

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE

malattie afferenti al gruppo Difetti ereditari della coagulazione

Codice di esenzione RDG020

Definizione

Le Malattie emorragiche congenite sono condizioni afferenti al gruppo dei Difetti ereditari della coagulazione (codice di esenzione RDG020). Oltre al presente PDTA, ne è stato redatto uno specifico per i Difetti ereditari trombofilici, afferenti al medesimo gruppo.

Premessa

Il presente documento è stato redatto e aggiornato allo scopo di descrivere l'insieme ottimale degli interventi per la gestione delle Malattie emorragiche congenite (MEC), sulla base delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle risorse professionali e tecnologiche a disposizione.

Sono stati descritti gli obiettivi, i ruoli e le attività necessarie per una gestione ottimale di tali malattie, affinché tutte le figure coinvolte nell'adozione del PDTA siano più consapevoli del processo di assistenza complessivo che ha come scopo il benessere e la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Il documento è stato redatto anche pensando che attualmente l'approccio al paziente è quello della personalizzazione, anche della terapia, e quindi della necessaria disponibilità per il clinico di tutti i farmaci registrati o utilizzabili in trial clinici. Le MEC sono malattie a fenotipo emorragico causate da una alterazione a livello dei geni codificanti i fattori della coagulazione, con conseguente deficit quantitativo o qualitativo dei fattori stessi. La gravità della patologia dipende dal ruolo che il fattore riveste nella cascata della coagulazione e dall'entità del deficit, che può essere totale o parziale. Sono patologie rare, a bassa incidenza e prevalenza, ma ad alta intensità di cura (soprattutto nei pazienti con difetto grave e moderato), che richiedono un approccio sanitario multidisciplinare e competenze mediche specifiche.

Emofilia A e B

Sono i disordini emorragici ereditari più conosciuti e sono causati rispettivamente dalla carenza di fattore VIII (FVIII) per l'emofilia A e di fattore IX (FIX) per l'emofilia B. Entrambi i geni codificanti per questi fattori si trovano sul cromosoma X, pertanto il difetto viene ereditato in maniera eterosomica recessiva legata al sesso. Ne deriva che i maschi sono affetti e le donne portatrici per lo più asintomatiche. L'incidenza dell'emofilia A è di 1 caso su 5.000-10.000 nati di sesso maschile, mentre quella dell'emofilia B è di 1 caso su 30.000-50.000.

Dal punto di vista clinico, i due difetti sono indistinguibili e la gravità dei sintomi emorragici è correlata al grado della carenza di FVIII e FIX. Si parla di emofilia lieve per livelli plasmatici residui di FVIII o FIX compresi tra 6 e 39%, emofilia moderata per livelli tra 1 e 5% ed emofilia grave per livelli < 1%.

I pazienti con emofilia lieve solitamente presentano complicanze emorragiche dopo trauma o in occasione di interventi chirurgici e manovre invasive, mentre quelli con emofilia grave presentano emorragie spontanee o dopo traumi molto lievi. Le emorragie possono colpire vari organi ed apparati, ma la sede più coinvolta è l'apparato muscolo-scheletrico. La manifestazione tipica e più frequente dell'emofilia è infatti l'emorragia intra-articolare o emartro, seguita dagli ematomi muscolari. Nell'emofilia grave, in assenza di trattamento adeguato, il continuo ripetersi di ematriti recidivanti sin dalla prima infanzia provoca un'artropatia cronica progressiva ed invalidante, nota come artropatia emofilica.

Malattia di von Willebrand

Con una prevalenza di 1:1.000, la malattia di von Willebrand (von Willebrand disease, VWD) è la più comune tra i disordini emorragici ereditari. È causata da un difetto quantitativo o qualitativo del fattore von Willebrand (VWF), che ha ruolo sia nell'emostasi primaria perché favorisce l'adesione e l'aggregazione piastrinica sia in quella secondaria perché lega e trasporta il FVIII circolante impedendone la precoce degradazione. Poiché la VWD è trasmessa con modalità autosomica (dominante o recessiva) colpisce in eguale misura entrambi i sessi. Caratteristiche della VWD sono le emorragie mucose: epistassi, sanguinamenti gastroenterici e menorragia possono avere frequenza ed entità tali da condizionare la qualità di vita dei pazienti. In linea generale, la gravità dei sintomi correla con la riduzione dei livelli plasmatici di VWF e FVIII. La VWD è classificata in diversi tipi.

Il tipo 1 è la forma più comune ed è trasmesso come tratto autosomico dominante a penetranza incompleta; in tale forma si ha un difetto quantitativo per cui il VWF è funzionalmente normale ma i livelli circolanti sono ridotti e di conseguenza lo possono essere anche i livelli plasmatici di FVIII.

I difetti qualitativi del VWF si classificano in almeno quattro varianti trasmesse prevalentemente come tratto autosomico dominante: il tipo 2A è caratterizzato da una ridotta funzione piastrino-dipendente associata all'assenza di multimeri ad alto peso molecolare, il tipo 2B è caratterizzato da una aumentata affinità per la glicoproteina 1b e si associa usualmente a piastrinopenia lieve/moderata, il tipo 2M è caratterizzato da una ridotta funzione piastrino-dipendente non associata all'assenza di multimeri ad alto peso molecolare ed il tipo 2N è caratterizzato da una ridotta affinità di legame per il FVIII. Il tipo 3 ha trasmissione autosomica recessiva, rappresenta la forma più grave della malattia ed è caratterizzato da livelli di VWF non misurabili con conseguenti livelli di FVIII molto ridotti; si associa a grave diatesi emorragica sia muco-cutanea sia articolare e muscolare.

Altri disordini emorragici ereditari rari

Sono molto rari e sono causati da un difetto a livello dei geni codificanti i restanti fattori della coagulazione [fibrinogeno (Afibrinogenemia, Ipofibrinogenemia, Disfibrinogenemia), protrombina o fattore II (Deficit di FII), fattore V (Deficit di FV), fattore VII (Deficit di FVII), fattore X (Deficit di FX), fattore XI (Deficit di FXI) e fattore XIII (Deficit di FXIII)], degli inibitori della fibrinolisi (Deficit di alfa 2 antiplasmina e Deficit dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno – Deficit congenito di PAI), di proteine coinvolte nel trasporto intracitoplasmatico di alcuni fattori della coagulazione (ERGIC 53 per il Deficit combinato di FV e FVIII) o di enzimi coinvolti nella sintesi dei fattori vitamina K dipendenti (gamma glutamil carbossilasi – Deficit multiplo di fattori vitamina K dipendenti). La prevalenza di questi disordini ereditari è compresa tra 1:500.000 (Deficit di FVII) e 1:2.000.000 (Deficit di FII). Generalmente sono trasmessi come tratto autosomico recessivo

interessando entrambi i sessi e risultano più frequenti nei paesi dove sono frequenti i matrimoni tra soggetti consanguinei.

Il tipo e la gravità del sanguinamento, che può essere spontaneo o insorgere a distanza di tempo variabile da interventi chirurgici, manovre invasive o traumi, sono piuttosto eterogenei. Inoltre, non sempre vi è una correlazione diretta tra entità delle manifestazioni emorragiche e livelli plasmatici residui del fattore carente.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

Le condizioni che devono far sospettare la presenza di un disordine emorragico ereditario sono riportate in Linee Guida nazionali ed internazionali, soggette a continua revisione in base alle evidenze emergenti dalla letteratura scientifica, e sono rappresentate da:

- anamnesi personale o familiare positiva per manifestazioni emorragiche in uno o più sedi, lungo il corso della vita e non associata a condizioni patologiche acquisite potenzialmente in grado di produrre alterazioni dell'emostasi o propensione al sanguinamento (compresi traumi o interventi chirurgici);
- alterazione di uno o più test della coagulazione (tempo di protrombina - PT, tempo di tromboplastina parziale attivata - aPTT e/o livelli plasmatici di singoli fattori) non riferibile a condizioni acquisite potenzialmente in grado di produrre alterazione dei suddetti test (ad es. patologia epatica o neoplastica, presenza di coagulopatia da consumo o di anticoagulante tipo lupus, terapia con eparina e/o anticoagulanti orali);
- diagnosi confermata di disordine emorragico ereditario (riferito al codice di esenzione RDG020) in uno o più consanguinei.

Il codice di esenzione R99 per sospetta malattia rara dovrebbe essere applicato se sussistono le condizioni sopraelencate, singolarmente o in associazione.

Anamnesi emorragica personale e familiare:

- tipo di manifestazioni emorragiche,
- sede,
- frequenza,
- durata,
- gravità,
- modalità di insorgenza (spontanea, post-traumatica o post-chirurgica),
- tempistica di insorgenza (precoce o tardiva),
- età di comparsa delle prime manifestazioni emorragiche,
- anamnesi ginecologica nelle donne (menarca, mestruazioni, gravidanze, parti e/o aborti),
- eventuali trasfusioni di emocomponenti e/o emoderivati,
- eventuali trattamenti emostatici e corrispondente efficacia,
- interventi chirurgici maggiori e minori ed eventuali complicanze emorragiche associate,
- presenza di comorbidità,
- assunzione di farmaci (terapia anticoagulante, terapia antiaggregante, acido acetilsalicilico e altri farmaci

antinfiammatori non steroidei o farmaci in grado di interferire con la funzionalità piastrinica come ad es. antidepressivi della categoria degli inibitori del re-uptake della serotonina).

La raccolta della storia emorragica può essere agevolata dall'utilizzo di specifici questionari:

- Bleeding Severity Score (ISTH-BAT) (*Rodeghiero F, J Thromb Haemost 2010*);
- Pictorial Blood loss Assessment Chart (PBAC) (*Higham JM, Br J Obstet Gynaecol 1990*).

Nel sospetto di VWD è importante raccogliere l'informazione riguardo al gruppo sanguigno, dal momento che i soggetti di gruppo 0 hanno fisiologicamente livelli plasmatici di VWF più bassi di circa il 25% rispetto ai soggetti con gruppo non-0.

Test di laboratorio per la valutazione dell'emostasi

1) test di screening per la valutazione dell'emostasi (vedi Appendice I):

- conteggio delle piastrine (in EDTA e/o eparina e citrato, per distinguere le pseudopiastrinopenie da anticoagulante),
- PT,
- aPTT,
- fibrinogeno,
- Platelet Function Analyzer (PFA-100 o PFA-200): test globale per la valutazione della funzione piastrinica che ha sostituito di fatto il Tempo di emorragia usato nella VWD,
- tempo di trombina (TT) e tempo di reptilase (TR) per confermare/escludere presenza di eparina,
- test di miscela del PT e aPTT 50/50 con plasma normale;

2) test di approfondimento per la valutazione dell'emostasi:

- livelli plasmatici di fibrinogeno (test funzionale ed immunologico),
- livelli plasmatici di FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI e FXII (test funzionale, one-stage e cromogenico per la valutazione dell'efficacia terapeutica con prodotti modificati; nel caso di carenza di FII, anche test immunologico),
- livelli plasmatici del VWF misurati come antigene (VWF:Ag),
- livelli di attività del VWF misurati nella sua interazione con il recettore GPIb piastrinico: cofattore ristocetinico (VWF:RCo) oppure i test che valutano direttamente l'interazione tra VWF e recettore piastrinico GPIb (PD-VWF: PlateletDerived VWF activity), capacità di legame del VWF al FVIII (VWF:FVIII:B), capacità di legame del VWF al collagene (VWF:CB), capacità di aggregazione piastrinica indotta da ristocetina (RIPA),
- titolazione di inibitori specifici dei fattori della coagulazione,
- livelli plasmatici di FXIII (test funzionale ed immunologico),
- fibrinolisi (alfa 2 antiplasmina, attivatore tissutale del plasminogeno - t-PA - e PAI), - studio di funzionalità piastrinica (aggregazione e secrezione piastrinica),
- test anti-fattore Xa cromogenico utile per il dosaggio dell'eparina nel circolo,
- analisi molecolare: ricerca della mutazione genetica causativa mediante sequenziamento genico diretto, MLPA, next-generation sequencing confermato con metodo di sequenziamento diretto).

Devono essere sottoposti agli esami di coagulazione coloro che hanno una storia di diatesi emorragica personale o familiare di rilievo o presentano alterazione di specifici test di screening ed i familiari di un soggetto con diagnosi confermata di malattia emorragica congenita, in base al tipo di ereditarietà del difetto. Prima di

eseguire i test di emostasi primaria e della coagulazione bisogna sempre indagare eventuali trattamenti recenti con farmaci emostatici (emocomponenti, emoderivati, concentrati di fattori della coagulazione plasmatici o ricombinanti, farmaci antifibrinolitici) o antinfiammatori non steroidei e/o inibitori del reuptake della serotonina che possono influenzare l'esito dei test.

Alcuni esami di coagulazione possono inoltre essere influenzati dalla gestazione e dalla presenza di malattie acute intercorrenti, pertanto, se possibile, l'esecuzione degli esami deve essere evitata in tali occasioni. Preferire sempre per l'esecuzione dei test laboratori specializzati e confermare sempre il risultato, soprattutto se patologico, su un secondo prelievo. Inoltre, considerando che l'età dei pazienti difetti dell'emostasi primaria e della coagulazione è paragonabile a quella della popolazione generale, è importante tenere in considerazione altre patologie e altre terapie in corso. In caso di sospetto diagnostico per un disordine emorragico ereditario, si raccomanda di riferire il paziente presso un Presidio per approfondimento diagnostico-terapeutico secondo quanto indicato nel paragrafo precedente.

Formulata la diagnosi, il Presidio prenderà in carico il paziente e procederà alla formulazione delle indicazioni terapeutiche e alla redazione del Piano Terapeutico e infine al counselling genetico per paziente e familiari per eventuale diagnosi famigliare, di portatrice, prenatale e diagnosi pre-impianto. Lo studio dei familiari consanguinei deve essere eseguito in regime di esenzione nel sospetto di malattia rara (codice di esenzione R99).

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Anche se la presenza di un'anamnesi emorragica personale positiva supporta e orienta la diagnosi, tale criterio non può essere l'unico al quale affidarsi.

Nei pazienti con difetti gravi della coagulazione i sintomi emorragici insorgono generalmente nei primi anni di vita. Tuttavia, in presenza di un caso indice già identificato in famiglia o riscontro di alterazioni dei test di screening, la diagnosi può essere posta precocemente (in epoca prenatale o alla nascita) e comunque prima della comparsa di eventuale diatesi emorragica. Lo stesso può avvenire in casi sporadici di malattia senza familiarità accertata.

Nei pazienti con difetto lieve le emorragie spontanee sono molto rare ed il sanguinamento compare per lo più dopo traumi o in occasione di interventi chirurgici e/o manovre invasive, manifestandosi con una gravità spesso sproporzionata all'entità del trauma o al tipo di procedura. Inoltre, in assenza di traumi o interventi chirurgici, il paziente può rimanere totalmente asintomatico per molti anni e la diagnosi essere formulata in seguito al riscontro occasionale di alterazioni dei test di coagulazione.

Per questi motivi, in caso di deficit lieve (vedi i livelli di fattore carente specificati nella sezione seguente), la presenza di diatesi emorragica personale è da considerarsi criterio essenziale per il rilascio del codice di esenzione RDG020. Sempre per deficit lievi, in assenza di una storia emorragica pregressa, il codice di esenzione RDG020 dovrà essere rilasciato tempestivamente al primo episodio emorragico o in caso di traumi o manovre invasive che richiedano trattamento emostatico specifico.

DATI LABORATORISTICI

I test di coagulazione costituiscono il fondamento della diagnosi dei disordini emorragici ereditari.

In Appendice II sono riassunti i test diagnostici essenziali per la diagnosi delle forme più comuni di queste malattie emorragiche congenite rare.

Nella maggior parte dei casi il test diagnostico essenziale per la diagnosi corrisponde al dosaggio dell'attività funzionale del singolo fattore della coagulazione in oggetto.

NOTA

Il codice di esenzione RDG020 deve essere rilasciato in base ai soli criteri diagnostici biochimici per le seguenti condizioni:

- emofilia A e B grave, moderata e lieve con livelli plasmatici di FVIII/FIX $\leq 20\%$,
- VWD tipo 2 e 3, - VWD tipo 1 con livelli plasmatici di attività del VWF $\leq 30\%$,
- afibrinogenemia e ipo/disfibrinogenemia con livelli plasmatici di fibrinogeno ≤ 50 mg/dL,
- deficit di FII, FV, FVII, FX, FXI o FXIII con livelli plasmatici di fattore carente $\leq 20\%$.

Il codice di esenzione RDG020 deve essere rilasciato in base ai criteri diagnostici biochimici in associazione al criterio clinico (emorragie e traumi e/o manovre invasive che richiedano trattamento emostatico profilattico) per le seguenti condizioni:

- emofilia A e B lieve con livelli plasmatici di FVIII/FIX 21-40%,
- VWD tipo 1 con livelli plasmatici di attività del VWF tra 30 e 45%,
- ipo/disfibrinogenemia con livelli plasmatici di fibrinogeno > 50 mg/dL,
- deficit di FII, FV, FVII, FX, FXI o FXIII con livelli plasmatici di fattore carente $> 20\%$.

Livelli plasmatici ridotti di uno specifico fattore della coagulazione hanno significato diagnostico solo se confermati su un secondo prelievo venoso ed escluse possibili condizioni acquisite che possono determinarne l'alterazione.

A tale riguardo, si deve considerare che condizioni acquisite comuni quali l'epatopatia o la sindrome da consumo dei fattori della coagulazione si possono associare a riduzione dei livelli plasmatici di molteplici fattori della coagulazione. Il riscontro di un prolungamento isolato dell'aPTT non corretto dal test di miscela 50/50 con plasma normale in assenza di diatesi emorragica depone per la presenza di anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulant) e in rari casi a inibitori specifici della via intrinseca della coagulazione come l'emofilia acquisita. Il riscontro di un aPTT prolungato non corretto dal test di miscela 50/50 con plasma normale in presenza di diatesi emorragica deve far sospettare invece la presenza di anticorpi inibitori la funzione coagulante di specifici fattori della coagulazione (più comunemente contro il FVIII).

L'anamnesi familiare e personale, l'età d'insorgenza dei sintomi emorragici, l'eventuale associazione con altre condizioni morbose (malattie linfoproliferative, patologie neoplastiche o autoimmuni) e l'insorgenza durante la gravidanza o nel postpartum consentono quindi di distinguere gli inibitori che possono complicare l'emofilia congenita (alloanticorpi) da quelli che causano le sindromi emofiliche acquisite (autoanticorpi).

I test diagnostici considerati essenziali per la diagnosi dei disordini emorragici ereditari sono riportati in Appendice II. Ad essi può essere necessario aggiungere ulteriori test di approfondimento diagnostico specialistico al fine di garantire una migliore caratterizzazione del difetto stesso e di eventuali sottotipi: dosaggi

antigenici, altre attività funzionali del fattore della coagulazione in esame, analisi molecolare. Le indagini specialistiche possono richiedere tempi di esecuzione prolungati e non sono essenziali ai fini del rilascio del codice di esenzione RDG020, pur essendo utili e necessarie alla precisa definizione del difetto emorragico nel probando e, conseguentemente, nei familiari.

ELEMENTI STRUMENTALI

Non esistono esami strumentali utili ai fini della diagnosi dei difetti della coagulazione, tuttavia il monitoraggio clinico dei pazienti affetti deve prevedere l'esecuzione regolare di esami strumentali specifici per valutazione, cura e prevenzione di patologie associate al difetto di coagulazione di base.

In particolare:

- pazienti con diagnosi di artropatia cronica conclamata necessitano di regolare valutazione radiologica (radiografie, tomografia computerizzata - TC - e/o risonanza magnetica - RM) delle articolazioni colpite per stabilire la progressione del danno e l'eventuale indicazione terapeutica medica, fisioterapica o chirurgica specifica;
- pazienti con forma grave e moderata di emofilia A e B che non presentano danno articolare (in genere bambini che iniziano la profilassi) necessitano di regolare follow-up ecografico e/o radiologico (ecografia articolare ogni 6-12 mesi; risonanza magnetica ogni 2-3 anni fino ai 12 anni e successivamente secondo indicazione dello specialista) per identificare precocemente i segni di possibile danno al fine di ottimizzare il trattamento medico e/o fisioterapico;
- pazienti adulti che hanno contratto infezioni virali post-trasfusionali negli anni '80 necessitano di regolare follow-up con ecografia addominale per epatite cronica (più comunemente da virus C). In genere il monitoraggio è annuale nel paziente non cirrotico e semestrale nel paziente con cirrosi epatica.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'indagine genetica non è da considerarsi essenziale ai fini del rilascio del codice di esenzione RDG020 nei casi in cui il disordine emorragico ereditario sia già stato identificato sulla base dei test di coagulazione in associazione ai dati clinici. Tuttavia, l'analisi molecolare è essenziale per la conferma della diagnosi fenotipica e per identificare con certezza familiari portatori, donne portatrici di emofilia e soggetti portatori di difetti a trasmissione autosomica con test di coagulazione dubbi o borderline. In tali casi, l'opportunità di effettuare l'indagine genetica è da discutere e condividere nell'ambito della consulenza genetica, includendola, qualora ritenuta necessaria/utile e previo rilascio di consenso informato scritto, tra le prestazioni da eseguire in regime di esenzione (R99).

Emofilia A e B

L'analisi molecolare per l'identificazione della mutazione del gene che codifica il FVIII/FIX, localizzato sul cromosoma X, è raccomandata in tutti i pazienti affetti da emofilia A e B grave o moderata ed in quelli con emofilia A lieve in particolari circostanze quali la presenza di anticorpi anti-FVIII. Nelle donne con storia familiare di emofilia grave o moderata l'indagine genetica è indicata al fine di accertare lo stato di portatrice ed offrire la possibilità di diagnosi prenatale o pre-impianto. Fanno eccezione le portatrici obbligate e cioè: figlie di pazienti emofilici, mamme di due o più bimbi emofilici e mamme di un bimbo emofilico con un altro parente

affetto nel ramo materno in cui lo stato di portatrice è già chiaro dalla storia familiare; la donna sarà ovviamente portatrice dello stesso difetto genetico della famiglia.

La maggior parte delle donne portatrici presenta livelli di FVIII o FIX nei limiti di norma, quindi un livello nella norma dei fattori non esclude la diagnosi dello stato di portatrice che deve essere accertato con indagine genetica. Il dosaggio dei fattori serve invece per la valutazione del quadro clinico nel caso di necessità di interventi chirurgici, in caso di future gravidanze o di menometrorragie precedentemente sottovalutate. La diagnosi genetica di portatrice è altresì indicata in tutte le donne quando viene diagnosticato in famiglia un nuovo caso di emofilia grave o moderata sporadica.

In ogni caso la consulenza genetica e la diagnosi di portatrice non sono indicate prima dei 12-13 anni di età, allo scopo di consentire alle donne di esprimere un cosciente e ragionato consenso informato in merito.

Malattia di von Willebrand

L'analisi molecolare per l'identificazione della mutazione del gene che codifica il VWF, localizzato sul cromosoma 12, è sempre indicata nelle forme di VWD di tipo 3 e di tipo 2, mentre per la VWD tipo 1, il difetto genetico sottostante non è facilmente identificabile in circa il 30% dei casi.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"

Criteri Terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

TERAPIE MEDICHE

La terapia dei disturbi emorragici ereditari è una terapia sostitutiva basata sulla somministrazione per via endovenosa del fattore carente e recentemente anche con prodotti che mimano la funzione del FVIII (anticorpi monoclonali bispecifici somministrati sottocute).

I prodotti terapeutici disponibili includono:

- il plasma fresco congelato,
- il plasma virus-inattivato,
- i concentrati di complesso protrombinico (contenenti FII, FIX, FX e, per alcuni prodotti, anche FVII) di derivazione plasmatica,
- i concentrati di fibrinogeno, FVII, FVIII, VWF, FVIII/VWF, FIX, FXI e FXIII di derivazione plasmatica,
- i concentrati di FVII, FVIII, FIX e FXIII da tecnologia ricombinante,

- i concentrati di FVIII e FIX a lunga emivita da tecnologia ricombinante,
- un anticorpo monoclonale bispecifico.

Le tecnologie utilizzate per migliorare il profilo farmacocinetico dei concentrati ricombinanti di FVIII e FIX ad emivita standard (10-14 ore per il FVIII, circa 18 ore per il FIX) includono:

1) per il FVIII

- fusione con la porzione Fc delle immunoglobuline IgG1,
- PEGilazione,
- glicoPEGilazione;

2) per il FIX

- fusione con la porzione Fc delle immunoglobuline IgG1,
- fusione con l'albumina,
- glicoPEGilazione.

Grazie a tali tecnologie si è ottenuto un prolungamento dell'emivita plasmatica rispetto allo standard pari a 35 volte per i concentrati di FIX e di 1.3-1.8 volte per quelli di FVIII. Ad oggi sono disponibili in commercio 3 concentrati di FVIII e 2 concentrati di FIX ad emivita prolungata.

Gli emoderivati ed i concentrati di fattore possono essere somministrati secondo diversi regimi terapeutici:

- a domanda, ovvero quando si manifesta l'evento emorragico fino alla sua risoluzione;
- secondo schema di profilassi, ovvero ad intervalli regolari, in assenza di eventi emorragici, al fine di prevenirne l'insorgenza. In genere la profilassi dovrebbe essere intrapresa in età pediatrica (entro i primi due anni di vita – profilassi primaria) e proseguita per tutta la vita o sino al raggiungimento del completo sviluppo muscolo-scheletrico;
- come profilassi peri- e post-operatoria. In questo caso la durata del trattamento dipenderà dal tipo di intervento e dalla eventuale presenza di complicanze emorragiche intra- o post-operatorie. In genere la profilassi post-chirurgica viene protratta sino a guarigione della ferita chirurgica (2-3 settimane in caso di chirurgia maggiore) e/o a conclusione del periodo riabilitativo post-operatorio (8-10 settimane in caso di chirurgia ortopedica protesica).

I concentrati dei fattori della coagulazione vengono somministrati secondo schemi posologici basati sul recupero in vivo (livelli di fattore raggiunti dopo l'infusione del farmaco in rapporto alla dose somministrata) e del profilo farmacocinetico al fine di mantenere livelli emostatici adeguati alle condizioni cliniche di ciascun paziente (Appendici III/a-b-c-d-e).

La profilassi primaria (iniziata in occasione del primo ematoma e/o entro i 3 anni di età ed in assenza di danno articolare documentato) è il trattamento di prima scelta nei bambini affetti da emofilia grave e moderata.

Gli schemi posologici per la profilassi prevedono:

1) con concentrati di FVIII/FIX ad emivita standard

- nell'emofilia A somministrazione di 25-40 UI/Kg tre giorni non consecutivi alla settimana,
- nell'emofilia B somministrazione di 40 UI/Kg due giorni non consecutivi alla settimana,

2) con concentrati di FVIII/FIX a lunga emivita

- nell'emofilia A somministrazione di 25-65 UI/Kg ogni 3-5 giorni. In rari casi la frequenza di somministrazione può essere di 1 volta a settimana in base a una farmacocinetica personalizzata,

- nell'emofilia B somministrazione di 35-50 UI/Kg una volta alla settimana o 75-100 UI/Kg una volta ogni 10-14 giorni,

3) con terapie non sostitutive

- nell'emofilia A, somministrazione di dose di carico di 3 mg/kg s.c. di Emicizumab 1 volta a settimana per le 4 settimane. Si consiglia di continuare la somministrazione di FVIII per 7-14 giorni. A seguire 1.5 mg/kg ogni 7 giorni, 3 mg/kg ogni 14 giorni o 6 mg/kg ogni 28 giorni.

I vantaggi che derivano dall'utilizzo di concentrati a lunga emivita includono, oltre ad una riduzione della frequenza delle infusioni, una migliore e prolungata protezione dal sanguinamento, una riduzione della perdita di aderenza al trattamento di profilassi, tipicamente osservata negli adolescenti e negli anziani, e la possibilità di eseguire interventi di chirurgia maggiore effettuando poche infusioni, un minor numero di test di laboratorio per il monitoraggio della terapia ed utilizzando minori quantità di concentrato senza rinunciare all'efficacia emostatica.

Tutto questo contribuisce a migliorare la gestione complessiva e la qualità di vita dei pazienti con emofilia. Sia che si utilizzi un concentrato tradizionale che un concentrato a lunga emivita, la posologia della profilassi dovrà essere ottimizzata e personalizzata, in termini di dose e/o frequenza delle somministrazioni, alla luce dei livelli minimi circolanti di fattore prima dell'infusione successiva ("trough level"), dello stile di vita, dello stato articolare, e della frequenza di eventuali episodi emorragici intercorrenti.

La profilassi secondaria (iniziata dopo 2 o più ematriti in assenza di danno articolare documentato) è efficace nel prevenire la comparsa di articolazioni bersaglio (target joints, ovverossia articolazioni colpite da emartro più di 3 volte nell'arco di 6 mesi), l'insorgenza dell'artropatia emofilica e/o nel rallentarne la progressione.

La profilassi terziaria (iniziata in età adulta in presenza di danno articolare conclamato) trova invece indicazione nel ridurre la frequenza emorragica, rallentare l'ulteriore progressione dell'artropatia emofilica e migliorare la qualità di vita. Nei pazienti con VWD di solito non è indicata la profilassi primaria ma può essere raccomandata la profilassi utilizzando i concentrati di VWF/FVIII o VWF in pazienti con sintomatologia grave (emorragie mucose ed ematriti recidivanti).

La terapia sostitutiva, sia essa secondo regime a domanda o di profilassi, richiede un regolare monitoraggio attraverso il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII/FIX. In genere tale dosaggio viene effettuato con metodica ad un tempo (dosaggio one stage). Si segnala tuttavia che in caso di trattamento con alcuni dei nuovi concentrati di FVIII/FIX tale test può essere influenzato in maniera significativa sia dal tipo di reagente aPTT che dallo standard di riferimento utilizzato nel test. Pertanto in alcune situazioni particolari il test di dosaggio basato sul metodo cromo genico è più affidabile per il monitoraggio della terapia.

Come per l'emofilia, anche in altri disordini emorragici ereditari è possibile instaurare un trattamento in regime di profilassi al fine di ridurre la frequenza emorragica o prevenire la recidiva di emorragie gravi (come ad esempio l'emorragia cerebrale o le emorragie retro peritoneali o del tratto gastroenterico). In tale caso l'intervallo tra le diverse infusioni dipenderà dall'emivita del fattore carente e dai livelli minimi emostatici desiderati. Nel caso della VWD, va ricordato che i concentrati plasmaderivati di VWF/FVIII contengono differenti concentrazioni relative di VWF e FVIII. Tale caratteristica dovrà essere tenuta in considerazione nella scelta del farmaco e del dosaggio da utilizzare, dal momento che livelli insufficienti o eccessivi di FVIII possono comportare una risposta terapeutica inadeguata o, al contrario, un potenziale rischio di eventi trombotici. Il concentrato plasmaderivato virus-inattivato di VWF purificato, trova indicazione nel trattamento e nella

prevenzione di eventuali episodi emorragici nei pazienti affetti da VWD e consente di sfruttare la normale produzione endogena di FVIII di questi pazienti. Infatti dopo circa 6-8 ore dalla somministrazione di tale concentrato si osserva un incremento dei livelli plasmatici di FVIII fino a livelli significativi (> 40%) tali da garantire anche l'emostasi secondaria. Tuttavia, alla luce del tempo di latenza necessario per ottenere questo effetto, in caso di sanguinamento acuto è necessaria la contemporanea somministrazione di una dose iniziale di concentrato di FVIII. In caso di chirurgia elettiva sarà sufficiente invece somministrare il farmaco almeno 6-8 ore prima dell'inizio della procedura. Tale procedura potrà essere applicata anche per il concentrato ricombinante di VWF, presto disponibile in Italia.

La terapia dell'emofilia è un trattamento domiciliare, data l'importanza della tempestività del trattamento in caso di emorragia acuta e della regolarità nelle somministrazioni ripetute in corso di profilassi. A tal fine i pazienti ed i loro familiari vengono istruiti dal personale dei Presidi per MEC sulla somministrazione per via endovenosa attraverso corsi di gruppo o individuali ad hoc. Tali attività vengono svolte ai sensi della Legge Regionale sul trattamento domiciliare LR12 giugno 1975 n.88 e Regolamento per l'addestramento di pazienti e familiari Regolamento 14 settembre 1976 n. 2.

Complicanze della terapia

La principale complicanza della terapia sostitutiva è la possibile comparsa di alloanticorpi (più frequentemente di classe IgG4 e IgG1) dotati di attività neutralizzante l'attività coagulante del fattore esogeno utilizzato come terapia nei pazienti mai precedentemente trattati (PUPs) nei primi 20-50 giorni di esposizione (EDs). In presenza di tali anticorpi la terapia sostitutiva è parzialmente o totalmente inefficace e non è possibile effettuare una corretta profilassi.

La comparsa di tali anticorpi, comunemente noti come inibitori, si verifica nel 25-30% circa dei pazienti con emofilia A grave, tipicamente entro le prime 20-50 esposizioni (EDs) al FVIII, mentre è assai più rara nell'emofilia B grave (< 5%). Molto più rara ma possibile la comparsa di inibitori nella VWD e nei difetti rari della coagulazione. Ad oggi l'inibitore rappresenta la complicanza più grave del trattamento dei pazienti con emofilia. In sua presenza, infatti, per controllare le emorragie bisogna ricorrere a dosi elevate e molto frequenti di FVIII/IX (in caso di inibitore a basso titolo) o ad agenti emostatici alternativi noti come agenti by-passanti (in caso di inibitore ad alto titolo o ad alta risposta anamnestica). Questi ultimi, rappresentati dal concentrato di FVII attivato ricombinante (rFVIIa) e dal concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), sono in grado di attivare la coagulazione attraverso meccanismi para-fisiologici indipendenti dall'attività del FVIII/IX e di conseguenza di garantire l'emostasi anche in presenza di elevati titoli di inibitore. La loro efficacia emostatica tuttavia non è sempre ottimale, né prevedibile, cambia da paziente a paziente ed anche nello stesso paziente in condizioni cliniche differenti. Inoltre non esistono test di laboratorio in grado di predire o monitorare l'efficacia emostatica di tali farmaci. Per tali motivi il controllo delle emorragie in presenza di inibitore può essere difficoltoso rendendo tali pazienti ad alto rischio di emergenze emorragiche e di complicanze invalidanti a lungo termine. Inoltre le esperienze di profilassi con gli agenti bypassanti sono limitate e non universalmente efficaci e solo l'aPCC è registrato per l'uso in profilassi. Di recente per il trattamento dei pazienti con emofilia A, sia senza che con inibitore, si è reso disponibile un nuovo farmaco: un anticorpo monoclonale bispecifico in grado di mimare la funzione del FVIII come cofattore. Tale farmaco, denominato emicizumab, ha consentito per la prima volta di effettuare una profilassi efficace anche nei pazienti con inibitore poiché, avendo una struttura differente

da quella del FVIII, non è riconosciuto dagli anticorpi anti-FVIII e può svolgere la sua funzione anche in presenza di tali anticorpi. Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea ogni 7, 14 o 28 giorni e si è dimostrato ugualmente efficace con lo stesso regime posologico in pazienti di tutte le fasce di età e di peso.

Emicizumab non è efficace nel controllo delle emorragie acute o delle complicanze emorragiche postoperatorie in presenza delle quali è necessario ricorrere comunque all'uso di agenti bypassanti e, nello specifico, di rFVIIa poiché l'uso concomitante di dosi terapeutiche ripetute di aPCC ($> 100\text{IU/Kg}$ in 24 ore) ha causato casi di tromboembolismo venoso e di microangiopatia trombotica. Emicizumab non è utilizzabile in pazienti con emofilia B.

In presenza di inibitore, trova anche indicazione il trattamento di induzione dell'immunosoppressione (ITI), finalizzato ad eradicare la risposta immunitaria specifica contro il FVIII/IX ed a ripristinare la terapia sostitutiva e la profilassi con il fattore carente.

Esistono diversi schemi di trattamento:

- ad alta dose: $> 100\text{-}200\text{ IU/kg/die}$,
- a dose intermedia: $> 50\text{-}100\text{ IU/kg}$ a di alterni o tutti i giorni,
- a bassa dose: $25\text{-}50\text{ IU/kg}$ 3 volte alla settimana, a di alterni o tutti i giorni.

I regimi a bassa ed alta dose hanno dimostrato uguale efficacia in termini di eradicazione dell'inibitore. Il regime a bassa dose, tuttavia, si associa ad una maggiore frequenza di episodi emorragici e ad un maggior tempo per ottenere la eradicazione dell'anticorpo.

Non esiste invece evidenza di superiorità in termini di efficacia di un tipo di concentrato rispetto ad altri, pertanto la scelta del concentrato da utilizzare in corso di ITI deve scaturire da un'approfondita discussione con il paziente e/o i suoi genitori in merito alle caratteristiche ed ai dati disponibili in letteratura per ciascun concentrato. In genere la prima scelta ricade sul concentrato in uso al momento della comparsa di inibitore o, comunque, di un prodotto con analoghe caratteristiche.

In caso di fallimento o successo incompleto ad un primo regime di ITI, la scelta di intraprendere un secondo tentativo va considerata in caso di pazienti con fenotipo emorragico grave, che presentano articolazioni bersaglio e/o risposta emostatica non ottimale al trattamento con agenti by-passanti. Tra le opzioni disponibili vi sono l'incremento della dose qualora sia stato usato un regime a dose bassa o intermedia e/o lo switch ad un prodotto plasmaderivato (più o meno ricco in VWF) qualora il prodotto utilizzato in prima linea era un concentrato ricombinante.

Implicazioni nella scelta del prodotto

In linea generale, nel trattamento dei disordini emorragici ereditari rari, i derivati plasmatici trattati con procedure virucidiche sono da preferirsi all'uso del plasma fresco congelato ed i concentrati specifici per il singolo fattore carente sono da preferirsi ai concentrati di multipli fattori.

I concentrati di derivazione plasmatica e quelli ottenuti da tecnologia ricombinante presentano un'efficacia terapeutica sovrapponibile. La scelta dei prodotti terapeutici per le malattie emorragiche congenite deve basarsi prioritariamente su una documentata dimostrazione di sicurezza ed efficacia del prodotto in regime di trattamento "on demand" e "di profilassi".

Tale scelta deve essere il risultato di un'accurata e completa informazione, esposta in maniera chiara e fruibile da parte del medico del Centro Emofilia ai pazienti o ai genitori/legali rappresentanti, riguardo a tutte le

evidenze disponibili circa efficacia e sicurezza di tutti i prodotti attualmente disponibili, di diversa origine e con differente emivita.

Il processo di condivisione delle informazioni deve permettere un coinvolgimento attivo dei pazienti e/o dei loro genitori/legali rappresentanti nel percorso decisionale, affinché vengano condotti ad una consapevole sottoscrizione del consenso informato per la prescrizione del prodotto scelto per la terapia. Rispetto a tale scelta va sottolineato il caso specifico dei pazienti precedentemente mai trattati (PUPs) affetti da emofilia A grave, per i quali in alcuni studi è stata dimostrata una diversa immunogenicità di concentrati di FVIII di origine plasmatica e ricombinante durante i primi EDs. Lo studio RODIN (*Gouw et al, N Engl J Med 2013*) ed i Registri inglese (*Collins et al, Blood 2014*) e francese (*Calvez et al, Blood 2014*) hanno mostrato una maggiore incidenza di sviluppo di inibitore nei PUPs con emofilia A grave trattati durante i primi 75 EDs con concentrati di FVIII ricombinante a molecola intera di seconda generazione.

Il SIPPET (*Peyvandi et al, N Engl J Med 2016*), studio multicentrico prospettico randomizzato di confronto del rischio di sviluppo di inibitore in PUPs trattati con concentrati di FVIII di derivazione plasmatica o da tecnologia ricombinante, ha dimostrato una incidenza cumulativa di sviluppo di inibitore del 44.5% nei pazienti trattati con prodotti ricombinanti e del 26.8% in quelli trattati con prodotti di derivazione plasmatica. Lo studio SIPPET non includeva concentrati ricombinanti di ultima generazione né a emivita prolungata. Pertanto i risultati dello studio non sono applicabili a pazienti trattati con prodotti ricombinanti diversi da quelli utilizzati nello studio stesso, né ad emofilici A gravi già precedentemente trattati per più di 50 giorni di esposizione, agli emofilici A moderati e lievi e agli emofilici B di qualsiasi gravità. L'unico studio osservazionale che ha riportato dati sui prodotti a lunga emivita (prodotti di fusione con porzione FC delle immunoglobuline) dimostra un'incidenza di inibitore pari al 31% e un'incidenza di inibitori ad alto titolo pari al 16% (*Konigs C et al, ASH 2020*).

Alla luce di quanto discusso finora, la scelta del prodotto da utilizzare nei PUPs affetti da Emofilia A grave deve tenere conto dei prodotti disponibili nel momento contingente, delle evidenze della letteratura scientifica disponibile e di tutti gli altri fattori potenzialmente coinvolti nella complessa genesi dello sviluppo di inibitore (mutazione, intensità di trattamento, familiarità per inibitore, etc). La scelta del farmaco deve sempre seguire una attenta ed adeguata valutazione condivisa con i genitori del paziente (in genere bimbo) che firmeranno un apposito consenso informato. Recentemente sempre più Presidi iniziano il trattamento profilattico con emicizumab precocemente in pazienti con emofilia A grave come prevenzione delle emorragie articolari e cerebrali; tuttavia, non ci sono dati certi sulla sicurezza di questa strategia, particolarmente in bambini di età inferiore ai 6 mesi. Allo scopo di tracciare con precisione tutte le possibili complicanze della terapia sostitutiva, si raccomanda di inserire laddove possibile tutti i pazienti, ed in particolare i PUPs, in programmi di farmacovigilanza attiva che possano contribuire a produrre maggiori evidenze sulla differente immunogenicità dei diversi prodotti via via disponibili sul mercato.

Altre terapie emostatiche

Oltre agli emoderivati ed ai concentrati di fattore, nella maggior parte dei disordini emorragici ereditari trova frequentemente indicazione la terapia antifibrinolitica per via orale (acido tranexamico: 12.5 mg/Kg nei bambini e 25 mg/Kg negli adulti ogni 8-24 ore) o endovenosa (acido tranexamico: 10 mg/Kg in bambini e adulti ogni 12-24 ore), sia singolarmente che in associazioni alla terapia sostitutiva. L'acido tranexamico può essere utilizzato nella terapia della menorragia. L'impiego della desmopressina (0.3-0.4 mcg/Kg) è invece

generalmente riservato ai pazienti con emofilia A lieve e VWD (esclusi i tipo 3 e 2B) responsivi al farmaco. Per determinare se un paziente con VWD può rispondere clinicamente con valori emostatici di VWF e FVIII, è necessario eseguire una infusione prova con il farmaco fin dal momento della prima diagnosi.

Durante questa infusione prova i livelli delle attività del VWF e FVIII devono essere misurate sia prima sia dopo 1, 2 e 4 ore dalla fine della somministrazione endovenosa o sottocutanea. Il fenomeno della tachifilassi limita tuttavia l'uso prolungato di tale farmaco e, per tale motivo, anche in questi casi è talvolta necessario ricorrere all'impiego di concentrati di FVIII con o senza VWF.

Altre terapie di supporto

Per il trattamento della menorragia delle donne affette da malattie emorragiche, è consigliabile la terapia estro-progestinica (o progestinica) o con spirale medicata con levonorgestrel (Mirena). In caso di anemia sideropenica è utile la terapia marziale. È consigliabile un controllo dell'emocromo, della ferritina e della sideremia due volte all'anno.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

INTERVENTI CHIRURGICI

Pazienti con emofilia ed artropatia cronica possono necessitare di interventi di chirurgia ortopedica per via artroscopica (sinoviectomia) o di chirurgia aperta per l'impianto di protesi articolari o la rimozione di pseudotumor.

È raccomandabile eseguire gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore in Presidi in cui siano contemporaneamente presenti chirurghi ed ematologi esperti nella gestione delle MEC, in grado di stabilire la migliore terapia emostatica con opportuno monitoraggio clinico di laboratorio e di far fronte ad eventuali complicanze emorragiche.

<i>Tipo di Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Artroscopia di gomito, ginocchio, caviglia, spalla (debridement, sinoviectomia, zeppaggio cisti ossee, rimozione osteofiti).	Sinovite cronica e alterazioni ossee sub condrali.
Sinoviortesi chimica o radioisotopica di gomito, ginocchio, caviglia, spalla.	Sinovite cronica.
Embolizzazione.	Sinovite, pseudotumor.
Chirurgia ortopedica maggiore non protesica (osteosintesi, osteotomia, artrodesi, tenotomia, asportazione pseudotumor).	Artropatia cronica, deviazioni assiali, retrazioni muscolari cicatriziali, pseudotumor.
Chirurgia ortopedica maggiore protesica (protesi di ginocchio, anca, caviglia, gomito).	Dolore in artropatia cronica degenerativa.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

I pazienti emofilici possono giovare di 2 principali interventi di tipo riabilitativo: quello psicologico, a supporto del paziente e della famiglia in varie fasi di vita, dal momento della diagnosi in avanti e quello fisioterapico, fondamentale per mantenere una buona funzione articolare, sia in presenza che in assenza di episodi emorragici acuti, così come nel periodo pre- e peri-operatorio in caso di interventi di chirurgia ortopedica.

<i>Tipo di Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Psicologico.	Supporto al paziente ed ai familiari durante eventuali fasi critiche o di disagio in relazione alla malattia (paziente in età pediatrica o adolescente, comorbidità, età geriatrica).
Fisioterapico.	Mantenimento della funzione articolare e dell'autonomia motoria. Riabilitazione successiva a chirurgia ortopedica. Riabilitazione dopo ematomi o ematomi muscolari gravi.

Il fisiatra in collaborazione con l'ortopedico predispone il programma riabilitativo volto a mantenere la funzione presente e a ripristinare quella perduta.

Si distinguono due tipologie di riabilitazione:

- primaria da mettere in atto subito dopo un evento emorragico acuto,
- secondaria da mettere in atto dopo intervento invasivo sul sistema muscolo-scheletrico (riabilitazione postchirurgica, ivi comprese le procedure artroscopiche).

Si definisce invece riabilitazione precoce quella volta ad attivare e mantenere una buona condizione muscolo-scheletrica di tono/trofismo al fine di prevenire o limitare l'insorgenza di episodi emorragici.

Il trattamento riabilitativo presuppone una valutazione clinica da parte del fisiatra che esamina le principali stazioni articolari e fa un bilancio della funzionalità muscolo-scheletrica. Ciò si ottiene attraverso l'esame clinico (Range Of Motion - ROM, Medical Research Council - MRC), completato con esami strumentali (radiografie, ecografie, risonanza magnetica) e con strumenti di valutazione della funzionalità quali score specifici validati per la patologia (HJHS, Gilbert score, Pettersson score) o generici di qualità di vita (EQ-5D, FISH, VAS). Ciò consente di valutare e seguire nel tempo, in modo oggettivo, l'evoluzione della condizione articolare e le capacità di movimento dei pazienti.

Il programma riabilitativo che da ciò deriva deve tenere conto dei seguenti aspetti:

- anamnesi del paziente,
- tipo di emofilia,
- modalità di trattamento in atto (a domanda o in profilassi),
- presenza di inibitore,
- grado di compromissione articolare ed eventuale presenza di articolazioni bersaglio,
- attività ed interessi del paziente.

Il trattamento riabilitativo viene quindi affidato a fisioterapisti esperti, adeguatamente formati rispetto alle peculiarità del paziente emofilico ed in grado di interagire con il paziente stesso, al fine di evitare la comparsa di episodi emorragici durante le manovre riabilitative.

Per le suddette ragioni il trattamento riabilitativo, soprattutto post-chirurgico, va programmato presso strutture riconosciute, in grado di utilizzare i farmaci emostatici utili alla profilassi post-operatoria e con esperienza consolidata riguardo a questa tipologia di pazienti.

L'esperienza degli operatori coinvolti nel percorso riabilitativo riguardo alla patologia di base (medici e infermieri di reparto, fisiatri e fisioterapisti), è fondamentale nel riconoscimento della sintomatologia emorragica e nella capacità di mettersi in contatto con gli ematologi curanti in tempi rapidi, per l'ottimizzazione della gestione terapeutica della complicanza emorragica stessa.

La corretta pianificazione del programma riabilitativo comprende inoltre una corretta gestione dei tempi di fisioterapia in relazione alla somministrazione della terapia emostatica, soprattutto in caso di pazienti con inibitore, così come una corretta ed efficace gestione della terapia del dolore.

La struttura riabilitativa ed il personale in essa operante devono anche essere in grado di supportare il paziente riguardo alla gestione della riabilitazione una volta rientrato al proprio domicilio.

Aspetti assistenziali

L'emofilia e le altre MEC hanno un forte impatto sulla vita dei pazienti e dei loro familiari. Un sostegno sociale e psicosociale parallelo ed integrato con il Percorso Diagnostico e Terapeutico di tipo medico è altamente raccomandato.

I Presidi per le MEC sono chiamati ad una presa in carico con un approccio multidisciplinare che coinvolga l'intervento di professionisti come psicologi, consulente (professionista della relazione di aiuto) e mediatori, assistenti sociali, infermieri e riabilitatori al fine di potenziare le capacità di adattamento dei pazienti e dei loro familiari. I percorsi assistenziali devono essere integrati dando spazio alla componente sociale e permettendo la partecipazione diretta dei pazienti nella loro definizione in quanto soggetti fruitori.

In tale ottica i Presidi per le MEC devono collaborare con la rete dei Servizi territoriali, le Associazioni dei pazienti e gli Enti del Terzo Settore al fine di offrire ai pazienti e ai familiari servizi integrativi e progettualità sul piano sociosanitario e psicosociale.

Esempi di tali attività già in atto sono: l'accompagnamento dei nuclei familiari durante i primi anni di vita dei bambini con diagnosi di malattie emorragiche congenite, i corsi di autoinfusione previsti dalla Legge Regionale sulla terapia domiciliare, l'assistenza domiciliare per pazienti non autosufficienti, i corsi di ginnastica e idrokinesiterapia, i percorsi di procreazione consapevole, gli incontri formativi, la partecipazione a seminari e campus per adolescenti e giovani.

I Presidi per le MEC dotano i pazienti di un tesserino in cui siano riportati dati sanitari essenziali, utili in caso di emergenza-urgenza e nelle relazioni con vari operatori sanitari. Incoraggiano l'utilizzo congiunto paziente/medico della Cartella elettronica (Sistema Informatico Gestionale per le Malattie Emorragiche Congenite, SIGMEC) dotata di doppia interfaccia (medico/paziente) quale strumento per reperire le informazioni sanitarie (tipo e gravità della patologia, presenza di inibitore, terapia in atto, schema posologico, presenza di altre patologie) e per aggiornare continuamente le stesse. I Presidi per le MEC verificano il funzionamento del sistema di distribuzione ai pazienti dei farmaci prescritti tramite Piano Terapeutico e

l'appropriatezza del loro utilizzo. Si attivano in caso di difficoltà di approvvigionamento segnalate dai pazienti, interloquendo con le ATS, le Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST) e la rete ospedaliera e farmaceutica territoriale.

I Presidi per le MEC rilasciano la certificazione specialistica necessaria per la richiesta del riconoscimento di invalidità di vario grado e tipo, per il rilascio della patente di guida e del contrassegno disabili, per la concessione dei benefici previsti dalla legge 104/1992 e dalle normative di settore (scuola, lavoro).

Per maggiori informazioni è possibile consultare le seguenti fonti:

- Associazione Coagulopatici ed Emofilici di Milano

<https://www.ace-milano.it/>

<https://www.facebook.com/acemilano.emo/> ,

- [Associazione Ticinese Coagulopatici](#) ,

- [Associazione Emofilici di Brescia](#) ,

- Fondazione Paracelso

<https://www.fondazioneparacelso.it/>

https://www.facebook.com/fondazioneparacelso/?locale=it_IT ,

- [Fondazione Angelo Bianchi Bonomi](#) ,

- “ [Carta dei diritti della persona con emofilia](#) ”, realizzata a livello nazionale con il coinvolgimento dei medici e delle associazioni dei pazienti,

- “ [Carta dei Servizi del Centro Emofilia Angelo Bianchi Bonomi](#) ”,

- “ [Carta dei Servizi della Casa di Cura Domus Salutis](#) ”.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)

- Guida “ [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) ” - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020

- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

I pazienti con disturbi emorragici che si presentano a un Pronto Soccorso per le cure necessitano di un percorso dedicato volto a garantire un rapido iter diagnostico e terapeutico.

Per quanto riguarda la ricezione e gestione di chiamate di soccorso dal domicilio o dal territorio al 112 è in atto in Regione Lombardia dal 2013 una istruzione operativa dedicata (AREU Istruzione Operativa 185) che garantisce il contatto con i Centri di Riferimento Regionali, l'esecuzione delle prime cure essenziali (trattamento con farmaci emostatici) e l'accesso preferenzialmente nei Presidi di Riferimento Regionali (HUB o SPOKE) compatibilmente alle condizioni cliniche del paziente e comunque in Strutture ove siano presenti risorse idonee a far fronte ad una emergenza emorragica (Istruzione Operativa in fase di revisione).

Triage

È necessaria una valutazione urgente del paziente così da garantire un rapido accesso alla terapia emostatica.

È necessario che il paziente con MEC sia identificato al triage in modo chiaro poiché in presenza di emorragia acuta (intracranica, articolare, gastroenterica), se il paziente viene costretto ad un lungo tempo di attesa

senza stretto monitoraggio, essa può causare un rapido ed improvviso aggravamento delle condizioni cliniche a fronte di un iniziale apparente stato di urgenza differibile. Alla luce di ciò è necessario che al paziente con MEC che accede ad un Pronto Soccorso venga assegnato un codice prioritario a prescindere dall'evidenza clinica manifesta che permetta una valutazione immediata del paziente.

Valutazione

Il trattamento per un sospetto episodio di sanguinamento si basa sulla storia clinica. All'esame obiettivo, il quadro clinico può non essere molto chiaro. Il sanguinamento spontaneo è comune in quelli con malattia grave (livelli di fattore di < 1%). In caso di dubbio, somministrare immediatamente la terapia emostatica appropriata.

In generale le decisioni di trattamento dovrebbero essere basate sul sospetto di sanguinamento, non sulla sua documentata presenza, particolarmente in pazienti in terapia sostitutiva.

Se il paziente o il genitore di un paziente sospetta che si verifichi un sanguinamento occulto, somministrare la terapia emostatica. I pazienti sono spesso istruiti a portare con sé adeguate linee guida per il dosaggio del trattamento come consigliato dal loro ematologo di riferimento.

Studi diagnostici

La terapia emostatica deve essere somministrata prima di qualsiasi indagine diagnostica (raggi X, TAC, ecc.) per valutare un sospetto sanguinamento, specialmente in caso di trauma cranico o sospetta emorragia intracranica. Per il sanguinamento articolare di routine, non sono indicati studi radiografici.

PARTICOLARE ATTENZIONE però va posta ai pazienti in trattamento profilattico con prodotti non sostitutivi nei quali è fondamentale escludere la presenza di eventi trombotici, soprattutto in casi di mal di testa insoliti. Consultare l'ematologo del centro di riferimento. In particolare in pazienti con inibitore, in studi clinici sono stati osservati eventi trombotici venosi e microangiopatici in associazione con alte dosi di aPCC. E' necessario comunque monitorare tutti i pazienti in virtù del programma di farmacovigilanza.

Per i pazienti con MEC che hanno malattie o disturbi che richiedono una procedura invasiva (puntura lombare, artrocentesi, ecc.) o chirurgia, la terapia emostatica deve essere somministrata al Pronto Soccorso prima della procedura o dell'intervento chirurgico pianificati. In questa situazione, si raccomanda vivamente di consultare l'ematologo reperibile.

Per i soggetti con diagnosi certa di MEC, gli studi di laboratorio di routine (PT, aPTT, livello di fattore), non sono indicati nel trattamento di un episodio di sanguinamento a meno che non sia richiesto dall'ematologo del paziente. Il trattamento non deve essere ritardato in attesa dei risultati del test che possono richiedere diverse ore. In alcuni casi, i test di screening come i test aPTT e di attività del fattore possono non essere accurati a seconda del prodotto che il paziente sta assumendo e/o dei reagenti utilizzati per i test presso il laboratorio locale, soprattutto nel caso di prodotti sostitutivi a lunga emivita e di prodotti non sostitutivi. La gravità clinica di un paziente è valutata dal suo livello di fattore di coagulazione basale, un valore che rimane abbastanza costante per tutta la vita di quella persona.

Le indicazioni per la terapia di sostituzione dei fattori includono:

- sospetto sanguinamento articolare o muscolare,
- qualsiasi lesione significativa alla testa, al collo, alla bocca o agli occhi o evidenze di sanguinamento in quelle aree,

- mal di testa nuovo o insolito, in particolare a seguito di un trauma (attenzione ad escludere eventi trombotici in pazienti con inibitore in trattamento profilattico con prodotti non sostitutivi),
- forte dolore o gonfiore in qualsiasi sede,
- tutte le ferite aperte che richiedono intervento sia chirurgico che non,
- storia di incidente o trauma che potrebbe aver causato sanguinamento interno,
- qualsiasi procedura invasiva o chirurgia,
- sanguinamento evidente o persistente da qualsiasi sito,
- sanguinamento gastrointestinale,
- fratture, lussazioni e distorsioni,
- sanguinamento mestruale abbondante con anemia.

Considerazioni sul trattamento

Particolare attenzione va posta al prodotto da utilizzare, soprattutto nel caso di pazienti con inibitore in trattamento profilattico con prodotti non sostitutivi. In questi casi può esserci il rischio di eventi trombotici in associazione al trattamento con prodotti bypassanti come FEIBA, che quindi bisogna evitare. Consultare sempre l'ematologo reperibile del centro di riferimento.

Se un paziente con MEC o il genitore di un paziente con MEC porta il prodotto di trattamento al Pronto Soccorso, è consigliato l'utilizzo di questo. Questa raccomandazione nasce dal fatto che molti Pronto Soccorsi non hanno la maggior parte (o qualsiasi) concentrato esistente. Ai pazienti o ai familiari dovrebbe essere consentito di ricostituire il prodotto e somministrarlo quando possibile. Gli individui con MEC sono incoraggiati ad avere una dose di emergenza del proprio prodotto o DDAVP in casa e a portarlo con sé quando viaggiano. Se il paziente dovesse essere sprovvisto del proprio prodotto, i Pronto Soccorsi devono essere pronti a fornire il trattamento appropriato e avere un facile accesso ai prodotti in modo che siano disponibili entro un'ora dall'arrivo del paziente.

L'intero contenuto di ogni flaconcino ricostituito deve essere infuso, poiché un moderato eccesso di concentrato di fattori non creerà uno stato ipercoagulabile, ma prolungherà il livello terapeutico del prodotto somministrato; pertanto, è prudente "arrotondare".

E' estremamente necessario registrare il numero di lotto del prodotto utilizzato.

L'inserimento dell'ago deve avvenire con estrema cautela per evitare l'insorgenza di ematomi dolorosi che possono limitare ulteriormente l'accesso venoso.

Le iniezioni intramuscolari, comprese le vaccinazioni, devono essere precedute da terapia sostitutiva del fattore. L'iniezione può anche avvenire a seguito di una dose profilattica di concentrato di fattore coagulante. Questo non è richiesto quando la vaccinazione viene somministrata per via sottocutanea.

In situazioni in cui i pazienti sono emodinamicamente stabili e non richiedono la sostituzione del volume, l'ago di gauge più piccolo deve essere utilizzato per ottenere l'accesso venoso (aghi a farfalla 25g nei neonati piccoli, aghi a farfalla 23g nei bambini più grandi e negli adulti).

I lacci emostatici non devono essere applicati saldamente alle estremità perché possono causare sanguinamento.

I prodotti contenenti aspirina e aspirina dovrebbero essere evitati negli individui con MEC a meno che non vi sia un'indicazione cardiaca, e quindi solo sotto stretta osservazione per il sanguinamento, ad esempio monitorando

i livelli di emoglobina. L'acetaminofene e/o gli oppioidi orali possono essere utilizzati per l'analgesia. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono essere somministrati con cura a pazienti selezionati, come individui con dolore artritico cronico che non sanguinano attivamente o vengono trattati per un recente problema di sanguinamento.

Se un paziente con emofilia sta sanguinando e richiede il trasporto in un'altra struttura per cure definitive, è necessario compiere tutti gli sforzi per somministrare il fattore di coagulazione carente prima del trasporto.

Considerazione finale

Si ritiene opportuno che ogni Presidio predisponga un percorso specifico per il paziente sia adulto che pediatrico che acceda al Pronto Soccorso (si allegano due esempi: "Gestione delle emofilie in PS, Spedali Civili di Brescia" - Appendice IV; "Gestione del paziente emofilico che accede al Pronto Soccorso a causa di sanguinamento o trauma", Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Appendice V).

Gestione dell'emartro

L'emartro è definito come un episodio caratterizzato da una combinazione delle seguenti caratteristiche: tumefazione o calore della pelle sovrastante un'articolazione, dolore che si aggrava rapidamente, progressiva perdita dei gradi di movimento o difficoltà ad usare l'arto in confronto al basale. La perdita di gradi di movimento associata a emartro limita sia flessione sia estensione e determina netta impotenza funzionale.

La necessità di un percorso dedicato alla gestione dell'emartro acuto è dettata dall'importanza che hanno episodi ripetuti nel tempo, se non trattati, sullo sviluppo di un'artropatia cronica.

Secondo le più recenti linee guida della WFH del 2020 (*Srivastava et al 2020, Haemophilia*), il monitoraggio mediante imaging ecografico è un valido aiuto per confermare la presenza e l'entità del sanguinamento intrarticolare, per decidere il trattamento più appropriato e valutare la risposta alla terapia. I pazienti con emofilia e grave emartro devono essere trattati immediatamente con il fattore mancante al fine di raggiungere livelli di fattore mancante pari a 40-60 UI/dL iniziando appena possibile dopo aver contattato il CET fino a risoluzione del sanguinamento.

I pazienti con emofilia moderata o lieve dovrebbero essere trattati con una infusione di concentrato in base alla valutazione dell'entità del sanguinamento e al livello di FVIII o FIX (basale e target). Se il sanguinamento prosegue nelle 6-12 ore successive, dovranno essere programmati ulteriori accertamenti o intensificata la dose di FVIII o FIX da somministrare. In base alla risposta alla prima dose di farmaco, può essere necessario somministrare ulteriori dosi dopo 12 ore per prodotti standard o 18 ore per prodotti a lunga emivita nel caso di emofilia A o dopo 24 h per prodotti standard o 48-72 h per prodotti a lunga emivita nel caso di emofilia B dalla prima dose. In caso di mancata risposta nonostante una terapia appropriata e adeguata, è necessaria la ricerca di inibitori.

Per permettere l'esclusione di diagnosi alternative come fratture o artrite settica e per valutare la necessità di un eventuale trattamento intrarticolare o embolizzazione, è indicato un consulto tempestivo con gli specialisti ortopedici. L'artrocentesi evacuativa deve essere considerata tempestivamente in quei pazienti che hanno sintomi di emartro prolungato o che peggiora nel tempo (emartro teso e dolente senza miglioramento dopo 24 h dalla prima infusione, sospetto di artrite settica, previa copertura con terapia con livelli di fattore di almeno

30-50 UI/dl per 48-72 h, previo accertamento della presenza di inibitori ed eventuale adeguata terapia antibiotica). La gestione del dolore in corso di emartro acuto dovrebbe basarsi sull'utilizzo di farmaci a minore interazione piastrinica come ad esempio il paracetamolo, gli inibitori selettivi della COX-2 e gli oppiacei. La terapia di supporto per i sintomi dell'emartro comprende: riposo, crioterapia, compressione ed elevazione. Tuttavia il trattamento riabilitativo deve iniziare il prima possibile, secondo le indicazioni del fisiatra e del fisioterapista di riferimento. Le recenti linee guida consigliano di sostituire il concetto di riposo con quello di carico ottimale, per favorire la mobilitazione precoce. I pazienti con emartro di ginocchio, della caviglia o dell'anca dovrebbero iniziare la mobilitazione e il carico graduale e a tolleranza anche con l'impiego di ausili (carrozzina, deambulatore, stampelle) ma sempre in base alla condizione di dolore e infiammazione presenti, generalmente, anche per una settimana.

Terapia fisica e riabilitazione devono essere iniziati precocemente dopo un episodio di emartro, previa protezione con fattore carente e individualizzata in base alle esigenze del paziente e alla sua situazione clinica. La pandemia da Sars-Cov-2, inoltre, ci ha suggerito che è auspicabile l'opportunità di una valutazione "a distanza" con lo specialista (teleconsulto, meglio in videochiamata con il fisiatra, fisioterapista, ortopedico) di riferimento, onde poter monitorare adeguatamente l'evoluzione degli episodi emorragici muscoloscheletrici.

In Appendice VI: schema-tipo di accesso del paziente con MEC al Pronto Soccorso.

MEDICINA TERRITORIALE

È assolutamente necessaria una stretta collaborazione tra i medici del Presidio per MEC e il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta perché questo possa seguire il paziente durante il follow up, disponendo di una copia del Piano Terapeutico.

In particolare, il medico di medicina generale o pediatra di libera scelta deve essere informato degli obblighi del paziente in trattamento domiciliare riguardo alla documentazione delle infusioni praticate a domicilio (motivo del trattamento, dose impiegata, numero di lotto del prodotto utilizzato).

Inoltre, in caso il paziente o un suo familiare non sia abilitato all'autoinfusione/infusione a domicilio, il medico di medicina generale o pediatra di libera scelta è tenuto a porre in essere ogni opportuno adempimento affinché l'Agenzia per la Tutela della Salute (ATS) di appartenenza assicuri al paziente la possibilità di praticare il trattamento domiciliare mediante attivazione di propri servizi.

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

<i>Esame/Procedura</i>	<i>Indicazioni</i>
Dosaggio del fattore della coagulazione carente.	In caso di emorragia non responsiva alla terapia. Durante chirurgia e periodo post-operatorio (giornaliero nei primi 4-5 giorni). Prima del parto e durante il puerperio. Ogni 3-6-12 mesi per il monitoraggio della profilassi. Annualmente nelle forme moderate-gravi durante la visita di check-up. Ogni 3-5 anni nelle forme lievi per monitorare i livelli, che possono aumentare con l'età e le comorbidità. Al momento del passaggio (switch) da un prodotto all'altro per la valutazione della farmacocinetica.
Dosaggio anticorpi anti-FVIII: - Emofilia A grave/moderata,	Nei PUPs, ogni 3-5 EDs al FVIII sino a 20EDs, quindi ogni 10 EDs sino a 50 EDs, quindi ogni 3 mesi sino a 150 EDs, quindi successivamente: - annualmente, - prima di chirurgie o manovre invasive e dopo la sospensione del relativo trattamento, - in caso di emorragia non responsiva alla terapia.
- Emofilia A lieve,	Alla sospensione di un ciclo di terapia con FVIII. In caso di emorragia non responsiva alla terapia.
- durante trattamento di ITI.	Mensilmente fino all'eradicazione dell'inibitore (< 0.5 UB/mL), quindi ogni 3 mesi per almeno 1 anno.
Dosaggio anticorpi anti-farmaco.	Una volta all'anno o in caso di non responsività alla terapia in pazienti che utilizzano farmaci a lunga emivita o emicizumab. Nel caso di emicizumab, la prova indiretta è costituita dalla misurazione della concentrazione plasmatica del farmaco. In ogni caso è raccomandabile raccogliere campioni di plasma e mandarli a laboratori specialistici per valutazione di presenza anti-ADA.
Dosaggio anticorpi anti-FIX: - Emofilia B grave,	Ogni 3-5 EDs al FIX sino a 20EDs, quindi ogni 10 EDs sino a 50 EDs, quindi ogni 3 mesi sino a 150 EDs, quindi successivamente: - annualmente, - prima di chirurgie o manovre invasive e dopo la sospensione del relativo trattamento, - in caso di emorragia non responsiva alla terapia.
- durante trattamento di ITI.	Mensilmente fino all'eradicazione dell'inibitore (< 0.5 UB/mL), quindi ogni 3 mesi per almeno 1 anno.
Esami ematochimici (emocromo completo, funzionalità renale ed epatica, elettroliti, stato del ferro, assetto metabolico).	Almeno una volta all'anno. Particolare attenzione va posta ai pazienti che utilizzano farmaci PEGilati per eventuale deposito di PEG a livello urinario o epatico. Al bisogno per problemi intercorrenti e loro follow-up.
Esame urine (incluse proteinuria e microalbuminuria).	Almeno una volta all'anno. Al bisogno per problemi intercorrenti e loro follow-up.
Screening virologico (HBV, HCV, HIV, Parvovirus B19).	Almeno una volta all'anno.

Esame/Procedura	Indicazioni
Esami virologici specifici in pazienti con infezioni virali post-trasfusionali (HIV RNA, LyCD4+, HCV RNA, HBsAg, HBV DNA e altro secondo indicazione specialistica).	Per il follow-up ed il monitoraggio della terapia antivirale secondo indicazione specialistica.
Esami del metabolismo osseo.	Almeno una volta all'anno nei pazienti con infezione da HIV. Prima di chirurgia ortopedica maggiore, soprattutto se protesica.
Ecografia addome.	Ogni 6-12 mesi se cirrosi o epatopatia cronica. Secondo indicazione specialistica.
Esofagogastroduodenoscopia (EGDS).	Ogni 12-18 mesi se cirrosi epatica e/o varici esofagee. Secondo indicazione specialistica.
Ecografia articolare.	Ogni 6-12 mesi per l'identificazione precoce del danno articolare in corso di profilassi primaria se età < 12 anni. Al bisogno, secondo indicazione specialistica.
Radiografia gomiti, ginocchia e caviglie bilaterale.	Almeno ogni 5 anni se danno articolare ed età > 12 anni. Al bisogno, secondo indicazione specialistica.
Risonanza magnetica nucleare gomiti, ginocchia e caviglie bilaterale; addominale in caso di epatopatie correlate.	Ogni 2-3 anni se danno articolare ed età < 12 anni e/o durante profilassi primaria (età pediatrica). Al bisogno, secondo indicazione specialistica.
Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) vertebrale e femorale.	Almeno una volta all'anno nei pazienti con infezione da HIV. Prima di chirurgia ortopedica maggiore, soprattutto se protesica.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Visita internistica (adulti).	Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up. Periodica: secondo indicazioni dell'internista, in funzione delle condizioni cliniche generali e delle valutazioni effettuate dagli altri specialisti che hanno in cura il paziente.
Visita pediatrica (bambini).	Almeno una volta all'anno. Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Visita ematologica.	Almeno una volta all'anno (adulti). Ogni 3-4 mesi (bambini). Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Visita ortopedica.	Almeno una volta all'anno (adulti e bambini). Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Visita fisiiatrica.	Almeno una volta all'anno (adulti e bambini). Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Visita ginecologica (menorragia).	Almeno una volta all'anno. Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.

Visita specialistica

Visita epatologica
(infezioni da virus epatitici, epatopatia cronica, cirrosi, carcinoma epatocellulare).

Indicazioni

Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Mensilmente durante la terapia antivirale e ogni 3 mesi nell'anno post-trattamento.
Periodica: secondo indicazioni dell'epatologo, in funzione delle condizioni cliniche generali e delle valutazioni effettuate dagli altri specialisti che hanno in cura il paziente.

Visita infettivologica (infezione da HIV).

Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Periodica: secondo indicazioni dell'infettivologo, in funzione delle condizioni cliniche generali e delle valutazioni effettuate dagli altri specialisti che hanno in cura il paziente.

Visita chirurgica.

Prima dell'intervento e durante periodo postoperatorio.

Visita otorinolaringoiatrica.

Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.

Visita urologica

Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.

Visita odontoiatrica.

Almeno una volta all'anno.
Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.

Visita psicologica.

Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.
Periodica: secondo indicazioni dello psicologo, in funzione di quanto dallo stesso ritenuto appropriato.

Consulenza genetica.

Alla diagnosi.
A scopo procreativo.
Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

Anamnesi familiare e personale.

Storia emorragica (sede, gravità e frequenza).

Trattamenti emostatici o altri trattamenti per la sintomatologia emorragica.

Inibitore (attuale o pregresso).

Artropatia cronica (sede e progressione).

Infezioni post-trasfusionali e relative complicanze.

Ricoveri ospedalieri.

Interventi chirurgici ortopedici/non ortopedici.

Dati legati al singolo controllo clinico

Adesione alla terapia.

Dati legati al singolo controllo clinico

Frequenza emorragica.

Fabbisogno terapeutico.

Aggiornamento terapie.

Farmacosorveglianza.

Insorgenza/progressione di complicanze e/o handicap (inibitore, artropatia, epatopatia, altre comorbidità).

Valutazione ortopedica e/o fisiatrice al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up.

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

- Frequenza emorragica,
- fabbisogno terapeutico,
- stato articolare (score specifici, presenza/assenza di sinovite, presenza/assenza di danno osteocondrale),
- presenza di co-morbidità e loro grado,
- presenza di dolore e suo grado,
- qualità di vita e grado di soddisfazione (questionari dedicati),
- presenza di invalidità e suo grado,
- mortalità e causa di morte.

Strumenti per la raccolta dei dati

I Presidi che sono anche membri di AICE (Associazione Italiana dei Centri Emofilia) utilizzano una cartella elettronica (già Emoweb, ora SIGMEC) per la raccolta dei dati clinici e di laboratorio durante il follow-up dei pazienti.

Tale sistema elettronico prevede inoltre un applicativo dedicato alla raccolta dati relativa al trattamento domiciliare da parte del paziente che consente il trasferimento in tempo reale di tali dati nella cartella elettronica in modo da tracciare con precisione la frequenza degli episodi di sanguinamento, il consumo di concentrato ed eventuali eventi avversi.

I Centri AICE autorizzano regolarmente una estrazione di dati essenziali dal database SIGMEC, che in forma anonimizzata ed aggregata popolano il Registro AICE, strumento di monitoraggio epidemiologico delle MEC. Tali dati vengono in parte condivisi con l'ISS per l'aggiornamento del Registro Nazionale delle MEC.

Altro strumento di farmacosorveglianza di recente sviluppo è mAPPHemo, applicativo che consente la compilazione da parte del paziente di eventi avversi correlati alla terapia dell'emofilia con particolare attenzione ai nuovi farmaci.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento Europee](#)



Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).

Tra le condizioni rare tutelate, sono presenti i Difetti ereditari della coagulazione (codice di esenzione RDG020), a loro volta suddivisi nei due sottogruppi delle Malattie emorragiche congenite e dei Difetti ereditari trombofilici. Considerando l'eterogeneità delle condizioni comprese nel codice RDG020, i Presidi individuati a livello regionale possono essere di riferimento per entrambe i sottogruppi (Malattie emorragiche congenite e Difetti ereditari trombofilici) oppure per il solo sottogruppo dei Difetti ereditari trombofilici.

Si rimanda al documento [“Requisiti specifici dei Presidi regionali di riferimento per il trattamento dell'Emofilia e delle Malattie Emorragiche Congenite \(MEC\)”](#) (DGR N. XI/5215, Seduta del 13/09/2021) per la descrizione delle caratteristiche dei Centri della Rete.

A seguito della DGR N. XI/7753, Seduta del 28/12/2022 avente per oggetto [“Aggiornamento della Rete regionale delle Malattie Rare”](#), i Presidi già individuati per il gruppo “Difetti ereditari della coagulazione” (codice di esenzione RDG020) sono stati distinti come segue:

- Presidio per Difetti ereditari trombofilici e Malattie emorragiche congenite (Centro MEC Hub)

Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

- Presidi per Difetti ereditari trombofilici e Malattie emorragiche congenite (Centri MEC Spoke)

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano

Ospedale di Cremona

Ospedale L. Sacco di Milano

Ospedale Niguarda di Milano

Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo

Spedali Civili di Brescia – Ospedale dei Bambini

- Presidi per Difetti ereditari trombofilici

IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

Ospedale di Lecco

Ospedale di Legnano

Ospedale di Mantova

Ospedale S. Gerardo di Monza

Ospedale S. Paolo di Milano

Si precisa inoltre che le chirurgie ortopediche in pazienti con MEC in Regione Lombardia vengono effettuate presso:

- Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia

Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

- Struttura Complessa di Ortopedia e Traumatologia

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Analogamente, il percorso riabilitativo viene effettuato per lo più presso 2 strutture presenti in Regione: la *Fondazione Teresa Camplani, casa di cura Domus Salutis (Brescia)* , in regime di ricovero per la maggioranza dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica (riabilitazione post-chirurgica) e l'*Istituto Don Gnocchi (Sesto San Giovanni)* , in regime ambulatoriale.

Appendice I

TEST DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE DELL'EMOSTASI

Test	Significato	Alterazione del test	Disordine emorragico
Contapiastrinica.	/	Riduzione.	Piastrinopenia.
PT.	Esplora la via estrinseca e la via comune della coagulazione.	Prolungamento.	Deficit FVII, deficit FV, deficit FX, deficit FII, carenza di fibrinogeno.
APTT.	Esplora la via intrinseca e la via comune della coagulazione.	Prolungamento.	Deficit FXI, deficit FIX (emofilia B), deficit FVIII (emofilia A), deficit FX, deficit FV, deficit FII, malattia di von Willebrand, carenza di fibrinogeno, carenza di precalticreina, chininogeno ad alto peso molecolare e deficit di FXII, presenza di LAC (non deficit emostatico, ma motivo di prolungamento dell'APTT).
PFA-100.	Esplora in vivo l'emostasi primaria.	Prolungamento.	Piastrinopatia, malattia di von Willebrand.

Appendice II

TEST DIAGNOSTICI

<i>Disordine emorragico</i>	<i>Test di screening</i>	<i>Test diagnostico</i>
Emofilia A.	APTT.	FVIII (test coagulativo e cromo genico), VWF: Ag, VWF: RCo, VWF legame a FVIII.
Emofilia B.	APTT.	FIX.
Malattia von Willebrand.	APTT.	FVIII, VWF: Ag, VWF: RCo, VWF: CB, VWF: RIPA, VWF multimeri, VWF legame a FVIII.
Deficit FII.	PT e APTT.	FII.
Deficit combinato FV e FVIII.	PT e APTT.	FV e FVIII.
Deficit FV.	PT e APTT.	FV.
Deficit FVII.	PT.	FVIII.
Deficit FX.	PT e APTT.	FX.
Deficit FXI.	APTT.	FXI.
Deficit multiplo fattori vit. K-dipendenti.	PT e APTT.	FII, FVII, FIX, FX, Proteina C ed S.
Deficit FXIII.	/	FXIII.
Afibrinogenemia, ipofibrinogenemia, disfibrinogenemia.	PT e APTT.	Fibrinogeno (metodo di Clauss e antigene).
Deficit di alfa 2 antiplasmina.	/	Alfa 2 antiplasmina.

Appendice III/a

TRATTAMENTO A DOMANDA DELL'EMOFILIA

	Emofilia AFVIII (UI/KG)*/Intervallo tra le infusioni (h)	Emofilia BFIX (UI/Kg)**/Intervallo tra le infusioni (h)	Durata media della terapia (giorni) §
Ematoma o ematoma lieve/moderato.	20-30/24.	40-60/24.	1-2.
Ematoma o ematoma grave:		60-80/12-24.	1-2.
- dose iniziale,	40-50/12-24.	30-60/24.	5-7.
- dose di mantenimento.	20-30/24.		
Emorragie potenzialmente fatali:		50-100/12-24.	1-7.
- dose iniziale,	50-100/12-24.	20-40/24.	8-21.
- dose di mantenimento.	20-30/24.		
Chirurgia maggiore°	50-100/12.	50-100/12-24.	7-15.
Chirurgia minore°	30-40/12-24.	50-80/24.	1-5.

*Per ogni UI/Kg di farmaco infuso i livelli plasmatici di FVIII aumentano di 2%.

**Per ogni UI/Kg di farmaco infuso i livelli plasmatici di FIX aumentano di 0.7% nel bambino e di 0.8% nell'adulto.

§La durata del trattamento deve comunque essere valutata in relazione all'andamento clinico e proseguita fino a risoluzione dell'evento emorragico.

°Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. Nei giorni successivi mantenere livelli $\geq$ 40-50% almeno per i primi 4-5 giorni.

Appendice III/b

TRATTAMENTO SECONDO SCHEMA DI PROFILASSI NELL'EMOFILIA

	Emofilia A	Emofilia B
Concentrati plasma derivati.	25-40 UI/Kg 3 giorni a settimana.	40 UI/Kg 2 giorni a settimana.
Concentrati ricombinanti tradizionali.	25-40 UI/Kg 3 giorni a settimana.	40 UI/Kg 2 giorni a settimana.
Concentrati ricombinanti a lunga emivita.	Elocta: 50 UI/Kg ogni 3-5 giorni. Jivi: 45-60 UI/Kg ogni 5 giorni oppure 60 UI/Kg ogni 7 giorni oppure 30-40 UI/Kg 2 volte a settimana. Esperoct: 50 UI/Kg ogni 4 giorni. Adynovi: 40-50 UI/Kg ogni 3-4 giorni.	Alprolix: 50 UI/Kg ogni 7 giorni, 100 UI/Kg ogni 10 giorni. Idelvion: 35-50 UI/Kg ogni 7 giorni, 75 UI/Kg ogni 10-14 giorni.
Emicizumab.	Dose di carico: 3 mg/kg sc una volta a settimana per 4 settimane. Durante tale periodo monitorare la concentrazione plasmatica del farmaco che si deve attestare sui 40-50 ug/ml. In attesa del raggiungimento di tale soglia, la profilassi con concentrato di FVIII può essere proseguita per i primi 7 giorni di trattamento con Emicizumab. In casi selezionati, a discrezione dell'ematologo curante, la somministrazione di concentrato di FVIII può proseguire fino a 14 giorni. A seguire 1.5 mg/kg ogni 7 giorni, 3 mg/kg ogni 14 giorni o 6 mg/kg ogni 28 giorni. ATTENZIONE: è auspicabile, vista la recente pratica clinica, monitorare l'insorgenza di anticorpi anti-farmaco alla mancata risposta terapeutica.	

Appendice III/c

TRATTAMENTO A DOMANDA NELLA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

	<i>Vwf (UI/Kg)</i>	<i>Intervallo tra infusioni (h)</i>	<i>Durata della terapia (giorni)</i>
Episodi emorragici minori.	20-40.	24.	2-4.
Episodi emorragici maggiori.	40-60.	12-24.	2-5.
Chirurgia maggiore.	50-60.	12-24.	5-10.
Chirurgia minore.	30-60.	24-48.	2-4.

Appendice III/d

TRATTAMENTO A DOMANDA NEI DEFICIT CONGENITI RARI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

	<i>Livelli emostatici</i>	<i>Emivita fattore</i>	<i>Concentrato specifico</i>	<i>PCC</i>	<i>Plasma</i>
Fibrinogeno.	50 mg/dL.	72-96 h.	30-50 mg/Kg.		
FII.	20-30%.	48-72 h.	/		
FV.	15-20%.	24-36 h.	/		
FVII.	15-20 %.	4-6 h.	30-40 UI/Kg*. 15-30 mcg/Kg°.		
FX.	15-20 %.	40-60 h.	/		
FXI.	15-20 %.	40-72 h.	15-20 UI/Kg.		
FXIII.	3-5 %.	11-14 giorni.	10-20 UI/Kg. 35 UI/Kg (ogni 28 giorni).		

*Concentrato plasmaderivato.

°Concentrato ricombinante.

Appendice III/e

PRODOTTI PER IL TRATTAMENTO

Clicca qui: 

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Appendice IV

ESEMPIO: GESTIONE DELLE EMOFILIE IN PS, SPEDALI CIVILI DI BRESCIA

Clicca qui: 

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Appendice V

ESEMPIO: GESTIONE DEL PAZIENTE EMOFILICO CHE ACCEDE AL PRONTO SOCCORSO A CAUSA DI SANGUINAMENTO O TRAUMA, FONDAZIONE IRCCS CÀ GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO DI MILANO

Clicca qui: 

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Appendice VI

SCHEMA-TIPO DI ACCESSO DEL PAZIENTE CON MEC AL PRONTO SOCCORSO

Clicca qui: 

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Bibliografia essenziale

Passeri EV, Martinelli M. et al.

Standard and Water Rehabilitation: an analysis of over 14 years' experience in patients with haemophilia or other clotting factors disorders after orthopaedic surgery.

Haemophilia 2019; 25(4): 699-707.

Mancuso ME, Santagostino E.

Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates.

J Clin Med 2017; 6 (39): 1-15.

Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E.

Advances in the treatment of bleeding disorders.

J ThrombHaemost 2016; 14 (11): 2095-2106.

Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.

A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A.

N Engl J Med 2016; 374: 2054-2064.

Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al.; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization.

Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011.

Blood 2014;124 (23): 3389-3397.

Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al.; FranceCoag Network.

Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A.

Blood 2014; 124 (23): 3398-3408.

Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al.; PedNet and RODIN Study Group.

Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A.

N Engl J Med 2013; 368 (3): 231-239.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al.

Guidelines for the management of haemophilia.

Haemophilia 2013; 19: e1-e47.

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 ThrombHaemost 2012; 10: 781-790.

Garcia MK et al.

Variations of the articular mobility of elbows, knees and ankles in patients with severe haemophilia submitted to free active movimentation in a pool with warm water.

Haemophilia 2011; 17(5): e999-e1004.

Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB, on behalf of AICE (Italian Association of Hemophilia Centers).

Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy.

Blood Transfus 2009; 7: 117-126.

Harmer AR et al.

Land-based versus water-based rehabilitation following total knee replacement: a randomized, single-blind trial.

ArthritisRheum 2009; 61(2): 184-91.

Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M.

Rare bleeding disorders.

Haemophilia 2008; 14 (Suppl 3): 202-210.

Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, Mannucci PM. Association of Italian Hemophilia Centres Directors. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders.

Objectives, methodology and data analysis.

Haemophilia 2008; 3: 444-453.

Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W et al. for the Inter Disciplinary Working Group.

European principles of haemophilia care.

Haemophilia 2008; 2: 361-374.

Roberts HR, Escobar M.

Less common congenital disorders of hemostasis.

In Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM. Consultative Hemostasis and Thrombosis.

Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007; 61-79.

Kessler CM, Khokhar N, Liu M. A systematic approach to the bleeding patient: correlation of clinical symptoms and signs with laboratory testing.

In Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM. Consultative Hemostasis and Thrombosis.

Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007; 17-33.

DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E.
International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations.
Haemophilia 2007; 3 (Suppl 1): 1-22.

Van Genderen FR et al.
Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia.
Haemophilia 2006; 12(2): 147-53.

Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Battle J et al.
A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicentre European study (MCMDM-1VWD).
J ThrombHaemost 2006; 4: 766-773.

De Kleijn P et al.
Physiotherapy following elective orthopaedic procedures.
Haemophilia 2006; 12 (suppl 3): 108-112.

Gringeri A and Mannucci PM, for the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE).
Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors.
Haemophilia 2005; 6: 611-619.

Federici AB, Castaman G, Mannucci PM, Italian Association of Haemophilia Centres (AICE).
Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy.
Haemophilia 2002; 5: 607-621.

Mannucci PM, Tuddenham EG.
The hemophilias - from royal genes to gene therapy.
N Engl J Med 2001; 344: 1773-1779.

Beeton K et al.
Total joint arthroplasty in haemophilia.
Haemophilia 2000; 6 (5): 474-81.

Srivastava et al. 2020
WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.

Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE).

Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite.

Available from: <http://www.aiceonline.it>

Associazione Italiana dei Centri Emofilia (AICE).

Dalla diagnosi di portatrice di emofilia alla diagnosi prenatale.

Available from: <http://www.aiceonline.it>

Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH).

Guidelines for the management of haemophilia.

Available from: <http://www.wfh.org>

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET).

Linee Guida "Screening dei pazienti con sospetto difetto emorragico congenito".

Available from: <http://www.siset.org>

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

04-2021

02-2023

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

*" **Composizione Gruppo di lavoro** "*

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE - RDG020

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

04-2021

02-2023

<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>

Stampato il: 23/08/2024



**Regione
Lombardia**

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*