



## **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale-PDTA sulla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (Antiphospholipid Syndrome-APS)**

**Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta**

---

### **Indice PDTA**

- ✓ Introduzione
- ✓ Iter diagnostico
- ✓ Accesso alla rete e gestione multidisciplinare
- ✓ Diagnosi di laboratorio
- ✓ Profilassi secondaria del tromboembolismo
- ✓ Aspetti neurologici.
- ✓ Profilassi primaria in caso di positività per anticorpi antifosfolipidi
- ✓ Riconcontro occasionale di positività per anticorpi antifosfolipidi in pazienti pediatrici asintomatici in pazienti pediatrici asintomatici
- ✓ APS ostetrica.
- ✓ La sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi-CAPS
- ✓ Attività del Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta
- ✓ Clinici e laboratori afferenti al Gruppo Tecnico; associazione pazienti APS

### **Allegati**

1. Raccomandazioni per la diagnosi di laboratorio dell'anticoagulante lupico (LA)
2. Tabelle criteri classificativi APS e CAPS

### **Introduzione**

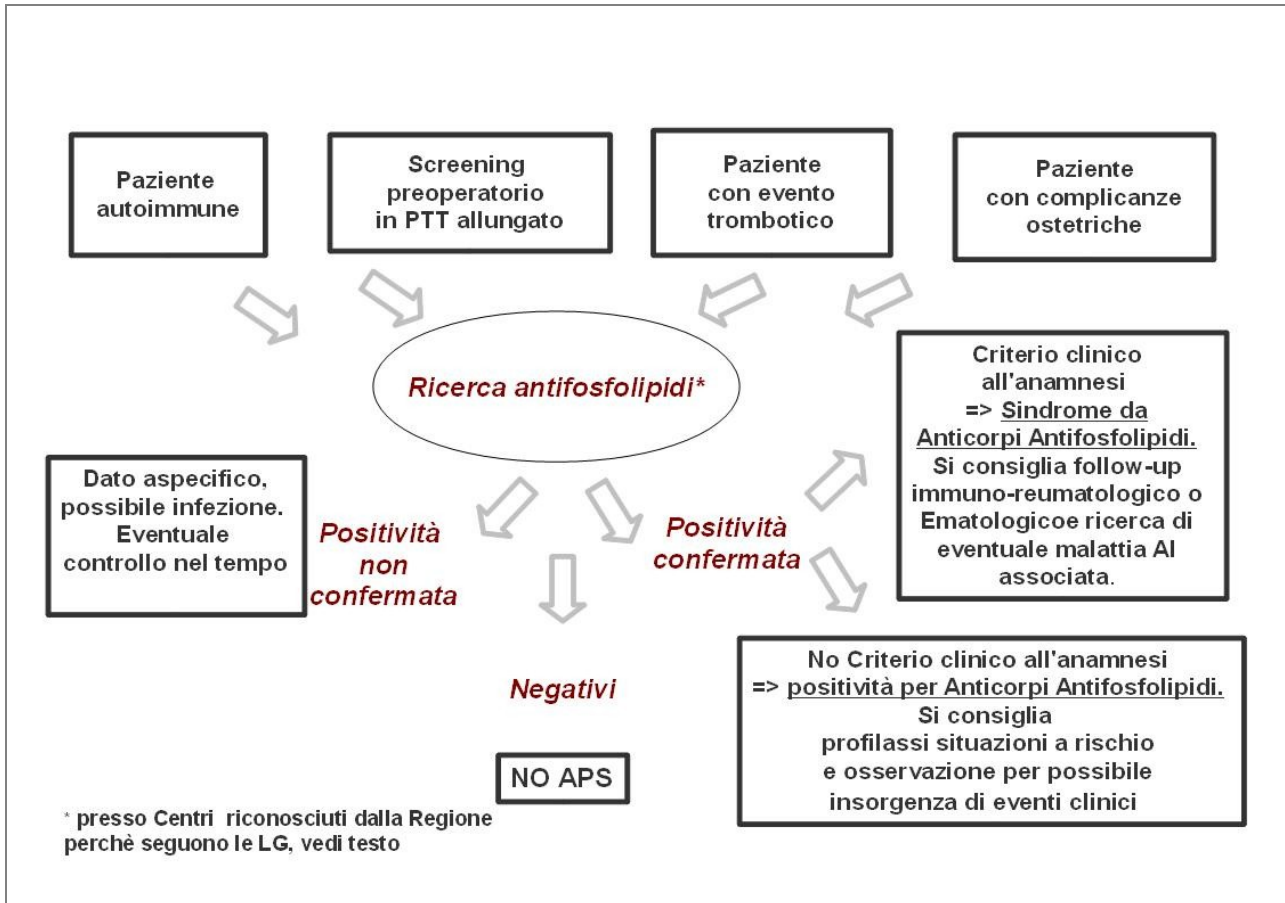
➤**Definizione:** la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi-APS è una sindrome rara, acquisita, immuno-mediata, grave, con elevato impatto economico e sociale. Clinicamente è caratterizzata da eventi trombo-embolici venosi ed arteriosi e/o da complicanze gravidiche con possibile esito negativo della gestazione. La positività per almeno uno dei seguenti test è condizione necessaria per porre diagnosi di APS: lupus anticoagulant (LA), anticorpi anticardiolipina IgG o IgM (aCL) e anticorpi anti beta2-glicoproteina I IgG o IgM (aB2GPI)



# Malattie Rare

La presa in carico del paziente può avvenire da parte di Centri con competenza specialistica (angiologi, chirurghi vascolari, ematologi, ginecologi, internisti, immunologi, nefrologi, neurologi, pediatri, pneumologi, reumatologi). Il sospetto diagnostico, che innesci un approfondimento laboratoristico, può originare da un'anamnesi positiva per eventi trombotici a maggior ragione se idiopatici, ripetitivi o in giovane età, da una storia ostetrica complicata da gestosi precoce, morte fetale tardiva o aborti precoci ricorrenti oppure da alterazioni coagulative (PTT allungato). La ricerca degli anticorpi antifosfolipidi è inoltre indicata nelle malattie autoimmuni sistemiche, in particolare nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

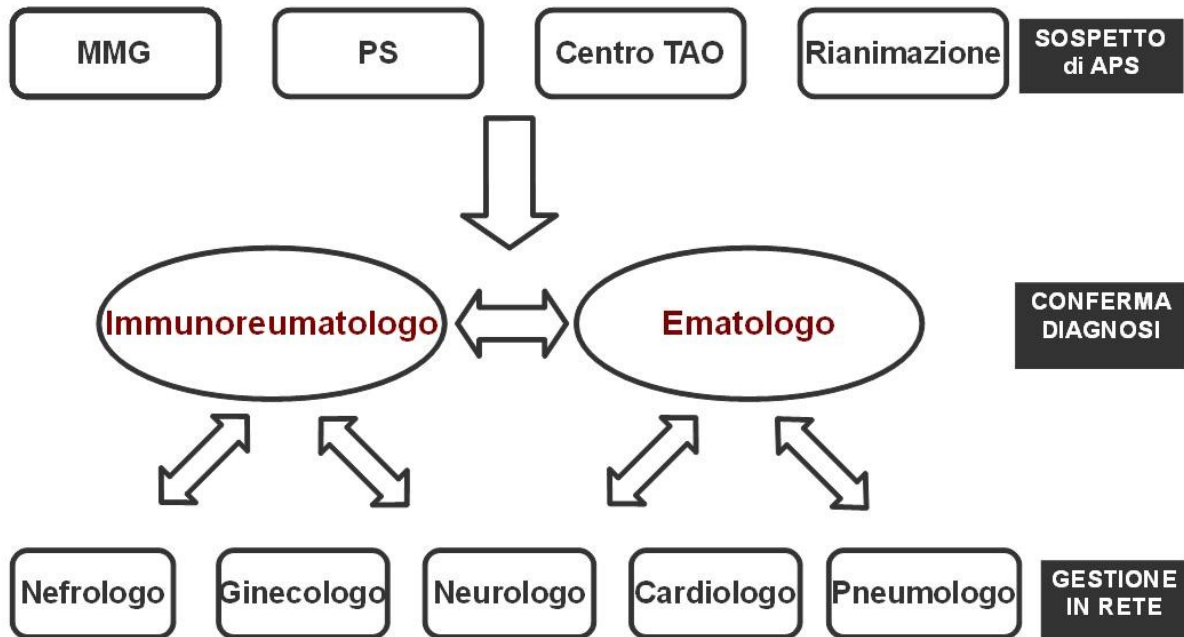
## Iter diagnostico





# Malattie Rare

## Accesso alla rete e gestione multidisciplinare





## Diagnosi di laboratorio

Requisito laboratoristico per la diagnosi di APS è la positività di almeno uno dei cinque test per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (aPL): lupus anticoagulant (LA), anticorpi anticardiolipina IgG o IgM (aCL) e anticorpi anti  $\beta$ 2-glicoproteina I IgG o IgM (a  $\beta$ 2Gpl) (Miyakis 2006).

Per effettuare correttamente la diagnosi di laboratorio è necessario eseguire tutti e cinque i test di laboratorio ed in caso di positività anticorpale (uno o più test positivi) è necessario confermarla almeno 12 settimane dopo il primo riscontro ripetendo TUTTI e cinque i dosaggi (Miyakis 2006).

Non è indicata la ripetizione degli esami con frequenza superiore a una volta ogni 12-18 mesi (Miyakis 2006).

In ragione dell'importanza del quadro laboratoristico per la diagnosi di malattia, i test per il dosaggio degli aPL devono essere altamente sensibili e sufficientemente specifici. Le diagnosi falsamente positive e negative di APS sono critiche per il paziente, in quanto le prime, comportano una inutile e rischiosa esposizione a farmaci, la percezione di malattia grave, la perdita di tempo/lavoro per frequenti accertamenti ed elevati costi per il sistema sanitario nazionale; mentre le seconde comportano la mancata somministrazione di terapia o prevenzione adeguata con elevato rischio di recidiva trombotica e/od ostetrica.

E' quindi fondamentale la refertazione degli aPL in accordo con le Linee Guida (LG) di Consenso.

In questo ambito è compito del Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta, in collaborazione con il Centro Regionale di Coordinamento della Rete delle Malattie Rare, identificare entro dicembre 2013, i laboratori che seguono le LG vigenti e che partecipano con esito positivo alla VEQ. I risultati di questa verranno resi pubblici tramite il sito Malattie Rare. Tutti i laboratori interessati devono inoltre obbligatoriamente partecipare al percorso formativo teorico-pratico istituito dal Gruppo Tecnico ed agli aggiornamenti in itinere.

In accordo con le attuali Raccomandazioni delle Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali, sono disponibili test coagulativi e test immunometrici (metodica ELISA):

1. Ricerca dell'Anticoagulante Lupico (LA, coagulativo) ;
2. Dosaggio Anticorpi Anticardiolipina IgG (aCL IgG, immunometrico);
3. Dosaggio Anticorpi Anticardiolipina IgM (aCL IgM, immunometrico);
4. Dosaggio Anticorpi Anti  $\beta$ 2-Glicoproteina I IgG (aB2Gpl IgG, immunometrico);
5. Dosaggio Anticorpi Anti  $\beta$ 2-Glicoproteina I IgM (aB2Gpl IgM, immunometrico).

Per le caratteristiche di esecuzione dei rispettivi test, si rimanda alle review di riferimento (Pengo 2009 e Lakos 2012), alle raccomandazioni regionali in allegato ed alla tabella sottostante.

	<b>Raccomandazioni</b>
Referto LA in accordo con LG	<ul style="list-style-type: none"><li>•2 test di screening: APTT (attivatore silice, sensibile al LA) e DRVVT</li><li>•se il test di screening è alterato devono essere effettuati i test su miscela e conferma</li><li>•tutti i test effettuati devono essere refertati come Ratio</li><li>•deve essere fornita una interpretazione conclusiva sulla presenza o assenza degli anticorpi</li></ul>
Referto aCL e a $\beta$ 2Gpl in accordo con LG	<ol style="list-style-type: none"><li>1.valori di normalità &lt; 99° percentile</li><li>2.deve essere fornita una interpretazione conclusiva sulla loro presenza o assenza</li></ol>
Esami da eseguire per diagnosi APS	<ul style="list-style-type: none"><li>•Ricerca LA</li><li>•Anticorpi anticardiolipina IgG</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>•Anticorpi anticardiolipina IgM</li><li>•Anticorpi anti <math>\beta</math>2Glicoproteina I IgG</li><li>•Anticorpi anti <math>\beta</math>2Glicoproteina I IgM</li></ul>
Riscontro per la prima volta di positività anticorpale per aPL	Prima di porre diagnosi di APS è NECESSARIO confermare la positività ripetendo tutti e cinque i dosaggi dopo almeno 12 settimane (meglio se nello stesso laboratorio)
Corretta gestione terapeutica del paziente aPL positivo	Non è indicata la ripetizione degli esami con frequenza superiore a una volta ogni 12-18 mesi.
Diagnosi aPL in corso di terapia VKA, NAO o eparina non frazionata	Non è indicata la ricerca del LA. Eseguire solo i test immunometrici.

## Terapia del tromboembolismo

**1 -Metodologia** : sono stati ricercati ed analizzati lavori scientifici e LG degli ultimi 6 anni. Sono state confrontate le stratificazioni del rischio e le strategie terapeutiche.

### **2 – Valutazione del rischio trombotico ed emorragico :**

**2.1 Stratificazione del rischio trombotico** : ogni paziente con potenziale indicazione ad un trattamento antitrombotico deve essere sottoposto a una valutazione clinica per la stratificazione del rischio trombotico ed emorragico. Non vi è un pieno accordo in letteratura sulle modalità di stratificare il rischio; è stato utilizzato il modello proposto da I. Les et al (Les 2012).

#### **Profilo sierologico**

##### *Alto rischio*

LA positività  
Triplice positività ( LA + aCL+  
antibeta<sub>2</sub>GPI)  
Positività isolata persistente a titolo  
medio alto associata a LES

##### *Basso rischio*

Positività isolata, intermittente a basso titolo di  
aCL o di antibeta<sub>2</sub> GPI

#### **Profilo clinico**

##### *Alto Rischio*

Presenza di LES  
Presenza di fattori di rischio cardio vascolari  
Precedente trombosi arteriosa  
Recidiva di trombosi ( arteriosa, venosa o  
entrambe) durante TAO

##### *Basso rischio*

Precedente singola trombosi venosa

(da Intensity and Duration of anticoagulant Therapy in antiphospholipid Syndrome. Semin Thromb Haemost 2012; 38:339-347, modificato)

### **2.2 - Stratificazione del rischio emorragico:**

Si consiglia di effettuare la stratificazione del rischio emorragico in pz con APS, se candidati a terapia anticoagulante ad alta intensità o all'associazione terapia anticoagulante ed antiaggregante (non graded recommendation) (Ruiz Irastorza 2011). Sono da considerarsi fattori di rischio emorragico:

- elevata intensità anticoagulante (INR >4) o combinazione warfarin –ASA
- età superiore a 75 anni
- polifarmaco-trattamento
- pregressi sanguinamenti dal tratto gastroenterico
- neoplasia attiva
- cattiva educazione circa la terapia anticoagulante
- leucoaraiosi (alterazioni della sostanza bianca cerebrale alla RM)
- ipertensione arteriosa non controllata



Per la valutazione del rischio emorragico puo' essere utilizzato lo HAS-BLED score (vedi tabella), che peraltro è stato validato solo nell'ambito della terapia antitrombotica nella FA cronica non valvolare e nella bridging therapy.

### Clinical characteristic composing the HAS-BLED Bleeding Risk Score (Pisters 2010)

Letters	Clinical characteristics	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding history or predisposition	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly >65 years	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

### **3 - Terapia antitrombotica** (Lim 2006, Ruiz Irastorza 2010, Pengo 2012, Kealing 2012)

**3.1** – Si raccomanda che i pazienti con APS “definita” e primo evento trombotico venoso siano trattati con terapia anticoagulante ed INR 2.0-3.0 (**Gr 1B**)

**3.2** - I pazienti con APS “definita” e trombosi arteriosa dovrebbero essere trattati o con warfarin INR 3-4 o con warfarin INR 2-3 associato ad antiaggreganti (**Gr. Non presente per mancanza di consenso**)

**3.3** – Nei pazienti con APS, senza LES, con profilo aPL a basso rischio, con un primo evento arterioso cerebrale non cardioembolico, puo' essere considerato il trattamento con antiaggreganti (**Gr non presente**)

### **4 – Durata ottimale del trattamento**

**4.1** – Si raccomanda terapia antitrombotica a tempo indefinito in pazienti con APS e trombosi (**Gr 1C**)

1.– Nel caso di primo evento trombotico venoso, profilo aPL a basso rischio (vedi stratificazione del rischio), e presenza di una causa scatenante nota e temporanea, la terapia anticoagulante puo' essere limitata a 3-6 mesi (**Gr di raccomandazione assente**)

### **5- Pazienti refrattari e casi difficili**

**5.1** – In pazienti con APS e difficoltà di gestione secondaria a trombosi recidivanti, livelli di INR molto instabile, sanguinamenti maggiori oppure rischio di sanguinamenti maggiori, possono essere considerate come alternativa terapeutica le eparine a basso peso molecolare a lungo termine, l'idrossiclorochina o le statine (**Gr di raccomandazione assente**).

**5.2** - In pazienti con recidive nonostante INR correttamente in range fra 2 e 3, in assenza di rischio emorragico, considerare l' aumento dell'intensità dell'anticoagulazione a 3-4. (**Gr di raccomandazione assente**).

N.B. I nuovi anticoagulanti orali (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) saranno a breve approvati per il trattamento della trombosi venosa profonda, dell' embolia polmonare e per la prevenzione dello stroke nei pazienti con FA. Al momento non sono disponibili dati sull'utilizzo e sull'efficacia di queste molecole nell'ambito della sindrome.



## Aspetti neurologici

### INTRODUZIONE

Dal punto di vista neurologico rientrano nei **criteri** di APS (*Miyakis 2006*) le occlusioni vascolari trombotiche che coinvolgono encefalo o midollo spinale. La trombosi deve essere confermata da un riscontro obiettivo alle neuroimmagini (TAC / RM).

### DIAGNOSI

**La diagnosi di aPS deve essere sospettata in caso di:**

1. **Vasculopatia cerebrale ischemica** o amnesia globale transitoria o decadimento cognitivo in età giovanile-adulta (età inferiore ai 50 anni)
2. **Trombosi venosa cerebrale** (non secondaria a flebite, trauma cranico, ipotensione liquorale, neoplasia)
3. **Mielopatia** di possibile natura vascolare

### RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE (*Ruiz-Irastorza 2011*)

**Primo evento cerebrovascolare arterioso non cardioembolico (non associato a LES) + profilo aPL a basso rischio+ fattore/i trigger:** antiaggregante piastrinico (non- graded recommendation).

**APS definita e trombosi arteriosa:** TAO INR >3 oppure ASA +TAO 2-3 (oppure ASA solo o TAO INR 2-3) (non-graded recommendation).

**APS e trombosi venosa cerebrale:** TAO con INR 2-3 (1B recommendation). La durata del trattamento può essere limitata a 3-6 mesi se il profilo aPL è a basso rischio e coesiste un fattore precipitante transitorio (non-graded recommendation).

Casi selezionati: aPL positivi, crisi epilettiche, deficit cognitivo, cefalea intrattabile: potrebbero rispondere alla terapia anticoagulante. In casi particolari può essere opportuno ricorrere a una discussione collegiale.

### Profilassi primaria in caso di positività per Anticorpi Antifosfolipidi

L'indicazione a trattare soggetti con positività per Anticorpi Antifosfolipidi (aPL) che non hanno sperimentato trombosi o complicanze gravidiche risulta a tutt'oggi controversa in letteratura (Bertero 2012). In genere la ricerca degli aPL in questi pazienti è stata motivata da un allungamento inspiegato del PTT, da eventi clinici che non si configurano (secondo le indicazioni degli attuali criteri classificativi di Miyakis) come criterio clinico di APS, oppure dalla presenza di malattie autoimmuni sistemiche. Gli aPL rappresentano uno dei criteri classificativi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), recentemente aggiornati (Hochberg 1997, Petri 2012). Va ricordato che non è possibile prevedere con certezza quali soggetti con positività per anticorpi antifosfolipidi andranno incontro a eventi (Erkan 2011), sebbene si vada sempre più delineando il profilo dei casi maggiormente a rischio: quelli con triplice positività, persistente, anti-domain 1 e/o associati ad altri fattori di rischio cardiovascolari.

Profilassi antitrombotica





## 1.1 Profilassi antitrombotica di situazioni a rischio

Per quanto riguarda la profilassi antitrombotica, esiste un consenso generale sulla necessità di proteggere il paziente con aPL estemporaneamente in situazioni ad elevato rischio trombotico (Ruiz 2011), quali l'immobilità prolungata nel post-intervento, in corso di viaggio aereo di lunga durata, l'immobilizzazione di un arto, il post-partum, la stimolazione ovarica per tecniche di fecondazione assistita. Per altre situazioni quali l'assunzione di farmaci quali talidomide o tamoxifene, il prepartum, la flare lupica in pazienti con aPL positivi, una eventuale profilassi andrà valutata caso per caso, non essendo disponibili indicazioni precise. Una ragione aggiuntiva per attuare una profilassi è che le situazioni sopracitate possono rappresentare il "trigger" per una S. da Anticorpi Antifosfolipidi Catastrofica (CAPS) (Veetil 2012).

## 1.2 Profilassi antitrombotica cronica

Per quanto attiene la profilassi continuativa, per tempi lunghi (profilassi cronica) con Cardioaspirina, questa viene consigliata nei soggetti con triplice positività per aPL associata ad altri fattori di rischio cardiovascolari (Ruiz 2011), insieme alla correzione - per quanto possibile - degli altri fattori aggiuntivi aggravanti, quali fumo, ipertensione, obesità ...

La malattia lupica, soprattutto in fase attiva, comporta in sé un'ipercoagulabilità (Dhar 2009); dai dati della letteratura sembra inoltre che nei pazienti affetti da LES la presenza di anticorpi antifosfolipidi correli con un precoce danno d'organo irreversibile e con una ridotta sopravvivenza (Ruiz 2004). Per tali ragioni i pazienti affetti da LES con positività per aPL andrebbero cronicamente profilassati con Cardioaspirina (Gr di raccomandazione 2B); risulta inoltre molto importante il controllo dell'attività di malattia con immunosoppressori e/o immunomodulanti, quali l'idrossiclorochina (Gr di raccomandazione 1B-2B) (Ruiz 2011).

Le azioni dell'antimalarico sembrano essere molteplici: ridurre il rischio di riattivazione della malattia autoimmune, attenuare l'ipercolesterolemia e migliorare il controllo dei valori glicemici, prevenire gli eventi trombotici sia arteriosi sia venosi (Jung 2010).

Un'altra categoria meritevole di profilassi antitrombotica primaria è quella rappresentata dalle pazienti affette da APS ostetrica: in queste persone il rischio trombotico sul lungo termine sembra aumentato (19% vs 0%) rispetto ai soggetti con aPL e anamnesi muta per eventi ostetrici (Martinez Zamora 2012).

## Profilassi delle complicanze ostetriche

La profilassi primaria delle complicanze ostetriche non viene citata nelle raccomandazioni della Task Force del 13° Congresso Internazionale sugli Anticorpi Antifosfolipidi (Branch 2011). In ambito immuno-reumatologico si usa profilassare con Cardioaspirina, già preconcezionale, anche la prima gravidanza in soggetti aPL positivi, a maggior ragione se in presenza di LES (Baer 2011, Danza 2012). Tutte le pazienti con aPL+ andrebbero trattate con eparina a basso peso molecolare per almeno 6 settimane nel post partum.

## **Riscontro occasionale di positività per anticorpi antifosfolipidi in pazienti pediatrici asintomatici**

Pazienti di età inferiore ai 14 anni, asintomatici per tromboembolismo, con riscontro occasionale di LAC + (ad es. in occasione di screening preoperatorio): nessuna indicazione a profilassi antitrombotica cronica e/o perioperatoria.

Controllo LAC + emocromo dopo sei mesi e dopo un anno :

- se negativo STOP controlli.
- se positivo rivalutazione clinica, screening autoimmunità, follow-up clinico laboratoristico ( da definire per singolo paziente )

I pazienti di età maggiore di 14 anni devono essere considerati come gli adulti, soprattutto se di





sesto femminile.

## APS ostetrica.

**Introduzione.** La gravidanza e ancora più il puerperio sono condizioni fisiologicamente associate ad aumento della coagulabilità. Il rischio di trombosi venose (nettamente più frequenti) o arteriose (più rare ma più gravi), che si possono manifestare in qualunque distretto e in qualunque fase della gravidanza e in puerperio, è aumentato nelle donne affette da APS. Nella stessa condizione sono possibili difetti della placentazione e trombosi placentare. Il danno funzionale che ne deriva si esprime clinicamente con ritardo di crescita intrauterina, preeclampsia precoce (< 34° settimana) e severa, distacco di placenta e morte endouterina. Inoltre gli anticorpi possono causare interferenza con le prime fasi di impianto dell'embrione da cui deriva il rischio di abortività nelle prime settimane di gestazione.

**Piano di assistenza.** E' raccomandabile effettuare un "counseling preconcezionale" per questo tipo di pazienti in quanto i tempi di attuazione della terapia sono importanti quanto le modalità, fin dalle prime fasi della gravidanza e, nel caso della fecondazione assistita, già durante la fase di stimolazione e di embrio-transfert. Le scelte terapeutiche sono influenzate dal tipo di situazione clinica che può differire notevolmente anche con la stessa diagnosi. Le stesse considerazioni valgono anche sotto il profilo prognostico.

Gli elementi di cui tenere conto per l'inquadramento prognostico e clinico-terapeutico sono i seguenti:

- l' anamnesi (eventi ostetrici, trombosi o entrambi)
- il profilo dei dati di laboratorio (LAC positivo o tripla positività indicano un rischio maggiore)
- la coesistenza di un'altra patologia autoimmune (es. LES)
- eventi vascolari recenti e/o attività immunologica (in caso di connettivite associata) sono associati a una prognosi sfavorevole
- la presenza di ipertensione arteriosa
- la presenza di danno renale cronico

**Tipo di farmaci utilizzabili:** ASA a basso dosaggio, eparine LMW a dosaggi variabili.

Le eparine con cui vi è più esperienza a livello internazionale in questo tipo di pazienti in gravidanza sono nadroparina, enoxaparina, dalteparina. Nelle forme associate a connettiviti potrebbero essere indicati trattamenti immunomodulanti o immunosoppressivi quali idrossiclorochina, prednisone, azatioprina, immunoglobuline EV.

Il trattamento con anticoagulanti orali espone a rischi abortivi, malformativi ed emorragici e deve essere sospeso entro l' inizio della 6° settimana di gestazione.

## **Possibili scenari clinici della sindrome APS in ostetricia.**

- Paziente con test positivi in assenza di eventi clinici (non è una sindrome!): indicata la profilassi con ASA ma il dato non è supportato da un livello di evidenza.
- Paziente con aborti ripetuti precoci: gli studi sono controversi e non è chiaro se sia indicata l'associazione ASA + eparina LMW a dose fissa o se sia sufficiente l'ASA. Non vi sono sufficienti evidenze relative all'epoca di inizio della somministrazione di ASA, se in epoca preconcezionale o a test di gravidanza positivo.
- Paziente con evento ostetrico tardivo: viene effettuata una profilassi con ASA ed eparina LMW con dosaggi adattati al peso (livello di evidenza 2B).
- Paziente con trombosi (recente o pregressa, arteriosa o venosa): vanno trattate con eparina LMW sc a dosaggi adattati al peso e all'intensità di trattamento che si vuole ottenere. Sempre consigliabile l'associazione con ASA.
- Paziente con connettivite (LES): consigliata l'associazione con idrossiclorochina (livello di evidenza 2B).
- Sindrome catastrofica: è lo scenario più grave e richiede l'interruzione della gravidanza e il



trattamento in unità di terapia intensiva con immunosoppressione e plasmateresi, oltre a eparina.

**Modalità del parto.** Vanno discusse caso per caso con il medico ostetrico: a priori non vi sono indicazioni a TC elettivo, ma di fatto in queste pazienti la percentuale di parti pretermine è più elevata che di norma per l'aumentata incidenza di complicanze ostetriche. Qualunque sia la modalità del parto, tutte le pazienti devono ricevere profilassi per il tromboembolismo venoso per sei settimane dopo il parto (livello di evidenza I C). Il trattamento con ASA viene sospeso nelle ultime settimane di gestazione, sostituendolo o continuando con l'eparina LMW fino a inizio del travaglio.

E' fortemente consigliato che le pazienti seguite in ambito ostetrico perchè affette da APS o per la presenza di anticorpi antifosfolipidi, vengano indirizzate dopo la gravidanza presso un centro immuno-reumatologico o ematologico per essere seguite sul lungo termine (sia per la profilassi antitrombotica di situazioni a rischio sia per una sorveglianza verso l'insorgenza di eventuali malattie autoimmuni). (Ruiz Irastorza 2010, Kealing 2012, Branch 2011, Danza 2012, Soh 2010).

## La sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi-CAPS

La sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi, CAPS, è una rara complicanza della APS che interessa meno dell'1% di questi pazienti. E' caratterizzata da:

- manifestazioni cliniche riconducibili all'APS con coinvolgimento di differenti organi nel volgere di un breve lasso di tempo (1 settimana)
- quadro istologico di occlusione dei vasi di piccolo calibro
- positività dei test laboratoristici caratteristici di APS

I criteri classificativi (tab 1) sono stati definiti nel corso della Consensus Conference di Taormina del 2003, successivamente modificati (Erkan et al., 2010) in accordo con i criteri laboratoristici di Sydney 2006 per APS.

In ragione della complessità clinica della malattia, con necessità di una diagnosi precoce e di una terapia aggressiva, vitale per la possibilità di sopravvivenza del paziente, una "CAPS Task Force" ha proposto nel corso del 13° Congresso Internazionale sull'APS di Galveston, del 2010 (Texas, USA), un approccio per algoritmo che sintetizza al meglio le attuali conoscenze e che può essere il punto di riferimento per il ragionamento clinico di un PDTA regionale dedicato.

L'algoritmo, frazionato in 3 percorsi distinti e fondamentali, considera:

- A) pazienti con storia di APS o APL-positività (tab2)
- B) pazienti senza storia di APS o APL-positività (tab 3)
- C) pazienti senza storia di APS o APL-positività con solo 2 organi colpiti da trombosi (tab4)

La terapia della CAPS deve essere aggressiva, perchè ancora oggi la mortalità è estremamente elevata, attestandosi sul 30% dei soggetti colpiti.

Il trattamento può essere suddiviso in tre categorie fondamentali:

a) profilassi:

- 1) nei pazienti APS qualsiasi infezione deve essere trattata con terapia antibiotica appropriata;
- 2) i pazienti con APS che devono sottoporsi a intervento chirurgico, anche minore, devono tutti essere sottoposti a terapia anticoagulante parenterale durante la procedura (in sostituzione del warfarin orale);
- 3) durante il puerperio le pazienti devono essere adeguatamente protette per non meno di 6 settimane con anticoagulazione parenterale (LMWH sottocute); nei casi di riaccensione di LES, i pazienti devono essere sottoposti a anticoagulazione parenterale (LMWH sottocute).



b) terapie specifiche:

- di prima linea: 1) gli anticoagulanti parenterali (LMWH) sono il principale punto di riferimento della terapia della CAPS, in genere per 7-10 giorni seguiti/embricati dal warfarin, con "bersaglio" INR attorno a 3; 2) i corticosteroidi devono essere somministrati per un minimo di 3 giorni (1 grammo/die di metilprednisolone) anche se in ragione della risposta del paziente possono richiedere schemi più lunghi

- di seconda linea: a) la plasmateresi con plasma fresco congelato ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti; è di scelta in quelli con anemia emolitica microangiopatica; la procedura prevede la rimozione da 2 a 3 litri di plasma per 3-5 giorni; b) le immunoglobuline sono raccomandate alla dose di 0.4 mg/Kg/die per 4-5 giorni consecutivi. Sono di particolare aiuto nei pazienti con severa trombocitopenia. Non vi sono dati che le Ig e.v. da sole possano modificare la sopravvivenza dei pazienti; l'associazione con la plasmateresi sembrerebbe migliorarne l'efficacia e potrebbe essere raccomandata nei casi più gravi. Attenzione deve essere posta nei soggetti con insufficienza renale acuta, negli anziani con comorbidità, nei pazienti che necessitano di sospensione dell'anticoagulante.

- di terza linea: comprende alcune molecole, utilizzate in casi selezionati e riportati in letteratura, come la ciclofosfamide e più raramente il rituximab, le prostacicline, i fibrinolitici, il defibrotide

c) terapie non specifiche: il supporto alle complicanze d'organo (emodialisi, ventilazione assistita, farmaci inotropi, etc.)

I dati del Registro Europeo della CAPS dimostrano che la terapia con anticoagulanti più corticosteroidi è lo schema più frequentemente utilizzato, seguito da anticoagulanti più corticosteroidi più plasmateresi e/o Ig e.v..

La migliore sopravvivenza è stata ottenuta associando anticoagulanti con corticosteroidi più plasmateresi seguita dall'associazione anticoagulanti più corticosteroidi più plasmateresi e/o Ig e.v.; quest'ultimo schema terapeutico è stato quello che il registro della CAPS evidenzia essere stato il più utilizzato a partire dall'anno 2001 e verosimilmente aver determinato la riduzione della mortalità dei pazienti (dal 50% al 30% attuale). (Miyakis 2006, Bucciarelli 2009, Erkan 2010, Cervera 2010, Cervera 2012)



## Bibliografia complessiva

- ✓Baer AN et al. Lupus and pregnancy *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66: 639-653.
- ✓Bertero MT. Primary prevention in antiphospholipid antibody carriers. *Lupus* 2012; 21:751-54.
- ✓Bertero MT et al. Antiphospholipid syndrome in northwest Italy (APS Piedmont Cohort): demographic features, risk factors, clinical and laboratory profile. *Lupus* 2012; 21: 806-9.
- ✓Branch W. on behalf of the Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus*. 2011; 20: 158-64.
- ✓Bucciarelli S et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: treatment, prognosis and risk of relapse. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 36: 80-84
- ✓Cervera R. Update on the diagnosis, treatment and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 70-76
- ✓Cervera R. CAPS Registry. *Lupus* 2012; 21: 755-757
- ✓Danza A et al. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 6: 65-76
- ✓Dhar JP et al. Thrombophilic patterns of coagulation factors in lupus. *Lupus*. 2009; 18: 400-6.
- ✓Erkan D et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: update diagnostic algorithms. *Autoimmunity Reviews* 2010; 10: 74-79
- ✓Erkan D et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report. *Lupus* 2011; 20: 219-24.
- ✓Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725
- ✓Jung H et al.. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 863-8.
- ✓Kealing D. et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*, 2012; 157: 47-58.
- ✓Lakos G, et al. International Consensus Guidelines on Anticardiolipin and Anti B2Glycoprotein I testing. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1-10.
- ✓Les I. et al. Intensity and duration of anticoagulation therapy in antiphospholipid syndrome. *Sem Thromb Hemost* 2012;38: 339-347
- ✓Lim W. et al. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295:1050-1057.
- ✓Martinez-Zamora MA et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Reum Dis* 2012; 71: 61-66.
- ✓Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 ;4: 295-306.
- ✓Pengo V. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1737-1740.
- ✓Pengo V et al. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: “pros” and “cons”. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 577-80.
- ✓Petri M et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
- ✓Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
- ✓Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13: 900-5.
- ✓Ruiz Irastorza G. et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509.
- ✓Ruiz-Irastorza G et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force



at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011; 20: 206-18.

✓May Ching Soh et al. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Expert Reviews of Obstetrics and Gynecology* 2010; vol. 5: n. 6

✓Veetil B.M.A et al. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat. Rev Rheumatol*. 2012; 8: 32-41.



## Attività del Gruppo Tecnico sulla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (svolta e/o programmata)

- × Mailing list attiva dal 2004, composta attualmente da oltre 100 operatori, con funzioni organizzative e formative per aggiornamento (segnalazione di corsi e articoli di interesse).
- × Incontri collegiali periodici volti a presentazione di letteratura scientifica e report da congressi e corsi, discussione di casi clinici complessi.

### Obiettivi:

- Creazione e diffusione di un apposito manuale, distribuito in cd e in forma cartacea e distribuzione di un righello con criteri diagnosi APS
- Organizzazione di seminari-corsi in varie sedi di ASO/ASL per medici Ospedalieri, Specialisti e medici di Medicina Generale. Realizzati 7 corsi a Alba, Cuneo, Orbassano, Settimo, Alessandria, Novara con la partecipazione di medici, biologi, tecnici di laboratorio, farmacisti. In programma corso per Ginecologi ospedalieri e Ginecologi dei consultori per il 30/10/2012 e - per il 2013 - per Medici di Medicina Generale. Gli eventi formativi sono organizzati in collaborazione col Centro Regionale di Coordinamento della Rete delle Malattie Rare.
- Censimento dei pazienti: al 31.12.2011 285 schede inserite.
- Standardizzazione diagnosi di laboratorio e refertazione, con allestimento VEQ in 17 laboratori della Regione nel 2006-2008-2009-2010-2011-2012.
- Attività di ricerca clinica e di laboratorio



## Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta

**Coordinatori del Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta:** Dr. Mario Bazzan, Dr. M. Tiziana Bertero, Dr. Renato Carignola

**Curatori del PDTA:** Dr. Mario Bazzan, Dr. M. Tiziana Bertero, Dr. Renato Carignola, Dr. Laura Contino, Dr. Aldo Maina, Dr. Luca Marozio, Dr. Barbara Montaruli, Dr. Luisa Sosso

### **Curatori delle diverse sezioni del PDTA :**

Dr. Barbara Montaruli, Dr. Cristiana Marchese, Dr. Domenico Cosseddu, Laboratorio Analisi A.O. Ordine Mauriziano Ospedale Umberto I

Dr. Stefania Stella, Ospedale Torino Emergenza Nord S. Giovanni Bosco

Dr. Patrizia Napoli, Presidio Ospedaliero Evangelico Valdese

Dr. Cinzia Nicolò, AOU San Luigi

Dr. Mario Bazzan e Dr. Antonella Vaccarino Ematologia, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino Emergenza Nord

Dr. Luisa Sosso, Neurologia Ospedale Mauriziano Umberto I, AO Ordine Mauriziano, Torino

Dr. Maria Tiziana Bertero, Immunologia AO Ordine Mauriziano, Torino

Dr. Laura Contino, S.S. Emostasi e Trombosi, Dipartimento Onco-Ematologico e Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio" Alessandria

Dr. Aldo Maina, Servizio di Medicina Interna Ospedale Sant'Anna, Torino

Dr. Luca Marozio, Università di Torino. Cattedra di Ginecologia e Ostetricia, Torino

Dr. Renato Carignola e Dr. Valeria Data, Immunologia Clinica, AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano - Day Hospital Internistico Centralizzato

## **1) Clinici afferenti al Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta**

### **TORINO**

#### **IMMUNOLOGIA**

Dr. Maria Tiziana Bertero

Dr. Anna Kuzenko

Immunologia Ospedale Mauriziano Umberto I, AO Ordine Mauriziano, Torino

011 5082653-776

[tbertero@mauriziano.it](mailto:tbertero@mauriziano.it)

Prof. Dario Roccatello

Dr. Simone Baldovino

Dr. Savino Sciascia

Dipartimento di Malattie Rare, Immunologiche, Ematologiche ed Immunoematologiche - SC CMID. Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

011 2402053

[cmid@iol.it](mailto:cmid@iol.it)

Dr. Giuseppe Guida

Allergologia e Immunologia Clinica

Ospedale Birago di Vische - Medicina Interna II -ASLTO2

0114393701-3703

[giuseppe.alesgui@gmail.com](mailto:giuseppe.alesgui@gmail.com)

Dr. Renato Carignola

Dr. Valeria Data

Immunologia Clinica





## *Malattie Rare*

AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano - Day Hospital Internistico Centralizzato  
0119026251 - DH  
01190261 - centralino per accesso al CUP

### **REUMATOLOGIA**

Dr. Raffaele Pellerito  
Dr. Emanuela Bellis  
Reumatologia  
Ospedale Mauriziano di Torino  
Tel 0115082874/854/433/145 - Fax 0115085009  
[rpellerito@mauriziano.it](mailto:rpellerito@mauriziano.it)

Dr. Maria Roberta Marcialis  
Medicina Interna e in Reumatologia.  
Ospedale degli Infermi di Rivoli, ambulatorio di Reumatologia. Telefono 011 9551313-1306  
[roberta.marcialis@virgilio.it](mailto:roberta.marcialis@virgilio.it)

Dr. Valeria Azzolini  
Reumatologia  
ASL TO4 - Ospedale Civile di Ivrea - Ambulatorio di Reumatologia 0125-4141  
[valeria\\_azzolini@libero.it](mailto:valeria_azzolini@libero.it)

Dr. Enrico Fusaro  
Dr. Chiara Centanaro Di Vittorio  
Reumatologia  
Città della salute e della scienza di Torino, 0116334440  
[efusaro@molinette.piemonte.it](mailto:efusaro@molinette.piemonte.it)

### **NEUROLOGIA**

Dr. Luisa Sosso  
Neurologia  
Neurologia Ospedale Mauriziano Umberto I, AO Ordine Mauriziano, Torino  
011 5082133-2700-2832  
[lsosso@mauriziano.it](mailto:lsosso@mauriziano.it)

Dr. Marco Capobianco  
Neurologia, SCDO Neurologia 2 –CreSM, AOU S. Luigi Gonzaga (Orbassano)  
0119026397 / 954; cell 3388947349  
[m.capobianco@alice.it](mailto:m.capobianco@alice.it)

Dr. Maria Claudia Vigliani  
Dipartimento di Neuroscienze - Neurologia IV  
Città della Salute e della Scienza (Sede Molinette)  
Via Cherasco 15- 10126 Torino, Tel 011 633 4244  
[mvigliani@molinette.piemonte.it](mailto:mvigliani@molinette.piemonte.it)

Dr. Simona Bortolotto,  
Neurologa  
S.C. Neurologia ASLTO5 P.O. Moncalieri e P.O. Chieri: tel 01176930436 / 94293199  
[bortolotto.simona@aslto5.piemonte.it](mailto:bortolotto.simona@aslto5.piemonte.it)



# Malattie Rare

## **CARDIOLOGIA**

Dr. Alessandro Bonzano, MD  
Cardiologia. Servizio di Cardiologia. IRCC Candiolo, 0119933388  
[abonzano@hotmail.com](mailto:abonzano@hotmail.com)

## **EMATOLOGIA**

Dr. Mario Bazzan  
Dr. Antonella Vaccarino  
Ematologia  
Dipartimento di Malattie Rare, Immunologiche, Ematologiche ed Immunoematologiche - SC  
CMID. Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, 011 2402053  
[cmid@iol.it](mailto:cmid@iol.it)

Dr. Piercarla Schinco  
Dr. Eloise Beggato  
CRR Mal.Trombotiche ed Emorragiche dell'Adulto  
Azienda Ospedaliera/Universitaria S. Giovanni Battista - Molinette  
via Genova 3 - 10126 Torino 011.6335329 - 6728 - 4418 -6685 - 5109  
[pschinco@molinette.piemonte.it](mailto:pschinco@molinette.piemonte.it)  
[ebeggato@molinette.piemonte.it](mailto:ebeggato@molinette.piemonte.it)

Piera Sivera  
Medicina Interna  
SCDU Ematologia e terapie cellulari, Ordine Mauriziano Umberto I di Torino, Tel. 0115082319  
[psivera@mauriziano.it](mailto:psivera@mauriziano.it)

Dr. Osvaldo Giachino  
Dr. Massimo Milan  
Medicina Trasfusionale, SC di Immunoematologia  
Dipartimento di Malattie Rare, Immunologiche, Ematologiche ed Immunoematologiche - SC  
CMID. Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, 011 2402053  
[cmid@iol.it](mailto:cmid@iol.it)

Gabriella Zecchina  
Medicina Interna  
SCDU Medicina Interna ed Ematologia, AOU San Luigi di Orbassano, Torino  
011/ 9026305 347 3344460  
[gabriz@yahoo.com](mailto:gabriz@yahoo.com)

## **MEDICINA INTERNA**

Prof. Carlo Albera  
Malattie dell'Apparato Respiratorio  
Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano +39 011 9026 413  
Segreteria: Drssa. Laura Carena ([lauraannamaria.carena@unito.it](mailto:lauraannamaria.carena@unito.it))

Dr. Susanna Valpreda  
Medicina Interna.  
DH centralizzato di Medicina Interna, Ospedale Molinette, Torino, 011 633 5932  
[svalpreda@molinette.piemonte.it](mailto:svalpreda@molinette.piemonte.it)

Dr. Patrizia Bigo  
Medicina Interna  
Ospedale Birago di Vische C.so Svizzera 164



011 4393114 - 4393093

## **NEFROLOGIA**

Dr. Silvia Berutti

Dr. Cristina Marcuccio

Nefrologia

S.C. Nefrologia e Dialisi, Torino, Ospedale Mauriziano Umberto I, 011/5082171

[sberutti@mauriziano.it](mailto:sberutti@mauriziano.it)

[cmarcuccio@mauriziano.it](mailto:cmarcuccio@mauriziano.it)

Dr. Loredana Colla

Nefrologia

S.c.u. Nefrologia Dialisi Trapianto Renale

A.O. Città della salute e della scienza di Torino, 011 6335594 6336096

[lcolla@molinette.piemonte.it](mailto:lcolla@molinette.piemonte.it)

Dr. Michela Ferro

Nefrologia

Struttura Complessa Nefrologia e Dialisi

ASL TO2 – Ospedale San Giovanni Bosco – Torino, 011-2402287

[michelaferro.to2@gmail.com](mailto:michelaferro.to2@gmail.com)

## **PEDIATRIA**

Dr. Laura Barberis

Pediatra

S.C. di Neonatologia-TINO

ASO OIRM-S.Anna – Torino Tel. 0113135780 - cell. 3392148708

[barbla@yahoo.it](mailto:barbla@yahoo.it)

Dr. Silvana Martino

Pediatra

Centro di Immuno-Reumatologia

Ospedale Infantile Regina Margherita

0113135798

[silvana.martino@unito.it](mailto:silvana.martino@unito.it)

## **GINECOLOGIA E OSTETRICIA**

Luca Marozio

Ginecologia e Ostetricia

Clinica Ostetrica e Ginecologica I - Dipartimento di

Scienze Chirurgiche - Università di Torino

Via Ventimiglia 3 10126 Torino 011-3135666 / 011-3134444

[luca.marozio@unito.it](mailto:luca.marozio@unito.it)

Dr. Maria Gina Lanza

Ginecologia endocrinologica

Azienda Ospedaliera Città' della Salute e della Scienza di Torino

Presidio S. Anna -Dipartimento di Ginecologia

S.S. Ginecologia endocrinologica e medicina della subfertilità-sterilità'

0113134340-0113131914

[mariagina.lanza@oirmsantanna.piemonte.it](mailto:mariagina.lanza@oirmsantanna.piemonte.it)



# Malattie Rare

Dr. Paola Castagna  
Ostetricia e Ginecologia  
Città della Salute e della Scienza di Torino, OIRM Sant'Anna , Settore 2A Media Complessità  
Ostetrica. Tel dect ospedaliero personale 011/3131972  
[paolacastagna1973@libero.it](mailto:paolacastagna1973@libero.it)

Prof. Guido Menato  
Dr. Enza Defabiani  
S.C.D.U. Ostetricia e Ginecologia, AO Ordine Mauriziano, Torino  
011 5082429 - 5082957  
[edefabiani@mauriziano.it](mailto:edefabiani@mauriziano.it)

Servizio di Medicina Interna - Ospedale Sant'Anna  
Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino  
Corso Spezia 60 - 10126 Torino, Tel 0113134345-0113134316  
[medicina.interna@oirmsantanna.piemonte.it](mailto:medicina.interna@oirmsantanna.piemonte.it)

## ASTI

### GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Dr. Erato Maria Stefanidou  
SOC Ginecologia - Ostetricia  
Ospedale Cardinal Massaia, Asti  
Via Bogino 21, 1013 Torino  
333 6530538

## CUNEO

### MEDICINA INTERNA

Dr. Luigi Bertero  
Medicina Interna  
Ospedale Savigliano, ambulatorio Medicina Interna  
333 86 11 639, 0172 712417  
[luigibertero@alice.it](mailto:luigibertero@alice.it) / [luigi.bertero@aslcn1.it](mailto:luigi.bertero@aslcn1.it)

Dr. Nallino Maria Gabriella  
Reumatologia. Direttore S.C. Medicina Interna  
Dr. Calvi Roberta  
Ematologia. Dirigente medico  
S.C. Medicina Interna. Ospedale Regina Montis Regalis - Mondovì  
CUP per prenotazioni 0174/723700 rep 677344 -354 amb 677091-2 DH 677320  
[mariagabriella.nallino@aslcn1.it](mailto:mariagabriella.nallino@aslcn1.it)  
[roberta.calvi@aslcn1.it](mailto:roberta.calvi@aslcn1.it)

### REUMATOLOGIA

Dr. Nicoletta Romeo  
Dr. Francesca Serale  
Reumatologia  
SSD Reumatologia ASO S. Croce e Carle Cuneo  
0171-616867 0171-616786  
[romeo.n@ospedale.cuneo.it](mailto:romeo.n@ospedale.cuneo.it)



# Malattie Rare

[reumatologia@ospedale.cuneo.it](mailto:reumatologia@ospedale.cuneo.it)

## NEUROLOGIA

Dr. Cinzia Cavestro

Neurologia - Ambulatorio Malattie Rare

Ospedale "San Lazzaro", ASL CN2, Via P. Belli 26, 12051 Alba. 0173-316986

[centrocefalee@aslcn2.it](mailto:centrocefalee@aslcn2.it), [cinziacavestro@gmail.com](mailto:cinziacavestro@gmail.com)

## NEFROLOGIA

Dr. Marita Marengo

Nefrologia

ASL CN1 Ospedale SS. Annunziata Savigliano (CN). 3498771857

[marita.marengo@aslcn1.it](mailto:marita.marengo@aslcn1.it)

## NOVARA

### MEDICINA INTERNA

Dr. Pier Paolo Sainaghi

Dr. Daniele Sola

Medicina Interna

Ambulatorio Immuno-reumatologico, SC Medicina Interna I, Azienda Ospedaliera Universitaria "Maggiore della Carità", Novara 0321-3733810 (amb); 3733690 (DH); 3733472 (segreteria)

[immunoreumatologia@maggioreosp.novara.it](mailto:immunoreumatologia@maggioreosp.novara.it)

### NEFROLOGIA

Prof. Piero Stratta

Dipartimento di Medicina Traslazionale Università del Piemonte Orientale

SCDU Nefrologia e Trapianto AOU Maggiore della Carità Novara

[piero.stratta@med.unipmn.it](mailto:piero.stratta@med.unipmn.it) 0321/3733798

[Dr.ssa Caterina Canavese](mailto:Dr.ssa.Caterina.Canavese)

[SCDU Nefrologia e Trapianto AOU Maggiore della Carità Novara 0321/373379](mailto:SCDU.Nefrologia.e.Trapianto.AOU.Maggiore.della.Carità.Novara)

## REUMATOLOGIA

Dr. Aurora Ianniello

Reumatologia

Day Hospital reumatologico

ASL -NO Novara, Via dei Mille, 2. 0321 374.584 3496309224

## ONCOLOGIA

Dr. Bobbio Flavio

Specialità: Oncologia

SCDO Medicina 2

Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità di Novara

Telefono 0321 3733412

[flavio.bobbio@maggioreosp.novara.it](mailto:flavio.bobbio@maggioreosp.novara.it)

## ALESSANDRIA



# Malattie Rare

## **EMATOLOGIA**

Dr. Laura Contino  
Dr. Roberto Santi

Ematologia

Dipartimento Onco-Ematologico e Medicina Specialistica  
Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio" ALESSANDRIA  
0131-206230 (Segreteria), 0131-206091(Studio)

[lcontino@ospedale.al.it](mailto:lcontino@ospedale.al.it)

[rsanti@ospedale.al.it](mailto:rsanti@ospedale.al.it)

## **NEFROLOGIA**

Dr. Marco Manganaro

Nefrologia

SC Nefrologia e Dialisi – AO "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" – Via Venezia 16 – 15100  
Alessandria

0131 206881

[mmanganaro@ospedale.al.it](mailto:mmanganaro@ospedale.al.it)

## **REUMATOLOGIA**

Dr. Pier Andrea Rocchetta

Dr. Paolo Stobbione

Reumatologia

ASO "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" Alessandria

0131-206245

[parocchetta@ospedale.al.it](mailto:parocchetta@ospedale.al.it)

[pstobbione@ospedale.al.it](mailto:pstobbione@ospedale.al.it)

## **2) Laboratori afferenti al Gruppo Tecnico APS Piemonte e Valle d'Aosta**

### **TORINO**

Dr. Domenico Cosseddu

Dr. Barbara Montaruli

Dr. Cristiana Marchese

Patologia Clinica

Laboratorio Analisi, AO Ordine Mauriziano, Torino; 011-5085050

[dcosseddu@mauriziano.it](mailto:dcosseddu@mauriziano.it)

[bmontaruli@mauriziano.it](mailto:bmontaruli@mauriziano.it)

[cmarchese@mauriziano.it](mailto:cmarchese@mauriziano.it)

Dr. Anna Maria Calabrese

Patologia clinica

Dr. Cinzia Nicolò

Dirigente biologo

laboratorio analisi San Luigi, Orbassano

0119026745 / 456

[cinzia.nicolo@tiscali.it](mailto:cinzia.nicolo@tiscali.it)

[a.calabrese@sanluigi.piemonte.it](mailto:a.calabrese@sanluigi.piemonte.it)

Dr. Giulio Mengozzi

Patologia Clinica



## *Malattie Rare*

S.C. Biochimica Clinica  
AO Citta' della Salute e della Scienza di Torino  
0116336381  
[gmengozi@molinette.piemonte.it](mailto:gmengozi@molinette.piemonte.it)

Dr. Daniela Cabodi  
Biologo  
S.C. Laboratorio Analisi - Ospedale S.G.Bosco - ASLTO2  
011 2402366 / 2817 Fax 011 2402373  
[daniela.cabodi@aslto2nord.it](mailto:daniela.cabodi@aslto2nord.it)

Dr. Romito Alessandra  
Medico specialista in Biochimica e Chimica Clinica con indirizzo diagnostico  
Laboratorio Analisi OMV (Ospedale Maria Vittoria) - ASLTO2 – Torino  
011/4393523  
[alexromito@libero.it](mailto:alexromito@libero.it)

Dr. Claudia Linari  
Laboratorio analisi OIRM Sant'anna  
[claudia.linari@oirmsantanna.piemonte.it](mailto:claudia.linari@oirmsantanna.piemonte.it)

Dr. Patrizia Napoli  
Dr. Alberto Pantano  
Presidio Ospedaliero Evangelico Valdese  
[patnapoli@yahoo.com](mailto:patnapoli@yahoo.com)  
[alberto.pantano@aslto1.it](mailto:alberto.pantano@aslto1.it), tel 011/6540304

Dr. Alessandra Bairo  
Laboratorio analisi OSP- KOELLIKER. Torino  
[abairo@osp-koelliker.it](mailto:abairo@osp-koelliker.it)

Dr. Insana Antonio  
Dir. Medico ASL To5 Osp. S. Croce Moncalieri S.C. Patologia clinica  
tel: 011-6930258, fax 011-6930251  
[aninsana@inwind.it](mailto:aninsana@inwind.it)

### **CUNEO**

Dr. Valter Conterio  
Patologia Clinica  
Laboratorio Analisi ASL CN 2 ALBA-BRA  
0172 420897 335 6245077

Dr. Filippo Molinari  
Medico Settore e Laboratorista, Patologia Generale  
ASL CN2 Aba-Bra, Osp. S.Lazzaro - Alba  
0173 316983  
[fmolinari@aslcn2.it](mailto:fmolinari@aslcn2.it)





Dr. Melania Marmifero  
Specialista in Patologia Clinica  
Servizio Trasfusionale, Ospedale San Lazzaro, ASL CN 2 Alba- Bra0173 316163, 01730316439  
Lavoro.  
[mmarmifero@aslcn2.it](mailto:mmarmifero@aslcn2.it)

## NOVARA

Dott.ssa Patrizia Pergolini  
Medico Chirurgo specialista in Biologia Clinica  
Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche. Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità",  
Novara. Tel 0321 3733583.  
[patrizia.pergolini@maggioreosp.novara.it](mailto:patrizia.pergolini@maggioreosp.novara.it)

## ALESSANDRIA

Dr.ssa Marta Sofia Demicheli  
S.S. Laboratorio Studio Malattie Emorragiche e Trombotiche  
Via Venezia 16, 15121 Alessandria  
tel +3901310206972- fax +390131206859  
[mdemicheli@ospedale.al.it](mailto:mdemicheli@ospedale.al.it)

## IVREA

Dr. Paola Rossetto  
SC Med. Trasfusionale ed Ematologia  
ASL TO4 Osp.Civile IVREA  
[dot.prossetto@aslto4.piemonte.it](mailto:dot.prossetto@aslto4.piemonte.it)

## VALLE D'AOSTA

Dr. Lorella Marini  
Ematologia clinica e di laboratorio  
Ospedale Regionale della Valle d'Aosta  
Laboratorio analisi  
Tel. 0165 543616  
[lmardini@ausl.vda.it](mailto:lmardini@ausl.vda.it)

Dr. Silvia Bonjean  
Biologa  
U.O. Analisi Cliniche, Aosta, Ospedale Regionale U. Parini, tel 0165/543336  
[SBONJEAN@ausl.vda.it](mailto:SBONJEAN@ausl.vda.it)



### **3) Associazione pazienti**

Associazione Italiana Sindrome Anticorpi Antifosfolipidi

[antifosfolipidi@gmail.com](mailto:antifosfolipidi@gmail.com)

[www.antifosfolipidi.org](http://www.antifosfolipidi.org)

[www.antiphospholipid.net](http://www.antiphospholipid.net)

347 0539374