

COAGULOPATIE CONGENITE:

bisogni espressi, organizzazione
del Centro Multidisciplinare
di Città della Salute

Torino, 25 novembre 2017
Starhotels Majestic

con il patrocinio di:



[HOME PAGE](#)

[PROGRAMMA](#)

[FACULTY](#)

[REGISTRAZIONE](#)

[INFO](#)

[SPONSORS](#)

Patologie emorragiche congenite in gravidanza

Dott. Berardino Pollio

Centro di Riferimento Malattie Emorragiche e Trombotiche in Età Pediatrica
Regina Margherita-Sant'Anna

Pregnancy and hematological parameters

↑ (40%) *plasma volume*

↑ (25%) *erythrocyte*

Physiological anemia of pregnancy

Hypercoagulable state

Pregnancy and hematological parameters

Haemostatic changes during normal pregnancy.

Clotting factors	Changes
Fibrinogen	Increase
FVII	Increase
FVIII	Increase
FX	Increase
FXII	Increase
VWF	Increase
FII	No significant change
FV	No significant change
FIX	No significant change
FXI	Inconsistent
FXIII	Decrease

Every woman is a fantastic woman!

Maternal Physiology: Cool Facts

- Blood volume
 - 60 kg gravid women about 6 L by 30 weeks
- Uterus weight
 - Pre pregnancy: 40 – 70 grams
 - Third trimester: 1,200 grams
- Uterine cavity capacity
 - Pre pregnancy: 10 mL
 - Third trimester: 5,000 mL
- **Blood Flow**
 - **Pre pregnancy: 2% cardiac output**
 - **Third trimester: 17% cardiac output: 600 – 800 mL/min**

Definition of postpartum haemorrhage

Severe Post partum haemorrhage (PPH) is a blood loss of more than 500 ml in case of natural delivery and more than 1000 ml in case of caesarean section within the first 24 hours

0,5-2% of pregnancies

Third cause of maternal mortality in developed countries

North Carolina: Mortality Mostly Preventable

Cause of Death (n=108)	% of All Deaths	% Preventable
Cardiomyopathy	21%	22%
Hemorrhage	14	93
PIH	10	60
CVA	9	0
Chronic condition	9	89
AFE	7	0
Infection	7	43
Pulmonary embolism	6	17

Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet. Gynecol.* Dec 2005;106(6):1228-1234.



Etiology of postpartum haemorrhage

4 Ts

TONE (uterine atony)	TISSUE (retained placenta or placental abnormality)	THROMBIN (coagulopathies)	TRAUMA (injury of uterus, birth canal and supporting structures)
--------------------------------	---	-------------------------------------	--

Maternal mortality ratio (per 100000 live births)

	1990	2000	2010
Burundi	1100	1000	800
Canada	6	7	12
Chad	920	1100	1100
Cuba	63	63	73
India	600	390	200
Somalia	890	1000	1000



Maternal mortality ratio (per 100000 live births)

	1990	2000	2010
Italy	10	4	4
France	13	10	8
USA	12	14	21
UK	10	12	12
Japan	12	10	5
Germany	13	7	7

Aumento dell'età materna

Età materna al parto

1980	27 anni
1996	30 anni
2004	31 anni

Indagine «near miss» di Serena Donati 2013-2015 collegata all'Istituto Superiore di Sanità: dati estrapolati per l'Ospedale Sant'Anna di Torino

6500 parti l'anno

5 decessi materni (nessuno per emorragia)

13% incidenza dell'emorragia post-partum (emorragia >500 cc)

31 episodi di emorragia grave che hanno richiesto > 4 U di ECPL

In linea con i servizi sanitari migliori del mondo

Portatrice di emofilia A e B

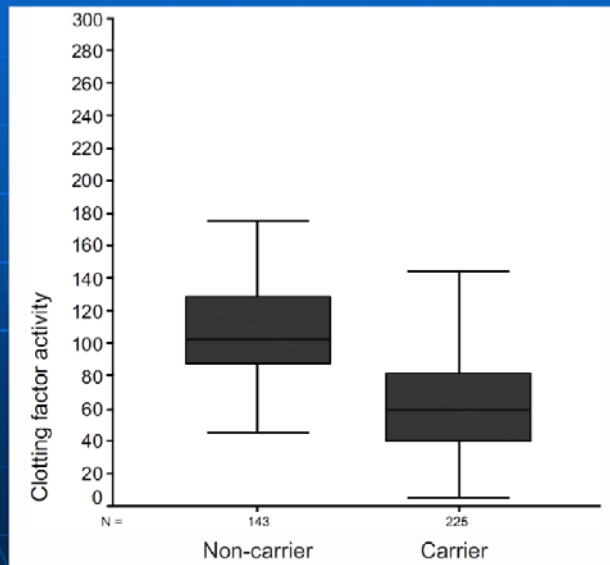
- Livello di fattore VIII e IX intorno al 50%
- Alcune donne per un fenomeno di lyonizzazione non bilanciata possono avere valori intorno al 30-40% e presentare una diatesi francamente emorragica in occasione di procedure chirurgiche

Portatrice di emofilia A e B

- Potenziale rischio emorragico al parto
- I livelli di fattore VIII aumentano nel corso della gravidanza;
- I livelli di fattore IX rimangono stabili
- Dosaggio a 28 e 32-34 settimane

Bleeding in carriers of haemophilia:

Plug I et al. Blood 108: 52-56 (2006)



Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders

R. A. KADIR,* J. DAVIES,* R. WINIKOFF,† D. POLLARD,* F. PEYVANDI,‡ I. GARAGIOLA,‡ I. PABINGER§ and A. B. FEDERICI¶

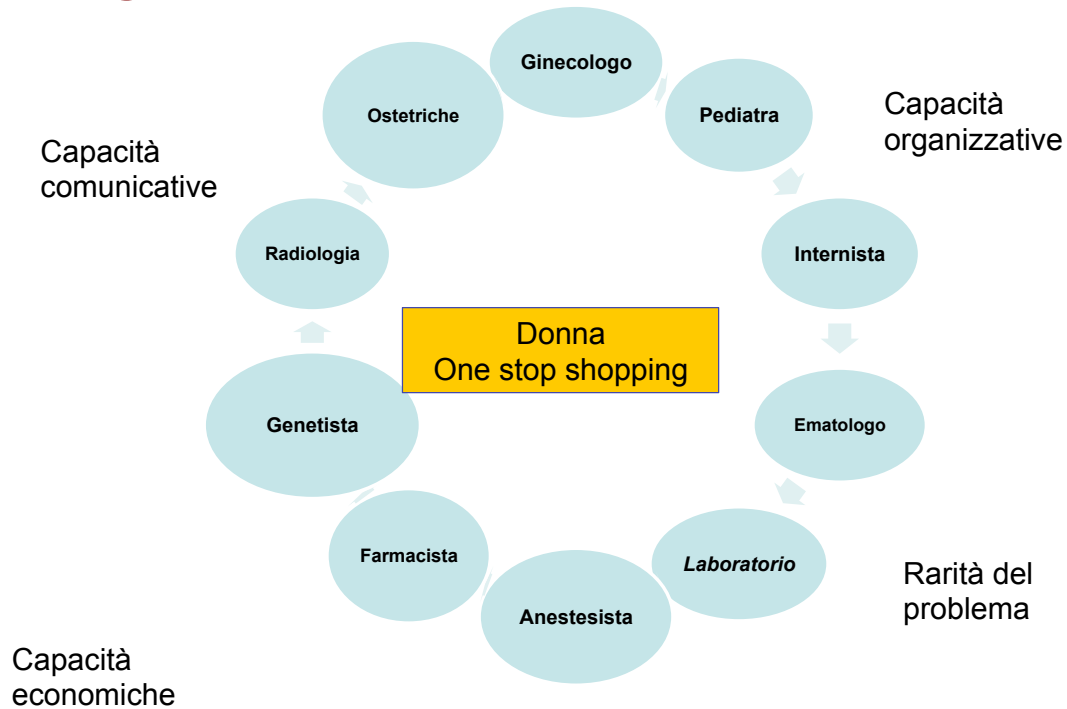
*Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free Hospital, London, UK; †Haemophilia Treatment Centre, Sainte-Justine Hospital, Montreal, QC, Canada; ‡Department of Internal Medicine, A. Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, Milan, Italy; §First Department of Internal Medicine, Division of Haematology and Blood Coagulation, Vienna, Austria; and ¶Haematology and Transfusion Medicine, L. Sacco University Hospital, Milan, Italy

Summary. Women with inherited bleeding disorders (IBD) require the input of a multidisciplinary team to improve outcomes of pregnancy. The role of the haemophilia nurse within the multidisciplinary team is to provide educational and emotional support to the women and to facilitate and co-ordinate patient-centred care. Prenatal diagnosis in cases of haemophilia is an integral part of the management of early pregnancy with a recent drive towards non-invasive prenatal diagnostic techniques. There is a current lack of data on the risk of miscarriage and bleeding complications during pregnancy. A clear association has only been

established in women with fibrinogen and factor XIII deficiency. In the affected neonate with severe bleeding disorders such as haemophilia, the risk of head bleeding is significant, and appropriate management of labour and delivery has an important impact on reducing the risk. Women with IBD are at risk of both primary and secondary postpartum haemorrhage. Appropriate risk assessment and advance planning for haemostatic cover can reduce the bleeding risk.

Keywords: haemophilia, labour, multidisciplinary team, pregnancy, prenatal diagnosis

DISORDINI EMORRAGICI E GRAVIDANZA: management multidisciplinare



PPH e coagulopatie congenite



DIC

- Severe PPH frequently is complicated by a consumptive coagulopathy or DIC.
- DIC requires hysterectomy in 50% of cases.
- Rapid evolution
- **FIBRINOGEN LEVEL AT LABOUR: <200 mg/dL**

SAFETY AND EFFICACY OF FIBRINOGEN CONCENTRATE IN SEVERE POST-PARTUM HAEMORRHAGE

Messina M.⁽¹⁾, Pollio B.⁽¹⁾, Gollo E.⁽²⁾, Maio M.⁽²⁾, Menaldo E.⁽²⁾, Pagliarino M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servizio d'Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera OIRM-Sant'Anna, Torino; ⁽²⁾ Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera OIRM-Sant'Anna, Torino

- 11 PPH with DIC
- Mean age: 37 years
- Maternal fatality rate: favorable
- 9 hysterectomy
- 4 fetal deaths

DIC: una casistica del Sant'Anna

Pt	Age	Caesarea section	Obstetric indication	Estimated blood loss ml	Red cell unit requirement	Plasma unit requirement	Cryoprecipitate unit	Fibrinogen dose g	Fibrinogen level before administration (mg/dl)	Fibrinogen level after administration (mg/dl)	Thrombotic complications	Hysterectomy	Fetal death	Maternal death
1	39	Emergent	Abruption	4000	8	19	0	1	42	106	No	Yes	Yes	No
2	39	Elective	Placenta praevia	14000	25	22	7	2	35	104	No	Yes	No	No
3	35	Urgent	Placental remnants	3400	10	7	5	1	100	201	No	Yes	Yes	No
4	34	Urgent	Placenta praevia	9000	25	20	3	1	74	148	No	Yes	No	No
5	38	Elective	Placenta praevia	4000	16	20	7	1	44	94	No	Yes	No	No
6	43	Emergent	Abruption	3000	7	11	0	1	78	201	No	No	Yes	No
7	38	Elective	Placenta accreta	9350	23	32	12	1	37	224	No	Yes	No	No
8	35	Emergent	Placenta accreta	15000	40	34	10	1	75	202	No	Yes	Yes	No
9	43	Urgent	Placenta praevia	10000	18	17	4	2	43	213	No	Yes	No	No
10	32	Emergent	Placenta praevia	25000	125	165	30	6	30	211	No	Yes	No	No
11	32	Urgent	Prolonged labour	5400	12	15	0	2	35	148	No	No	No	No

DIC: terapia medica ematologica

- Acido tranexamico: 10 mg/kg ogni 4 ore
- Plasma: 20 ml/kg/24 ore
 - Virus inattivato (al Sant'Anna)
- Crioprecipitato: 1 U ogni 10 Kg
 - Virus inattivato (al Sant'Anna)
- Fibrinogeno: 30-50 mg/kg ev a bolo
in acqua per soluzioni iniettabili

DIC: terapia medica ematologica

- Controllare i livelli di calcemia
- Controllare il pH
- Riscaldare le emazie prima della trasfusione
 - (PDG <30°C non fa rilasciare l'ossigeno da parte dell'emoglobina dei globuli rossi trasfusi)
- potassio

DIC

Ministero della salute. Documento d'integrazione e di indirizzo relativo alla "Raccomandazione per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e al parto". Aprile 2007

Uso del fibrinogeno "Haemocomplettan" e del fattore rVIIa (Novoseven) come estrema ratio prima dell'isterectomia.

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

WOMAN Trial Collaborators*

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

WOMAN Trial Collaborators*

RANDOMISED DOUBLE-BLIND,

PLACEBO CONTROLLED TRIAL

ENROLMENT PERIOD: 2010-2016

20060 women aged 16 years and older with a clinical diagnosis of post-partum haemorrhage after a vaginal birth or caesarean section

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

WOMAN Trial Collaborators*

193 Hospitals in 21 country

10051 Randomly assigned to receive acid tranexamic

10009 Randomly assigned to receive placebo

Death due to bleeding significantly reduced in women given acid tranexamic within 3 h of giving birth

Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

WOMAN Trial Collaborators*

Adverse events (including thromboembolic events) did not differ significantly in the tranexamic acid versus placebo group.

TRANEXAMIC ACID REDUCES DEATH DUE TO BLEEDING IN WOMEN WITH POST-PARTUM HAEMORRAGE WITH NO ADVERSE EFFECTS

Implication of all the available evidence: **INCLUSION OF TRANEXAMIC ADIC IN WHO treatment guidelines for primary PPH**

The treatment should be given as soon as possible after onset

Management del travaglio e modalità del parto

- Conoscenza dello stato di portatrice
- Conoscenza dello stato del feto
- Dosaggio del fattore carente nella madre:
 - A 28 settimane e a 34-36 settimane
 - Il fattore VIII aumenta durante la gravidanza
 - Il fattore IX resta pressochè stabile
- Discutere con i genitori le modalità e produrre un documento scritto sul piano di cura

Caso clinico

- Donna nata in Egitto in Italia da circa 2 anni
- 37enne
- notevoli difficoltà linguistiche per lo scambio di informazioni
- diabete gestazionale;

Caso clinico 1

- due gravidanze regolarmente condotte a termine con parto naturale in Egitto complicato da sanguinamento;
- storia di sanguinamento postestrazione dentaria; mestruazioni abbondanti
- un accesso in DEA Mauriziano per infezione di un dispositivo intrauterino nel marzo 2013

Caso clinico 1

- **A.Familiare:** una sorella con storia di emorragia postpartum
- 39^a settimana della III gravidanza
- ricoverata per inizio travaglio

Caso clinico 1

- peso pregravidanza 65 kg (al termine 75)
- obiettivamente si segnalano ematomi voluminosi nelle sedi d'iniezione dell'insulina
- riscontro di **PTTratio: 1.79** INR: 0.90
Fibrinogeno: 473 mg/dle

Caso clinico 1

- è disponibile nella documentazione della paziente un dosaggio del PTT alterato già nell'aprile 2013
- sono stati effettuati i seguenti esami:
PTTratio di conferma: 1.96 fattore VIII: 155
IX: 94 **XI: 10%** XII: 115
- PFA-100 coll-epi:117

Caso clinico 1

- è stato chiesto ai colleghi del Mauriziano d'inviare via fax i referti di laboratorio di quell'accesso con i seguenti dati: INR: 0,97 **PTTratio: 2.33**
PLTS: 217000 mpv: 9.4
- Ricerca inibitore acquisito fattore XI: assente

Caso clinico 1

- Conclusioni: donna affetta da deficit congenito grave di fattore XI (emofilia C) in travaglio;

Trattamento del deficit di fattore XI in gravidanza

- somministrare Hemoleven (concentrato emoderivato di fattore XI) 20 U/kg ovvero 1300 U totali ev a bolo lento (**< 3 ml/min per evitare picchi di concentrazione del fattore**) all'inizio della fase espulsiva o all'inizio dell'induzione o all'inizio di un eventuale cesareo

Trattamento del defici di fattore XI

- effettuare un dosaggio del PTT urgente 15 minuti dopo il termine dell'infusione;
- tale emoderivato richiede il consenso informato scritto della paziente;
- il concentrato di fattore XI comporta un significativo rischio trombotico per cui si consiglia di evitare l'associazione con acido tranexamico; per tale motivo vanno evitati picchi di concentrazione del fattore XI > 70% per cui si ribadisce la necessità di una somministrazione endovenosa lenta (< 3 ml/min) della soluzione ricostituita;

Trattamento dell'emofilia C severa

- evitare l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei per il controllo del dolore
- monitorare le perdite ematiche fino alla V giornata postpartum
- proseguire con l'infusione di plasma 20 ml/kg (1300 ml totali) anche in I e II giornata postpartum per evitare sanguinamenti tardivi

Per il neonato

- evitare la somministrazione intramuscolare della profilassi con la vitamina K; tassativa invece la somministrazione per bocca
- evitare manovre traumatiche come l'applicazione della ventosa o forcipe
- eseguire un dosaggio del fattore XI da prelievo di cordone ombelicale
- eseguire un'ecografia transcranica prima della dimissione
- il concentrato di fattore XI non attraversa la barriera placentare

Diagnosi prenatale delle coagulopatie congenite

- Informazioni sullo stato di malattia del feto
- Informazioni sulla gestione del parto per minimizzare il rischio di complicanze fetali

Deficit di fattore XIII e fibrinogeno

- Profilassi continuativa durante la gravidanza nelle donne che hanno una storia di aborto spontaneo

Deficit di fattore XI

- Il deficit di fattore XI è insidioso perché la tendenza al sanguinamento non è prevedibile sulla base dell'attività residua del fattore carente
- <15% somministrare il concentrato di fattore XI che però presenta un'elevata incidenza di complicanze trombotiche

Deficit di fattore XI

- Non superare mai picchi del 70%
- Affidarsi all'anamnesi personale per decidere sulla necessità della profilassi antitrombotica

Gravidanza e coagulopatie congenite

Inherited bleeding disorder	Clotting factor	Haemostatic levels suggested (IU dL ⁻¹)*	Normal range (non-pregnant) (IU dL ⁻¹)	Comments
VWD	VWF	50	50–175	
Carrier of haemophilia A	FVIII	50	50–150	
Carrier of haemophilia B	FIX	50	50–150	
Fibrinogen deficiency	Fibrinogen	1.0–1.5 [†]	1.5–4.0	To maintain >1.0 g L ⁻¹ during pregnancy
FII deficiency	FII	20–30	50–150	
FV deficiency	FV	15–25	50–150	
FVII deficiency	FVII	10–20	50–150	
FX deficiency	FX	10–20	50–150	
FXI deficiency	FXI	20–70	70–150	
FXIII deficiency	FXIII	20–30	70–150	To maintain >3 IU dL ⁻¹ during pregnancy

Management del travaglio e modalità del parto

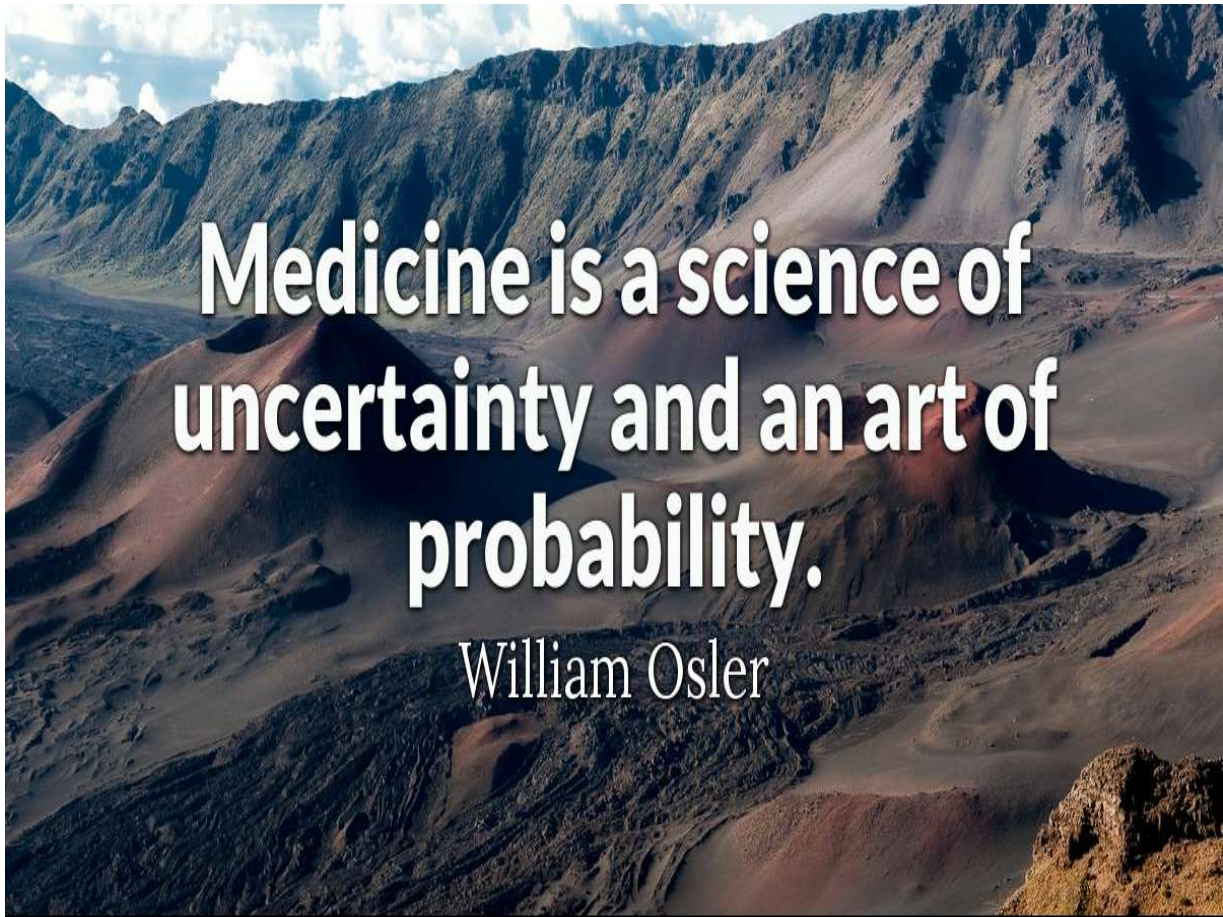
- Le portatrici sono a rischio di ematoma perineale, PPH primaria e secondaria.
- Evitare parti traumatici e strumentali (forcipe, ventosa)
- Gestione attiva del terzo stadio

Management del travaglio e modalità del parto

- Mantenere il livello di fattore VIII e IX sopra il 50%
- Acido tranexamico da proseguire per tutta la durata della lochiazione
- Desmopressina (solo nell'emofilia A, Willebrand tipo 1 e alcune forme di piastrinopatia congenita)
- Solo profilassi antitrombotica meccanica

Anestesia e coagulopatie congenite

- Multidisciplinary management involving haematologists, anaesthetists, obstetricians and the mother.
- Detailed counselling on the benefits and risks of regional block and its alternatives.
- Informed consent of the patient.
- Careful assessment of coagulation status including assessment of clotting factor during the third trimester and personal and family bleeding history.
- Availability of therapeutic products and adequate response to treatment.
- Plan of management made antenatally, clearly documented and readily available to professionals attending the women in labour.
- Normalization of coagulation defect either because of pregnancy itself or by prophylactic treatment.
- Meticulous technical skills in the administration of regional block by experienced anaesthetist.
- Awareness and surveillance for symptoms and signs of potential complications.



Medicine is a science of
uncertainty and an art of
probability.

William Osler

La grande domanda è:

- Parto naturale o cesareo?
- Ma il cesareo d'urgenza comporta la stessa incidenza di complicazioni del parto naturale
- Conclusioni definitive ostacolate dalla rarità della malattia e dalle caratteristiche della letteratura (case reports, case series)
- Il miglior strumento è il registro

The effect of labour on the coagulation system in the term neonate

A. A. KULKARNI,* M. OSMOND,* M. BAPIR,* A. RIDDELL,† C. SMITH,‡ C. A. LEE† and R. A. KADIR*†

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free Hospital, London, UK; †Haemophilia Centre and Haemostasis Unit, Royal Free Hospital, London, UK; and ‡Research Department of Infection and Population Health, University College London, London, UK

Summary. The coagulation system of the foetus is markedly different from that of adults. To assess the influence of maternal age, mode of delivery and intrapartum events, and foetal gender and weight on the foetal coagulation system. Cord blood was collected from 154 healthy pregnant women, with gestational age 37 – 42 weeks at birth. Mann-Whitney test was used for analysis of binary data and continuous variables were analysed using Pearson's correlation coefficient. Mean cord blood levels of FVIII:C, VWF:Ag, VWF:CB, FIX, FXI, FXII and plasminogen were significantly higher in babies delivered after labour, compared to those delivered after an elective caesarean. Mean cord blood levels of FII ($P = 0.003$), FV ($P = 0.009$), FVII ($P = 0.0004$)

and FX ($P = 0.0009$) were significantly lower in the babies with meconium stained liquor in labour, compared with those with clear liquor. Augmentation with oxytocin, instrumental delivery, did not affect any of the factor levels and duration of labour did not have an effect on the level of coagulation proteins in cord blood. This study provides valuable information about effect of labour on the coagulation system of the foetus. It is concluded that, in cord blood, the results of coagulation parameters in the newborn baby should be considered in light of mode of delivery and events of labour.

Keywords: foetal coagulation system, hypoxia, labour, meconium