

SISSET training Center – Corso Malattie Emorragiche

Le coagulopatie rare non emofiliche

Cristina Santoro

Ematologia

Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia

Sapienza Università di Roma

Difetti rari della coagulazione: fattori coinvolti

Fibrinogeno

Protrombina (FII)

Fattore V

FV + FVIII

Fattore VII

Fattore X

Fattore XI

Fattore XIII

Carenza multipla dei fattori vitamina K
dipendenti

Difetti rari della coagulazione

- I difetti rari della coagulazione includono i difetti del fibrinogeno, la carenza di **FII, FV, FV + FVIII, FVII, FX, FXI, e FXIII**, e **rappresentano il 3-5%** di tutti i disordini congeniti della coagulazione con una prevalenza nella popolazione generale che va da 1:2000000 per la carenza di FII e di FXIII a 1:500 000 per la carenza di FVII (*Palla R et al, Blood 2015*).
- Gli **episodi emorragici** in queste patologie possono essere spontanei o post traumatici o correlati a procedure invasive e chirurgia.
- La decisione sul tipo di terapia da somministrare dipende dal **tipo di carenza, dalla gravità della malattia, dal tipo di episodio emorragico e dall'attività residua del fattore carente nel plasma** del paziente
- Ad oggi i pazienti affetti da emofilia nei paesi industrializzati possono avvalersi di **terapie sicure ed efficaci**, cosa che non succede per alcuni difetti molto rari, tipo la carenza di FII o di FV

Difetti rari della coagulazione

- I difetti congeniti rari sono caratterizzati **da un ampio spettro di sintomi**, da lievi a gravi e che possono variare molto a seconda del tipo di difetto, e tra i diversi pazienti affetti dalla stessa patologia.
- Anche l'**associazione tra livelli di fattore carente nel plasma e diatesi emorragica può variare** tra le diverse carenze e tra i pazienti affetti dalla stessa carenza (es. carenza di FV, FVII e FXI) (*Peyvandi et al, Haemophilia 2016*).
- Per molto tempo i difetti rari della coagulazione sono stati classificati come gravi moderati e lievi sulla base dei livelli plasmatici di attività del fattore carente.
- Nel 2012, il Working Group sui difetti rari della coagulazione ha analizzato i risultati di dati della letteratura e dei 4 registri più internazionali con maggiori casistiche (European Network of Rare Bleeding Disorders, the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization registry, the North American Rare Bleeding Disorders Registry, Indian registry) per un totale di 4359 pazienti **concludendo che i livelli minimi di fattore per assicurare una completa assenza di sintomi emorragici, è differente per ogni tipo difetto raro della coagulazione** (*Peyvandi et al, JTH 2012*).

Difetti rari della coagulazione

- Il risultato di questo studio ha mostrato **una stretta associazione** tra attività residua coagulante e gravità del fenotipo clinico, per quanto riguarda il **fibrinogeno, la carenza di FV + VIII, di FX, e di FXIII**, una **debole associazione** per la carenza di FV e di FVII, e una **manca di associazione** per il FXI.
- I difetti rari della coagulazione sono un gruppo di disordini eterogeneo e che non può essere considerato una singola entità e i livelli di fattore necessari per assicurare l'emostasi **differiscono per ciascun difetto singolo** (Peyvandi et al, *Semin Thromb Haemost* 2015).

Difetti rari della coagulazione

- Il trattamento e la gestione di tali pazienti può essere difficoltoso.
- Nella gestione del paziente sono importanti la **storia emorragica personale e familiare**, il **dosaggio e la frequenza del trattamento** dipendono dai **livelli minimi considerati emostatici**, dall'**emivita plasmatica** e dal **tipo di episodio emorragico**.
- La terapia d'elezione è la terapia sostitutiva del fattore carente e l'utilizzo di terapie adiuvanti (antifibrinolitici, estroprogestinici ecc.)
- L'uso del plasma fresco congelato e del crioprecipitato può essere necessario in caso di mancanza di un concentrato specifico del fattore carente
- Infatti concentrati specifici plasmaderivati o ricombinanti sono disponibili solo per alcune carenze

Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders

Peyvandi F et al JTH 2012

Dati da studio "cross-sectional" ricavati da 592 pazienti affetti da RBDs.

Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity.

Peyvandi F et al JTH 2012

Dati da EN-RBD, UKHCDO Registry, North American RBD registry, American Thrombosis Hemostasis Network Rare Coagulation Disorder Database, registri indiani: 4359 pazienti

Advances in the treatment of bleeding disorders

Peyvandi F et al JTH 2016

Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders

Castaman G et al, Journal of Clinical Medicine 2017

Treatment of rare factor deficiencies in 2016

Peyvandi F et al, Hematology 2016

DIFETTI CONGENITI DEL FIBRINOGENO (FBN)

Quantitativi

Tipo I

Qualitativi

Tipo II

Difetti congeniti del fibrinogeno

- Afibrinogenemia: totale assenza di fibrinogeno misurato come antigene.
- Ipofibrinogenemia: livelli ridotti di fibrinogeno normale <150 mg/dl
- Disfibrinogenemia/Ipo-Disfibrinogenemia: anomalie strutturali della molecola del fibrinogeno, che risultano in un'alterata funzionalità.

Funzioni del fibrinogeno

- Formazione del coagulo di fibrina
- Ligando primario per il recettore piastrinico GPIIb/IIIa
- Antitrombina I (Fibrina)
Potente inibitore della trombina (sequestro della trombina nel coagulo in formazione, riduzione dell'attività catalitica della trombina legata alla fibrina)
- Interazioni cellule-matrice cellulare: lega l'eparina, la fibronectina, molecole di adesione cellulare
- Altre funzioni: angiogenesi, proliferazione cellulare

Afibrinogenemia

- Incidenza: 1/1.000.000
- Trasmissione:
Autosomica recessiva
- Identificate molte mutazioni soprattutto a livello di FGA.
- Due tipi di mutazioni: "null" o mutazioni che producono catene anomale che vengono trattenute nella cellula

- Manifestazioni:
 - Sanguinamenti dal moncone ombelicale
 - Emorragie intracraniche
 - Emorragie mucose
 - Emorragie muscolari e articolari
 - Emorragie peri-parto
 - Episodi trombotici
 - Aborti ricorrenti
 - Difficoltà nel rimarginare le ferite

Ipofibrinogenemia

- Ipofibrinogenemia è la forma eterozigote dell'afibrinogenemia ed ha una penetranza variabile.
- Solitamente pazienti asintomatici a meno di traumi.
- Le donne possono andare incontro ad aborti ed emorragie post-partum

Disfibrinogenemia/ipo-disfibrinogenemia

- **Ereditarietà autosomica dominante**
- Mutazioni missense nella regione codificante di uno dei tre geni
- **Fenotipo non prevedibile**
- Pazienti asintomatici, con fenotipo emorragico e/o fenotipo trombotico. In una serie di 260 casi 55% asintomatici, 25% bleeders e 20% tendenza alla trombosi soprattutto venosa
- Sanguinamenti post-trauma, chirurgia post-parto
- Aborti
- **Eventi trombotici: alcuni difetti molecolari inequivocabilmente legati a fenomeni trombotici**
- Fisiopatologia della trombosi: il fibrinogeno alterato non lega la trombina in eccesso, oppure la fibrina formata è resistente alla plasmina

Trattamento

- Plasma fresco congelato
- Crioprecipitato
- Concentrati plasmaderivati di fibrinogeno

Prodotto	Casa farmaceutica
Haemocomplettan P/Riastap	CSL Behring, Marburg, Germany

- Alcuni dei pazienti con i sintomi più gravi possono avvalersi della terapia di profilassi a lungo termine; tuttavia il rischio di sviluppare delle trombosi rende difficile adottare un'unica strategia terapeutica standardizzata in tutti i pazienti
- Pazienti affetti da ipofibrinogenemia o ipo-disfibrinogenemia, con un'attività e un antigene misurabili, possono mostrare solo sintomi lievi e rimanere asintomatici per tutta la vita

Trattamento

- A causa di tale eterogeneità bisognerà personalizzare ogni trattamento sulla base della storia personale e familiare
- Trattamento a domanda o in alcuni casi in profilassi (ogni 7-14 giorni). Livelli di fibrinogeno circolante per profilassi circa 50 mg/dl; in caso di chirurgia o parto >100 mg/dl
- Trattamento della trombosi (nella afibrinogenemia inibitori diretti della trombina?)

Difetti congeniti del FII

Prevalenza	1:2.000.000
Tipo di difetto	Ipo-protrombinemia, Disprotrombinemia, Ipo-disprotrombinemia Grave <5%, moderato 5-10% lieve >10% La carenza totale di protrombina è incompatibile con la vita e ad oggi non è stato descritto nessun soggetto
Manifestazioni cliniche	La forma grave è caratterizzata emorragie gravi, post-trauma a livello mucoso, sottocutaneo e muscolari. Le emorragie del tratto gastro-intestinale sono più rare. Il 20% delle donne omozigoti presentano menorragia Gli eterozigoti sono spesso asintomatici (FII 30-60%) Disprotrombinemia: sintomatologia variabile ma meno grave che la forma tipo I
Trattamento	Livelli emostaticamente efficaci: 10-15% per prevenire emorragie minori e 20-40% per traumi maggiori o chirurgia FFP 10-15 ml/kg PCC 20-50 U/kg

Difetti congeniti del FV

Prevalenza	1:1.000.000
Ereditarietà	Autosomica recessiva (forma grave: omozigosi, o doppia eterozigosi)
Sintesi	Epatica ; MKC possono sintetizzare il FV o acquisirlo per endocitosi Per l'80% circolante nel plasma; 20% negli α -granuli piastrinici
Manifestazioni cliniche	Sintomatologia prevalentemente mucosa (epistassi, menorragia, gengivorragie, emorragie post-operatorie) Debole correlazione tra livelli di fattore e fenotipo emorragico Livelli FV <10-15% a maggior rischio emorragico ; alcuni pazienti gravi non sanguinano come ci si aspetterebbe. Livelli >10-15%: assenza di sintomi , sintomatologia lieve (ematomi, epistassi e sanguinamenti dopo procedure invasive)
Trattamento	FFP 15-20 ml/kg/24 ore per mantenere FV >20%. Frequenza di infusione quotidiana (emivita FV 13-36 ore). Problema «fluid overload» Acido tranexamico Concentrati piastrinici E' stato sviluppato recentemente un nuovo concentrato di FV per l'uso clinic in pazienti con carenza di FV, sono in corso studi preclinici al fine poi di richiedere lo stato di farmaco orfano.

Difetto congenito combinato di FV e FVIII

Incidenza	1:1.000.000
Cromosoma coinvolto	18q21 per LMAN1 Lectin Mannose Binding Protein1 , 13 esoni; 2p21 MCFD2 , Multiple Coagulation Factor Deficiency2,4 esoni, cofattore di LMAN1
Funzione delle proteine coinvolte	Traffico intracellulare (tra reticolo endoplasmico e apparato di Golgi) richiesto per una efficace secrezione di FV e FVIII
Manifestazioni cliniche	Sintomatologia lieve moderata. Sanguinamento post chirurgia, trauma, parto. Sintomi spontanei più comuni: epistassi, gengivorragia ematomi e menorragia. Sintomi meno frequenti: emartri, emorragie gastro-intestinali, ematuria, emorragia intracranica. Il difetto combinato dei due fattori non risulta in una sintomatologia emorragica più grave rispetto a livelli comparabili di carenza dei singoli fattori. Variabilità del fenotipo emorragico
Livelli di FV e FVIII	5-30% (tipicamente 10-20%)
Trattamento	FFP (FV) Concentrato di FVIII DDAVP (In pazienti con livelli >15%, può essere utilizzata in profilassi di estrazioni dentarie, parto, chirurgia minore rFVIIa (?)

Difetto congenito di FVII

Prevalenza	1:300.000-500.000
Manifestazioni cliniche	<p>Debole associazione tra livelli plasmatici di FVII e diatesi emorragica.</p> <p>Sintomi prevalentemente lievi (epistassi, ecchimosi, gengivorragia), ma sono presenti anche casi con sintomi grave (emorragia cerebrale, emorragie gastrointestinali, emartri, ematomi). Menorragia prevalente nelle donne</p>
Trattamento	<p>FFP</p> <p>Concentrato plasma derivato di FVII (30 U/kg)</p> <p>rFVIIa (15-30 mcg/kg).</p> <p>Sono in via di sviluppo dei FVII a lunga emivita (tecnologie: PEG, FP, e Fc) ma nessuno di tali prodotti è stato utilizzato nei pazienti carenti di FVII</p> <p>Data la breve emivita, problema profilassi dibattuto (distribuzione spazio extravascolare).</p> <p>Il principale target della profilassi sono pazienti con emorragie gravi (CNS e GI)</p>
Struttura e funzione	<p>Serin-proteasi PM ~ 50 kD</p> <p>emivita 3-4h</p> <p>Livelli emostaticamente efficaci 10-20%</p>

Difetto congenito di FX

Incidenza	1:1.000.000
Struttura e funzione	Serin-proteasi vit.K-dipendente PM ~ 60kD Emivita 40h Livelli emostaticamente efficaci ~10- 20 fino al 40% Primo enzima della via comune. FXa catalizza la formazione di trombina. Altri substrati fisiologici sono il FV, FVIII e FVII

Difetto congenito di FX

Manifestazioni cliniche	<p>Fenotipo emorragico variabile, ma i pazienti affetti da difetto grave sono i più pesantemente sintomatici tra i pazienti affetti da RBDs</p> <p>FX <10%: sanguinamento dal moncone ombelicale, emorragia intracranica, ematomi, emorragie gastro-intestinali, ematuria, emartri. Menorragia nelle donne</p> <p>Pazienti con difetti moderati-lievi : sanguinamenti post-traumatici.</p> <p>Epistassi: sintomo più comune tra i pazienti con tutti i livelli di carenza</p>
Trattamento	<p>FFP</p> <p>PCC</p> <p>FIX FX concentrate (FX P Behring; CSL Behring, Marburg Germany)</p> <p>Recentemente è stato sviluppato un nuovo concentrato plasmaderivato di FX, ad elevate purezza e potenza, che ha ricevuto l'autorizzazione per l'entrata in commercio da FDA ed EMA, per il trattamento e la profilassi e per la gestione perioperatoria dei pazienti con carenza congenita di FX.</p> <p>Chirurgia: dose iniziale di 15-20 U e poi 10-15U/die</p> <p>Profilassi in pazienti con pregresse emorragie gravi con dosaggi da determinarsi</p>

Difetto congenito di FXI

Prevalenza	1:1.000.000; 1:450 tra ebrei aschenaziti
Sintesi	Prevalentemente epatica. Si può ritrovare anche in megacariociti e piastrine, tubuli renali e cellule delle isole pancreatiche
Classificazione dei difetti	Carenza quantitativa (CRM-) e qualitativa (CRM +) Carenza grave <20%; moderata-lieve (≥20-65/80%)
Manifestazioni cliniche	Fenotipo emorragico imprevedibile e poco correlato ai livelli di FXI e alle mutazioni genetiche Emorragie raramente spontanee , soprattutto post-chirurgia, o trauma in siti anatomici ad levata attività fibrinolitica (cavità orale, cavità nasale, apparato genito-urinario) Menorragia nelle donne. Problematiche emorragiche nei parti in donne che avevano già una storia di sanguinamento post-chirurgico, non sottoposte a profilassi.
Inibitori	Descritti inibitori in pazienti con FXI<1%. Non sanguinamenti spontanei ma ricerca dell'inibitore prima della chirurgia quando non sia previsto l'uso del rFVIIa

Difetto congenito di FXI

Trattamento	<p>FFP (FXI) 15 ml/kg: livello target 40%</p> <p>Concentrato di FXI (al massimo 30 U/kg)</p> <p>Agenti antifibrinolitici</p> <p>DDAVP (no evidenze)</p> <p>rFVIIa (dosi inferiori che in emofilia con inibitore)</p> <p>In preparazione di interventi chirurgici:</p> <p>Ricerca dell'inibitore</p> <p>Ricerca di difetti emostatici combinati</p> <p>Valutare sito anatomico della chirurgia</p> <p>Tipo di chirurgia (minore maggiore)</p> <p>Precedenti reazioni allergiche</p> <p>Rischio trombotico</p> <p>Rischio di sovraccarico di liquidi</p>
--------------------	--

Difetti congeniti del FXIII

Prevalenza	FXIII-A 1:2-3.000.000 (probabilmente sottodiagnosticata) FXIII-B pochissimi casi al mondo Alcune forme acquisite da auto-anticorpi
Cromosoma coinvolto	Subunità A: 6, p24-25, 15 esoni Subunità B: 1, q31-32.1, 12 esoni
Ereditarietà	Autosomica recessiva (forma grave: omozigosi, o doppia eterozigosi) La prevalenza degli eterozigoti non è nota
Sintesi e struttura	FXIIIA: sintesi MK, monociti; nelle piastrine 50% del totale FXIIIB: sintesi epatica Eterotetramero costituito da due subunità A e da due subunità B (FXIIIA ₂ B ₂) tenute insieme da legami non covalenti. La subunità A contiene il dominio catalitico; la B funziona da proteina carrier.
Attività	Stabilizzazione del coagulo attraverso "crosslinking" delle catene di fibrina. Inoltre incorporando proteine antifibrinolitiche protegge il coagulo da una degradazione prematura da parte del sistema fibrinolitico Riparazione delle ferite e dei tessuti: cross link tra le proteine della matrice extra cellulare; migrazione e proliferazione di fibroblasti e monociti; effetto proangiogenetico. Fondamentale per il mantenimento dello stato gravidico

Difetti congeniti del FXIII

Manifestazioni cliniche	Sanguinamento dal cordone ombelicale (80%), ecchimosi, ematomi sottocutanei e muscolari, emartri, emorragia cerebrale (30% dei casi). Alterata riparazione delle ferite, aborti precoci
Trattamento	<u>Dopo la diagnosi di carenza grave di FXIII è mandatorio l'inizio della profilassi</u> FFP, Crioprecipitato Concentrato plasma derivato di FXIII 20-40 U/kg ogni 4-6 settimane (emivita del FXIII 10-14 giorni) Concentrato ricombinante di FXIII (subunità A) 35 U/kg Inibitori transitori, non neutralizzanti a basso titolo in pochi pazienti 15% per mantenere i pazienti senza sanguinamenti spontanei (PRO-RBDD group 2016) Chirurgia: livelli di FXIII 30-50% Gravidanza: livelli di FXIII ~20% durante la gravidanza, ≥50% al parto

Carenza multipla dei fattori vitamina K dipendenti

Fisiopatologia	<p>Difetto causato da mutazioni in geni che codificano per enzimi coinvolti nelle modificazioni post-traslazionali e nel metabolismo della vitamina K (<i>g</i>-glutamylcarbossilasi: <i>GGCX</i>; vitamina K epossido-reduttasi: <i>VKORC</i>).</p> <p>Si verifica quindi una riduzione di tutti i fattori vitamina k dipendenti, FII, FVII, FIX, and FX, e tale difetto è stato riportato in 30 famiglie in tutto il mondo</p>
Manifestazioni cliniche	<p>Tale carenza si presenta spesso durante l'infanzia con sintomi gravi (emorragia cerebrale o sanguinamento dal moncone ombelicale) associati a livelli dei fattori di circa il 5%. Pazienti gravemente affetti possono presentare anche delle anomalie scheletriche</p>
Trattamento	<p>Il trattamento si basa sulla somministrazione orale o per via parenterale di vitamina K. Tale trattamento dovrebbe essere iniziato quanto prima dopo la diagnosi. In pazienti con scarsa risposta alla vitamina K, i concentrati di complesso protrombinico a 4 fattori dovrebbero essere usati per emorragie acute o prima della chirurgia per ottenere un rapido incremento dei fattori carenti</p>

Terapia sostitutiva per i Difetti Rari della coagulazione

Deficient Factor	Plasma Half-Life	Haemostatic Level (U/mL)	Available Clotting Factor Concentrate	On-Demand Dosages	Long-Term Prophylaxis Dosages	Frequency of Prophylaxis
Fibrinogen	2–4 days	50 (mg/dL)	pd-fibrinogen	50–100 mg/kg	20–30 mg/kg	Once–Twice a week
<i>F II</i>	3–4 days	20–30	pd-PCC	20–30 IU/kg	20–30 IU/kg	Once a week
<i>F V</i>	36 h	15–20	No concentrate	-	Not indicated	-
<i>F VII</i>	3–4 h	15–20	pd-FVII rFVIIa	30–40 IU/kg 15–30 mcg/kg	30–40 IU/kg 20–40 mcg/kg	Thrice weekly Twice weekly
<i>F X</i>	40–60 h	15–20	pd-PCC FX/FIX concentrate FX concentrate	20–30 IU/kg	20–40 IU/kg	Twice weekly
<i>F XI</i>	40–70 h	15–20	pd-FXI	15–20 IU/kg	Not indicated	-
<i>F XIII</i>	11–14 days	2–5	pd-FXIII r-FXIII	20–40 IU/kg 35 IU/kg	20–40 IU/kg 35 IU/kg	Every 3–4 weeks
<i>FV + FVIII</i>	36 h (FV) 10–12 h (FVIII)	15–20	Only pd-FVIII or r-FVIII	FVIII: 25–40 IU/kg Plasma 15–25 mL/kg	Not indicated	-
<i>VKCFD</i>	As for each factor	15–20	pd-PCC	20–30 IU/kg	No data	-

Note: pd, plasma-derived; r, recombinant; PCC, prothrombin complex concentrate.

Difetti rari della coagulazione

- Dati su sicurezza ed efficacia dei prodotti per i difetti rari della coagulazione sono molto limitati.
- La sicurezza virale è un criterio nella scelta del prodotto da utilizzare. Ad oggi esistono solo due concentrati ricombinanti (rFVIIa, FXIII).
- **Lo sviluppo di inibitori, le trombosi, e reazioni di ipersensibilità** sono eventi avversi segnalati nel trattamento sostitutivo di alcuni difetti rari. In particolare casi di sviluppo di inibitori sono stati segnalati in pazienti con carenza di fibrinogeno, FII, FVII, FXI FXIII
- **Plasma virus inattivato e crioprecipitato** sono degli importanti presidi terapeutici quando non è presente uno specifico concentrato.

Difetti rari della coagulazione

- I **concentrati specifici** vengono preferiti per evitare il problema del sovraccarico di liquidi, soprattutto in caso di necessità di elevate concentrazioni dei fattori carenti
- Le **terapie adjuvanti** quali acido tranexamico ed estroprogestinici sono presidi terapeutici importanti
- Il trattamento è solitamente **a domanda** anche se la **profilassi** è da considerarsi in caso di carenza di **afibrinogenemia, carenza di FVII e di FX**
- La **profilassi** nella carenza di FXIII è mandatoria subito dopo la diagnosi.
- L'uso della **profilassi** è correlato alla frequenza dei sanguinamenti, al rischio di emorragie spontanee gravi e all'associazione con disabilità a lungo termine nonostante il trattamento a domanda

Strategie terapeutiche alternative

- Terapie non sostitutive
- Un approccio è basato su siRNA, es. ALNAT3 (fitusiran).
- Studi preliminari in vitro hanno dimostrato che la riduzione dell'AT, porta ad un incremento della generazione della trombina e alla normalizzazione di parametri coagulativi in plasmi carenti di FV, FVII e FXI (Sehgal A et al, JTH 2015, abstract)
- Ulteriori approcci potenzialmente applicabili potrebbero essere l'anti TFPI mAb (concizumab) (Hilden I et al, Blood 2012).

Grazie per l'attenzione



Grazie