

# **EMOFILIA ACQUISITA IN ONCOLOGIA**

*Elena Santagostino*

**Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi  
IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore di Milano**

# INIBITORI ACQUISITI

## *Definizione Generale*

---

”sostanze patologiche” che inattivano i fattori della coagulazione o interferiscono nelle fasi della cascata coagulatoria

- **Anticoagulante tipo lupus:**

condizione più frequente,

non diatesi emorragica.

AutoAb anti-fosfolipidi

- **Inibitori dei fattori della coagulazione:**

molto rari, diatesi emorragica.

AutoAb contro singoli fattori

# INIBITORI ACQUISITI

## *Caratteristiche cliniche generali*

---

- Esordio generalmente in età adulta.
- Comparsa di sintomi emorragici in soggetti senza storia emorragica familiare o personale.
- Riscontro di alterazioni di test emocoagulatori, precedentemente nella norma.
- Frequente associazione con altre patologie primitive.

# INIBITORI ACQUISITI

---

- Secondari ad altre patologie
- Idiopatici

## Fattori della coagulazione interessati:

*FVIII - emofilia A acquisita*

*vWF - sindrome di von Willebrand acquisita*

FXI, FX, FIX, FVII, FV

Fibrinogeno, fibrina, FXIII

# INIBITORI ACQUISITI

## *Meccanismi patogenetici generali*

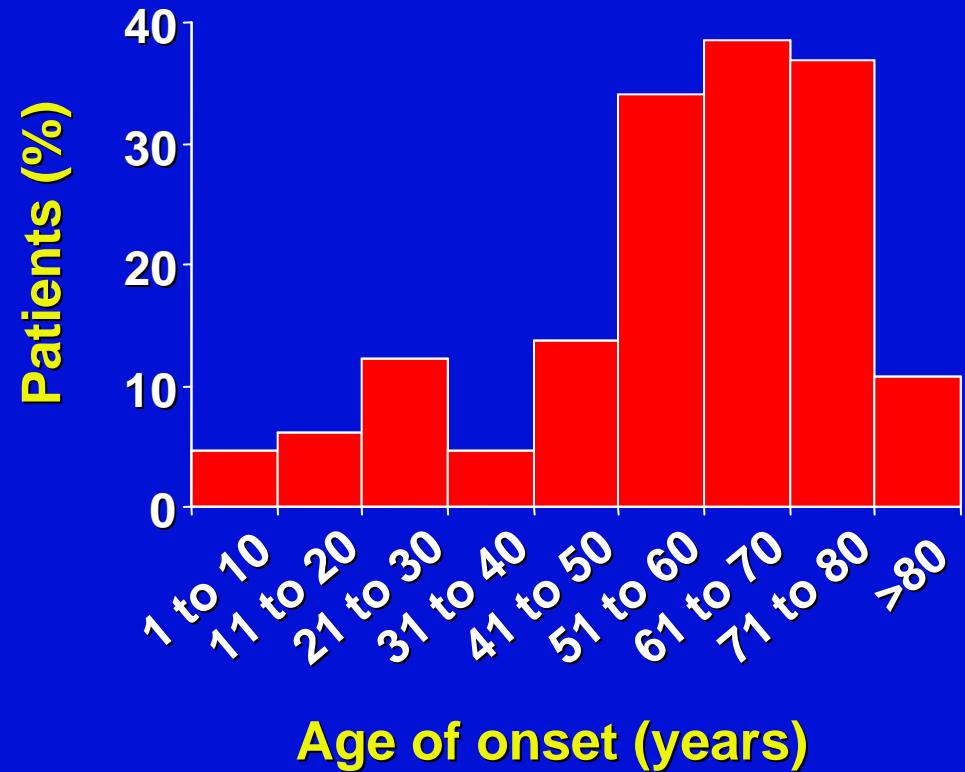
---

- AutoAb neutralizzanti l'attività coagulante del fattore.
- Clearance di IC (fattore-Ab non-neutralizzanti).
- AutoAb con attività idrolitica (FVIII)
- Legame fattore/proteine anomale negli spazi extracellulari.
- Adsorbimento del fattore da parte di cloni cell. neoplastici.
- Proteine anomale circolanti con attività simile all'eparina.

# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Incidenza*

- Incidenza ~  $1/10^6$ /anno
- Età
  - Media ~ 65 anni
  - Range ~ 2 to 90 anni
- Distribuzione bimodale
  - Giovani adulti, F > M
  - Età avanzata, M > F



# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Condizioni cliniche associate*

---

- **Non malattie associate** 46 - 55 %
- **Post partum** 7 - 21 %
- **Malattie autoimmuni** 12 - 18 %
- **Neoplasie** 7 - 15 %
- **Farmaci** 3 - 6 %
- **Malattie dermatologiche** 2 - 6 %
- **Miscellanea** 9 - 12 %

# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Tumori solidi*

---

- Non associata con tipi specifici
- Più frequentemente: polmone, prostata, testa/collo
- Maschio:femmina ~ 3:1
- Età mediana = 69 anni
- Reazione autoimmune al tumore → antigeni tumorali simili al FVIII?



# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Manifestazioni emorragiche*

---

- **Ematomi muscolari**
- **Ecchimosi estese**
- **Mucose (*epistassi, gengivorragia, metrorragia*)**
- **Urogenitale (*ematuria*)**
- **Emorragie retroperitoneali**
- **Emartri (*rari*)**

# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Outcome clinico*

---

- Emorragie gravi richiedenti trasfusione: 87%
- Gravità non proporzionale al titolo d'inibitore
- Remissione spontanea: 5-30% (post-partum)  
dopo settimane o mesi
- Mortalità: 8-22% (prime settimane dall'esordio)

# EMOFILIA A ACQUISITA

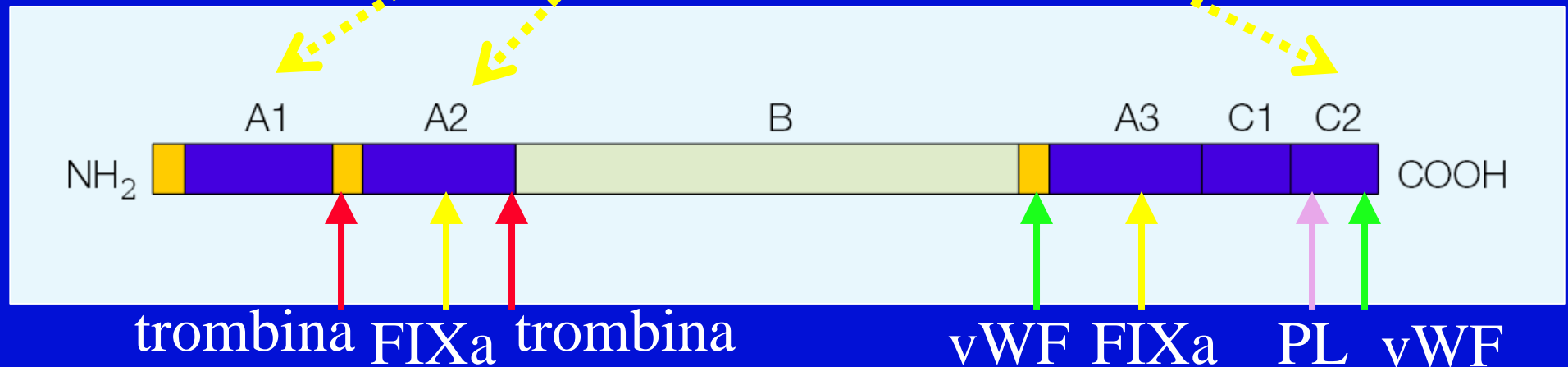
## *Caratterizzazione degli autoanticorpi*

---

- Immunoglobuline generalmente policlonali
- Catena pesante frequentemente di classe G4
- Catena leggera K usualmente predominante
- IgG4: non precipitanti - non fissano il complemento  
passano la barriera placentare

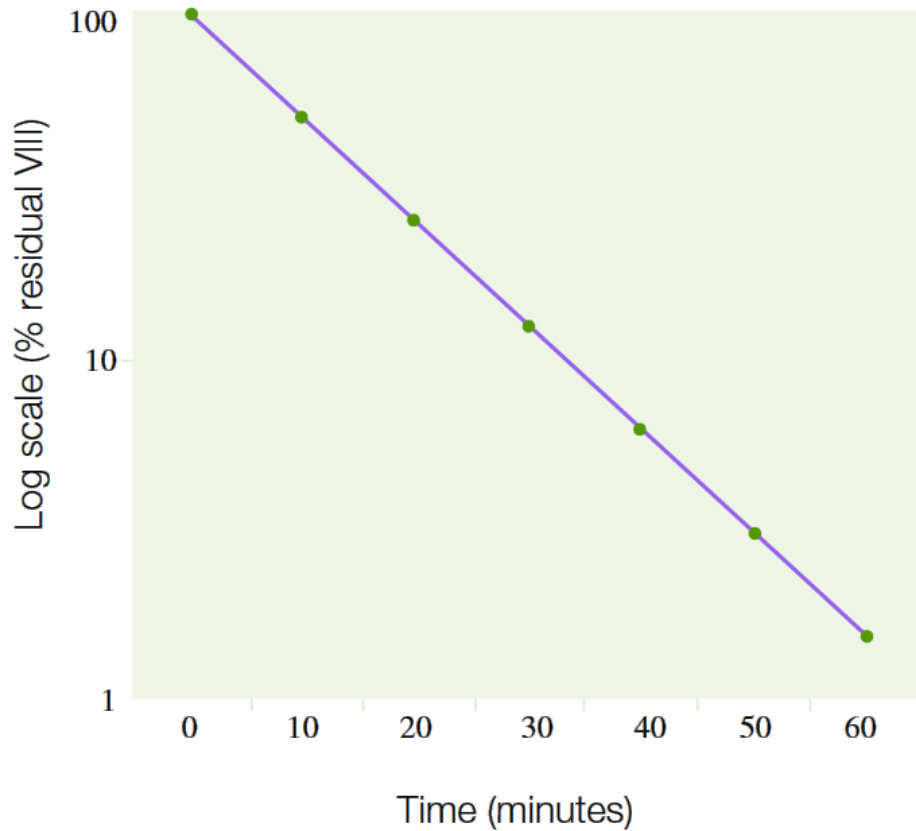
# EPITOPICI NEI DOMINI DEL FVIII

## AutoAb inibitori

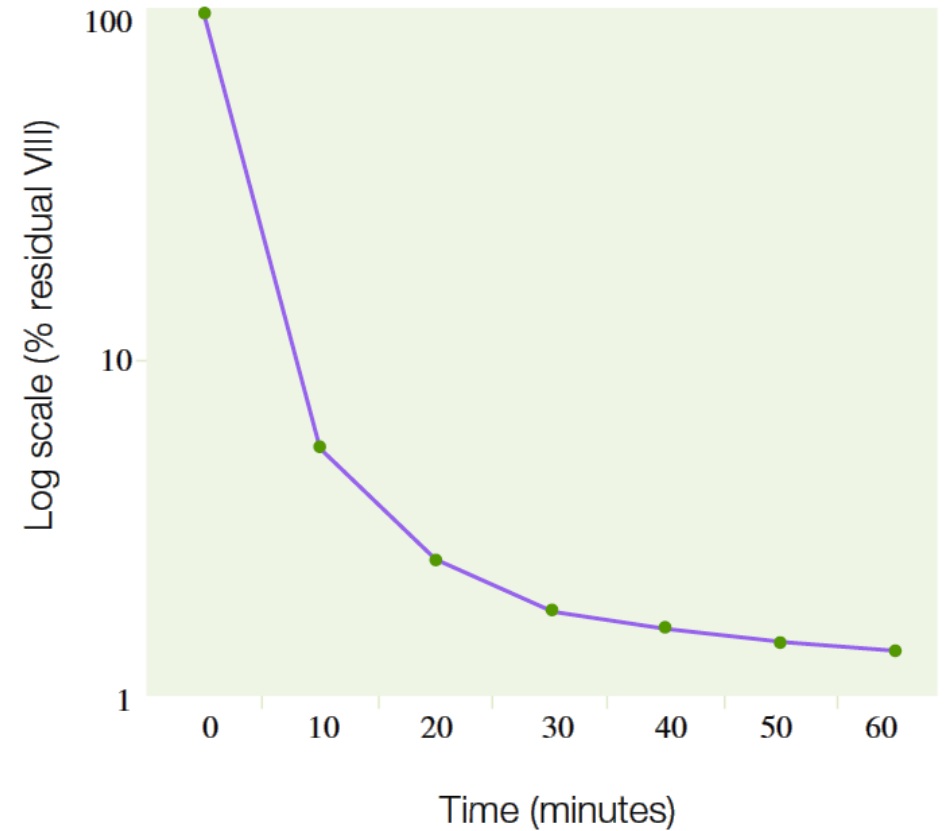


# CINETICA DI INATTIVAZIONE DEL FVIII

Type I kinetics



Type II kinetics



# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Diagnosi*

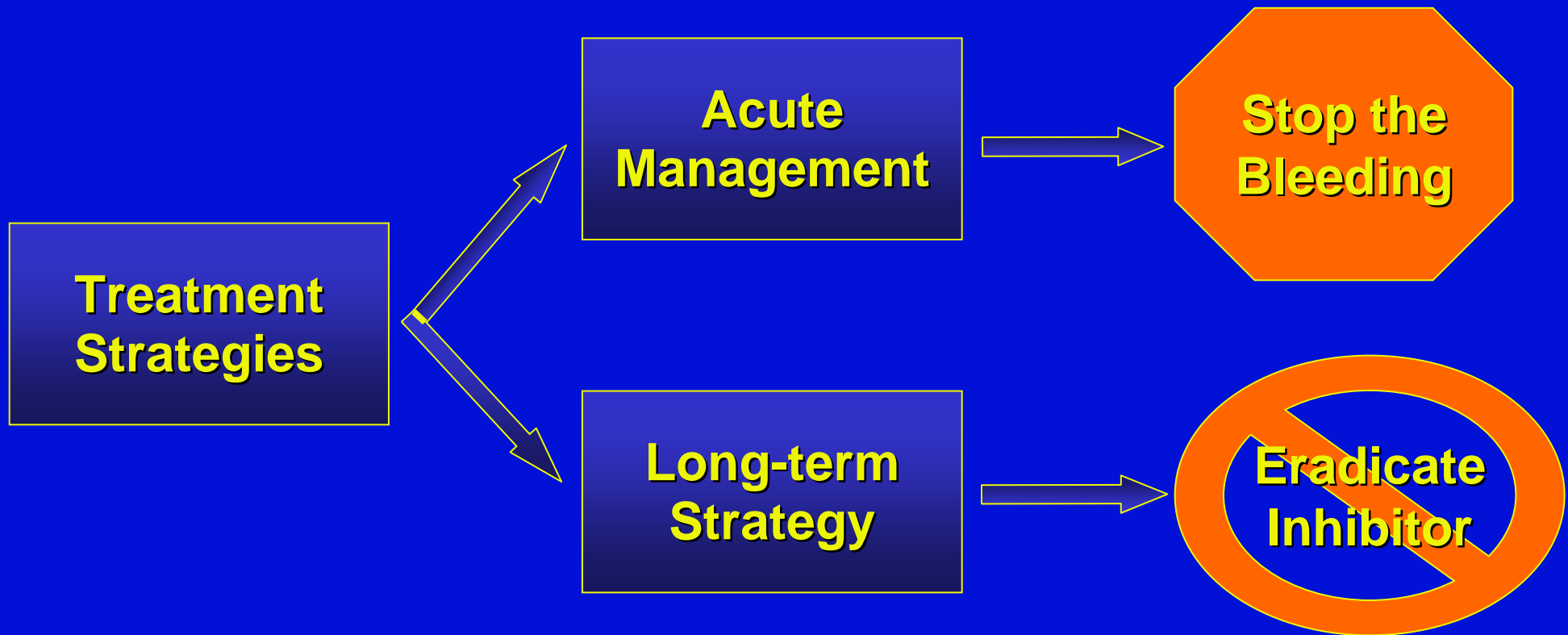
---

- **APTT prolungato** (*PT normale*)
- **Mancata correzione del test di miscela** (*37°C, >2 h*)
- **FVIII ridotto o non dosabile**
- **Dosaggio inibitore: metodo Bethesda** (*BU/ml*)

# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Obiettivi della terapia*

---



# TERAPIA DELL'EMORRAGIA

## *Criteria di valutazione*

---

### Quadro clinico:

- ↪ durata, sede ed entità dell'emorragia
- ↪ possibile rischio di morte
- ↪ chirurgia
- ↪ osservazione solo se emorragie minori  
→ *terapia eradicante*



# TERAPIA DELL'EMORRAGIA

## *Criteria di valutazione*

---

### **Livello di FVIII:**

↪ FVIII dosabile .....> opzioni terapeutiche per ↑ FVIII

### **Titolo Ab anti-FVIII umano:**

↪ < 5 BU/ml; > 5 BU/ml

### **Risposta anamnesticca**

# TERAPIA DELL'EMORRAGIA

## *Opzioni terapeutiche*

---

- **DDAVP**, *0.3 ug/Kg ev o sc*
- **FVIII umano**
- **FVIIa ricombinante** (Novoseven), *90-120 ug/Kg/2-3 h*
- **APCC (FEIBA)**, *50-100 U/Kg/8-12 h ( $\leq 200U/Kg/die$ )*
- **IvIgG**
- **Immunoassorbimento extracorporeo alla proteina A**

# TRATTAMENTO CON FVIII

---

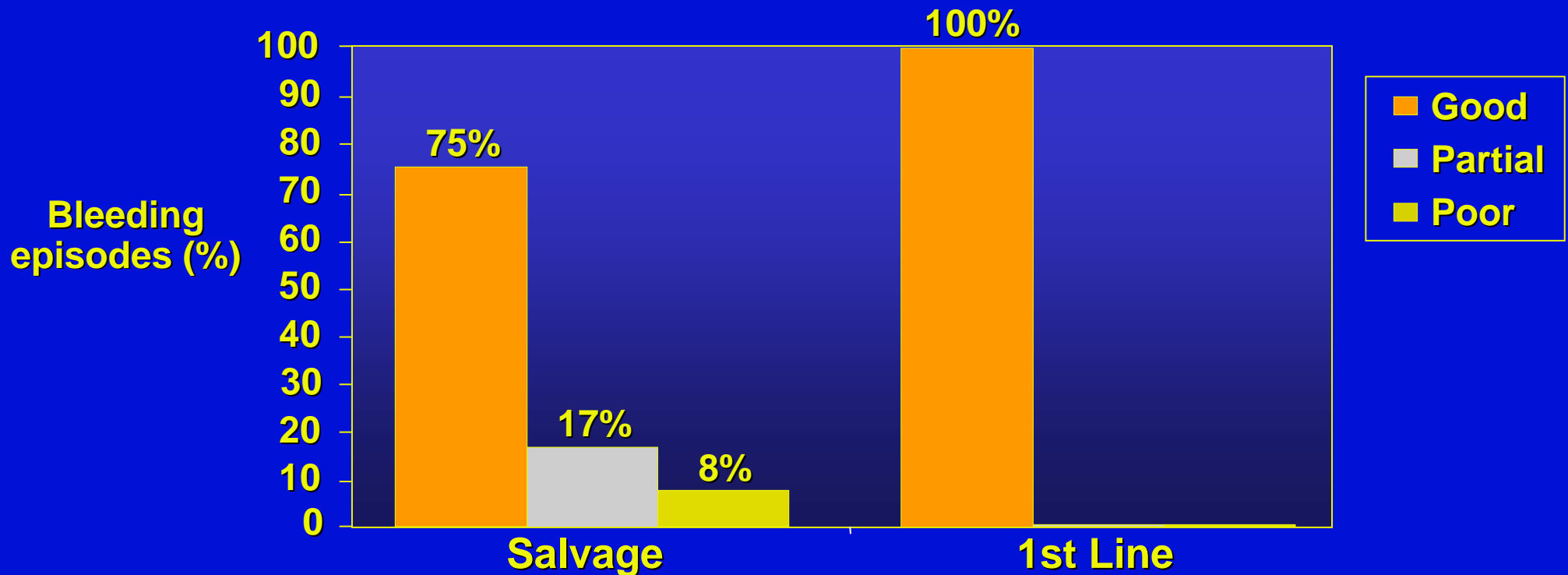
- Opzione per inibitori a basso titolo
- Somministrazione di alte dosi per neutralizzare l'inibitore e ↑ FVIII
- Stretto monitoraggio dei livelli di FVIII
- Possibile risposta anamnesticca

# TRATTAMENTO CON rFVIIa

Uso compassionevole di rFVIIa in pazienti con emofilia acquisita

	Parameter	Value
<b>Patients</b>	N	38
	Age, mean (range)	59 years (2 to 89)
<b>Inhibitors</b>	Human, median (range)	43 BU (1 to 4,500)
	Porcine, median (range)	4.3 BU (0 to 1,600)
<b>Dosage</b>	Starting dose, median (range)	90.4 µg/kg (45 to 181)
	Interval	2 to 6 h
	Doses/episode, median (range)	28 (1 to 541)
	Duration, median (range)	3.9 days (0 to 43)

# TRATTAMENTO CON rFVIIa



92% good/partial response rate with salvage therapy  
100% excellent/good response rate with first-line therapy

# ERADICAZIONE DELL'INIBITORE

---

## Trattamento della patologia primitiva

### Terapia eradicante:

↪ neutralizzazione degli autoAb

↪ soppressione/eliminazione del clone cell:.....> autoAb

### Fattori predittivi di risposta:

↪ inibitore a basso titolo

↪ breve intervallo tra comparsa d'inibitore e terapia

# TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

## *Opzioni terapeutiche*

---

- **Prednisone** (*1 mg/Kg/die per 3-6 sett.*):
  - risposta >30% ma frequenti recidive alla sospensione
- **Ciclofosfamide** (*2 mg/Kg/die*) + **prednisone**:
  - remissione completa e protratta > 70%
- **Immunoglobuline ev** (*2 g/Kg in 2-5 giorni*):
  - risposta nel 12-30%
- **Rituximab** (*375 mg/m<sup>2</sup>/settimana per 4 settimane*)
- **Terapie combinate**:  
immunoadsorb. + Ig + ciclofosfamide + prednisone + FVIII

# EMOFILIA A ACQUISITA

## *Tumori solidi*

---

- Gli inibitori non sono sempre markers di recidiva tumorale
- Terapia standard (chemioterapia, radioterapia, chirurgia)
- Steroidi  $\pm$  ciclofosfamide: eradicazione degli inibitori  $>50\%$