%). Tali risultati sono attualmente in fase di discussione nell'ambito delle comunità scientifiche nazionali ed internazionali.

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

1. Inquadramento della malattia

La malattia di Von Willebrand (VWD - *Von Willebrand Disease*) è un complesso disordine emorragico congenito causato da differenti alterazioni qualitative e/o quantitative del fattore di Von Willebrand (VWF - *Von Willebrand Factor*). La diagnosi è frequentemente difficoltosa, nonostante i progressi compiuti nella comprensione della sua fisiopatologia, per variabilità clinica e laboratoristica. Molti pazienti sono pauci-sintomatici e nessun singolo test di laboratorio è completamente diagnostico. Il VWF è una proteina adesiva a struttura multimerica, il cui gene codificante è situato sul braccio corto del cromosoma 12 e consiste di 52 esoni e 178 kb. Le subunità di base del VWF hanno peso molecolare (PM) di 250 kD e sono costituite da 2050 aminoacidi. Hanno domini con zone specifiche di legame per il FVIII, la GPIIb/IX/V, il Collagene e la GPIIb/IIIa (α IIb β 3). La sintesi avviene nelle cellule endoteliali e nei megacariociti. La secrezione è costitutiva ed è regolata da stimoli diversi derivanti dal plasma o dalla matrice sub-endoteliale. Il VWF circola sotto forma di multimeri composti da subunità legate all'estremità amino-terminale: essi hanno un PM che oscilla da 500 a 20.000 kD. I siti di deposito del VWF (forme multimeriche ad elevato peso molecolare) sono nei corpi di Weibel Palade nelle cellule endoteliali e negli alfa-granuli nelle piastrine. Il VWF interviene nell'emostasi primaria come proteina adesiva tramite legami con le glicoproteine della membrana piastrinica. L'interazione con il complesso glicoproteico GPIIb/IX/V sulla membrana piastrinica porta all'adesione delle piastrine sulla matrice subendoteliale, esposta dopo la lesione dell'endotelio. Tale interazione con la GPIIb/IX/V determina la superficializzazione della GPIIb/IIIa (α IIb β 3) che si lega al VWF, ma anche ad altre proteine adesive quali il fibrinogeno e la fibronectina; tale interazione rende l'adesione irreversibile. Il VWF è associato nel plasma al FVIII in un complesso stechiometrico che stabilizza il FVIII proteggendolo da una precoce proteolisi: il sito di legame con il FVIII è situato nei domini D'D3. Nei siti di "storage", gli "ultra-large VWF multimers" vengono rilasciati quando si attiva il processo emostatico o in risposta a stimoli fisiologici, farmacologici (DDAVP) o in situazioni patologiche (TTP, *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*). Gli "ultra-large VWF multimers" subiscono l'azione di ADAMTS-13, metalloproteasi che con meccanismo fisiologico ne determina la scomparsa dal circolo. I domini funzionali del VWF sono: D'-D3 *domains*, siti di legame per FVIII, Eparina, P-selectina; A1 *domain*, unico sito di legame per GPIIb ed inoltre Eparina e Collagene IV; A2 *domain*, sito di clivaggio per ADAMTS-13; A3 *domain*, sito di legame per il Collagene tipi I e III; C1 *domain*, sito di legame per l'Integrina α IIb β 3. I fattori che influenzano la concentrazione del VWF circolante sono: gruppo sanguigno AB0, gravidanza, stress, malattie sistemiche, estrogeni, ipertiroidismo, età. I soggetti con gruppo sanguigno 0 hanno livelli medi di VWF ridotti rispetto a quelli di gruppo non 0. Con il progredire dell'età si ha un progressivo incremento del VWF e ciò accade anche in gravidanza ed in corso di terapia con estrogeni. Malattie sistemiche, stress e ipertiroidismo stimolano l'incremento in circolo del VWF.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Approccio diagnostico alla malattia di Von Willebrand

La diagnosi di VWD si basa sulla storia familiare e personale di eventi emorragici e su una serie di parametri di laboratorio, che permettono non soltanto la diagnosi generica di malattia, ma anche la classificazione nei vari fenotipi (o "Tipi"). La diagnostica molecolare del difetto genetico può essere importante in alcuni casi dubbi ed ai fini del *counseling* genetico. L'iter diagnostico nella VWD può essere talora difficoltoso e richiedere anche esami ad hoc ripetuti nel tempo, specialmente quando non emerge chiaramente una familiarità per eventi emorragici o una diagnosi sicura di malattia in uno o più membri della famiglia del proposita. Ciò è particolarmente importante nei bambini, per i quali deve essere sempre eseguito lo studio dei genitori. Pertanto, un'accurata anamnesi familiare e personale per storia di eventi emorragici spontanei, post-traumatici o per manovre invasive ed interventi chirurgici è indispensabile. Importante la valutazione dello score emorragico o "*Bleeding Score*" (BS), mediante un questionario ad hoc, specie nei fenotipi più lievi della malattia (vedi oltre): i sanguinamenti cutanei, mucosi o quelli che si manifestano dopo interventi chirurgici hanno la maggiore probabilità di essere associati a VWD. Un BS >3 negli uomini e >5 nelle donne nella VWD tipo 1 è un criterio diagnostico più sensibile rispetto a quello di "più di due sintomi emorragici" (vedi oltre la classificazione in Tipi)²⁸⁻³⁰.

2.2 Criteri diagnostici

Dal sospetto clinico e dalla valutazione degli esami di laboratorio, che si possono considerare, come di seguito riportato, di orientamento, di conferma o di alta specializzazione, si giunge alla diagnosi ed alla classificazione di VWD in “Tipi”, che corrispondono a varianti cliniche e molecolari. Infatti, grazie all’esistenza di un database delle varianti molecolari della malattia, la diagnostica molecolare può essere di ausilio in alcune forme dubbie di malattia, oltre che un mezzo importante per la ricerca.

Test di screening

- *Tempo di emorragia (TE)*: può essere allungato, ma può risultare anche normale nei pazienti affetti da VWD Tipo 1 platelet normal, nei Tipi 2N e 2M.
- *Conta piastrinica*: di solito nella norma; può riscontrarsi una lieve piastrinopenia nei pazienti che presentano il Tipo 2B.
- *aPTT*: normale o variamente allungato in dipendenza dalla concentrazione di FVIII:C.
- *FVIII:C*: normale o diminuito; diminuito nel sottotipo 2N e molto diminuito nel Tipo 3.
- Nella tabella seguente si chiarisce l’iter diagnostico, con la nomenclatura dei singoli test di laboratorio.

Tabella 7. Procedure per la diagnosi di malattia di Von Willebrand [da Budde U, *Haemophilia* 2008 ³⁰]

Procedure orientative	Anamnesi familiare e personale TE aPTT Conta piastrinica
Test di conferma	FVIII:C (FVIII coagulante) VWF:Ag (Antigene del Fattore Von Willebrand) VWF:RCo (Attività del cofattore ristocetinico) VWF:CB (Test di capacità di legame al collagene)
Test eseguiti presso laboratori di alta specializzazione	RIPA (Agglutinazione piastrinica indotta da ristocetina) VWF:AgII (Propeptide del Fattore Von Willebrand) Analisi dei multimeri VWF:FVIII B (Test di capacità di legame al FVIII) Metodiche di genetica molecolare

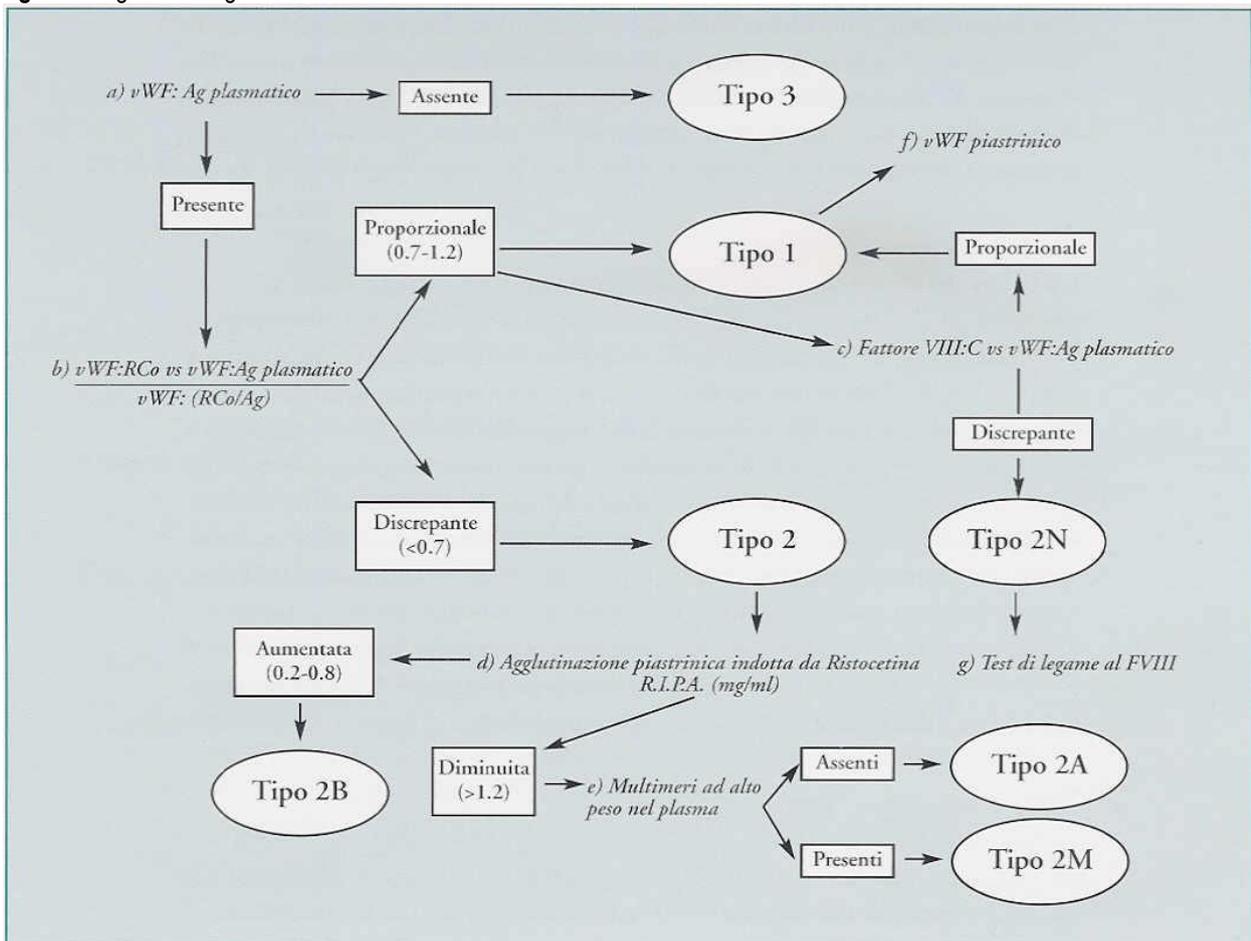
La classificazione in Tipi è di seguito riportata:

- **Tipo 1**: è caratterizzato dalla carenza quantitativa parziale del VWF. Il VWF:RCo, il VWF:Ag e il VWF:CB sono pressoché egualmente ridotti; i livelli del FVIII:C sono ridotti o “borderline”. La RIPA è normale o ridotta. Il TE è prolungato o normale. I multimeri presentano un assetto normale con normale struttura delle triplette. L’ereditarietà è autosomica dominante. Si è individuato un tipo 1 di VWD “grave”, caratterizzato da: TE>15’, FVIII:C <20U/dl e VWF: RCo <10U/dl. Taluni casi, con valori *borderline* dei parametri, costituiscono il “possible VWD”. Un quadro laboratoristico talora sovrapponibile alla VWD tipo 1 caratterizza lo stato di eterozigosi del VWD Tipo 3.
- **Tipo 2**: è caratterizzato da difetto qualitativo del VWF. Si identificano alcuni sottotipi.
 - 1) **Tipo 2A**: è costituito da varianti qualitative con ridotta funzione piastrino-dipendente, associata all’assenza dei multimeri ad alto ed intermedio peso molecolare. Il FVIII:C è tendenzialmente ridotto o molto ridotto; il VWF:Ag è ridotto; il VWF:RCo <50U/dl ed il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB è ridotto. La RIPA è ridotta o molto ridotta; il TE è prolungato. L’ereditarietà è autosomica dominante.
 - 2) **Tipo 2B**: è una variante qualitativa con aumentata affinità del VWF per la glicoproteina Ib, associata all’assenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Il FVIII:C è normale o ridotto; il VWF:Ag è normale o ridotto; il VWF:RCo è ridotto, ma può essere >50U/dl in rari casi; il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB è ridotto; il TE è spesso prolungato; la RIPA è aumentata con completa agglutinazione ad una concentrazione di ristocetina <0,75mg/ml. L’ereditarietà è autosomica dominante.
 - 3) **Tipo 2M**: è una variante qualitativa con ridotta funzione piastrino dipendente, non causata dall’assenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Il FVIII:C è normale o ridotto; il VWF:Ag è normale o ridotto; il VWF:RCo è ridotto, o molto ridotto; il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB normale o ridotto; la RIPA è in genere ridotta; il TE è prolungato. L’ereditarietà è autosomica dominante.

- 4) Tipo 2N: è una variante con diminuita affinità del VWF per il FVIII. Il FVIII:C è ridotto (5-30U/dl); il VWF:Ag è normale; il rapporto FVIII:C/VWF:Ag è discrepante, <0,7; il VWF:RCo è normale; la RIPA è normale; il TE è normale. L'analisi multimerica è normale. Il test di *binding* FVIII:C-VWF:Ag (VWF:FVIII B) risulta alterato. L'ereditarietà è autosomica recessiva.
- **Tipo 3:** è caratterizzato dalla carenza completa del VWF. Il FVIII:C è notevolmente ridotto; il VWF:Ag è assente; il VWF:RCo è assente; il VWF:CB è assente; la RIPA è assente; il TE è notevolmente prolungato. L'analisi multimerica mostra assenza della proteina VWF. L'ereditarietà è autosomica recessiva.

Per quanto riguarda l'epidemiologia, la VWD è la causa più frequente di diatesi emorragica; infatti lo 0,1-1% della popolazione generale può risultarne affetto. In Italia 1 soggetto su 5000 risulta colpito da una forma manifesta della malattia e la distribuzione dei Tipi è la seguente: Tipo 1, 63%; Tipo 2, 26%; Tipo 3, 5%. In figura 2 è rappresentato l'algoritmo diagnostico della malattia.

Figura 2. Algoritmo diagnostico della VWD



3. Terapia

L'obiettivo della terapia nella VWD è la correzione delle anomalie intrinseche della coagulazione mediante l'incremento del FVIII:C, del VWF:Ag e del VWF:RCo, e la correzione del prolungamento del TE. Il presidio terapeutico non sostitutivo disponibile è rappresentato dalla Desmopressina (DDAVP), mentre i trattamenti terapeutici sostitutivi sono costituiti dai concentrati plasma derivati di VWF/FVIII o da prodotti contenenti in altissima prevalenza il VWF e solo tracce di FVIII. Sulla decisione riguardo al trattamento incide la storia di emorragie in corso di eventi a rischio emorragico, mentre sono scarsamente attendibili, nel predire la gravità di un sanguinamento, i test di laboratorio, anche se livelli di FVIII:C >30-40% assicurano in genere una buona emostasi. Bisogna sempre aver presente la storia clinica del paziente relativa alla tendenza al sanguinamento. In alcuni rari casi, in cui vi è una bassa espressività genica e scarsa espressività fenotipica, potrebbe non essere necessario alcun approccio terapeutico ²⁰.

3.1 Terapia con desmopressina

Dosi e modalità di somministrazione sono analoghe a quelle già indicate per l'Emofilia A. Nella VWD la risposta alla DDAVP si valuta non soltanto sull'incremento del FVIII:C, ma anche su quello del VWF:Ag e del VWF:RCo. È sempre raccomandata l'esecuzione del test di risposta, in assenza di emorragie in atto e su campioni ottenuti ai tempi (min.) 0-30-60-120-240 dalla somministrazione. Ai vari tempi debbono essere valutati: FVIII:C, VWF:Ag, e VWF:RCo. In genere persistono nel plasma alti livelli di FVIII-VWF per 6-8 ore. Si parla di "risposta biologica" se dopo 2h si ottiene un incremento di almeno 3 volte del FVIII:C e del VWF:RCo rispetto ai livelli basali, ma con il raggiungimento di valori del FVIII:C e del VWF:RCo di almeno 30U/dl. Per le forme gravi di Tipo 1 e di Tipo 2, si considera nella risposta anche la riduzione del TE al di sotto di 12' ³¹. Nella VWD Tipo 1, in particolare, si definisce una "risposta completa" il raggiungimento di livelli del VWF:RCo e del FVIII:C ≥ 50 U/dl, una "risposta parziale," livelli del VWF:RCo e del FVIII:C < 50U/dl, ma incrementati di almeno 3 volte rispetto ai valori basali, una "non risposta", nessuna delle due situazioni ³². Il trattamento con DDAVP si può effettuare in occasione di eventi emorragici, manovre invasive ed interventi chirurgici, con somministrazioni ripetute ogni 12-24h; se necessario, eseguire il monitoraggio del FVIII:C e del VWF:RCo. È possibile l'instaurarsi di tachifilassi. La risposta alla DDAVP è maggiore nella VWD Tipo1, è incostante nel Tipo 2A, dove si riscontra un maggiore incremento del FVIII:C rispetto al VWF:RCo. La DDAVP è controindicata nel Tipo 2B, per la possibilità di piastrinopenia transitoria, ma può essere usata nel Tipo 2M, se il test di risposta è positivo. Nel Tipo 2N può essere efficace, ma l'emivita del FVIII:C è ridotta; è inefficace nel Tipo 3. La DDAVP può essere somministrata al parto, nel post-partum ed anche nel primo e secondo trimestre di gravidanza, ma con molta cautela nel corso del terzo trimestre. Eventi avversi e controindicazioni sono simili a quelli descritti nell'Emofilia A.

3.2 Terapia sostitutiva

È il trattamento di scelta nei pazienti che risultano essere non rispondenti, o che hanno controindicazioni alla terapia con DDAVP. Sono attualmente utilizzati prevalentemente concentrati plasma derivati che contengono VWF in alta concentrazione e FVIII. Il contenuto di VWF:Ag e di VWF:RCo è documentato nei singoli prodotti: il rapporto VWF:RCo/FVIII oscilla tra $0,91 \pm 0,2$ e $2,45 \pm 0,3$ nei tre prodotti disponibili in Italia. Nei pazienti con VWD Tipo 3 la vita media del FVIII:C dopo infusione di tali prodotti è circa 2 volte quella del VWF:Ag, per la cosiddetta produzione endogena del FVIII. La terapia sostitutiva si effettua a domanda in occasione di eventi emorragici o in profilassi, in concomitanza di manovre invasive o di interventi chirurgici. I concentrati di VWF/FVIII possono essere usati anche in profilassi secondaria *long-term* in pazienti con VWD grave e sanguinamenti ricorrenti in sedi particolari (apparato gastrointestinale, emartri) o in caso di gravi epistassi ripetute nei bambini. In pazienti affetti da VWD sottoposti ad interventi chirurgici ed a rischio trombo embolico, è consigliabile una profilassi standard con EBPM durante il trattamento con concentrati di VWF/FVIII. Nei rari pazienti con VWD di Tipo 3 che sviluppano allo-anticorpi anti VWF, debbono essere evitati tali concentrati per il rischio di reazioni anafilattiche; in questi casi un approccio terapeutico alternativo è costituito da alte dosi di rFVIII ad infusione continua o di rFVIIa. Inoltre, è disponibile anche un concentrato plasma derivato ad alta purezza di VWF contenente soltanto piccolissime quantità di FVIII. Questo prodotto ha delle possibili indicazioni in chirurgie maggiori elettive, particolarmente quando ripetute somministrazioni sono previste in pazienti ad alto rischio di trombosi, ovvero in situazioni in cui è richiesta una profilassi *long-term*. Per le indicazioni di approccio terapeutico alla VWD, definite nell'ambito dell'AICE (Associazione Italiana Centri Emofilia), si rimanda alle Linee Guida AICE e alla pubblicazione di Mannucci et al ^{20,33}.

COAGULOPATIE EMORRAGICHE CONGENITE RARE ("RARE BLEEDING DISORDERS", RBDs)

1. Inquadramento della malattia

Le coagulopatie emorragiche congenite rare sono caratterizzate da una prevalenza nella popolazione generale molto più bassa rispetto alle Emofilie ed alla VWD, variabile da un caso/500.000 (ad es. carenza del Fattore VII) a 1 caso/2.000.000 (ad es. carenza del Fattore II o del Fattore XIII). Nella tabella 8 sono riportate le loro caratteristiche principali ³⁴.

Tabella 8. Caratteristiche delle coagulopatie emorragiche rare

Fattore carente	Incidenza nella popolazione generale	Cromosomi coinvolti	Tipo di ereditarietà
<u>Fibrinogeno</u>	1:1000.000	4	Autosomica recessiva
<u>Protrombina (FII)</u>	1:2000.000	11	Autosomica recessiva
<u>Fattore V</u>	1:1000.000	1	Autosomica recessiva
<u>Fattore V + Fattore VIII</u>	1: 1000.000	18-2	Autosomica recessiva
<u>Fattore VII</u>	1: 500.000	13	Autosomica recessiva
<u>Fattore X</u>	1: 1000.000	13	Autosomica recessiva
<u>Fattore XI</u>	1:500.000/1000.000	4	Autosomica recessiva
<u>Fattore XIII</u>	1:2000.000	6 (subunità A) 1 (subunità B)	Autosomica recessiva

Difetti congeniti del fibrinogeno (FBN)

Si tratta di alterazioni quantitative o qualitative della molecola del fibrinogeno (FBN). Il fibrinogeno è una glicoproteina esamerica di PM 340 kD, codificata da 3 geni *FGA*, *FGB*, *FGG* situati sul cromosoma 4. La sua emivita è di circa 4 giorni. I livelli plasmatici normali sono compresi tra 150 e 350 mg/dl. Sono considerati livelli emostatici quelli >50mg/dl.

Si distinguono:

- 1) A-IPO FIBRINOGENEMIA: si tratta della riduzione consensuale dell'attività e dell'antigene del fibrinogeno. Si definisce carenza grave quella corrispondente ad un livello <20mg/dl, moderata quella corrispondente ad un livello >20<50mg/dl, lieve quella corrispondente ad un livello >50mg/dl. Tuttavia, più recentemente è stata proposta una classificazione differente dell'entità della carenza: grave, FBN non dosabile; moderata, livelli di FBN tra 10 e 100mg/dl; lieve, livelli di FBN > 100mg/dl ³⁴. L'ereditarietà è autosomica recessiva.
- 2) DISFIBRINOGENEMIE, IPO-DISFIBRINOGENEMIE: sono caratterizzate da attività ridotta ed antigene normale o da attività ridotta ed antigene ridotto, ma sempre con rapporto attività/antigene <0,7. L'ereditarietà è autosomica dominante.

La clinica nelle A-Ipofibrinogenemie è caratterizzata da sintomatologia variabile in rapporto all'entità del difetto. Nella A-fibrinogenemia si può verificare il paradosso di eventi trombotici arteriosi o venosi. Nelle Disfibrinogenemie la sintomatologia è variabile: vi può essere assenza sintomi nel 40-50% dei casi, sintomatologia emorragica nel 25-30% ed eventi trombotici nel 20%.

Carenza congenita del fattore II (FII) o Protrombina

La Protrombina è una serin-proteasi vitamina K-dipendente a sintesi epatica; il suo peso molecolare è circa 72 kD; la sua sintesi è codificata da un gene situato sul cromosoma 11(p11.2); la sua emivita è di circa 3 giorni ed i livelli plasmatici efficaci per l'emostasi sono pari al 20-30%. I difetti del FII coagulante (FII:C) possono essere di Tipo I, anche nota come ipoprotrombinemia, in cui attività ed antigene sono ridotti consensualmente, o di Tipo II, anche nota come disprotrombinemia, in cui l'attività è ridotta e l'antigene è normale o ridotto, ma discrepante in plus rispetto all'attività,

con rapporto attività/antigene $<0,7$. L'entità del difetto del FII:C può essere grave, con livelli $<1\%$, condizione praticamente incompatibile con la vita; moderato, con livelli $>1<10\%$; lieve, con livelli $>10\%$. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La sintomatologia della coagulopatia varia in rapporto all'entità del difetto funzionale.

Carenza congenita del fattore V (FV)

Il FV è una proteina a sintesi epatica con struttura a catena singola (procoagulante inattivo); ha un PM di 330 kD; è presente nel plasma, ma per un 20% anche negli α granuli piastrinici (sintesi ed endocitosi nei megacariociti e nelle piastrine). La sintesi del FV è codificata da un gene situato sul braccio lungo del cromosoma 1(q23). L'emivita è di 36 ore. I livelli efficaci per l'emostasi sono $>15\%$. L'ereditarietà è autosomica recessiva. Livelli di Fattore V coagulante (FV:C) $<20\%$ corrispondono allo stato di omozigosi, mentre livelli superiori corrispondono allo stato di eterozigosi. Un deficit $<1\%$ identifica la carenza grave di FV:C; un deficit tra 1% e $<10\%$, la carenza moderata e un deficit $>10\%$, la carenza lieve. È dubbio se la completa assenza di FV sia compatibile con la vita. La sintomatologia emorragica non sempre è correlata con l'entità del difetto; livelli di FV:C $<5\%$ sono associati in genere a manifestazioni cliniche. Le emorragie mucose sono prevalenti.

Carenza congenita combinata del FV e del FVIII

È un difetto combinato ereditario dovuto non a mutazione contemporanea dei geni codificanti per la sintesi dei FV e FVIII, ma a quella di geni, situati sui cromosomi 18 e 2, codificanti per proteine di trasporto intracellulare dei FV e FVIII. L'ereditarietà è autosomica recessiva. Livelli di attività coagulante dei 2 fattori tra il 5% e il 20% danno luogo a sintomi moderati/lievi. Per questa carenza combinata è stata proposta una classificazione in forma grave per livelli di FV:C e di FVIII:C $<20\%$; moderata, per livelli dei Fattori tra 20 e 40%; lieve, per livelli $>40\%$.

Carenza congenita del fattore VII (FVII)

Il FVII è una serin-proteasi a sintesi epatica, vitamina K-dipendente con PM di circa 50 kD. Il gene codificante per il FVII è situato sul braccio lungo del cromosoma 13 ed è preceduto da una regione promoter costituita da 9 esoni. L'emivita è di 3-4 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono intorno al 20%.

I tipi di difetto del FVII sono caratterizzati da:

- 1) attività ed antigene ridotti consensualmente, variante AG-;
- 2) attività ridotta, antigene normale, variante AG+;
- 3) attività ridotta, antigene ridotto ma discrepante in plus rispetto all'attività (attività/antigene $<0,7$), variante AG-R.

L'entità della carenza di Fattore VII coagulante (FVII:C) si definisce grave, se il livello del FVII è $<1\%$; moderata se $>1<10\%$; lieve se $>10\%$. In una più recente proposta di classificazione, si definisce grave una carenza di FVII:C $<10\%$, moderata una carenza tra il 10 e 20%, lieve una carenza $>20\%$ ³⁴. Il difetto completo del FVII è considerato, tuttavia, incompatibile con la vita. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La sintomatologia della coagulopatia non sempre varia in rapporto all'entità del difetto funzionale. I sintomi emorragici possono essere mucosi, muscolari e, nelle forme gravi, possono manifestarsi anche a livello delle articolazioni.

Carenza congenita del fattore X (FX)

Il FX è una serin-proteasi a sintesi epatica vitamina K-dipendente, con PM di circa 60kD. Il gene codificante per il FX è situato sul cromosoma 13(q34-ter), a valle del gene del FVII: ciò può comportare l'eventualità di carenze combinate. L'emivita è di 40 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono circa il 20%. I difetti del FX si considerano di Tipo I, quando attività ed antigene sono ridotti consensualmente; di Tipo II, quando l'attività è ridotta, ma l'antigene è normale o *borderline*. Il difetto del Fattore X coagulante (FX:C) si definisce grave se il livello del FX è $<10\%$; moderato se è tra 10 e 40%; lieve se è $>40\%$ ³⁴. La carenza completa sembra incompatibile con la vita. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La carenza di FX tende a manifestare la sintomatologia più grave tra tutti i RBDs. Rispetto alle Emofilie, sono più frequenti i sintomi cutaneo-mucosi.

Carenza congenita del fattore XI (FXI)

Il FXI è una serin-proteasi il cui zimogeno circola come omodimero, stabilizzato e complessato a HMWK (*High Molecular Weight Kininogen*); la sintesi è epatica, non vitamina K-dipendente; il PM è 160kD; i 2 monomeri sono legati da ponti disolfidici. Il gene codificante per il FXI è situato sul cromosoma 4(q35.2); l'emivita è 40-70 ore. I livelli efficaci per l'emostasi possono essere variabili da paziente a paziente: in genere, per valori compresi tra il 20 ed il 65%, i pazienti rimangono asintomatici o manifestano basso rischio di complicanze emorragiche post-operatorie ³⁴. L'ereditarietà è autosomica a penetranza variabile. Per quanto riguarda la corrispondenza tra entità della carenza del Fattore XI coagulante (FXI:C) e manifestazioni cliniche, la distinzione dei fenotipi in base ai livelli di attività è più difficile che in altre coagulopatie. Infatti, si definisce grave una carenza del FXI:C $<15-20\%$, perché in tale situazione vi è un'alta probabilità

di emorragie post-operatorie. Una carenza si può definire moderata/lieve, cioè corrispondente a livelli >20% fino ai limiti inferiori del range di normalità (65-80%), se è correlata a minore probabilità di emorragie post-operatorie. Il tipo di difetto molecolare, inoltre, condiziona il quadro fenotipico più che in altre coagulopatie rare.

Carenza congenita del fattore XIII (FXIII) o fattore stabilizzante della fibrina

Il FXIII nel plasma circola come pro-transglutaminasi (FXIII-A2B2, struttura eterotetramerica) che viene convertita dalla trombina in FXIIIa; il PM è 340 kD. Il FXIIIa, costituito da 731 aminoacidi, è sintetizzato dai megacariociti, dai monociti e per il 50% è contenuto nelle piastrine. Il FXIIIB, costituito da 641 aminoacidi, è sintetizzato nel fegato. Il gene codificante per la sub-unità A è situato sul cromosoma 6 (p24-25), mentre quello per la sub-unità B sul braccio lungo del cromosoma 1(q 31-32.1). La componente attiva nella stabilizzazione della fibrina è il FXIIIa. L'emivita del FXIII è di 10-14 giorni; i livelli efficaci per l'emostasi sono 5-10% nella maggior parte dei casi. I difetti del FXIII si considerano di Tipo I se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIB, <5% di tutti i casi; di Tipo II se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIa, nella grande maggioranza dei casi. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La carenza grave si presenta con livelli del fattore <1%, si associa grave sintomatologia emorragica ed è tipica degli omozigoti. Carenze moderate o lievi si considerano quelle corrispondenti a livelli del FXIII <30% o ≥30%, rispettivamente ³⁴. Gli eterozigoti sono solitamente asintomatici. La eterogeneità genetica è responsabile della vasta gamma di manifestazioni cliniche. Sintomi tipici: sanguinamento ritardato dal moncone del cordone ombelicale; tardiva guarigione delle ferite; aborti ricorrenti. Si riscontra alta incidenza di emorragie cerebrali (25-30%), ematomi, emorragie post-chirurgiche e post-estrattive.

Non viene qui descritta la carenza del FXII perché questa non ha valenza di "coagulopatia emorragica congenita", in quanto anche i soggetti con carenza grave (FXII<1%) non hanno sintomi emorragici spontanei o provocati da manovre invasive, interventi chirurgici o traumi.

In un recente studio ³⁵ sono stati descritti i risultati ricavati dall'"European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBDs)" riguardanti 592 pazienti affetti da RBDs, con età media 31 anni (7 mesi-95 anni, soggetti >60 anni 11%, <10 anni 16%, donne 51%). Nella tabella 9 sono riportate le percentuali dei singoli difetti nella popolazione studiata.

Tabella 9. Prevalenza dei RBDs nella popolazione europea ³⁵

TIPO DI DIFETTO	N	%
FVII	224	38
FXI	133	22
FV	60	10
FBN	46	8
FX	45	8
FXIII	42	7
FV+FVIII	20	3
FII	6	1
FXII	6	1
ALTRI DIF. COMBINATI	10	2

2. Strumenti per la diagnosi

Come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, anche per i RBDs è molto importante la valutazione dell'anamnesi familiare e personale per quel che concerne la tendenza emorragica. Per quel che riguarda i test di laboratorio, i test coagulativi di base (PT, aPTT, dosaggio del FBN), sono orientativi per la ricerca dell'eventuale carenza. In particolare, un prolungamento isolato del PT depone per un deficit di FVII; un prolungamento isolato dell'aPTT per una carenza di FXII o FXI o FIX o FVIII (negli ultimi due casi si configura un quadro di Emofilia B o A, rispettivamente); un prolungamento di entrambi (PT/aPTT) può essere compatibile o con una carenza isolata di FII o di FX o di FV o di FBN, rispettivamente, o con una carenza combinata del FV e del FVIII o con carenze combinate più rare come quella associata di FVII e di FX. Tuttavia, nella diagnostica differenziale, occorre valutare anche la possibilità di difetti combinati dei fattori a sintesi epatica di natura acquisita, come accade nelle epatopatie. Per la diagnosi di carenza del FXIII, bisogna considerare che i test di base sono normali, quindi, è la storia di sanguinamenti ritardati, come detto sopra, che indirizza verso il dosaggio del FXIII, talora preceduto da un test di screening (tolleranza al monocloroacetato). Dai test di base, si passa al dosaggio biologico dei singoli fattori. Una volta individuato il fattore carente, si può

procedere anche alla valutazione dell'antigene correlato con metodiche immunologiche: queste permettono di individuare le varianti molecolari delle rispettive carenze, caratterizzate da antigene presente normale (AG+), da antigene assente (AG-) o da antigene ridotto (AG-R). La diagnostica molecolare del tipo di difetto genetico non è sempre necessaria e comunque non è alla portata di tutti i laboratori; tuttavia, per le coagulopatie rare gravi, essa può rivestire la stessa valenza che per le Emofilie, cioè permettere lo screening dei portatori. Comunque, in caso di carenze gravi o moderate, è sempre raccomandato lo studio familiare mediante i test coagulativi biologici, per la possibilità di individuare altri soggetti con lo stesso grado di difetto.

3. Terapia

Per i RBDs, come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, l'approccio terapeutico si basa sulla somministrazione del fattore carente in occasione di episodi emorragici od in profilassi per manovre invasive ed interventi chirurgici. In alcuni casi selezionati di carenze gravi e con grave tendenza emorragica od in seguito a sanguinamenti spontanei, che hanno messo in pericolo la vita (ad esempio emorragie intracraniche, gravi e ripetute emorragie gastrointestinali), si può anche instaurare una terapia di profilassi a lungo termine, come nelle Emofilie. Tuttavia, non per tutte le carenze rare è disponibile un concentrato commerciale plasma derivato o un prodotto ricombinante specifico. Per la carenza grave di FXIII, una volta effettuata la diagnosi, è raccomandata la profilassi a vita con il concentrato specifico.

Vengono di seguito riportati i vari presidi per l'approccio terapeutico per ogni coagulopatia.

- 1) Deficit di Fibrinogeno: Concentrato commerciale plasma derivato di fibrinogeno; plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- 2) Deficit di FII e di FIX: Complesso protrombinico plasma derivato, che è un concentrato commerciale di FII, FIX, FX, disponibile in Italia. Per il deficit di FX esiste anche un concentrato plasma derivato commerciale ad alto contenuto di FX (ma con tracce anche di FIX), non disponibile in Italia.
- 3) Deficit di FV: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- 4) Deficit di FXI: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. Concentrato commerciale plasma derivato di FXI, attualmente non disponibile in Italia, se non per importazione diretta. Nella carenza lieve/moderata di FXI può essere usata anche la DDAVP, previo test di valutazione di efficacia, agli stessi dosaggi utilizzati nell'Emofilia A.
- 5) Deficit di FV+FVIII: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. In questa coagulopatia combinata, in aggiunta al plasma e se i livelli di FVIII sono molto ridotti, si può somministrare concentrato di FVIII (plasma derivato o ricombinante), oppure, se il test di valutazione di efficacia risulta positivo ed i livelli di FVIII basali sono superiori al 5%, in alternativa al concentrato di FVIII, si può usare la DDAVP, se il paziente non presenta controindicazioni.
- 6) Deficit di FVII: Concentrato plasma derivato commerciale di fattore VII; concentrato di rFVIIa. Entrambi disponibili in Italia.
- 7) Deficit di FXIII: Concentrato commerciale plasma derivato di fattore XIII, concentrato di FXIII ricombinante (rFXIII)

Nella tabella 10 sono indicate le modalità di trattamento per i singoli RBDs in rapporto all'emivita ed ai livelli efficaci per l'emostasi dei singoli fattori.

Tabella 10. Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di fattore carente necessari per l'emostasi

Fattore carente	Livelli plasmatici per emostasi	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico	PCC* (U/kg)	Dose di plasma** (ml/kg)
Fibrinogeno	>50mg/dl	72	°conc pd 30mg/kg	-	15-20
Protrombina	20-30U/dl	72	-	20-30	15-20
Fattore V	15-20U/dl	36	-	-	15-20
Fattore VII	15-20U/dl	3-4	°conc pd 30-40 UI/kg	-	-
			°°rFVIIa 25-30µg/kg	-	-
Fattore X	15-20U/dl	40-60	-	20-30	15-20
Fattore XI	30-45U/dl	60	°conc. pd 10-20 UI/kg	-	15-20
Fattore XIII	5-10U/dl	10-14 giorni	°conc. pd 10-20 UI/kg	-	5-10
			°°°rFXIII 35 UI/kg	-	

* PCC=Prothrombin Complex Concentrate (FII, FX, FIX)

** Preferibile il plasma virus inattivato; ° conc. pd: concentrato plasma derivato; °° rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante; °°°rFXIII: fattore XIII ricombinante

PER TUTTE LE MEC

4. Controlli di salute

4.1 Presa in carico e follow-up

Una volta completato l'iter diagnostico, il paziente affetto da MEC deve essere preso in carico dal Centro di riferimento. Debbono essere date indicazioni terapeutiche (con piano terapeutico, se necessario). La presa in carico deve comprendere un approccio globale al paziente, (adulto o bambino), che tenga conto del grado di gravità della malattia emorragica, ma anche di eventuali patologie concomitanti e di possibili complicanze legate alla malattia di base (ad esempio, insorgenza dell'artropatia) e/o ai trattamenti effettuati. Pertanto, durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze.

L'elenco degli esami essenziali da eseguire durante il follow-up sono:

- dosaggio del fattore carente, ricerca e monitoraggio dell'inibitore, funzionalità epatica e renale, indagini ad hoc per eventuali infezioni contratte, specie nei pazienti più anziani, in seguito a contatto con prodotti derivati dal plasma (epatiti, infezione da HIV). La ricerca dell'insorgenza dell'inibitore deve essere molto accurata nel bambino affetto da Emofilia grave o moderata e deve iniziare dopo la prima infusione del fattore carente. Inizialmente deve essere effettuata ogni 3 giornate di esposizione, fino alle prime 20 giornate e poi ogni 5-6 giornate di esposizione, fino alla 50^a giornata. Successivamente, ogni 3 mesi, fino ad arrivare ad un monitoraggio ogni 6-12 mesi. In ogni caso, l'inibitore va testato sempre quando vi sia il sospetto clinico o quando il paziente debba essere sottoposto ad un intervento chirurgico. Il monitoraggio dell'inibitore deve essere eseguito periodicamente anche nei pazienti emofilici lievi, che siano stati trasfusi con il fattore carente.
- eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN

L'approccio globale del paziente deve coinvolgere una rete di specialisti. La rete delle consulenze deve comprendere essenzialmente le seguenti discipline: ortopedia, fisioterapia, chirurgia generale e chirurgie specialistiche (ad es. urologia), odontoiatria, otorinolaringoiatria, ginecologia ed ostetricia, cardiologia, infettivologia, epatologia/gastroenterologia, radiologia, dermatologia, psicologia. Inoltre il Centro deve essere in grado di offrire il *counseling* genetico, nonché un supporto di assistenza sociale, ove necessario. Importante è anche il rapporto dei Centri con l'associazione dei pazienti affetti da MEC.

Se deve essere assicurata un'assistenza globale al paziente con MEC, è necessario che i Centri Emofilia dedicati si possano giovare della consulenza di altri specialisti che, tuttavia, debbono essere divenuti esperti anch'essi della gestione dei pazienti con MEC, in modo da costituire una sorta di rete ad hoc. Le consulenze richieste da un Centro Emofilia possono essere individuate in parte nello stesso Centro o nella Struttura ospedaliera o universitaria di cui il Centro fa parte, ovvero anche in altre strutture, dove si possano reperire professionalità adeguate

Si ricorda che i Centri Italiani che si dedicano alle MEC sono inseriti in un'associazione scientifica che si definisce AICE, cioè Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Ovviamente, pur essendovi la denominazione di Emofilia, si intendono compresi anche tutti gli altri disordini emorragici congeniti correlati. L'AICE promuove meeting, convegni, congressi, nonché, per iniziativa dei medici associati, ricerche cliniche e di laboratorio volte al miglioramento delle conoscenze e dell'approccio terapeutico.

Nel Lazio esiste un'Associazione denominata AEL (Associazione Emofilici Lazio). La collaborazione dei Medici con l'Associazione, sempre nel rispetto dei ruoli, è indispensabile per conoscere alcune esigenze della comunità dei pazienti che altrimenti potrebbero non emergere dal contatto individuale tra medico e malato.

In conclusione, dalla diagnosi di MEC, che deve essere eseguita in un Centro Emofilia dove possano essere effettuate tutte le indagini che portino all'accertamento completo della malattia, si passa al programma terapeutico ed alla presa in carico del paziente, che deve essere seguito nel *follow-up* con monitoraggio clinico e di laboratorio della malattia, delle eventuali complicanze, degli eventi avversi e delle patologie concomitanti. La collaborazione della rete dei consulenti è pertanto indispensabile.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

I Centri di riferimento per le MEC della regione Lazio sono:

1) UOS “Diagnostica speciale e Terapia delle Malattie dell’Emostasi e della Trombosi” (DAI Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa; UOC Ematologia) - Università “Sapienza”- Policlinico Umberto I - Roma (Responsabile: Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi). La UOS comprende:

a) il Centro di Riferimento Regionale per i Difetti Ereditari della Coagulazione – Disordini Ereditari Trombofilici (RDG020); (Responsabile: Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi)

b) il Centro di Riferimento e Coordinamento regionale per i Difetti Ereditari della Coagulazione- Emofilia e sindromi correlate - Piastrinopatie congenite, MEC (RDG020-RDG030). (Responsabile: Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi)

2) Dipartimento di Oncoematologia e Medicina Trasfusionale (DOEMT), IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) (Responsabile: Dott. Matteo Luciani)

3) UOSA (Unità Operativa Semplice di Area): Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche: Area di Oncologia/Ematologia della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (Responsabile: Prof. Raimondo De Cristofaro)

4) UOC di Ematologia – Azienda ASL Viterbo (Responsabile: Dott. Marco Montanaro)

5) Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Ospedale San Camillo De Lellis Rieti (Responsabile: Dott. Sante Barbante)

6) Ematologia - Ospedale Santa Maria Goretti Latina (Responsabile: Prof. Giuseppe Cimino)

7) Ematologia - Ospedale Fabrizio Spaziani Frosinone (Responsabile: Dott.ssa Roberta Sala)

I dettagli per le modalità di accesso ai vari Centri ed i servizi offerti sono di seguito riportati.

5.1 Università “Sapienza”- Policlinico Umberto I di Roma

Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale per le MEC - UOS “Diagnostica speciale e Terapia delle Malattie dell’Emostasi e della Trombosi” (DAI Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa; UOC Ematologia)

Tabella 11

Gruppo di Malattie	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita dei fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand, Piastrinopatie congenite</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020-RDG030
Centro di riferimento e coordinamento regionale	UOS Diagnostica speciale e Terapia delle Malattie dell’Emostasi e della Trombosi – Università Sapienza - Policlinico Universitario Umberto I
Indirizzo	Ematologia - Via Benevento, 6 e 27A Roma
Responsabile Referenti	Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi Dott.ssa Cristina Santoro Dott.ssa Erminia Baldacci

Telefono	Centralino: 06-857951 Ambulatori: 06-49974-411-412 -410 (ore 8:30-15 dal lunedì al venerdì) PS Ematologia 24h/24h: 06-49974 -704 -703
Modalità di contatto	Personalmente: 06-49974-411-412 -410-778 Segreteria: 06/49974 -757-758 (per appuntamenti ore 9:00-14:00 dal lunedì al venerdì) PS ematologico 24/24h: 06-49974704 -703
e-mail	mazzucconi@bce.uniroma1.it; santoro@bce.uniroma1.it; ermi.b@virgilio.it
Fax	06/44241984

L'offerta clinico-assistenziale, dedicata ai pazienti affetti da MEC, è un'offerta complessa multidisciplinare che vede coinvolte numerose specialità e specialisti individuati ad hoc nell'ambito sia del Policlinico Umberto I, sia al di fuori di tale struttura per garantire il più alto livello assistenziale a tali pazienti. Il Centro di Riferimento e Coordinamento ha un ruolo preminente sia nell'individuazione e nella cura dei pazienti affetti da MEC, sia nel coordinamento di tale rete clinico-assistenziale. Qui di seguito l'offerta assistenziale nel dettaglio.

Il 1° step consiste in una prima visita ematologica nell'ambulatorio delle MEC presso l'Istituto di Ematologia.

L'ambulatorio è attivo dal lunedì al venerdì dalle 8:30 alle 15:00. L'accesso all'ambulatorio, come sintetizzato nella tabella 11, avviene per prenotazione telefonica [centralino: 06-857951; ambulatori: 06-49974-411-412 -410 (ore 8:30-15 dal lunedì al venerdì); segreteria: 06/49974 -757-758 (per appuntamenti ore 9:00-14:00 dal lunedì al venerdì)], per contatto via e-mail (mazzucconi@bce.uniroma1.it; santoro@bce.uniroma1.it; ermi.b@virgilio.it), oppure per un accesso del paziente per una emergenza emorragica nel PS ematologico interno. Durante la prima visita ematologica viene effettuato un inquadramento generale del paziente con esecuzione dei test di laboratorio ad hoc. Si fa presente che il Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale ha al suo interno un laboratorio di Emostasi e Trombosi dove vengono effettuati i test di I, II e III livello per la diagnosi delle coagulopatie emorragiche e trombotiche e delle piastrinopatie. Inoltre nel Centro è presente anche il laboratorio di ricerca per le MEC e le Trombofilie. Il personale dei laboratori consta di 1 biologo e 3 tecnici, 1 specializzando, 1 assegnista di ricerca e un contrattista di ricerca. La seconda visita ematologica è dedicata quindi alla comunicazione della diagnosi, alla consulenza genetica se necessaria, alla formulazione del Piano Terapeutico e all'organizzazione delle visite di follow-up. Per quanto riguarda gli esami genetici, il Centro dispone di un laboratorio ad hoc dove può essere effettuato un primo screening, mentre, successivamente, viene attuata una consulenza con il laboratorio di genetica dell'Ospedale Giannina Gaslini di Genova. Durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze. Nelle visite verranno eseguiti anche i prelievi ematologici necessari per il monitoraggio delle differenti coagulopatie e loro complicanze, ed eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN. Nell'ambito dell'Istituto di Ematologia, inoltre, esistono un Day Hospital per pazienti pediatrici e un Day Hospital per pazienti adulti dove eseguire le terapie mediche programmate (infusione dei fattori della coagulazione, infusione di emoderivati).

Sono inoltre presenti reparti di degenza per i ricoveri di pazienti pediatrici ed adulti, e un PS ematologico 24/24 h, per le urgenze del paziente coagulopatico, fornito di posti letto per la degenza e dove sono disponibili i concentrati dei fattori della coagulazione da utilizzare nell'emergenza. Durante il follow-up, inoltre, i pazienti si potranno avvalere di consulenze specialistiche ad hoc per le differenti problematiche. In particolare, il Centro offre al suo interno: la consulenza ortopedica ambulatoriale per la diagnosi e follow-up del danno articolare; la consulenza socio-psicologica per l'accoglienza del paziente di nuova diagnosi e per l'inquadramento e il trattamento, attraverso colloqui programmati, delle problematiche psicologiche correlate spesso alla patologia organica di base; la consulenza infettivologica per la valutazione, trattamento e follow-up del danno infettivo pregresso o di problematiche acute. Inoltre, nel Centro esiste un servizio di radiologia e una sala operatoria dedicata a manovre invasive o piccola chirurgia (inserzione cateteri venosi centrali, biopsie, altro).

All'interno del Policlinico Umberto I, il Centro si giova delle seguenti consulenze: la consulenza gastro-enterologica per diagnosi, trattamento e follow-up del danno epatico e /o altre patologie di competenza; la consulenza odontoiatrica per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche odontoiatriche; la consulenza ginecologica per le donne coagulopatiche per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche ginecologiche, monitoraggio delle gravidanze ed espletamento del parto; la consulenza chirurgica per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche chirurgiche.

Inoltre, al di fuori della struttura del Policlinico Umberto I, è stata deliberata una convenzione ad hoc con la UOC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Santo Spirito in Sassia ASL RM E, e con la Medicina Fisica e Riabilitazione, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata. Nel reparto di Ortopedia vengono eseguiti interventi chirurgici (artroscopia, artroprotesi e traumatologia ortopedica) ed infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico o di gel piastrinico.

Nel reparto di fisioterapia viene eseguita una riabilitazione neuro motoria in degenza ordinaria, in Day Hospital o in regime ambulatoriale, in pazienti con artropatia emofilica, patologie post-traumatiche e in fase riabilitativa post-operatoria.

Il Centro facilita tali percorsi assistenziali prendendo direttamente contatto con i diversi specialisti per avviare i pazienti in percorsi ad hoc che sono stati individuati anche da una delibera del Policlinico Umberto I che definisce la MEC UNIT (delibera n°000219 del 14 aprile 2014). Il Centro ha ricevuto l'accreditamento da parte dell'AICE nell'ambito del programma specifico "Improve AICE" nell'ottobre 2014.

Inoltre, data la peculiarità del paziente coagulopatico/piastrinopatico è possibile, a seconda delle diverse problematiche presentate, una collaborazione anche con altre branche specialistiche, quali: Otorinolaringoiatria, Oculistica, Urologia, Neurochirurgia, Cardiologia, Oncologia, Endocrinologia ecc.

Il Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale offre anche un servizio di consulenza per le coagulopatie emorragiche/trombotiche, piastrinopenie/piastrinopatie, sia per reparti all'interno dell'Azienda Policlinico Umberto I, sia per altri Ospedali di Roma, delle altre province del Lazio o di altre regioni.

Il Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale offre un servizio di Assistenza Domiciliare Specialistica medico-infermieristica sul territorio per pazienti affetti da MEC, per visite, prelievi ed infusione di concentrati dei fattori carenti o di emoderivati (trasfusione di globuli rossi, plasma e piastrine).

5.2 Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" Presidio di II livello di Riferimento - UOSA "Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche" Area di Oncologia ed Ematologia

Tabella 12

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	UOSA: Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche; Area di Oncologia ed Ematologia – Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"
Indirizzo	Largo A. Gemelli, 8 – 00168, Roma
Responsabile Referenti	Prof. Raimondo De Cristofaro Dott.ssa Erica De Candia Dott. Leonardo Di Gennaro
Telefono	Segreteria per appuntamenti 06.30154438
Modalità di contatto	Personalmente Segreteria per appuntamenti DEA (servizio di guardia ematologica 24h/24h)
e-mail	sgrsmet@rm.unicatt.it; rdecristofaro@rm.unicatt.it; edecandia@rm.unicatt.it; leonardo.digennaro@rm.unicatt.it

L'offerta clinico-assistenziale dedicata ai pazienti affetti da MEC, è un'offerta complessa multidisciplinare, ispirata al principio della "Comprehensive Therapy", che vede coinvolte numerose specialità e specialisti individuati ad hoc nell'ambito della Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", per garantire il più alto livello assistenziale a tali pazienti. Il Centro svolge un ruolo essenziale sia nella diagnosi che nella cura dei pazienti affetti da MEC. Qui di seguito l'offerta assistenziale nel dettaglio.

L'attività del "Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche" (definita sotto SMET) riguarda la diagnosi e la terapia delle coagulopatie ed è rivolta a pazienti con malattie emorragiche, in particolare emofilia, difetti rari della coagulazione del sangue e malattia di von Willebrand, trombosi venose e arteriose e stati trombofilici. Vengono effettuate anche consulenze genetiche per attestare lo stato di portatrice di emofilia. Inoltre vengono effettuati monitoraggio di terapia anticoagulante (farmaci anti-vitamina K e nuovi anticoagulanti orali [NAOs]). L'attività assistenziale si svolge attraverso 1) attività di laboratorio e 2) clinica di natura ambulatoriale. Le attività ambulatoriali (inquadramento delle piastrinopenie/piastrinopatie, screening delle coagulopatie, emofilia, coagulopatie rare, trombosi, microangiopatie, terapie anticoagulanti) sono strettamente interconnesse e sono svolte collegialmente per affrontare in maniera multidisciplinare le problematiche dei pazienti.

Per i pazienti che necessitano di ricovero ordinario, l'UOSA SMET si appoggia più frequentemente ai reparti di degenza medica in modo da garantire, ove necessario, una continuità di cure per i pazienti che passano dall'assistenza ambulatoriale a quella in regime di ricovero e viceversa. Qualora necessario o opportuno, i pazienti che necessitano di

ricovero, possono essere inviati presso unità di degenza di specialità chirurgiche, soprattutto quando vengano richieste procedure specifiche di diagnosi o terapia (es. endoscopia, radiologia interventistica, chirurgia ortopedica, etc.).

L'organico del Laboratorio, inserito nello SMET, è composto da: 3 medici, 1 Dirigente sanitario, 2 infermiere, 6 tecnici di laboratorio, 1 preparatore e una unità di segreteria. L'attività clinica dello SMET è articolata come segue: ambulatorio per il controllo delle terapie antitrombotiche, ambulatorio per malattie emorragiche e trombotiche congenite ed acquisite, consulenze specialistiche di settore per pazienti interni esterni e per altri nosocomi.

Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche

NUMERI TELEFONICI SEGRETERIA: 063015-4438/5441/6329. Fax : 0630155915

Indirizzo di posta elettronica: segrsmet@rm.unicatt.it;

Responsabile

Prof. RAIMONDO DE CRISTOFARO - email: raimondo.decrstofaro@policlinicogemelli.it

Ambulatorio per inquadramento malattie emorragiche e trombotiche

Modalità di accesso

Per prenotazioni di visite presso l'Ambulatorio Malattie Emorragiche e Trombotiche occorre telefonare al CUP al numero 06 88805560 tutti i giorni dalle 16.00 alle 19.00

Orari apertura: ambulatorio 8° piano ala D policlinico Gemelli

	Lun	Mar	Mer	Giov	Ven	Sab	Dom
Am inizio		08:00		08:00			
Am fine		14:00		14:00			

Durante la prima visita viene effettuato un inquadramento generale del paziente con esecuzione dei test di laboratorio ad hoc. Si fa presente che lo SMET presenta al suo interno un laboratorio specializzato dove vengono effettuati i test di I, II e III livello per la diagnosi delle coagulopatie emorragiche e trombotiche e delle piastrinopatie. La visita di follow up è dedicata quindi alla comunicazione della diagnosi, alla consulenza genetica se necessaria, alla formulazione del Piano Terapeutico e all'organizzazione delle successive visite di follow-up. Per quanto riguarda gli esami genetici, il Centro dispone di un laboratorio ad hoc dove può essere effettuato un certo numero di esami diagnostici di biologia molecolare. Ove necessario, il Centro collabora con altri centri emofilia italiani (es. Policlinico di Milano e Policlinico Careggi di Firenze) per consulenze di biologia molecolare di casi complessi. Durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze. Nelle visite verranno eseguiti anche i prelievi ematologici e coagulativi necessari per il monitoraggio delle differenti coagulopatie e loro complicanze, ed eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN. Per i pazienti neonatali e pediatrici, lo SMET collabora con le divisioni relative di Pediatria (I e II infanzia) e con il Day Hospital di Oncologia pediatrica della Fondazione Policlinico universitario "A. Gemelli" con i quali si condividono le informazioni cliniche e i relativi piani terapeutici. Durante il follow-up, inoltre, i pazienti si potranno avvalere di consulenze specialistiche ad hoc per le differenti problematiche. In particolare, il Centro offre al suo interno: la consulenza ortopedica e fisiatrica ambulatoriale per la diagnosi e follow-up del danno articolare; la consulenza infettivologica per la valutazione, trattamento e follow-up del danno infettivo pregresso o di problematiche acute. Inoltre il Centro collabora con il team chirurgico preposto al posizionamento di cateteri venosi centrali in caso di necessità per l'effettuazione di terapia di profilassi e programmi di immunotolleranza, soprattutto in ambito pediatrico. All'interno della Fondazione Policlinico universitario Gemelli lo SMET si giova delle seguenti consulenze: la consulenza gastro-enterologica per diagnosi, trattamento e follow-up del danno epatico; la consulenza odontoiatrica per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche odontoiatriche; la consulenza ostetrico-ginecologica per le donne coagulopatiche per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche ginecologiche, monitoraggio delle gravidanze ed espletamento del parto; la consulenza chirurgica per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche chirurgiche.

Le consulenze per malattie emorragiche e trombotiche possono essere richieste anche per i pazienti ricoverati presso la Fondazione policlinico universitario Gemelli attraverso il Sistema Informativo interno, utilizzato dal personale medico del Servizio anche per erogare la consulenza. Tale attività è svolta, anche dal punto di vista laboratoristico, sia per altri nosocomi di Roma, delle altre province laziali o di altre regioni.

5.3 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) Presidio II livello di Riferimento - Dipartimento di OncoEmatologia e Medicina Trasfusionale (DOEMT)

Tabella 13

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Bambini e adolescenti
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	Dipartimento di Oncoematologia e Medicina Trasfusionale (DOEMT), IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG)
Indirizzo	Piazza S. Onofrio, 4 - Roma
Responsabile Referente	Dott. Matteo Luciani Dott.ssa Valentina Coletti
Telefono	Segreteria per appuntamenti 0668592129
Modalità di contatto	Personalmente Segreteria per appuntamenti 0668592129 DEA (servizio di guardia ematologica 24h/24h) 06 68592125 / 06 68591
e-mail	matteo.luciani@opbg.net valentina.coletti@opbg.net

L'offerta clinico-assistenziale dedicata ai pazienti affetti da MEC, è un'offerta complessa, multidisciplinare, che vede coinvolte numerose specialità e specialisti individuati ad hoc sia nell'ambito dell'Ospedale Bambino Gesù, sia al di fuori di tale struttura per garantire il più alto livello assistenziale a tali pazienti. Il Centro di Riferimento ha un ruolo preminente sia nell'individuazione che nella cura dei pazienti affetti da MEC, sia nel coordinamento di tale rete clinico-assistenziale. Qui di seguito l'offerta assistenziale nel dettaglio.

Il 1° step consiste in una prima visita ematologica nell'ambulatorio delle MEC presso il Servizio di Emostasi e Trombosi del DOEMT. L'accesso all'ambulatorio, avviene per prenotazione telefonica [centralino: 06-68591; segreteria 06 68592178-2364], per contatto via e-mail [matteo.luciani@opbg.net, valentina.coletti@opbg.net], oppure per un accesso del paziente per un'emergenza emorragica al Dipartimento Emergenza Accettazione (DEA) dell'Ospedale. Durante la prima visita ematologica viene effettuato un inquadramento generale del paziente con esecuzione dei test di laboratorio ad hoc. Si fa presente che presso l'OPBG è attivo un laboratorio di Emostasi e Trombosi dove vengono effettuati i test di I, II e III livello per la diagnosi delle coagulopatie emorragiche e trombotiche e delle piastrinopatie.

La seconda visita ematologica è dedicata alla comunicazione della diagnosi, alla consulenza genetica se necessaria, alla formulazione del Piano Terapeutico e all'organizzazione delle visite di follow-up. Per quanto riguarda gli esami genetici, il Centro dispone di un laboratorio ad hoc dove può essere effettuato un primo screening, mentre, successivamente, viene attuata una consulenza con il laboratorio di genetica dell'Ospedale Giannina Gaslini di Genova per quanto riguarda l'Emofilia A e B, con il laboratorio ad hoc dell'Ospedale Careggi di Firenze per quanto riguarda la malattia di von Willebrand e con il laboratorio ad hoc del Centro Emofilia e Trombosi dell'IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano per i disordini rari della coagulazione. Durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze. Nelle visite verranno eseguiti anche i prelievi ematologici necessari per il monitoraggio delle differenti coagulopatie e loro complicanze, ed eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN. Nell'ambito del DOEMT inoltre, esiste un Day Hospital dove eseguire le terapie mediche programmate (infusione dei fattori della coagulazione, infusione di emoderivati). Sono inoltre presenti reparti di degenza per i ricoveri di pazienti pediatrici ed adulti, e un PS ematologico 24/24 h, per le urgenze del paziente coagulopatico, dove sono disponibili i concentrati dei fattori della coagulazione da utilizzare nell'emergenza. Durante il follow-up, inoltre, i pazienti si potranno avvalere di consulenze specialistiche ad hoc per le differenti problematiche. In particolare: la consulenza ortopedica ambulatoriale per la diagnosi e follow-up del danno articolare; la consulenza socio-psicologica per l'accoglienza del paziente di nuova diagnosi e per l'inquadramento e il trattamento, attraverso colloqui programmati, delle problematiche psicologiche correlate spesso alla patologia organica di base; la consulenza infettivologica per la valutazione, trattamento e follow-up del danno infettivo pregresso o di problematiche acute, servizio di radiologia e una sala operatoria dedicata a manovre invasive o piccola chirurgia (inserzione cateteri venosi centrali, biopsie, altro).

All'interno del nostro ospedale sono disponibili le seguenti consulenze: la consulenza gastro-enterologica per diagnosi, trattamento e follow-up del danno epatico; la consulenza odontoiatrica per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche odontoiatriche; la consulenza ginecologica per le donne coagulopatiche per diagnosi, trattamento e follow-up delle problematiche emorragiche e trombotiche

Il Centro facilita tali percorsi assistenziali prendendo direttamente contatto con i diversi specialisti per avviare i pazienti in percorsi ad hoc.

Inoltre, data la peculiarità del paziente coagulopatico/piastrinopatico è possibile, a seconda delle diverse problematiche presentate, una collaborazione anche con altre branche specialistiche, quali: Otorinolaringoiatria, Oculistica, Urologia, Neurochirurgia, Cardiologia, Endocrinologia, Radiologia Interventistica ecc.

Il Centro di Riferimento Regionale offre un servizio di consulenza per le coagulopatie emorragiche/trombotiche, piastrinopenie/piastrinopatie, in particolare per i pazienti pediatrici, anche per altri Ospedali di Roma, delle altre province del Lazio o di altre regioni.

5.4 Azienda ASL Viterbo

Presidio I livello di Riferimento - UOC di Ematologia

Tabella 14

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	UOC di Ematologia – Azienda ASL Viterbo
Indirizzo	Ambulatori / Day Hospital di Ematologia presso P.O. di Ronciglione – Via dell'Ospedale, 17 Ronciglione (VT) 01037 – Area di Degenza presso Ospedale di Belcolle- Strada Sanmartinese 01100 Viterbo
Responsabile Referente	Dott. Marco Montanaro Dott.ssa Caterina Mercanti, Dott.ssa Michela Tarnani
Telefono	0761/651253-651257-651227-651226- 651240 – Fax 0761/651236
Modalità di contatto	Richiesta visite specialistiche: prenotabili tramite CUP (80 3333), da lunedì a venerdì dalle ore 7,30 alle ore 19,30 e il sabato dalle ore 7,30 alle ore 13,00 H 24: Pronto Soccorso Ospedale di Belcolle, Viterbo 0761/3391
e-mail	mmontanaro51@gmail.com; marco.montanaro@asl.vt.it ; mercanticaterina@libero.it; michelatarnani@yahoo.it

L'accesso al Centro di Viterbo avviene secondo le seguenti modalità.

a) Per la 1^a Visita ematologica, non ritenuta urgente dal MMG, la prenotazione sarà effettuata attraverso i servizi CUP presenti all'interno degli Ospedali della ASL Viterbo (Belcolle, Tarquinia, Civita Castellana, Montefiascone, Acquapendente e Ronciglione), nelle strutture Distrettuali sul territorio e tramite le farmacie abilitate; oppure attraverso il CUP regionale al n°verde 803333. La richiesta deve essere così formulata: "1^a Visita Specialistica Ematologica". La visita verrà effettuata presso gli Ambulatori di Ematologia situati nel P.O. di Ronciglione nei giorni di martedì (ore 8.00-11.30), mercoledì (ore 8.00-11.30) e giovedì (ore 8.00-11.30).

b) Per le 1^e visite, ritenute urgenti dal MMG, quest'ultimo si rivolgerà personalmente ai Medici Specialisti Ematologi degli Ambulatori situati nel P.O. di Ronciglione ai numeri telefonici 0761/651257- 651253- 651240 (ore 8.00- 13.30) per concordare l'invio del paziente a visita nel più breve tempo possibile.

c) Per le emergenze, l'accesso al Centro avverrà tramite il DEA di Belcolle (h.24) che provvederà a collegarsi con lo Specialista Ematologo in turno di guardia attiva (ore 8.00-20.00) o in pronta reperibilità (ore 20.00-8.00).

I servizi offerti sono i seguenti:

a) Servizi Ambulatoriali: Visita Ematologica, Esami di laboratorio.

b) Emergenze: Visita Ematologica, Esami di laboratorio, Somministrazione di Emoderivati, Indagini strumentali per le emergenze; attivazione di consulenze specialistiche non ematologiche.

c) Raccordo con i centri HUB della rete regionale MEC per indagini non eseguibili presso i presidi della ASL Viterbo e per ogni eventuale necessità emergente.

d) Attivazione concordata e programmata con i pazienti e/o i loro familiari di un percorso di Assistenza Domiciliare Specialistica Ematologica (AD) fornita dal servizio di AD della UOC di Ematologia e finalizzata a: esecuzione di prelievi domiciliari, somministrazione domiciliare di emoderivati.

Non sono previsti interventi domiciliari in urgenza/emergenza.

Le professionalità presenti nell'equipe sono rappresentate da Specialisti in Ematologia; tra questi, la Dott.ssa Caterina Mercanti possiede una specifica formazione nella diagnosi e terapia delle MEC.

Le facilitazioni offerte alle persone rientrano nel quadro abituale della presa in carico integrale del Paziente, secondo le consolidate procedure in atto nella UOC di Ematologia.

5.5 Ospedale San Camillo De Lellis di Rieti Presidio I livello di Riferimento - Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Tabella 15

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale – Ospedale San Camillo De Lellis Rieti
Indirizzo	Viale Kennedy 1 - Rieti
Responsabile Referenti	Dott. Sante Barbante Dott.ssa Caterina Calonzi Dott.ssa Barbara Mandorino
Telefono	0746-278234
Modalità di contatto	Personalmente Ambulatorio di Medicina Trasfusionale per appuntamenti Tel 0746-278570
e-mail	s.barbante@aslrieti.it; c.calonzi@asl.rieti.it; b.mandorino@asl.rieti.it

L'utente può accedere all'ambulatorio MEC nei giorni: Lunedì e Venerdì dalle ore 8.00 alle ore 10.30 (Prima visita con appuntamento tramite CUP), Martedì e Giovedì dalle ore 9.00 alle 12.00 (Prima visita e visite successive) con appuntamento da prendere presso l'Ambulatorio di Medicina Trasfusionale (0746-278570), il Mercoledì dalle ore 10,30 alle 12,30 (Visite di controllo con appuntamento da prendere presso l'Ambulatorio di Medicina Trasfusionale).

Dal Lunedì al Sabato, in orario da concordare, si eseguono infusioni dei fattori della coagulazione e i prelievi per i Pazienti con MEC per il follow-up. Nei giorni di Lunedì-Mercoledì-Venerdì i pazienti possono accedere su appuntamento per effettuare terapia marziale endovena, e nei giorni di Martedì e Giovedì per terapia trasfusionale.

Si esegue un servizio di consulenza per i reparti dell'Ospedale San Camillo de Lellis per Malattie Coagulative Congenite. In caso di necessità, i medici referenti si interfacciano con colleghi specialisti di altre discipline del proprio Ospedale per visite e consulenze allo scopo di facilitare la persona nel percorso diagnostico-assistenziale.

Qualora il paziente seguito dal Centro, si trovi ricoverato in altro ospedale, i medici referenti assicurano una collaborazione con i colleghi al fine di ottimizzare il trattamento del paziente in altra sede.

5.6 Ospedale Santa Maria Goretti di Latina Presidio I livello di Riferimento - Ematologia

Tabella 16

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	Ematologia - Ospedale Santa Maria Goretti Latina
Indirizzo	Via Canova s.n.c
Responsabile Referenti	Prof. Giuseppe Cimino Dott. Ugo Coppetelli Dott.ssa Angela Rago
Telefono	0773-6553815
Modalità di contatto	Personalmente Mediante CUP tel. 803333
e-mail	ambulatoriotre@gmail.com ; cimino@bce.uniroma1.it a.rago@ausl.latina.it u.coppetelli@ausl.latina.it

Presso il Centro Emofilia vengono effettuate le visite e gli esami laboratoristici che conducono all'inquadramento diagnostico della coagulopatia ereditaria, sia nel paziente che nei familiari. Il paziente affetto da MEC viene seguito per tutta la vita mediante visite di controllo specialistiche periodiche che sono mirate alle diverse necessità cliniche.

I pazienti di età adulta sono soggetti a controlli multidisciplinari periodici con frequenza almeno annuale, oltre a visite specialistiche mirate in base alle necessità cliniche.

Approccio multidisciplinare

La valutazione ematologica include l'analisi degli esami di coagulazione effettuati e la verifica dell'appropriatezza del trattamento con desmopressina o con concentrati di fattori della coagulazione; in particolare vengono analizzate le registrazioni dei trattamenti domiciliari che il paziente consegna alla visita.

La valutazione ortopedica consiste in una visita osteoarticolare con particolare attenzione all'esame delle sei articolazioni index (gomiti, ginocchia e caviglie) e del tono e del trofismo muscolare; lo specialista considera inoltre l'opportunità di ulteriori accertamenti (radiografia, ecografia, RMN o TAC) o comunque di ulteriori controlli presso il Centro.

Visite ematologiche di controllo

Le visite ematologiche di controllo vengono effettuate il primo mercoledì del mese previo appuntamento telefonico o tramite appuntamento CUP 803333.

Visite ortopediche di controllo

Le visite ortopediche di controllo vengono effettuate c/o l'ICOT dalla UOC di Ortopedia il giovedì previo appuntamento telefonico. Tali visite vengono usualmente effettuate al fine di monitorare con frequenza ravvicinata lo stato ortopedico e l'efficacia delle terapie in atto in alcuni pazienti con specifiche problematiche cliniche, o durante il decorso post-operatorio. Inoltre, queste possono essere necessarie allo scopo di pianificare interventi di chirurgia ortopedica

Visite di controllo per pazienti epatopatici

Le visite di controllo per pazienti epatopatici verranno effettuate dalla UOC di Gastroenterologia dell'Ospedale S. Maria Goretti. Vengono effettuate dal lunedì al venerdì previo appuntamento telefonico. Tali visite vengono usualmente effettuate al fine di monitorare con frequenza ravvicinata l'andamento della malattia epatica e l'efficacia delle terapie in atto nei pazienti affetti da tale complicanza ed includono l'esecuzione di esami del sangue e/o strumentali specifici (ecografia addome, TAC, etc...). Se ritenuta necessaria viene anche attivata la consulenza specialistica epatologica.

Visite di controllo per pazienti con infezione da HIV

Le visite di controllo per pazienti con infezione da HIV vengono effettuate dalla UOC di Malattie Infettive dell'Ospedale S. Maria Goretti. Tali visite vengono usualmente effettuate al fine di monitorare con frequenza ravvicinata l'andamento dell'infezione da HIV e l'efficacia delle terapie in atto nei pazienti affetti da tale complicanza dell'emofilia ed includono l'esecuzione di esami del sangue specifici. Se ritenuta necessaria viene anche attivata la consulenza specialistica infettivologica.

5.7 Ospedale Fabrizio Spaziani di Frosinone Presidio I livello di Riferimento - Ematologia

Tabella 17

Gruppo di Malattia	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Patologie	<i>Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita di fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020
Presidio di Riferimento	UOC di Ematologia - Ospedale Fabrizio Spaziani Frosinone
Indirizzo	Via Armando Fabi snc 03100 Frosinone
Responsabile Referente	Dott.ssa Roberta Sala Dott. Luca Antonio Solinas
Telefono	Centralino 0775-18831 Ambulatorio 0775-882271 DH 0775-1883230 Reparto 0775-1883283
Modalità di contatto	Tramite CUP per prenotazione prime visite specialistiche; Diretto per informazioni ai numeri sopra indicati; Tramite accesso al Pronto Soccorso dell'Ospedale "F. Spaziani" di Frosinone per urgenze
e-mail	roberta.sala@aslfrosinone.it ; ematologia.hfr@aslfrosinone.it ; luca.solinas@aslfrosinone.it ;

Il Presidio di I livello di Riferimento MEC afferente all'UOC di Ematologia dell'Ospedale "Fabrizio Spaziani" di Frosinone è composto da un ambulatorio dedicato alle Malattie Trombotiche ed Emorragiche sito presso la ASL di Frosinone, palazzina Q secondo piano, Via A. Fabi snc. Tale ambulatorio viene svolto il primo e l'ultimo giovedì del mese dalle ore 8.30 alle ore 13.30 ed effettua prime visite e visite di controllo.

Il Centro si avvale del Day Hospital di Ematologia sito al quinto piano dell'Ospedale "Fabrizio Spaziani" di Frosinone per l'effettuazione della terapia infusione programmata. Il DH è aperto dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle ore 17.

Per la gestione delle complicanze emorragiche che necessitano di ricovero ospedaliero in ambiente ematologico, i pazienti afferenti al Pronto Soccorso dell'Ospedale "Fabrizio Spaziani" di Frosinone possono essere ricoverati presso il Reparto di degenza di Ematologia sito anch'esso al quinto piano dell'Ospedale.

In caso di necessità, i medici referenti si interfacciano con Colleghi specialisti di altre discipline del proprio ospedale per consulenze.

La prenotazione delle prime visite per l'Ambulatorio Malattie Trombotiche ed Emorragiche deve essere effettuata tramite CUP. L'impegnativa del medico curante deve riportare la seguente dicitura: "prima visita Ambulatorio Malattie Trombotiche ed Emorragiche".

Le visite di controllo e follow-up e le terapie infusionali effettuabili presso il DH vengono programmate dal medico referente MEC secondo necessità.

L'accesso per urgenze va effettuato tramite il Pronto Soccorso dell'Ospedale "Fabrizio Spaziani" di Frosinone.

Per informazioni l'utenza può rivolgersi direttamente al Responsabile o al Referente telefonicamente o via e-mail ai seguenti recapiti:

Centralino: 0775-18831

Ambulatorio: 0775-882271

DH: 0775-1883230

Reparto: 0775-1883283

E-mail:

roberta.sala@aslfrosinone.it

ematologia.hfr@aslfrosinone.it

luca.solinas@aslfrosinone.it

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

6.1 Università “Sapienza”- Policlinico Umberto I di Roma

Il Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale fa parte dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) e della Società Italiana di Emostasi e Trombosi (SISSET), nell'ambito delle quali vengono implementati programmi di ricerca e attività clinico-assistenziali, in riunioni periodiche e convegni. Il Centro collabora con l'Ospedale Giannina Gaslini di Genova per ricerca in ambito di studi sulla biologia molecolare sulle MEC, con il Centro Bianchi Bonomi di Milano per studi di ricerca clinica e di laboratorio sui pazienti con MEC e con altri centri AICE in studi collaborativi. Inoltre il Centro collabora con il Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands, per programmi scientifici su alcuni aspetti clinico-laboratoristici dell'Emofilia A lieve e moderata.

6.2 Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”

Il centro emofilia dello SMET fa parte dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) nell'ambito della quale vengono implementati programmi di ricerca e attività clinico-assistenziali, in riunioni periodiche e convegni. Dall'AICE lo SMET ha ricevuto nel Novembre 2013 l'accreditamento nell'ambito del programma specifico “Improve AICE”. Inoltre il Centro collabora con il Centro Emofilia “Bianchi-Bonomi” del policlinico di Milano, il Dipartimento di Chimica del Farmaco dell'Università di Padova, con il Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare dell'Università di Ferrara e con il dpt. of Biochemistry della St. Louis University, St. Louis MO, USA su aspetti di diagnostica molecolare di emofilia e malattia di von Willebrand.

6.3 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG)

Il Centro di Riferimento Regionale fa parte dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE) nell'ambito della quale vengono implementati programmi di ricerca e attività clinico-assistenziali, in riunioni periodiche e convegni, della Società Italiana di Emostasi e Trombosi (SISSET), e del Gruppo Italiano Trombosi Infantili (GIRTI).

6.4 Azienda ASL Viterbo

Il Centro di Viterbo, facendo parte come spoke della rete MEC regionale, collaborerà strettamente con i Centri della stessa rete.

6.5 Ospedale San Camillo De Lellis di Rieti

E' attiva una collaborazione con il Centro HUB del Policlinico Umberto I.

6.6 Ospedale Santa Maria Goretti di Latina

Sono attive collaborazioni con altri Centri regionali individuati ed in particolare con il Centro del Policlinico Umberto I.

6.7 Ospedale Fabrizio Spaziani di Frosinone

E' attiva una collaborazione con il Centro HUB del Policlinico Umberto I.

7. Rapporti con le Associazioni

7.1 Università Sapienza - Policlinico Umberto I di Roma

Il Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale mantiene rapporti di stretta collaborazione con l'Associazione Emofilici Lazio (AEL): associazione regionale senza scopo di lucro, iscritta nel registro regionale delle Associazioni di volontariato, che si prefigge di soddisfare le necessità degli emofilici e delle loro famiglie. Inoltre, ha rapporti con la Federazione delle Associazioni Emofilici (FEDEMO): associazione nazionale rappresentativa dei pazienti, volontaria e senza scopo di lucro.

7.2 Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

Il Centro di Riferimento e Coordinamento Regionale mantiene rapporti di stretta collaborazione con l'Associazione Emofilici Lazio (AEL): associazione regionale senza scopo di lucro, iscritta nel registro regionale delle Associazioni di volontariato, che si prefigge di soddisfare le necessità degli emofilici e delle loro famiglie. Inoltre, ha rapporti con la Federazione delle Associazioni Emofilici (FEDEMO): associazione nazionale rappresentativa dei pazienti volontaria e senza scopo di lucro.

7.3 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG)

Il Centro di Riferimento Regionale mantiene rapporti di stretta collaborazione con l'Associazione Emofilici Lazio (AEL): associazione regionale senza scopo di lucro, iscritta nel registro regionale delle Associazioni di volontariato, che si prefigge di soddisfare le necessità degli emofilici e delle loro famiglie. Inoltre, ha rapporti con la Federazione delle Associazioni Emofilici (FEDEMO): associazione nazionale rappresentativa dei pazienti volontaria e senza scopo di lucro.

7.4 Azienda ASL Viterbo

I rapporti con le associazioni dei pazienti affetti da MEC presenti nel territorio della Regione Lazio sono da costituire e da implementare progressivamente.

7.5 Ospedale San Camillo De Lellis di Rieti

I rapporti con le associazioni dei pazienti affetti da MEC presenti nel territorio della Regione Lazio sono da costituire e da implementare progressivamente.

7.6 Ospedale Santa Maria Goretti di Latina

Il Centro collabora con la sezione AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie) di Latina, LATINAIL.

Per i pazienti con MEC che non praticano l'autoinfusione, esiste un'attività di supporto offerta da alcune case farmaceutiche, attraverso delle convenzioni con la Regione, che hanno messo a disposizione del personale infermieristico specializzato.

Il Centro inoltre collabora con la AEL, Associazione Emofilici Lazio.

7.7 Ospedale Fabrizio Spaziani di Frosinone

I rapporti con le associazioni dei pazienti affetti da MEC presenti nel territorio della Regione Lazio sono da costituire e da implementare progressivamente.

Bibliografia

1. Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EL. Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia*. 2004 Oct; 10 Suppl 4: 133-9.
2. Margaglione M, Castaman G, Morfini M, Rocino A, Santagostino E, Tagariello G, Tagliaferri AR, Zanon E, Biccocchi MP, Castaldo G, Peyvandi F, Santacroce R, Torricelli F, Grandone E, Mannucci PM; AICE-Genetics Study Group. The Italian AICE-Genetics hemophilia A database: results and correlation with clinical phenotype. *Haematologica*. 2008; 93(5): 722-8.
3. Donadel-Claeysens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006; 12(2): 124-7.
4. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12 (11):1935-9.
5. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 357(6): 535-44.
6. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011; 9(4): 700-10.
7. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008; 14(5): 945-51.
8. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(1): 83-9.
9. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003; 9 Suppl 1: 27-31.
10. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Oct; 21(7): 615-9.
11. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, Altisent C, Blatny J, Borel-Derlon A, Rossi V. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia*. 2007;13 (5): 502-7.
12. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1904-13.
13. Leissing C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscaescu MV, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011; 365(18): 1684-92.
14. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007; 13 Suppl 1:1-22.
15. Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012; 119: 1335-1344.
16. Benson G, Auerswald G, Elezović I, Lambert T, Ljung R, Morfini M, Remor E, Salek SZ. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2012;88(5):371-9.
17. Kobayashi R, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Honjo R, Hirose M, Fujita S, Abe S, Kobayashi K. Successful treatment of immune tolerance induction with rituximab in a patient with severe hemophilia B and inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(5):580-2.
18. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010; 149(4): 498-507.
19. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012; 1-47
20. Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus*. 2015;13(1):167.
21. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012 May 3; 119(18): 4108-14.
22. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE, Gringeri A, Kenet G, Knöfler R, Kreuz W, Kurnik K, Manner D, Santagostino E, Mannucci PM, Nowak-Göttl U. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1256-1265.

23. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. 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.* 2012; 81: 82-92.
24. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 781-790.
25. Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG, Piseddu G, Schiavoni M, Pignoloni P, Mannucci PM. Immune tolerance induction with a high-purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia.* 2007; 13: 373-379.
26. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia.* 2007; 13 (suppl): 73-77.
27. F. Peyvandi, P.M. Mannucci, I. Garagiola, A. El-Beshlawy, M. Elalfy, V. Ramanan, P. Eshghi, S. Hanagavadi, R. Varadarajan, M. Karimi, M.V. Manghani, C. Ross, G. Young, T. Seth, S. Apte, D.M. Nayak, E. Santagostino, M.E. Mancuso, A.C. Sandoval Gonzalez, J.N. Mahlangu, S. Bonanad Boix, M. Cerqueira, N.P. Ewing, C. Male, T. Owaidah, V. Soto Arellano, N.L. Kobrinsky, S. Majumdar, R. Perez Garrido, A. Sachdeva, M. Simpson, M. Thomas, E. Zanon, B. Antmen, K. Kavakli, M.J. Manco - Johnson, M. Martinez, E. Marzouka, M.G. Mazzucconi, D. Neme, A. Palomo Bravo, R. Paredes Aguilera, A. Prezotti, K. Schmitt, B.M. Wicklund, B. Zulfikar, and F.R. Rosendaal. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2054-64.
28. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JC, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2619-26.
29. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):766-73.
30. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 5:27-3.
31. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, Lethagen S, Nitu I, Ludwig G, Hilbert L, Mannucci PM. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004;103(6):2032-8.
32. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Fressinaud E, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Pasi J, Hill F, Peake I, Rodeghiero F. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood.* 2008;111(7):3531-9.
33. 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;7(2):117-26.
34. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost.* 2012 Sep;10(9):1938-43.
35. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):615-21.