



## [ CASO CLINICO ]

# Sanguinamento ricorrente: quando tutto è come sembra, ma niente va come dovrebbe

Rarità della malattia, mancato riconoscimento dei sintomi, ritardo diagnostico: conoscere l'emofilia permette di intervenire presto e prevenire complicanze.

**Report clinico.** E., nato a termine da taglio cesareo urgente per distocia cervicale. Apgar 9-10. PN: 3950g (LGA). A 16 mesi veniva condotto presso il nostro Pronto Soccorso per riferiti episodi ricorrenti di petecchie ed ecchimosi spontanee o dopo traumi lievi in assenza di altra sintomatologia. All'esame obiettivo si osservava presenza di numerose lesioni ecchimotiche in varie fasi evolutive (Figura 1), con restante obiettività clinica nella norma. Non lesioni o indizi sospetti per maltrattamento (bimbo ben curato, non ustioni, non precedenti accessi per fratture, mai episodi convulsivi). Il bambino si presentava neurologicamente adeguato, in assenza di segni meningei o settici. Non riferiti traumi recenti. Venivano eseguiti esami ematici urgenti che mostravano un esame emocromocitometrico nei limiti di norma, ma una funzionalità emocoagulativa alterata, con tempo

**Rosangela Arancio,  
Valentina Sottili, Elisa Tota,  
Giuseppe Banderali**  
Clinica Pediatrica, Polo San Paolo  
ASST Santi Paolo e Carlo  
Università degli Studi di Milano

di protrombina (PT) normale, tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) allungato (125,3 sec. ratio: 4.23); fibrinogeno nella norma (249 mg/dl), D-dimero aumentato (354 ng/ml). Alla rivalutazione clinica si ri-



**Figura 1.** Si osserva il livido a livello del dorso della mano.

**Figura 2.** Si osserva l'importante soffusione emorragica post prelievo venoso.

scontrava comparsa di tumefazione in sede di prelievo venoso, come visibile in figura 2. Veniva pertanto eseguita ecografia della cute e dei tessuti sottocutanei, che evidenziava edema delle parti molli, in assenza di immagini riferibili a franchi ematomi. In considerazione del quadro clinico, si disponeva il ricovero immediato e si approfondiva la componente anamnestica fino a quel momento muta.

La raccolta anamnestica evidenziava una familiarità positiva per sanguinamenti spontanei o dopo traumi lievi; la madre e il nonno →

**Caso clinico** | Sanguinamento ricorrente: quando tutto è come sembra, ma niente va come dovrebbe

→ materno segnalavano facilità ad ecchimosi spontanee e fenomeni emorragici importanti a seguito di pregressi interventi chirurgici; la madre segnalava inoltre due episodi di ematemesi per ulcera perforata a distanza di 10 giorni dal parto, con necessità di emotrasfusioni per anemizzazione severa. Anamnesi familiare paterna negativa per diatesi emorragica.

In anamnesi patologica remota si segnalava, in epoca neonatale, dopo esecuzione di esami ematici per rischio infettivo (liquido amniotico tinto 3) e ittero neonatale, comparsa di importante lesione ecchimotica e lieve tumefazione dell'arto superiore destro in sede di prelievo, senza limitazione funzionale e con risoluzione del quadro in circa 10 giorni. I genitori riferivano inoltre comparsa di ecchimosi spontanee a livello delle ginocchia e del dorso dei piedi, soprattutto da quando il piccolo aveva iniziato a gattonare, sanguinamento prolungato per piccole ferite e formazione di tumefazione in sede di inoculo vaccinale. Non riferiti ematomi né diatesi emorragia dopo profilassi con vitamina K. Mai ematomi né ematomi muscolari.

Nel sospetto di malattia X-linked, si richiedeva una valutazione specialistica ematologica e venivano dosati i fattori IX, XI, von Willebrand Ag e RC, risultati nella norma, mentre il fattore VIII risultava indosabile (0%), consentendo di porre diagnosi di emofilia A di tipo grave.

A completamento diagnostico veniva effettuata ecografia addominale (nella norma). Su indicazione specialistica si iniziava per via orale acido tranexamico (12,5 mg/kg per 3 volte al giorno) e acido folico e terapia topica antinfiammatoria. Si affidava il piccolo al Centro di emofilia di competenza, dove l'analisi genetica mediante tecnica NGS documentava inversione dell'introne 22, mutazione riscontrata anche nella madre e nel 42% dei pazienti con emofilia A severa<sup>1</sup>. Il piccolo è attualmente in follow-up presso il centro ematologico di riferimento, dove è stata avviata terapia sostitutiva con fattore VIII. Non riferiti ulteriori sanguinamenti importanti. Eseguite vaccinazioni in ambiente protetto senza complicanze. Accrescimento staturale e neuro-psicomotorio regolare.

## Emofilia: una malattia antica

**L**A PRIMA MENZIONE DELLA malattia risale al II secolo dopo Cristo. Nel Talmud, infatti, una raccolta di scritti rabbinici, veniva vietata la circoncisione di bambini maschi nel caso in cui due fratelli fossero deceduti a causa dell'eccessivo sanguinamento durante tale procedura. La prima descrizione di tale patologia risale invece al X-XII secolo, quando il medico chirurgo arabo Albucasis descrisse il caso di una famiglia in cui i soggetti di sesso maschile morivano di sanguinamento a seguito di ferite comuni. John Conrad Otto, un medico statunitense vissuto nel XIX secolo, comprese per primo la trasmissione ereditaria dell'emofilia, con una predisposizione per il sesso maschile. Il termine "emofilia", che deriva dal greco (ema = sangue; filia = affezione), venne coniato per la prima volta nel 1828 in un saggio universitario scritto dal medico Hopff. L'interesse per la malattia crebbe dopo la seconda metà del XIX secolo, quando Leopoldo, l'ottavo figlio della regina Vittoria, portatrice eterozigote della malattia di tipo B, morì di emorragia

cerebrale in giovane età. A metà degli anni Novanta due ricercatori, Taylor e Harvard, riuscirono a normalizzare la coagulazione dei malati mediante l'aggiunta di una sostanza contenuta nel plasma, in seguito definita "globulina antiemofilica". Le basi della moderna terapia le pose poco tempo dopo il dottor Pavlosky di Buenos Aires, il quale dimostrò che il sangue di un individuo emofilico (deficit fattore VIII) era in grado di correggere il difetto di un altro emofilico (deficit fattore IX), ponendo le basi per la futura cura della patologia.<sup>2</sup>



**Sebbene il sanguinamento rappresenti il sintomo cardine della malattia, è possibile, anche nella forma severa, che non si presenti fino alla deambulazione autonoma, o che possa non essere così grave da indurre un sospetto diagnostico.**

• • •

## Quando un ritardo diagnostico può essere causato dalla rarità della malattia

**L'**EMOFILIA È UNA MALATTIA rara, con incidenza globale di 1:10 000 nuovi nati. L'emofilia di tipo A (deficit del fattore VIII) rappresenta l'80% di tutte le emofilie. Il gene deputato alla sintesi del fattore (gene F8) è sito sul braccio corto del cromosoma X. Le donne portatrici eterozigoti in genere presentano il 50% dei livelli circolanti del fattore, e quindi sono asintomatiche. Tuttavia, in rari casi, a causa dell'inattivazione casuale del cromosoma X normale durante l'embriogenesi, una portatrice può presentare i sintomi classici della malattia, avendo livelli di fattore VIII circolante inferiori al 30%. La maggior parte delle mutazioni previene la sintesi dell'antigene del fattore, altre volte il fattore viene sintetizzato con attività funzionale variabile. La classificazione dell'emofilia si basa sull'attività biologica del fattore ematico<sup>3</sup> (Tabella 1).

La diagnosi precoce di emofilia è fondamentale per consentire la tempestività nelle cure, ma spesso non risulta semplice. Per quanto il san-

**Caso clinico** | Sanguinamento ricorrente: quando tutto è come sembra, ma niente va come dovrebbe

guinamento rappresenti il sintomo cardine della malattia, è possibile, anche nella forma severa, che non si presenti fino alla deambulazione autonoma, o che possa non essere così grave da indurre un sospetto diagnostico. Al contempo, la rarità della patologia può contribuire al ritardo diagnostico per il mancato riconoscimento dei sintomi. È quindi utile e importante conoscere non solo il possibile spettro di presentazione della patologia nelle differenti epoche di sviluppo, ma anche sapere che può esordire fin dalle epoche più precoci; in particolare la presentazione neonatale, come nel caso del nostro paziente, sembrerebbe manifestarsi dal 15 al 33% dei casi<sup>4</sup>.

In un ampio studio prospettico americano<sup>5</sup> condotto su 580 bambini di età compresa tra 0 e 24 mesi, la presentazione clinica della emofilia è stata valutata in tre periodi critici. Nel primo mese di vita le tre manifestazioni cardine sono risultate essere l'emorragia da circoncisione, in quanto pratica diffusa in America; l'emorragia intracranica, associata nel 94% dei casi a parto vaginale; il sanguinamento da prelievo ematico, che è stata la prima manifestazione clinica del nostro paziente, e in letteratura presenta una incidenza nel primo mese di vita del 16-20%. Nel nostro paziente, il taglio cesareo effettuato per distocia cervicale ha agito verosimilmente da fattore protettivo. Il sanguinamento da somministrazione intramuscolo di vitamina K in epoca neonatale presenta una ricorrenza solo del 3,4% in letteratura.<sup>5</sup> Il nostro paziente infatti non ha presentato tale complicanza.

Tra il 1° e il 6° mese, il sanguinamento dei tessuti molli (ecchimosi ed ematomi) è invece l'evenienza più frequente, conseguenza dei traumi che possono verificarsi in seguito

all'acquisizione delle competenze motorie del lattante. Il sanguinamento del cavo orale o di altre sedi (intramuscolare e intrarticolare) sembrerebbe invece più tipico delle età successive. Lo stesso gruppo di studio ha di recente aggiornato i dati e l'ampia casistica, indicando, senza suddivisione per età, le sedi più frequenti di sanguinamento dei pazienti emofilici<sup>6</sup> (Tabella 2). Tra queste, in accordo con le linee guida del 2012,<sup>3</sup> è importante ricordare che il muscolo ileopsoas e l'articolazione dell'anca sono il muscolo e l'articolazione colpite più di frequente; tra le possibili manifestazioni extra-muscolari ed extra-articolari, meritano menzione l'ematuria e la metrorragia fin dal menarca per il tratto genito-urina-

**Conoscere tutto lo spettro di presentazione dell'emofilia nelle diverse epoche di sviluppo permette di evitare il rischio di ritardo diagnostico per il mancato riconoscimento dei sintomi.**

• • •

	Percentuale di attività biologica del clotting factor	Sintomatologia
Lieve	5-40% 5-40 IU/dl	Le emorragie spontanee sono rare. Il sanguinamento anomalo è presente solo per interventi chirurgici maggiori
Moderata	1-5% 1-5 IU/dl	Le emorragie spontanee sono sporadiche. Sono presenti sanguinamenti protratti in seguito a traumi minori o interventi chirurgici e odontoiatrici
Severa	<1% <1 IU/dl	Le emorragie spontanee sono sporadiche. Sono presenti sanguinamenti protratti in seguito a traumi minori o interventi chirurgici e odontoiatrici

Sede di sanguinamento	Numero di bambini (%) con episodio di sanguinamento*
Ematoma dei tessuti molli	55,8
Epistassi o cavo orale	41,3
Lesioni al capo	37,4
Emartro	28,3
Ematoma intramuscolare	22,4
Venipuntura; chirurgia	20,6
Circoncisione	20
Emorragia intracranica	8,4
Gastrointestinale	4,8
Sanguinamento ombelicale	2
Genitourinario	1,4
Lesioni al capo con frattura	0,7

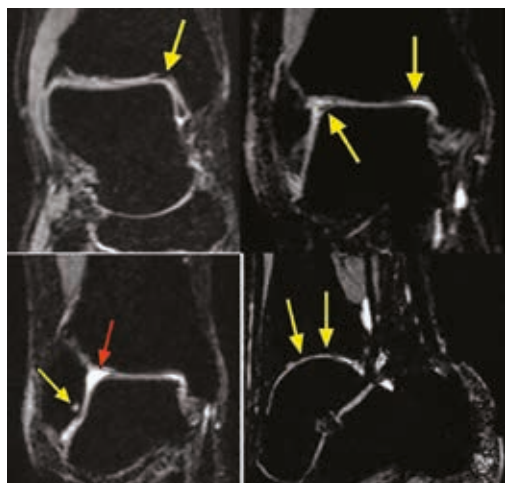
\*La percentuale è superiore al 100% poiché un singolo bambino può presentare più sanguinamenti in sedi differenti.<sup>6</sup>

rio, e l'ematemesi e la melena per il tratto gastrointestinale.

Un dato importante riportato dalla mamma del nostro paziente è rappresentato dalla tumefazione in sede di vaccinazione intramuscolare. Una recente consensus ha infatti stabilito, a seguito di un'ampia revisione della letteratura, le linee guida per la vaccinazione dei pazienti con emofilia. Nello specifico, indipendentemente dalla gravità della malattia, l'iniezione con l'ago più fine possibile, per via sottocutanea invece che intramuscolare, e preceduta e seguita da crioterapia, rappresenterebbe la metodica di elezione.<sup>7</sup>

Nello studio americano citato in precedenza,<sup>5</sup> la diagnosi è stata posta entro il primo mese di vita nel →

**Caso clinico** | Sanguinamento ricorrente: quando tutto è come sembra, ma niente va come dovrebbe



**Figura 3.** RMN; in alto a sinistra e a destra accumuli di emosiderina identificati dalle frecce gialle nell'articolazione dell'anca di una donna portatrice. In basso a sinistra la freccia gialla indica una cisti sub-cordale mentre quella rossa una emorragia intra-articolare con effusione.<sup>9</sup>

→ 75% dei pazienti, con un'età media di 2 giorni per l'emofilia A severa. La conoscenza dello stato di portatrice della madre è risultata un fattore determinante per la precocità della diagnosi e la prevenzione delle complicanze (espletamento del parto mediante taglio cesareo).



## Conclusioni

**L** CASO DESCRITTO FA RIFLETTERE in primo luogo per il ritardo diagnostico (16 mesi), peraltro indicato come possibile anche in letteratura,<sup>8</sup> a testimonianza del fatto che la rarità di una patologia può comprometterne il riconoscimento, specie quando lo stato di portatore materno o la storia familiare non siano noti, come nel caso del nostro paziente alla nascita. La conoscenza dello stato di portatore della madre o della storia

familiare è importante, tuttavia non rappresenta un fattore limitante<sup>8</sup>). La diagnosi precoce di emofilia è fondamentale non solo per il pericolo di emorragie life-threatening, ma per l'impostazione precoce di uno stile di vita adeguato<sup>10</sup> che aiuti a prevenire, insieme ad un corretto utilizzo della terapia sostitutiva, la formazione di ematriti, che conducono a deformità ossee. È inoltre importante evitare farmaci che potrebbero favorire un sanguinamento (per esempio i FANS). È bene anche ricordare che la diagnosi precoce di emofilia in età pediatrica può consentire la diagnosi di stato di portatore della madre, non sempre totalmente asintomatica, come mostrano recenti evidenze<sup>9</sup> (Figura 3).

La descrizione del nostro caso è utile infine poiché sottolinea che l'emofilia, anche nella sua variante più severa, può essere a lungo silente, oppure manifestarsi fin dall'epoca

neonatale in modo non grave come ci si aspetterebbe, anche solo con una soffiatura emorragica da prelievo ematico, in assenza di altri sanguinamenti (monitoraggio DTX, iniezione intramuscolo di vitamina K, Test di Guthrie), come è accaduto per il nostro paziente. In tali casi, è sempre consigliabile un approfondimento anamnestico e laboratoristico, con dosaggio di PT e PTT e correzione con miscela di fattori al 50% anche in caso di riscontro di valori al limite superiore per età. Inoltre, in considerazione del fatto che, tranne il fattore VIII, i livelli degli altri fattori raggiungono i valori dell'adulto verso i 3 mesi di vita, è sempre consigliabile una consulenza ematologica specialistica presso un centro di riferimento ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

## Bibliografia

1. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood* 1995; 86:2206-12.
2. Schramm W. The history of haemophilia. A short review. *Thromb Res* 2014;134 (Suppl 1):S4-9.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
4. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:475-8.
5. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Paediatrics* 2009;115:1281-90.
6. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention, Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017;23:207-14.
7. Santagostino E, Riva A, Cesaro S, et al. Clinical haemophilia Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia. Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia* 2019;25:656-67.
8. Chambost H, Gabolaud V, Coatmèlec B, et al. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;141:548-52.
9. Gilbert L, Rollins L, Hilmes M, et al. Haemophilia A carriers demonstrate pathological and radiological evidence of structural joint changes. *Haemophilia* 2014;20: e426-e429.
10. Petrini P, Sauser A. Haemophilia care in adolescents: compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009;15(Suppl. 1):15-9.