



Protocollo per l'identificazione di pazienti con difetti congeniti dell'emostasi non noti: screening pre-operatorio

Nicolò Allorto, Lorenzo Gervaso, Chiara Ambaglio, Federica Zane,
Miriam Marialuisa Di Sazio, Mariaconcetta Russo, Nadia Montani, Gabriella Gamba
Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Protocollo per l'identificazione di pazienti con difetti congeniti dell'emostasi non noti: screening pre-operatorio

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) sono caratterizzate da emorragie intra- e post-chirurgiche che spesso sono occasione della diagnosi. Per tale motivo è stato proposto un protocollo per l'identificazione di forme congenite in base ad anamnesi strutturata e test di screening dell'emostasi, da applicare alle Chirurgie della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Il protocollo è stato condotto, su 1100 soggetti, non noti per coagulopatie, in previsione di interventi di chirurgia elettiva. Le condizioni necessitanti un approfondimento, valutate e gestite presso l'Ambulatorio Emostasi della Clinica Medica III della Fondazione, sono state l'alterazione dei test di screening dell'emostasi, e/o la storia clinica, valutata con Bleeding Score (BS). Il protocollo non è ancora concluso, ma dai dati parziali emerge che non si è ottenuto un aumento del numero di nuove diagnosi di MEC. Per la valutazione di efficacia del protocollo è in previsione uno studio caso-controllo con i soggetti da noi definiti normali.

Protocol for the identification of unknown congenital defect of hemostasis in patients before elective surgery

Congenital Hemorrhagic Diseases (CHD) are often complicated by intra- and post-surgical bleeding that is the cause of diagnostic procedures. This study presents a protocol applied to the patients with indication of elective surgery, aimed to detect CHD and the consequent surgical hemorrhagic risk, on the basis of structured history concerning bleeding tendency (Bleeding Score-BS) and/or laboratory clotting screening tests. 1100 consecutive patients have been enrolled. The abnormal BS and/or alterations of screening clotting tests, have been further evaluated by medical staff experienced on hemostasis to make the diagnosis of CHD and to suggest hemostatic prophylaxis during and after surgery. In conclusion these preliminary data do not support the hypothesis that mild CHD are under diagnosed in general populations. A case-control study will be planned to register eventual differences on bleeding surgical complications between patients considered as care or as control in our protocol.

Introduzione

Le coagulopatie ed i disturbi funzionali piastrinici portano nella maggior parte dei casi ad un aumento del rischio emorragico intra- e peri-operatorio. Nel pre-ricovero è importante identificare i pazienti noti per queste patologie e screenare i pazienti con anamnesi muta. Vi sono diversi metodi valutare il rischio emorragico in ambito chirurgico; le variabili in gioco dipendono sia dal paziente sia dalle caratteristiche tecniche della chirurgia impiegata.

Le variabili legate al paziente possono essere:

1. La funzionalità del sistema emo-coagulativo: valutabile tramite i test di screening ed anamnesi strutturata (per esempio Bleeding Score) [1-2]. Secondo le Linee Guida Siset (Società Italiana di Studio dell'Emostasi e della Trombosi) PT ed aPTT dovrebbero essere sempre valutati per l'identificazione del paziente a rischio, prima di interventi chirurgici o manovre invasive, anche con anamnesi muta [3]. Diversamente, secondo le Linee Guida Inglesi (del British Committee for standards in Haematology), se la storia emorragica del paziente è negativa, PT ed aPTT sono sconsigliati in quanto dotati di scarso valore predittivo positivo e negativo [4].
2. Le condizioni generali del paziente: valutabili tramite la classificazione anestesiológica ASA [5], (sfruttata dalle Linee Guida inglesi del National Institute for Clinical Excellence (NICE) [6] per definire quali valutazioni laboratoristiche dell'emostasi, PT, aPTT e conta piastrinica, debbano essere effettuate in sede pre-operatoria), che permette categorizzazione dei pazienti in funzione della presenza di alterazioni organiche e/o funzionali.

Le variabili legate all'intervento chirurgico possono essere:

1. L'aspetto tecnico (chirurgie maggiori e minori): la NICE [6] propone una suddivisione degli interventi chirurgici in quattro classi standard di rischio più due particolari ad alto rischio per definizione (cardio-chirurgia e neuro-chirurgia).
2. L'aspetto emorragico (chirurgie a maggiore e minore rischio di sanguinamento): le Linee Guida Siset (Società Italiana di Studio dell'Emostasi e della Trombosi) [3] suddividono gli interventi chirurgici in: interventi a rischio emorragico elevato dipendente dal tipo di chirurgia ed interventi a rischio di gravi conseguenze dipendente dalla sede anatomica delle emorragie.

Secondo la Subcommittee on Control of Anticoagulation [7], si definisce sanguinamento maggiore:

- un'emorragia fatale;
- un'emorragia sintomatica che avviene in area critica o determina sindrome compartimentale;
- un sanguinamento fuori da sede chirurgica, determinante caduta di emoglobina di almeno 2 g/dL, o necessità di trasfusione di almeno 2 U di sangue intero o globuli rossi (con associazione temporale di 24-48 h dal sanguinamento);
- un sanguinamento dal sito chirurgico determinante secondo intervento o formazione di ematoma che ne allunghi la riabilitazione, ritardi la chiusura di ferita chirurgica o ne determini infezione;
- un sanguinamento dal sito chirurgico inaspettato, prolungato o determinante insufficienza emodinamica.

Scopo del lavoro

Verificare se l'associazione tra anamnesi strutturata (Bleeding Score) [1-2] ed i test di screening per l'emostasi rappresentino un utile strumento per l'identificazione preliminare di patologie emocoagulative congenite, non precedentemente diagnosticate, in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi. A tale fine è stato elaborato un protocollo per valutare il rischio emorragico in occasione di pre-ricovero, dopo aver escluso coagulopatici noti (con patologie congenite o acquisite) o con familiari con coagulopatie note, e pazienti in trattamento con terapie anti-emostatiche.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 1100 pazienti di età compresa tra 3 e 75 anni, con anamnesi negativa per patologie o familiarità per coagulopatie e negatività per recenti assunzione di terapie che alterino la coagulazione, deputati ad interventi elettivi di chirurgia otorinolaringoiatrica (ORL), ortopedica, ginecologica o di chirurgia generale. A ciascuno è stato posto un questionario per la valutazione del Bleeding Score per pazienti adulti (Figura 1) [1] e per pazienti pediatrici (Figura 2) [2].

Dati clinici

In base agli score riscontrati i pazienti sono stati considerati casi se:

- BS Adulto >3 nella femmina e >2 nel maschio;
- BS pediatrico >0 nell'anamnesi familiare (parte A) o >1 nell'anamnesi personale (parte B).

Dati laboratoristici:

- aPTT;
- PT;
- Conta Piastrinica (CP);
- Esami di II livello secondo albero decisionale (Figura 3) se I livello non nella norma.

In base ai valori di laboratorio riscontrati i pazienti sono considerati casi se:

- aPTT >32";
- PT <70%;
- CP <150000/ μ L;

I casi sono stati valutati e seguiti dall'Ambulatorio Emostasi della Clinica Medica III della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia dopo esami di II livello (Albero decisionale, Figura 3).

Risultati

Su 1100 soggetti, 114 sono stati definiti casi. 77 hanno presentato il BS positivo, 20 il PTT >32", 12 il PT <70% e 13 conta piastrinica <150000/ μ L; di questi, 2 hanno presentato sia PT sia PTT patologici

(entrambi pazienti ORL pediatrici). Infine 6 pazienti con esami di I livello (PLT/ μ L, aPTT e PT) alterati ed il BS positivo sono risultati:

- 2 pazienti ORL pediatrici con BS+ e PTT >32”;
- 1 paziente Ortopedico adulto con BS+ e PLT <150000/ μ L;
- 1 paziente Ortopedico pediatrico con BS+ e PTT >32”;
- 1 paziente Ginecologica adulta con BS+ e PT <70%;
- 1 paziente proveniente dalla Chirurgia Generale con BS+ e PTT >32”.

Gli esami di II livello non sono stati eseguiti su tutti i casi ma solo sui 30 pazienti giudicati più a rischio di sanguinamento in base al Bleeding Assessment Tool's (BAT's) [8]: 26 dalla clinica ORL, 3 dall'Ortopedia, 1 dalla Chirurgia Generale e 0 dalla Ginecologia. L'Ambulatorio Emostasi ha visitato e dato indicazione ai Chirurghi riguardo questi 30 pazienti. Solo in una paziente è stata posta diagnosi di malattia di von Willebrand (vWD) di tipo I ed è stata data indicazione di somministrare concentrato plasmatico ricco in von Willebrand Factor; tale paziente non è poi stata sottoposta ad intervento chirurgico per altri motivi. In un'altro paziente è stato diagnosticato un deficit lieve di FXII associato ad incremento di anticorpi anti-fosfolipide IgG. Per gli altri pazienti con PT e/o aPTT patologico non è stata posta alcuna diagnosi. In 4 pazienti è stato riscontrato allungamento dell'aPTT in associazione ad anticorpi anti fosfolipide a basso titolo.

Discussione

Nel rapporto ISTISAN 2011 del Registro Nazionale delle Coagulopatie che studia i pazienti affetti da Malattie Emorragiche Congenite (MEC) diagnosticati e seguiti sul territorio italiano, risultano segnalati 8327 pazienti. La MEC numericamente più rappresentata è l'Emofilia A, per un totale di 3591 pazienti, il 50% dei quali è affetto da forma lieve-moderata. L'emofilia B è segnalata in 728 pazienti, il cui 60% circa è affetto da forme moderate-lievi. I dati per la vWD sono probabilmente sotto-diagnosticati per quanto riguarda le forme moderato-lievi (Tipo I e II, totale 1971 pazienti), mentre per le forme gravi (Tipo III, segnalati in 98 pazienti), i dati rilevati possono costituire la reale prevalenza in quanto le manifestazioni emorragiche sono tali da porre il sospetto diagnostico già nei primi anni di vita. La definizione di sanguinamento maggiore e minore da noi adottata è quella del Subcommittee on Control of Anticoagulation [7]. L'incidenza di sintomi di sanguinamento maggiore si aggira su 0.05-0.06 casi ogni 100 persone/anno, mentre l'incidenza di sanguinamento minore è significativamente maggiore, compresa tra 5.3-7.7 casi ogni 100 persone/anno. La probabilità di avere almeno due episodi di sanguinamento minore aumenta con l'aumentare dell'età a partire dai 45 anni e presenta un incremento con rapida ascesa essendo 0.2 a 40 anni e 0.8 a 60 anni. Tale probabilità è incrementata dall'assunzione di farmaci antiemostatici. Nei pazienti con MEC moderata vi è la previsione di almeno due episodi emorragici minori all'età di 40 anni e vi è consenso internazionale sulla necessità di approfondimento diagnostico per la vWD in tale circostanza. Lo Studio Multicentrico Internazionale (SMI) ha dimostrato che i soggetti presentanti due o più sintomi di sanguinamento hanno il 99.5% di probabilità di essere diagnosticati come carriers obbligati di vWD. Nei soggetti sotto i 40 anni il numero atteso di episodi emorragici nelle MEC lievi-moderate è analogo a quello della popolazione generale e la sensibilità diagnostica aumenta in associazione ai test di laboratorio. Viceversa nelle MEC gravi la comparsa di sintomi precoci aumenta con l'aumentare dell'età. Risulta quindi importante una valutazione non solo quantitativa dei sintomi, rappresentata dal Bleeding Score [1-2], ma anche una valutazione di frequenza dei sintomi definita come Bleeding Rate, cioè numero di episodi emorragici

in un intervallo di tempo definito: l'insieme di queste informazioni viene definito come Bleeding Assessment Tool's (BAT's) [8] che recentemente ha avuto la validazione del Comitato di Standardizzazione ISTH [9], in cui viene attribuito un punteggio ai vari tipi di sanguinamento in relazione alla gravità ed alla frequenza nel tempo. Per quanto riguarda le piastrinopenie/patie la quota piastrinica si è dimostrata, in studi prospettici [10-11] inversamente correlata al rischio di sanguinamento. La Clinica Medica III è stata promotrice di un Registro di raccolta per le forme MYH9 correlate [18]. Inoltre in base ai risultati ottenuti su ampia casistica di popolazione normale, si è modificato il range di normalità per il conteggio delle piastrine [12]:

- bambini (<18 anni, indipendentemente dal sesso): 176-452000/ μ L;
- maschi adulti (<di 65 anni): 141-362000/ μ L;
- femmine adulte (<di 65 anni): 156-405000/ μ L;
- maschi anziani (>di 65 anni): 122-350000/ μ L;
- femmine anziane (>di 65 anni): 140-379000/ μ L.

Presso il Centro Emofilia della Clinica Medica III vengono seguiti 61 soggetti emofilici, nel 45% dei quali il sanguinamento post chirurgico ha rappresentato l'occasione di diagnosi di forma moderato-lieve [13]. Negli altri 110 pazienti seguiti dal Centro, affetti da altre MEC (di cui 77 affetti da vWD e 33 con RBD), il sanguinamento post chirurgico è stato occasione di diagnosi nel 23% dei pazienti affetti da vWD e nel 15% dei pazienti con RBD [14]. Lo scopo principale del protocollo da noi proposto è quello di identificare malattie emorragiche congenite in soggetti non noti, in modo da prevenire eventi emorragici durante l'intervento e nel post-operatorio. L'emorragia intra- e post-operatoria può rappresentare complicanza fatale o portare ad esiti invalidanti. Un intervento chirurgico nella prima infanzia seguito da complicanze emorragiche rappresenta spesso la prima manifestazione che conduce alla diagnosi di coagulopatia congenita. L'adeno-tonsillectomia, la circoncisione, gli interventi correttivi di neoformazioni congenite costituiscono le circostanze più frequenti di sanguinamento in età pediatrica. Nell'infanzia, la presenza di anticorpi antifosfolipide, in condizioni flogistiche e trattamenti antibiotici interferenti sulla funzionalità epatica ancora immatura, possono influenzare i valori di PT e PTT, senza essere associati a diatesi emorragica. PT ed aPTT rappresentano test di screening sensibili per l'orientamento delle coagulopatie congenite gravi, mentre lo sono scarsamente nelle forme lievi. In una rassegna effettuata nella Clinica ORL della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia su 2730 pazienti pediatrici, da sottoporre ad intervento di adeno-tonsillectomia, sono stati segnalati 250 casi con aPTT allungato ad una prima valutazione, confermato in 54 pazienti e solo in 11 degli operati è stata posta diagnosi di coagulopatia. È da sottolineare come tutti e 11 avessero tutti una storia familiare suggestiva per diatesi emorragica [15]. La valutazione del rischio emorragico in soggetti da sottoporre ad intervento chirurgico è stata oggetto di numerose rassegne, da cui sono state elaborate Linee Guida. Le principali a livello europeo sono state prodotte dalla SISET [16] e dal British Committee for Standards in Haematology [4]. Le indicazioni sono state in parte riprese dal NICE [6]. L'accurata raccolta anamnestica, associata a test di screening (conta piastrinica, PT e PTT), fornisce un valido criterio per la valutazione del rischio emorragico intra- e post-chirurgico. Il livello di evidenza, e di conseguenza il grado di raccomandazione, rimane comunque basso in quanto correlato essenzialmente al consenso degli esperti, in assenza di studi retrospettivi e prospettici validi. I criteri suggeriti dalle linee guida non sono stati accolti interamente per interventi di adeno-tonsillectomia in età pediatrica, in quanto studi retrospettivi e prospettici su un largo numero di soggetti, hanno dimostrato che l'incidenza del sanguinamento intra- e post-chirurgico non è correlabile ai test di screening PT e PTT [17]. La raccolta accurata della storia familiare della tendenza all'emorragia e la presenza di manifestazioni emorragiche nel bambino rimangono quindi gli elementi più sensibili. Nel nostro protocollo sono stati esclusi anche i soggetti con familiarità nota per coagulopatie congenite. In base a

tali restrizioni (età, diagnosi di MEC o familiarità per MEC, farmaci e patologie interferenti con l'emostasi) ed in base al fatto che le forme gravi (di emofilia A o B e vWD) vengono diagnosticate, per la gravità delle manifestazioni emorragiche generalmente entro i primi due anni di vita, possiamo ipotizzare che circa un terzo dei soggetti deputati a chirurgia elettiva vengano esclusi dallo studio. La nostra ricerca rivolta a dimostrare se una associazione tra fenotipo emorragico, valutato tramite BS [1-2] e BAT's [8], ed alterazioni dell'emostasi, valutate con test di screening, potrebbe aumentare la sensibilità diagnostica e quindi la prevalenza delle forme moderato-lievi di MEC, è stata effettivamente applicata ad una piccola fetta della popolazione potenzialmente affetta in quanto i criteri di esclusione sono stati molto restrittivi. Inoltre nei 13 soggetti con conta piastrinica inferiore a 150000/ μ L se avessimo applicato i nuovi range di normalità per la conta piastriniche in relazione all'età dei soggetti proposte dalla Clinica Medica III [12] avremmo identificato solo 11 soggetti con piastrinopenia (Tabella 1). La sensibilità diagnostica di MEC ottenuta da questi risultati è in linea con la già nota bassa prevalenza delle alterazioni congenite dell'emostasi comportanti rischio emorragico post-operatorio. In conclusione, in base alla prevalenza delle MEC nel territorio abbiamo riscontrato una prevalenza inferiore rispetto all'atteso per la vWD (atteso 1/100, riscontrato 1/1000), in quanto sono stati esclusi soggetti o familiari affetti da MEC oppure pazienti in terapie antiemostatiche facenti capo al nostro bacino di utenza. È da rilevare che in oltre quarant'anni di attività del Centro Emofilia di Pavia sono stati diagnosticati più di 300 casi di vWD, di cui 77 con fenotipo di sanguinamento positivo (di gravità variabile). Anche aumentando la sensibilità diagnostica associando BAT's [8] ed esami di screening di laboratorio (più approfondimenti diagnostici ad hoc) non abbiamo rilevato un incremento di diagnosi di MEC moderate/lievi. Probabilmente per avere uno studio prospettico esaustivo sarà necessario, vista la rarità delle MEC non diagnosticate ed i nostri ristretti criteri di arruolamento, comprendere più di 1500 soggetti che rappresentavano la numerosità minima prevista dal protocollo per trarre conclusioni. Per quanto riguarda il sanguinamento intra- e post-operatorio, nessuno dei pazienti sottoposti ad esami di II livello ha avuto complicanze. Un'ulteriore ricerca mirerà a verificare se i soggetti da noi definiti non a rischio, per negatività di BS ed anomalie ai test di screening, abbiano complicanze post-chirurgiche analoghe o inferiori rispetto ai pazienti definiti a rischio.

Conclusioni

Lo studio in questione si proponeva di verificare la sensibilità diagnostica incrementale, dei test laboratoristici di screening (aPTT, PT e conta piastrinica) associati ad anamnesi strutturata (BS) [1-2], della prevalenza delle forme moderate-lievi di MEC. Queste condizioni permangono patologie rare e probabilmente non sono sotto-diagnosticate nella popolazione generale, nemmeno nelle loro forme moderato-lievi. Considerati gli stretti criteri di esclusione, che rimuovono dallo studio gran parte della popolazione con diatesi emorragica (coagulopatici e familiari oltre che pazienti in terapie antiemostatiche), e la rarità delle condizioni prese in esame, per avere dei risultati esaustivi sarà necessario ampliare ulteriormente la popolazione in studio, anche oltre il cut-off minimo definito a 1500 pazienti. Per il rischio emorragico intra- e post-operatorio sarà necessaria una valutazione comparativa (uno studio caso-controllo già in atto) con soggetti da noi definiti normali, cioè a basso di rischio di sanguinamento.

Tabelle e figure

Tabella 1. Pazienti piastrinopenici.

Caso n.°	Sesso	Età in anni	Conta piastrinica/μL	Clinica di provenienza	Piastrinopenia secondo i criteri della Clinica Medica III [12]
2	F	58	144000	Chirurgia Generale	SI (<156000)
4	M	48	143000	Chirurgia Generale	NO (>141000)
6	F	48	126000	Chirurgia Generale	SI (<156000)
9	F	10	121000	ORL	SI (<176000)
83	M	24	146000	Ortopedia	NO (>141000)
84	M	31	115000	Ortopedia	SI (<141000)
136	F	8	139000	ORL	SI (<176000)
179	F	40	121000	Ginecologia	SI (<156000)
237	M	7	128000	ORL	SI (<176000)
310	F	6	138000	ORL	SI (<176000)
408	M	17	149000	Ortopedia	SI (<176000)
464	M	9	128000	ORL	SI (<176000)
530	M	14	149000	ORL	SI (<176000)

<p>1. Sanguinamento cutaneo 0 assente oppure ecchimosi (piccolo ematoma) ≤ 1 cm +1 ecchimosi (piccolo ematoma) spontanei > 1 cm +2 ecchimosi (piccolo ematoma) che hanno richiesto visita medica</p> <p>2. Sanguinamento da piccole ferite 0 assente oppure di durata inferiore a 5 minuti +1 di durata > 5 minuti +2 tale da richiedere visita medica +3 tale da richiedere emostasi chirurgica +4 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti</p> <p>3. Epistassi (sanguinamento dal naso) 0 assente oppure meno di 5 episodi/anno di durata < 10 minuti +1 più di 5 episodi/anno oppure durata > 10 minuti +2 tale da richiedere visita medica +3 tale da richiedere tamponamento nasale o cauterizzazione +4 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti</p> <p>4. Gengivorragia 0 assente +1 presente ma saltuario +2 tale da richiedere visita medica +3 tale da richiedere terapia non trasfusionale +4 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti</p> <p>5. Sanguinamento dal tratto gastrointestinale 0 mai +1 osservato, ma riferibile ad emorroidi, ulcera peptica, ipertensione portale +2 osservato in assenza di fattori predisponenti locali +3 tale da richiedere emostasi chirurgica e/o trasfusioni</p> <p>6. Sanguinamento prolungato dopo estrazione dentale -1 assente in 2 o più estrazioni 0 nessuna estrazione oppure assente nell'unica estrazione effettuata +1 presente in meno del 25% delle estrazioni effettuate +2 presente in più del 25% delle estrazioni effettuate +3 tale da richiedere emostasi chirurgica +4 tale da richiedere trasfusioni di emocomponenti</p> <p>7. Sanguinamento prolungato dopo intervento chirurgico -1 assente in 2 o più interventi 0 nessun intervento effettuato oppure assente nell'unico intervento effettuato +1 presente in meno del 25% degli interventi effettuati +2 presente in più del 25% degli interventi effettuati +3 tale da richiedere re-intervento +4 tale da richiedere trasfusioni di emocomponenti</p> <p>8. Menorragia 0 assente +1 tale da non richiedere visita medica o terapia +2 tale da richiedere l'uso di pillola EP o antifibrinolitici +3 tale da richiedere terapia marziale oppure dilatazione e curettage +4 tale da richiedere trasfusioni di emocomponenti oppure isterectomia</p> <p>9. Sanguinamento post-partum -1 assente in 2 o più parti 0 assente in 1 parto o paziente nullipara (nessun figlio) +1 presente, nessun provvedimento per la cessazione dell'emorragia +2 tale da richiedere terapia marziale oppure antifibrinolitici +3 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti +4 tale da richiedere isterectomia (asportazione utero)</p> <p>10. Ematoma muscolare 0 mai +1 post-traumatico +2 post-traumatico o spontaneo tale da richiedere visita medica: nessuna terapia +3 tale da richiedere terapia medica +4 tale da richiedere intervento chirurgico oppure trasfusione di sangue</p> <p>11. Ematoma 0 mai +1 post-traumatico +2 post-traumatico o spontaneo tale da richiedere visita medica +3 tale da richiedere terapia medica +4 tale da richiedere intervento chirurgico oppure trasfusione di sangue</p> <p>12. Sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale 0 mai +3 sanguinamento sub-durale +4 sanguinamento intra-parenchimale</p>
--

Figura 1. Bleeding Score pazienti adulti [1].

- A. Anamnesi familiare:**
1. Uno o più familiari con problemi emorragici dopo interventi chirurgici
 2. Uno o più familiari affetto da difetti congeniti della coagulazione
- B. Anamnesi personale:**
1. Si è verificato sanguinamento eccessivo dopo interventi chirurgici?
 2. Si è verificato sanguinamento dopo la caduta del cordone ombelicale?
 3. Facilità alle ecchimosi con frequenza o dimensioni > rispetto ai compagni di scuola?
 5. Le ecchimosi interessano di solito più parti del corpo?
 6. Le ecchimosi hanno a volte diametro superiore a 5 cm?
 7. Nella sede di traumi modesti compaiono ematomi?
 8. Si verificano più di 5 episodi di epistassi spontanea/anno?
 9. Si verificano epistassi di durata maggiore di 10 minuti?
 10. Si verifica abitualmente sanguinamento dei denti?

Figura 2. Bleeding Score pazienti pediatriche [2].

- Anamnesi strutturata con BS>2 con Test di screening nella norma**
Esame Obiettivo
PFA-100 (Epinefrina /Norepinefrina)
F VIII:C
vWF:Ag
vWF:Ricof
- Anamnesi strutturata con BS>2, ridotto numero di piastrine, aPTT e PT nella norma**
Indagini piastrinopenia
Indagini piastrinopatia
- Anamnesi strutturata con BS>2, ridotto numero di piastrine e aPTT e/o PT allungati**
D-Dimero
Fibrinogeno
Lupus Anticoagulante
vWF:Ag
vWF:Ricof
F VIII:C
- Anamnesi strutturata con BS>2, piastrine normali, aPTT allungato e PT normale**
F XI
F IX
F VIII
vWF:Ag
vWF:Ricof
Lupus Anticoagulante
- Anamnesi strutturata con BS>2, piastrine normali, aPTT allungato e PT allungato**
F X
F V
F II
Fibrinogeno
Tempo di Trombina
- Anamnesi strutturata con BS>2, piastrine normali, aPTT normale e PT allungato**
F VII
- Anamnesi strutturata con BS<2, piastrine ridotte, aPTT e PT normali**
Indagini piastrinopenia
- Anamnesi strutturata con BS<2, piastrine normali, aPTT allungato e PT normale**
Lupus Anticoagulante
ACA
AntiBeta2GPI
F VIII:C
vWF:Ag
vWF:Ricof
F IX
F XI
F XII
- Anamnesi strutturata con BS<2, piastrine normali, aPTT allungato e PT allungato**
F X
F II
F V
Fibrinogeno
Tempo di Trombina
- Anamnesi strutturata con BS<2, piastrine normali, aPTT normale e PT allungato**
F VII

Figura 3. Albero decisionale.

Bibliografia

1. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;4:766-773.
2. Licameli GR, Jones DT, Santosuosso J et al. Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy. *Otolaryngology Head and Neck surgery* 2008;139:546-550.
3. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thrombosis Res* 2009;124:6-12.
4. Chee YL, Crawford JC, Watson HG et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2008;140:496-504.
5. URL:<www.brandianesthesia.it/ASA.html>.
6. URL:<www.nice.org.uk>.
7. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8:202-204.
8. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8:2063-2065.
9. URL:<www.isth.org/members/group.asp?id=100549>.
10. Monreal M, Lafoz E, Llamazares J et al. Preoperative platelet count and postoperative blood loss in patients undergoing hip surgery: an inverse correlation. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 1996;26:164-169.
11. Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J et al. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *American Journal of Hematology* 1987;26:147-155.
12. Biino G, Balduini CL, Santimone I et al. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PLoS One* 2013;8;Epub.
13. Gamba G, Lodo F, Trincherio A et al. Patterns of bleeding, ages at first bleeding episode and at diagnosis in severe and mild/moderate haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 4):91.
14. Gamba G, Montani N, Lodo F et al. Circumstances of diagnosis and clinical features in mild/moderate forms of inherited rare bleeding disorders and of von Willebrand disease observed in haemophilia centre of Pavia, Italy. *Haematologica* 2010;95(Suppl2):71.
15. Gamba G, Montani N, Trincherio A et al. Screening clotting times and coagulopathies in children with recurrent tonsillitis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2009;7(Suppl 2):552-553.
16. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thrombosis Research* 2009;124:13-18.
17. Howells R, Wax M, Ramadan H. Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1997;117:628-632.
18. URL:<www.registroMYH9.org>.