

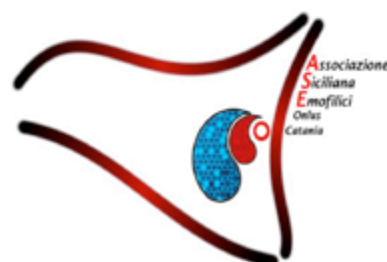
Fabiola Arancio

*Dirigente Medico
M.C.A.U.
A.O. Cannizzaro
Catania*

La gestione del paziente Emofilico in Pronto Soccorso



Catania 20-21
Maggio 2017



EMOFILIA

MALATTIA EMORRAGICA EREDITARIA X CROMOSOMICA RECESSIVA

- A CARENZA DI FATTORE VIII
- B CARENZA DI FATTORE IX

Si stima che la popolazione mondiale di soggetti affetti da emofilia sia approssimativamente di 400.000

La prevalenza è di 1:10.000 – 1:50.000 con una maggiore prevalenza, pari a cinque volte, del deficit di fattore VIII rispetto al IX

Generalmente è ereditaria, ma **circa 1/3 dei casi** di nuove diagnosi non è attribuibile alla familiarità, bensì ad una **mutazione spontanea**

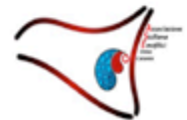


Grado di severità

Severo : concentrazione di F VIII/ F IX < 0,01 IU/ml % (< 1 % del normale)

Moderato : F VIII/IX 0,01-0,05 IU/ml (1-5 % del normale)

Lieve: F VIII/IX 0,05-0,4 IU/ml (5-40% del normale)



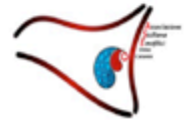
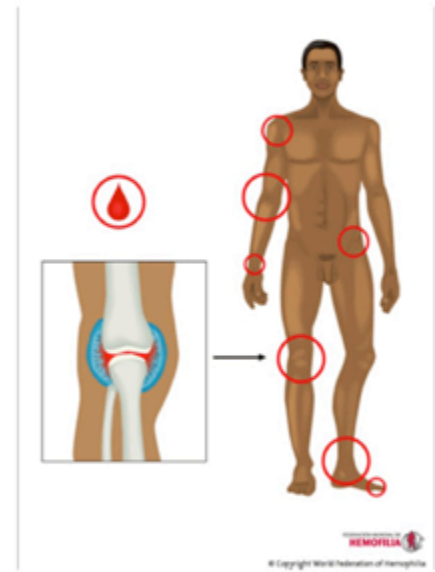
Grado di severità- Sintomatologia

- **Severo** : emorragie spontanee a livello delle articolazioni, dei muscoli, meno frequenti emorragie del SNC, del collo, GI.
- **Moderato** : emorragie post traumatiche, post estrazioni dentarie, occasionalmente spontanee.
- **Lieve** : spesso sono misconosciute e diagnosticate in età adulta ,a causa di sanguinamento copioso in corso di trauma o intervento chirurgico.

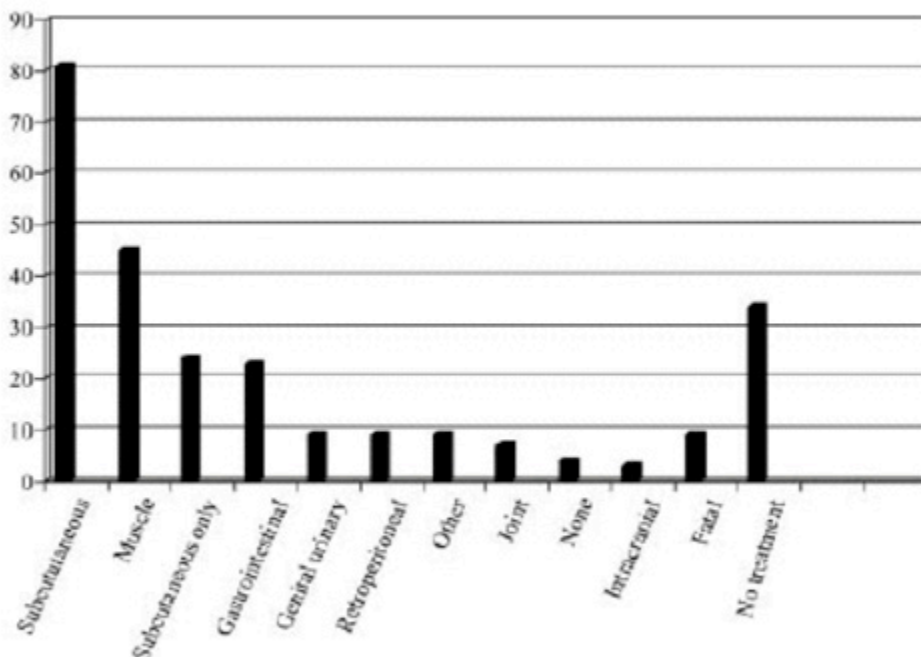


Siti di sanguinamento

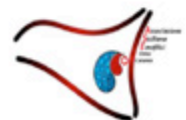
- **Emartri** 70%-80% ,
più frequenti:
articolazioni bersaglio
caviglia, ginocchio , gomito.
- **Muscoli** 10% -20 %
- **Altri** sanguinamenti 10%
- **SNC** 5%



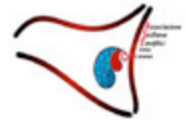
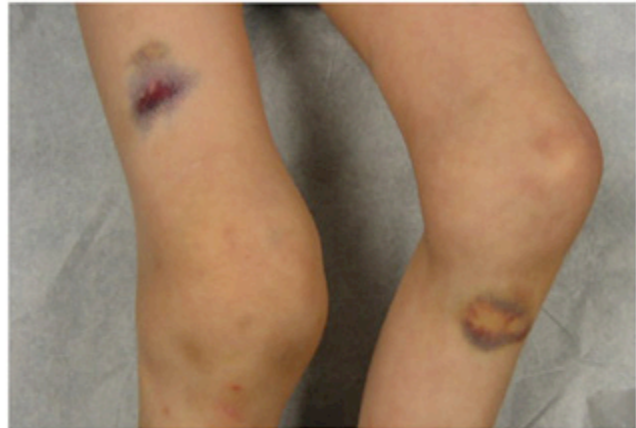
Site of bleedings



Collins P. Blood, 2007;109:1870



EMARTRI –EMATOMI



• [J Emerg Trauma Shock](#)
• [v.4\(2\): Apr-Jun 2011](#)
• [PMCID: PMC3132370](#)

J Emerg Trauma Shock. 2011 Apr-Jun; 4(2): 292–298. doi:
[10.4103/0974-2700.82225](#)

PMCID: PMC3132370

Revisiting hemophilia management in acute medicine

[Sandeep Sahu](#), [Indu Lata](#),¹ [Surendra Singh](#), and [Mukesh Kumar](#)²



[Home](#)
[Current issue](#)
[Instructions](#)
[Submit article](#)

A hemophilic patient may have general signs of hemorrhage, like tachycardia, tachypnea, hypotension and orthostatic hypotension.

System specific signs of hemorrhage in these patients may be manifested as:

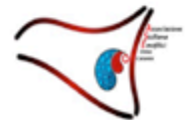
- **Musculoskeletal system:**
pain on movement, tenderness, movement range limitation, effusion and warmth in joints.
- **Nervous system:**
abnormal neurologic findings, altered mental status and meningismus may be found.
- **Gastrointestinal system:**
hepatic or splenic tenderness and peritoneal signs may be present.
- **Genitourinary system:**
costovertebral angle pain, bladder spasm, distension and pain may be seen.
- **Other:**
hematoma leading to location-specific signs, e.g. airway obstruction, compartment syndrome, etc. are likely.

TRIAGE

Il ritardo nella somministrazione del farmaco può causare l'aggravamento dell'emorragia con aumento di morbilità e mortalità.

Nel sospetto di un' emorragia o un trauma, corretta **somministrare il fattore carente**, sin dalle prime fasi di accesso al ps o già in fase pre- ospedaliera, qualora possibile.

Ai pazienti emofilici deve essere assegnato **un codice superiore / prioritario** rispetto a quello attribuibile, a parità presentazione clinica all'ingresso, ad un non emofilico.



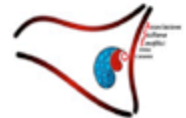
Gestione del traumatizzato

- Somministrare **SEMPRE**, in caso di trauma maggiore, il fattore carente, lentamente, per via endovenosa, al dosaggio corretto, **PRIMA** di eseguire indagini diagnostiche
- Somministrare **SEMPRE, PRIMA** di procedura invasiva (punti di sutura, puntura lombare, puntura arteriosa, accessi venosi centrali..) il fattore carente
- Applicare **SEMPRE** compressione nei siti di puntura, di almeno 10 minuti + bendaggio compressivo



Gestione del traumatizzato

- Mobilizzare con cura
- Utilizzare , se possibile, solo accesso venoso periferico
- Necessario prima di incannulare un accesso centrale, o praticare prelievo arterioso , **correggere il deficit**
- Praticare **bendaggio compressivo** in presenza di trauma
- Contattare il **centro emofilia**



Gestione del traumatizzato

- In caso di emorragia grave , **prelevare sempre un campione ematico per dosaggio fattore VIII e IX e ricerca inibitore** , prima di somministrare il fattore .
- In caso di sanguinamento a rischio vita, **NON** attendere il prodotto che il paziente solitamente utilizza ma **somministrare l'equivalente disponibile**

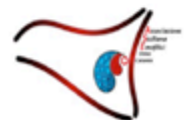


Attenzione !!!

- Non Somministrare ASA, FANS.
- Può essere utilizzato a scopo analgesico, il paracetamolo , tramadolo, codeina, COX-2 inibitori
- Precauzioni ad incannulare vene centrali
- Non somministrare terapie intramuscolo

RACCOMANDAZIONI

- Sanguinamento acuto va trattato prima possibile, entro le 2 ore.
- Nel dubbio di un sanguinamento **INFONDERE!**
- Dare credito al paziente che riconosce i sintomi del sanguinamento prima ancora che esso si manifesti ... si parla di **“sensazione di aura”**
- Porre estrema attenzione ai **siti di sanguinamento** a rischio vita (testa, collo, canale vertebrale, base della bocca, collo, emoperitoneo, muscolo ileopsoas,) necessario infondere immediatamente , prima di fare diagnosi



RACCOMANDAZIONI

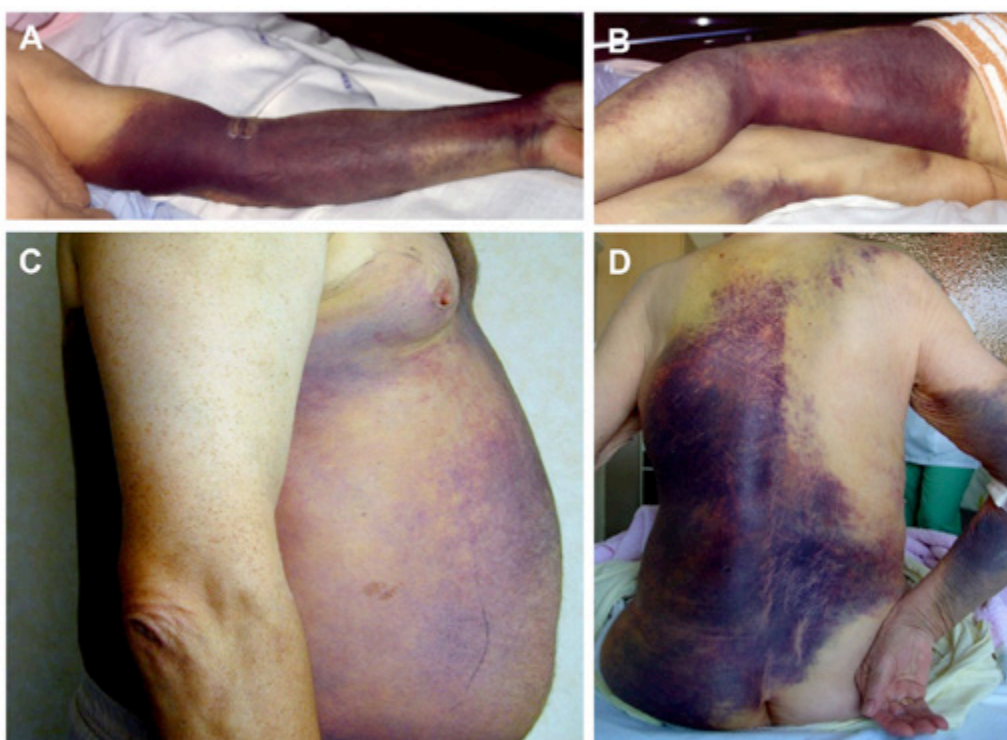
Trauma cranico e toraco –addominale

I pazienti devono essere **SEMPRE** sottoposti ad adeguata diagnostica strumentale (**TAC, ecografia**) per escludere emorragie interne.

Anche se la diagnostica è negativa è necessario mantenere il paziente in **osservazione per 24-48** ore continuando la copertura con il concentrato di fattore

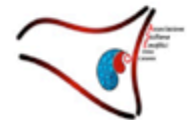


Extensive subcutaneous ecchymoses of the limbs, thorax and abdomen



SAFE FACTOR (SIMEU-FEDEMO)

Gestione dell'urgenza nei pazienti emofilici in PRONTO SOCCORSO



Trattamento

Dosaggio del farmaco e durata del trattamento

- Tipo e gravità dell'emofilia
- Gravità dell' episodio emorragico o del trauma
- Tipo di intervento o di manovra invasiva

La **terapia di scelta** è data dai fattori ricombinanti, qualora non disponibili, si utilizza il plasmaderivati

Il **consenso informato** va fatto firmare non solo in caso di infusione di plasma derivati ma anche in caso di somministrazione di prodotto diverso da quello utilizzato abitualmente dal paziente.

Va trascritto il n. di lotto del farmaco



Dose di concentrato di F VIII da infondere

Una unità di fattore VIII aumenta i livelli plasmatici di Fattore VIII di circa 2 UI

L'emivita del FVIII è di circa 8-12 ore

Dose del FVIII

Unità FVIII necessarie = Kg x Aumento desiderato x 0.5

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di Fattore VIII) x 0.5 = 1000 UI



L'infusione si effettua per via endovenosa lenta (3 ml/min. negli adulti e 100 UI/min. nei pediatrici)



Dose di concentrato da infondere (FIX)

Una unità di fattore IX aumenta i livelli plasmatici di Fattore IX di circa 1 UI

L'emivita del IX è di circa 18/24 ore

L'infusione si effettua per via endovenosa lenta (3 ml/min. negli adulti e 100 UI/min. nei pediatrici)

Dose del FIX Plasmatico

Unità FIX necessarie = Kg x Aumento desiderato

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di Fattore IX) = 2000 UI

Dose del FIX Ricombinante

Unità FIX necessarie = (Kg x Aumento desiderato):0.8 nell'adulto e : 0.7 nel pediatrico

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di F. IX) = 2000 UI : 0.8 = 2500 Adulto

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di F.IX) = 2000 UI : 0.7 = 2857 Pediatrico



Trattamento Emorragie o Traumi Lievi

- Emorragia articolare o muscolare sospetta o accertata
- Insorgenza di severo dolore o tumefazione localizzata
- Ferita cutanee che necessitano di sutura
- Emorragia minore, ma persistente (epistassi, gengivorragie, ematuria, metrorragia)

	Dosaggio	
Emofilia A lieve :	20 UI/ Kg	 
Emofilia A moderata o grave :	30 UI/ Kg	
Emofilia B lieve :	25 UI/Kg	
Emofilia B moderata o grave :	40 UI/Kg	

Trattamento Emorragie o Traumi Moderati

- Trauma toraco-addominale a rischio emorragia interna
- Frattura traumatica delle ossa lunghe
- Trauma cranico lieve in assenza di deficit neurologici

	Dosaggio	
Emofilia A lieve :	40 UI/ Kg	 
Emofilia A moderata o grave :	50 UI/ Kg	
Emofilia B lieve :	40 UI/Kg	
Emofilia B moderata o grave :	60 UI/Kg	

Trattamento Emorragie e Traumi Gravi

- Emorragia (gastroenterica, retroperitoneale , emoftoe, emotorace , emopericardio, emorragia con riduzione hb di 2 g%)
- Shock emorragico
- Emorragia cerebrale
- Trauma toraco addominale grave
- Emorragia del collo-lingua-occhio
- Interventi di chirurgia maggiore

	Dosaggio	
Emofilia A lieve :	60-80 UI/ Kg	
Emofilia A moderata o grave :	80-100 UI/ Kg	
Emofilia B lieve :	80 UI/Kg	
Emofilia B moderata o grave :	100 UI/Kg	


Caso clinico

- Infante giunto in ps per **ematoma post prelievo** ematico (eseguito circa 18 ore prima di accesso in ps) .

Presentazione clinica:

- Tachicardia, tachipnea ,tc 36.0, pallore cute e mucose, torpore, ipotensione .

Dati di laboratorio:

- Pcr 0,27 mg/dl; fibrinogeno 282 mg /dl
- Ega in ordine
- Emocromo : **hb 8,1 ; ht 23,2** Ne 74,9%, G.r.2.830.000, Hb , fibrinogeno 282, at III 114.
- Coagulazione : pt 82 sec ; Inr : 1,05 ,
- **PTT NON DETERMINABILE**  **Indagare deficit Fattori Coagulazione**





Sindrome compartimentale e shock emorragico post prelievo venoso in paziente Emofilico in assenza di trattamento sostitutivo

Trattamento delle emorragie (AICE 2013)

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII* (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX* (UI/Kg)	Durata del trattamento** (giorni)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30	40 – 60	1-2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	40 – 50	60 – 80	1-2
	20 – 30	30 – 60	5-7
Trattamento iniziale			
Mantenimento			
Emorragia cerebrale/spinale	50 – 100	50 – 100	1-7
Emorragia gastro-intestinale	50 – 100	50 – 100	1-7
Emorragie del collo-faringe^	20 – 30	20 – 40	8-21
Trattamento iniziale			
Mantenimento			
Emorragia renale	20 – 30	30 – 40	5-7
Trauma accidentale di media gravità	30 – 50	40 – 60	2-5
Trauma cranico	50 – 100	50 – 100	2-5
Chirurgia maggiore	50 – 100	50 – 100	7-15
Chirurgia minore	30 – 40	50 – 80	1-5

Interventi chirurgici e manovre invasive

- La terapia sostitutiva va somministrata **15-30 minuti prima** dell'intervento.
- Evitare **l'anestesia spinale** per il rischio emorragico
- Essere sicuri di avere una **disponibilità in ospedale** del fattore per almeno 48 ore di terapia
- Monitorare i livelli di fattore VIII o IX nel post operatorio



Emofilia acquisita

- Presenza di Inibitori diretti contro il F.VIII e il F.IX (rari)
- IgG (raramente IgA o IgM)
- Conseguenza di una risposta immunitaria da parte dell'organismo dovuta a:
 - causa sconosciuta (46,1%)
 - presenza di patologia autoimmune (artrite reumatoide, LES, Sjogren, dermatiomiosite ecc.. 18.0 %
 - neoplasie (ematologiche: linfomi, leucemie) : 6.7 %
 - post partum , in genere entro il 4 mese dal parto (7.3%)
 - altro (terapie farmacologiche: antibiotici, antiepilettici, clopidogrel, ecc...) (10.1%)
- Incidenza sulla popolazione generale di 0.2-1.0 casi per milione di abitanti all'anno



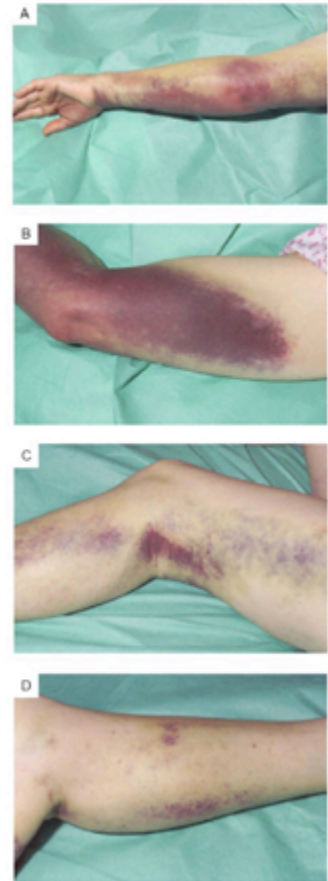
Emofilia acquisita

Sospetto clinico:

- ecchimosi diffuse, ematomi muscolari, emorragie tessuti molli, emorragie interne, emorragia dopo il parto ecc... in paziente senza anamnesi personale o familiare di patologie emorragiche più:

Esami diagnostici

- Allungamento dell' aPTT non corretto dal "mixing test" (incubazione del plasma del paziente con un volume equivalente di plasma normale),
 - riduzione dei livelli di FVIII,
 - presenza degli inibitori contro il FVIII
- ✓ La gravità e la frequenza degli episodi emorragici non sono correlati ai livelli di FVIII o al titolo di inibitore
- ✓ La diagnosi precoce (clinica e di laboratorio) è fondamentale per iniziare appena possibile il trattamento appropriato



Terapia :

- agenti by passanti

By passanti	Tipo	Dosaggio
Feiba (Baxter)*	Complesso Protrombinico Attivato (Plasmaderivato)	75-80 UI/kg ogni 8-12 ore
Novoseven (Novonordisk)	FVII Attivato (Ricombinante)	90 mcg/kg ogni 2-3 ore,

* Possibile utilizzo in profilassi 3 volte la settimana al dosaggio da 75 a 100 unità/kg adattato in funzione della tendenza al sanguinamento del paziente.

Terapia Immunosoppressiva

Cortisone, Ciclofosfamide, Immunoglobuline, Rituximab, ecc



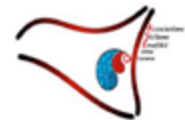
Emofilia con Inibitore

Pazienti LOW RESPONDER (<5 UB): utilizzare il fattore carente infondendo la dose prevista (incrementante) più una dose neutralizzante (40 x peso x titolo inibitore), seguite da dosi di mantenimento (stesso dosaggio della dose incrementante)

Se > 5UB o < 5UB in paziente HIGH RESPONDER: si utilizzano agenti by passanti:

Novoseven (rVIIa) 90-120 mcg/kg ogni 2-3 ore, oppure Feiba (aPCC) 80-100 UI/kg ogni 8-12 ore, max 200 UI/kg die)

In caso di Emofilia B con inibitore usare sempre i By passanti per il rischio di reazioni anafilattiche



Il Centro Emofilia va contattato :

- se si tratta di emofilia con inibitore
- se il paziente non sa riferire la sua diagnosi
- se non si conosce il tipo di concentrato utilizzato dal paziente
- per indicazioni terapeutiche dopo la prima infusione



Le Armi del Medico d'Urgenza



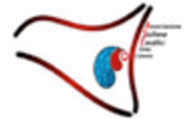
Gestione delle emergenze

- Codificare delle procedure per indirizzare, **a partire dal 118**, il paziente con MEC presso il pronto soccorso più adeguato al caso.
- Sensibilizzare il personale infermieristico alla attribuzione di **"un codice prioritario"** al paziente con MEC che accede al triage



Gestione delle urgenze

- Capillarizzare le informazioni nei Pronto Soccorso attraverso la distribuzione del **vademecum “Safe Factor” in formato USB**
- Attivare **reperibilità telefonica** presso i centri Emofilia
- Dotare , attraverso un percorso condiviso , i principali pronto soccorso o Centri Emofilia , di una **scorta quantitativo minimo di farmaci per la gestione delle urgenze.**



Grazie per l'attenzione !

