

Raccomandazioni per l'anestesia

Malattia correlata MYH9

Nome della Malattia: Malattia correlata MYH9

ICD 10: D69.4

Sinonimi: Anomalia di May-Hegglin, sindrome di Epstein, sindrome di Fechtner, sindrome di Sebastian, trombocitopenia correlata al MYH9, sindrome correlata al MYH9, trombocitopenia sindromica correlata al MYH9, malattia correlata al MYH9.

Informazione: Con più di 300 famiglie riportate in letteratura, MYH9 RD è la forma più frequente di trombocitopenia ereditaria(1,2). Comprende quattro forme dominanti precedentemente considerate come malattie distinte (CFR sinonimi). La malattia correlata al MYH9(MYH9 RD) è fenotipicamente variabile ed è caratterizzata da una macrotrombocitopenia congenita con delle inclusioni leucocitarie specifiche (chiamate corpi di Dohle) in tutti i pazienti. Alcuni pazienti possono sviluppare anche altri segni clinici come cataratta, sordità e/ o malattie renali progressive. Si tratta di una rara malattia autosomica dominante ereditaria causata da una mutazione del gene MYH9 codificante la catena pesante della miosina IIA non muscolare (miosina 9). La tendenza al sanguinamento è direttamente correlata alla conta piastrinica. Le principali preoccupazioni dal punto di vista anestesiológico nella gestione dei pazienti affetti da MYH9 RD riguardano la ricerca di una strategia per ridurre le complicanze emorragiche e la ricerca delle malattie associate in particolare quelle epatiche e renali. La possibilità di eseguire un'anestesia neuroassiale in questi pazienti dipende dal livello del tasso piastrinico e da una funzione piastrinica normale.

Nel 1909 May osservò che lo striscio di sangue di una sua paziente mostrava molti leucociti che contenevano uno o più corpi d' inclusione blu pallido (3).

Trentasei anni più tardi Hegglin descriveva in tre membri appartenenti alla stessa famiglia una combinazione di trombocitopenia a piastrine giganti e la presenza di corpi di Dohle come corpi di inclusione nei neutrofili(4).

Il nome «malattia di May-Hegglin» fu quindi usata in un case report da Scholer et altri autori che Hegglin considero' essere un caso clinico identico al suo.

Da quel momento fu usato il nome congiunto della malattia di May Hegglin.

Utilizzando un'analisi di linkage fu localizzata l'anomalia cromosomica nel sito del cromosoma 22q12.3-q132(5,6). Il gene responsabile della malattia fu identificato essere il MYH9, che codifica una grande proteina citoplasmatica (NMMHC-IIA) espressa in molti tessuti differenti come cellule del sangue, reni, coclea ed epatociti. Questa proteina regola il citoscheletro e agisce come una componente chiave delle attività che guidano la migrazione cellulare, l'interazione cellula-cellula e l'adesione intercellulare. La patogenesi della

trombocitopenia è secondaria al difetto della formazione propiastriatica legata all'incremento della contrattilità.

Molte altre malattie ereditarie considerate all'inizio entità distinte sono in effetti causate dalle mutazioni del gene MYH9. Quindi è stato proposto il nome di malattia legata al MYH9 o malattia MYH9(7). Ad oggi più di 80 mutazioni differenti sono state identificate (8,9). La maggior parte dei pazienti è eterozigote per mutazioni missense e alcuni altri pazienti per mutazioni non sense, mutazioni frame shift, delezioni o duplicazioni del gene in questione.

E' molto importante notare il fatto che il 35 % dei casi di malattia legata al gene MYH9 e' sporadico e che nella metà di questi casi una mutazione 'ex novo' viene confermata dai test molecolari eseguiti nei genitori.

La trombocitopenia è caratterizzata da grandi piastrine (ovvero il 40 % delle piastrine ha un diametro > 3.9 µm) e un tasso piastrinico < 150x 10⁹/L, che vengono identificati entrambi alla nascita. Qualche volta il tasso piastrinico può essere molto basso < 30 x 10⁹/L. L'aggregazione piastrinica, il rilascio di serotonina, la formazione del trombo sono molto spesso normali o leggermente alterati. I Corpi di Dhople che si colorano con il metodo May-Grunwald-Giemsa sono presenti nel 42-84% degli individui con la malattia MYH9 ma si possono trovare in tutti i pazienti affetti con la tecnica dell'immunofluorescenza per la catena pesante IIA della miosina non muscolare nei granulociti(1).

La gravità del sanguinamento dipende essenzialmente dal valore piastrinico ma la maggior parte dei pazienti ha un basso score emorragico calcolato secondo la Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH/BAT) (10,11). La prevalenza del sanguinamento mucocutaneo e' significativamente più alta nei pazienti con mutazione della parte iniziale della catena della miosina 9(12). La diagnosi viene spesso effettuata in età adulta dal momento che il rischio di sviluppare insufficienza renale, sordità e cataratta avviene spesso nella prima metà della vita. Ematomi spontanei, sanguinamento spontaneo delle mucose, sanguinamento eccessivo anche dopo procedure emostatiche o in seguito all'utilizzo di farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica sono tutte manifestazioni della trombocitopenia. In rari casi di sanguinamento severo dovuto a menorragie o sanguinamento intracranico dovrebbero essere eseguite trasfusioni piastriniche. Tuttavia i recenti progressi nella gestione preoperatoria con l'utilizzo di farmaci simil trombopoietici (TPO) devono essere considerati come una valida alternativa negli adulti e nei bambini(13,14,15,16).

La diagnosi differenziale include altre macrotrombocitopenie(MTP) come la sindrome di Bernard-Soulier (OMIM 213200/153670) o le trombocitopenie correlate a ACTN1 (OMIM615193) e ancora l' ITGA2B ITGB3 (OMIM187800), o TUBB1(OMIM613112) e DIAPH1(OMIM 124900) (17).



La medicina è in continuo progresso

Sono disponibili nuove conoscenze

Ogni paziente è unico

Considerare diagnosi errata



Per ulteriori informazioni sulla malattia, sui centri di riferimento e associazioni dei pazienti consultare Orphanet: www.orpha.net

Chirurgia tipica

Le procedure chirurgiche tipiche della malattia legata al gene MYH9 dipendono dalla sintomatologia clinica associata alla malattia stessa. Come per esempio l' impianto cocleare, la chirurgia oftalmologica, e il trapianto di reni(18,19,20). Tuttavia ogni tipo di procedura chirurgica puo' essere effettuata in questi pazienti(21,22,23,24). Idealmente tutti i pazienti dovrebbero essere gestiti, soprattutto durante la gravidanza da un'equipe multidisciplinare di medici anestesisti, ematologi e ginecologi ostetrici.

Numerosi aspetti importanti devono essere tenuti presenti nella gestione di questi pazienti: per esempio decidere tra una chirurgia elettiva o in urgenza? se sia necessario un incremento repentino del tasso piastrinico nei pazienti ad alto rischio emorragico? Essere sicuri di aver ottenuto un parere di esperti il piu' appropriato possibile.

Tipo di Anestesia

Non esistono raccomandazioni esplicite o guide linea in letteratura per i pazienti con patologie della coagulazione e in particolare con malattie ereditarie delle piastrine.

Il rischio di una patologia renale ed epatica deve essere sicuramente preso in considerazione nella farmacocinetica dei farmaci utilizzati per l'anestesia.

Prima di eseguire un blocco nervoso centrale o periferico, conformemente alla prevenzione del rischio di ematoma secondario all'anestesia regionale, dovrebbe essere valutata la gravità della trombocitopenia, la coagulazione (funzionalità piastrinica), la presenza di un sanguinamento clinico e la valutazione della bilancia beneficio-rischio per il paziente. E' importante sottolineare che un conteggio esatto ottico e manuale delle piastrine dovrebbe essere richiesto dal momento che le piastrine giganti possono non rientrare nel calcolo di alcune analisi ematologiche automatizzate in uso attualmente(24).

L'anestesia neuroassiale è stata eseguita con successo in piu' studi con una conta piastrinica superiore a $80 \times 10^9/L$ (25,26). Normalmente l'anestesia spinale e peridurale è considerata come sicura nei pazienti con un tasso piastrinico di almeno a $80 \times 10^9/L$, ma in alcuni case reports è stato eseguito questo tipo di anestesia in donne con piastrine al di sotto di $50 \times 10^9/L$ (27). Tuttavia attualmente ci sono dati insufficienti per raccomandare questo tipo di anestesia nei pazienti con basso tasso piastrinico. Per questa ragione, in accordo con le raccomandazioni pubblicate in letteratura(28,29), le tecniche di anestesia locoregionale rimangono possibili solo nei pazienti con una funzione piastrinica normale e un tasso piastrinico superiore o uguale $> 80 \times 10^9/L$. Per i pazienti con un valore di piastrine inferiore a $75 \times 10^9/L$, deve essere presa una decisione specifica basata sulla valutazione della bilancia beneficio-rischio nel singolo individuo(30). Nessuna controindicazione alla sedazione né ad altri metodi specifici della gestione del dolore è finora conosciuta ma si ribadisce che farmaci come i FANS dovrebbero essere amministrati con cura in questi pazienti affetti da malattia legata al gene MYH9.

Esami preoperatori

Oltre alla necessità di ottenere un tasso piastrinico preciso nel periodo preoperatorio o pre parto, è anche necessario verificare l'analisi della funzione piastrinica ovvero l'aggregazione e la secrezione piastrinica quando il livello della trombocitopenia lo permette. Deve essere anche tenuto presente che nella maggior parte dei pazienti queste funzioni sono normali ma

è estremamente importante verificarlo per poter escludere ad esempio l'aggiunta di altre anomalie acquisite. Queste funzioni possono essere analizzate con differenti metodi a seconda del numero di piastrine. Se le piastrine sono superiori a $80 \times 10^9/L$ può essere utilizzato il metodo dello studio dell'aggregazione; al di sotto di questo tasso piastrinico si raccomanda l'utilizzo del flusso citometrico per studiare la funzionalità piastrinica che è un metodo molto interessante non solo per gli adulti ma anche per i bambini poiché è necessaria una piccola quantità di sangue per eseguire l'analisi. Un'altra alternativa che potrebbe aiutare in un futuro nella gestione e nella decisione in caso di urgenza chirurgica o ostetrica sarebbe quella di fare un tromboelastogramma (TEG) (30) preoperatorio ma per ora non ci sono consensi né raccomandazioni a riguardo.

La valutazione della funzione renale ed epatica è indicata qualsiasi sia l'età del paziente. I pazienti dovrebbero essere interrogati riguardo la presenza di un abbassamento dell'udito o la presenza di una cataratta.

Accorgimenti particolari riguardo la gestione delle vie aeree

Il sanguinamento patologico in seguito ad un trauma delle vie aeree o in seguito ad una intubazione orotracheale rimane teorico dal momento che per ora non sono stati pubblicati casi in letteratura. Non esiste un vero e proprio consenso sulla decisione del metodo terapeutico né specifiche linee guida circa il valore piastrinico necessario per prevenire un trauma delle vie aeree; nel caso di un' intubazione difficile, particolarmente se le piastrine sono almeno $50 \times 10^9/L$, l'utilizzo del fibroscopio o del video laringoscopio potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento.

Accorgimenti particolari riguardo la trasfusione di sangue

La trasfusione di concentrati piastrinici può essere di grande aiuto nel periodo preoperatorio immediato o all'inizio della procedura chirurgica. Poiché in alcuni studi sono state utilizzate le trasfusioni piastrinica HLA compatibili è quindi necessario trattare questi pazienti in centri chirurgici e ostetrici dotati di una banca del sangue per avere un rapido accesso all'utilizzo di questi prodotti.

Analogamente alle precedenti raccomandazioni riguardo la PTI(31), il valore del tasso piastrinico necessario nelle differenti procedure sembrerebbe il seguente: per una semplice estrazione dentaria o un blocco regionale della bocca $>30 \times 10^9/L$; per estrazioni complesse $> 50 \times 10^9/L$; per una chirurgia minore $> 50 \times 10^9/L$;e per chirurgie maggiori come neurochirurgia o trapianto renale $>100 \times 10^9/L$ (32,33).

Quando la chirurgia non è urgente si raccomanda di utilizzare farmaci mimetici della trombopoietina sia per bocca una volta al giorno oppure con un' iniezione sottocutanea una volta a settimana. Il tasso piastrinico aumenta all'incirca dopo 2 a 4 settimane dall'inizio del trattamento ed in questo modo potrebbe essere evitata una trasfusione piastrinica (12,13,14,15). Se indicato quindi durante il periodo perioperatorio, il trattamento si inizia 4 settimane prima dell'intervento il numero di piastrine minimo richiesto è di $50 \times 10^9/L$ ma dipende anche dal tipo di chirurgia (vedi sopra). Il livello di piastrine e gli enzimi epatici devono essere monitorati ogni settimana. La durata del trattamento deve essere modificata secondo il rischio emorragico nel periodo post operatorio: le piastrine normalmente tornano al loro valore di base all'incirca da una a tre settimane dopo la fine del trattamento.

Accorgimenti particolari per la somministrazione di anticoagulanti

La trombocitopenia MYH9 non protegge dalle complicanze tromboemboliche (34,35,36) che possono essere presenti nel periodo post operatorio senza un'adeguata profilassi tromboembolica. Quindi la profilassi tromboembolica deve essere prescritta quando necessario nel periodo postoperatorio per gli interventi chirurgici ad alto rischio trombotico e nello stesso tempo anche la profilassi meccanica (calze di contenzione) deve essere presa in considerazione.

Accorgimenti particolari per il posizionamento, il trasporto e la mobilizzazione

Nessuna particolare raccomandazione è stata pubblicata sulla posizione, il trasporto e la mobilizzazione di questi pazienti. Bisogna evitare ogni tipo di evento traumatico.

Interazioni fra anestetici e terapia abituale del paziente

Tutti i farmaci che interagiscono con la funzione piastrinica: aspirina, farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) o farmaci antiaggreganti piastrinici devono essere evitati. Al contrario, agenti antifibrinolitici come l'acido tranexaminico sia per bocca che endovena e l'acido aminocaproico dovrebbero essere usati nella prevenzione del sanguinamento ricorrente in questi pazienti durante le procedure chirurgiche e odontoiatriche (37).

Procedura anestesologica

Tutte le tipologie di anestesia generale possono essere utilizzate sia per gli interventi in urgenza che per quelli selettivi nei pazienti con la malattia legata al gene MYH9.

Monitoraggio particolare o supplementare

La necessità di un monitoraggio specifico peri operatorio dipende dal tipo di chirurgia e dal rischio emorragico relativo. Per mettere un CVC nei pazienti con un alto rischio di sanguinamento durante la chirurgia il numero di piastrine dovrebbe essere almeno 50-60 x 10⁹/L con una funzione piastrinica normale. Se ci si aspetta un sanguinamento, un monitoraggio specifico dell'emodinamica e l'utilizzo di cell-sever dovrebbe essere previsto così come una relazione costante con la banca del sangue come anche il monitoraggio dell'emoglobina e della coagulazione. Nel caso di un'insufficienza renale o epatica un monitoraggio non invasivo o semi invasivo dovrebbe essere previsto nel periodo pre e post-operatorio.

Possibili complicanze

Il rischio di un sanguinamento fatale (emorragia grave) è veramente basso ma aumenta, come nella popolazione generale nei pazienti anziani, nei pazienti con precedente storia di emorragia e con comorbidità associate: ipertensione, cirrosi epatica, problemi cardiovascolari con conseguente utilizzo di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti.

Casi di emorragia mortale nei bambini e negli adulti non sono stati ancora mai riportati in letteratura anche se la tendenza al sanguinamento è associata ad un valore piatrinico più basso(9).

Si devono conoscere anche le complicanze legate all'utilizzo dei farmaci TPO mimetici: un rischio trombotico è stato riportato in alcuni rari casi e comunque bisognerebbe richiedere una conta piastrinica un mese dopo la fine del trattamento (16).

Assistenza postoperatoria

La sorveglianza post operatoria è necessaria e dipende dal rischio emorragico legato alla chirurgia e anche per quei pazienti che hanno un alto rischio di sanguinamento. In alcune chirurgie come il trapianto renale o la neurochirurgia una conta piastrinica maggiore o uguale a 100 x 10⁹ nel periodo pre e postoperatorio è fortemente raccomandata (32,33). Quindi, tutti questi dati clinici conducono alla necessità di monitorare attentamente il valore piastrinico e l'eventuale sanguinamento nel periodo postoperatorio per un periodo di 6-7 giorni nelle chirurgie minori e di 14 giorni nelle chirurgie maggiori. Noi pensiamo anche che questi pazienti debbano avere uno stretto controllo anche dopo essere stati dimessi dall'ospedale.

Come detto in precedenza, la macrotrombocitopenia MYH9 non protegge contro episodi tromboembolici postoperatori e di conseguenza dovrebbe essere prescritta una profilassi tromboembolica nelle situazioni ad alto rischio embolico.

Probleme acuti dovuti alla malattia e l'effetto su anestesia e risveglio

Come per tutti gli altri pazienti, le situazioni di emergenza possono realizzarsi prima o dopo la chirurgia stessa. Nell'eventualità di un'emorragia incontrollabile, la trasfusione di piastrine deve essere considerata. Uno degli approcci terapeutici possibili include anche il fattore VIIa ricombinante (rVIIa) ma nessun caso è stato finora riportato in letteratura.

L'utilizzo della desmopressina è stato testato nei pazienti con malattia legata al gene MYH9 con successo (38), ma è sempre necessario, in seguito alla variabilità dell'effetto biologico inter-individuale di ogni paziente, testare la risposta terapeutica prima dell'utilizzo. Quindi la desmopressina sembrerebbe essere indicata nella chirurgia con un moderato o basso rischio emorragico nella quale la correzione dell'emostasi primaria è necessaria per poco tempo. La desmopressina non può essere utilizzata in situazioni d'urgenza.

Il caso particolare dell'emorragia del post parto verrà discusso in seguito.

Anestesia ambulatoriale

Non ci sono dati riguardanti la chirurgia ambulatoriale nei pazienti affetti da MYH9-RD ma ci sembra appropriato che i pazienti con un rischio emorragico basso possano beneficiare di procedure chirurgiche ambulatoriali.

Anestesia ostetrica

La gestione dei pazienti con una patologia piastrinica ereditaria (IPD) presenta delle problematiche non soltanto riguardanti le donne incinte ma anche i neonati in assenza di una raccomandazione stabilita. Tuttavia recenti studi retrospettivi forniscono degli approfondimenti sul monitoraggio della gravidanza, il nascituro e il periodo post parto.

E' molto ben definito il fatto che durante la gravidanza il tasso piastrinico diminuisca e che, come dimostrato in un grande studio di 339 partorienti in 181 donne con 13 differenti forme di malattia piastrinica ereditaria (IPD) (39), le complicanze emorragiche aumentino significativamente nelle donne una conta piastrinica inferiore a $40 \times 10^9/L$ nel periodo pre-parto, una conta inferiore a $50 \times 10^9/L$ al momento del parto e anche in quelle con antecedenti emorragici durante precedenti procedure chirurgiche. Le pazienti senza antecedenti emorragici e con un tasso piastrinico almeno di $80 \times 10^9/L$ sono considerate a basso rischio emorragico e non hanno bisogno di trasfusione piastrinica né durante il travaglio né durante il parto.

E' importante sottolineare che questo studio comprende 185 donne incinte affette da malattia MYH9 ma anche macrotrombocitopenia e sordità. Un parto normale è stato osservato in 94 casi con un valore piastrinico mediano di $60 \times 10^9/L$ ($34-80 \times 10^9/L$) e in 34 di questi sono state eseguite anestesi spinali e peridurali. Per le pazienti con un tasso piastrinico ancora inferiore è stata effettuata una trasfusione profilattica di piastrine.

Un aumento della sintomatologia emorragica si osserva durante la gravidanza e può essere investigato ripetendo l'anamnesi della diatesi emorragica durante la gravidanza e osservando lo studio della funzione piastrinica (flusso citometria). Concentrati piastrinici devono essere presenti e disponibili nella sede del parto. Preferibilmente piastrine HLA compatibili devono essere preparate prima del parto per evitare ogni tipo di rischio di immunizzazione e quindi di una trasfusione inefficace a lungo termine. Non ci sono indicazioni formali sulla trasfusione piastrinica profilattica a causa della variabilità fenotipica. Una discussione multidisciplinare deve essere eseguita caso per caso includendo nel ragionamento la conta piastrinica, lo studio della funzione piastrinica alla fine della gravidanza e le modalità del parto.

La gestione del travaglio del parto resta identica in tutte le pazienti con patologie piastriniche acquisite o ereditarie. Nel caso di un'emorragia post parto (PPH) l'algoritmo della gestione dell'emorragia potrebbe essere adattato con una trasfusione precoce di piastrine.

L'anestesia neuroassiale rimane controindicata quando la conta piastrinica è inferiore a $75-80 \times 10^9/L$ (28,29,31) ma in alcuni studi è stata comunque effettuata. In pazienti con MYH9 RD, con tasso piastrinico anche più basso (27,40).

Il parto cesareo è possibile ma richiede spesso una trasfusione piastrinica in particolare se la funzione piastrinica è alterata e/o lo score di sanguinamento è aumentato e/o il tasso piastrinico è inferiore a $50 \times 10^9/L$. Recenti studi hanno sottolineato l'utilizzo di farmaci TPO mimetici durante la gravidanza nelle donne con una trombocitopenia acquisita o ereditaria (41,42). In questi studi eltrombopag è stato utilizzato quando i benefici erano superiori ai rischi. Gli effetti collaterali sono rari ma vi possono essere trombocitosi e tossicità epatica nella madre. Questa possibilità apre nuove prospettive nel trattamento delle donne in gravidanza con MYH9 RD in particolare in quelle con un valore piastrinico molto basso riducendo il rischio associato a ripetute trasfusioni piastriniche. Nelle IPD, noi suggeriamo di iniziare questo trattamento specifico all'inizio dell'ultimo mese di gravidanza essendo già a distanza dal periodo embriogenetico. Tuttavia è stato considerato dalla Food and Drug Administration come una categoria C in gravidanza e studi controllati in gravidanza non sono ancora disponibili.

Il periodo perinatale è importante anche per la gestione del rischio di sanguinamento non solo per le pazienti ma anche per i neonati. La valutazione della conta piastrinica è essenziale nelle donne e nei neonati e una ricerca ecografica sistematica di un'emorragia cerebrale dovrebbe essere sempre programmata nei neonati. Nello studio di Noris due neonati nati da madri affette dalla malattia MYH9-RD sono morti a causa di un'emorragia cerebrale e dunque gli autori suggerirono che tutti i nati con parto naturale da madri con una trombocitopenia severa siano considerati a rischio di emorragia cerebrale (39). Noi suggeriamo inoltre l'amministrazione preventiva e sistematica di piastrine a tutti quei neonati con una trombocitopenia grave.

Il follow-up delle madri dopo la nascita è anch'esso essenziale a causa della possibilità dell'apparizione di sanguinamento a distanza di una settimana dal parto o anche più(43).

Bibliografia e internet links

1. Savoia A, Pecci A. MYH9-related disorders: in Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Armemiya A, editors. Gene Reviews [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2008 Nov 20 [updated 2015 Jul16]
2. Balduini CL, Melazzini F, Pecci A. Inherited thrombocytopenia-recent advances in clinical and molecular aspects. *Platelets* 2017;28:3–13
3. May R. Leukocytoteneinschlüsse. *Dtsch Arch Klin Med* 1909;96:1-6
4. Hegglin R. Gleichzeitige konstitutionelle Veränderungen an neutrophilen und thrombocyten. *Helv Med Acta* 1945;12:439–440
5. Kunishima S, Kojima T, Tanaka T, Kamiya T, Ozawa K, Nakamura Y, Saito H. Mapping of a gene for May-Hegglin anomaly to chromosome 22q. *Hum Genet* 1999;105:379–383
6. Martignetti JA, Heath KE, Harris J, Bizzaro N, Savoia A, Balduini CL, Desnick RJ. The gene for May-Hegglin anomaly localizes to a <1-Mb region on chromosome 22q12.3-13.1 *Am J Hum Genet* 2000;66:1449–1454
7. Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, et al. Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. *Nat Genet* 2000;26:103–105
8. Pecci A, Ma X, Savoia A, Adelstein RS. MYH9: structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene* 2018;664:152–162
9. Saposnik B, Binard S, Fenneteau O, Nurden A, Nurden P, Hurtaud-Roux MF, et al. French networks; Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in a large French cohort of MYH9-related disorders. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:297–312
10. 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. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2063–2065
11. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014;20:831–835
12. Savoia A, De Rocco D, Pecci A. MYH9 gene mutation associated with bleeding. *Platelets* 2017;28:313–315
13. Pecci A, Barozzi S, d'Amico S, Balduini CL. Short term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutation. *Thromb Haemost* 2012b;107:1188–1189
14. Gröppler S, Althaus K, Najm J, Haase S, Aul C, Greinacher A, Giagounidis A. A patient with Fechtner syndrome successfully treated with romiplostim. *Thromb Haemost* 2012,107:590–591
15. Favier R, Feriel J, Favier M, Denoyelle F, Martignetti JA. First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia. *Pediatrics* 2013;132:e793–795
16. Rodeghiero F, Pecci A, Balduini CL. Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias. *J Thromb Haemost* 2018, 16:1700–1710
17. Favier R, Raslova H. Progress in understanding the diagnosis and molecular genetics of macrothrombocytopenias. *Br J Haematol* 2015,170(5):629–639
18. Pecci A, Verver EJ, Schlegel N, Canzi P, Boccio CM, Platokouki H, et al. Cochlear implantation is safe and effective in patients with MYH9-related disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014b;9,100:1–9
19. Min SY, Ahn Hj, Park XW and Kim JW. Successful renal transplantation in MYH9-related disorder with severe macrothrombocytopenia: first report in Korea. *Transplantation Proceedings* 2014;46: 664–666
20. Hashimoto J, Hamasaki Y, Yanagisawa T, Sekine T, Aikawa A, Shishido S. Successful kidney transplantation in Epstein syndrome with antiplatelet antibodies

- and donor specific antibodies: a case report. *Transplantation Proceedings* 2015;47:2541–2543
21. Sehbai AS, Abraham J, Brown V. Perioperative of a patient with May-Hegglin anomaly requiring craniotomy. *Am J Hem* 2005;79:303–308
 22. Eichel Y, Tornos LM, Squites JE. Preoperative use of platelets in a 6-year-old with acute appendicitis and a myosin heavy chain 9-related disorder: a case report and review of literature. *Transfusion* 2016;56:349–353. www.orphananesthesia.eu 9
 23. Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica* 2017;102:1192–1203
 24. Kumemura M, Omae T, Kou K, Sakuraba S, Niimi N, Kunishima S. Anesthetic management without perioperative platelet transfusion for cervical laminectomy and laminoplasty in a case of May-Hegglin anomaly. *J Anesth* 2018;32:641–644
 25. Choi S, Brull R. Neuroaxial techniques in obstetric and non obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Ana* 2009;109:628–660
 26. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121:38–47
 27. Fishman ER, Connors JM, Camann WR. Anesthetic management of seven deliveries in three sisters with the May-Hegglin anomaly. *Anesth Ana* 2009;108:1603–1605
 28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletin Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:e43–e53
 29. French Society of Anesthesiology. Guidelines. Neuroaxial anaesthesia in adults. *Ann Fr Anaest Rea* 2007;26:720–752
 30. Huang J, McKennay N, Babins N. Utility of thromboelastography during neuraxial blockade in the parturient with thrombocytopenia. *AANA Journal* 2014; 82:127–130
 31. British Committee for standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120:574–596
 32. Palandri F, Zoli M, Polverelli N, Noris P, Sollazzo D, Catani L, et al. MYH9-related thrombocytopenia and intracranial bleeding: a complex clinical/surgical management and review of the literature. *Br J Haematol* 2015;170:729–731
 33. Hashimoto J, Hamasaki Y, Takahashi Y, Kubota M, Yanagisawa T, Itabashi Y, Muramatsu M, et al. Management of patients with severe Epstein syndrome: a review of four patients who received living donor renal transplantation. *Nephrology* 2018;13. DOI:10.1111/nep.13253.[Epub ahead of print]
 34. Selleng K, Lubenow LE, Greinacher A, Wartenkin TE. Perioperative management of MYH9 hereditary macrothrombocytopenia. *Eur J Haem* 2007;79:213–218
 35. Kerros H, Roule V, Ivascau C, Labombarda F. Management of May-Hegglin anomaly referred for coronary artery bypass. *Platelets* 2011;22:471–472
 36. Girolami A, Sambado L, Bonamigo E, Vettore S, Lombardi AM. Occurrence of thrombosis congenital thrombocytopenic disorders: a critical review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:18–22
 37. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders: strategies for management and diagnosis. *Transf Med Hemother* 2010;37:260–267
 38. Coppola A, DiMinno G. Desmopressin in inherited platelet function. *Haemophilia* 2008;14:31–39
 39. Noris P, Schlegel N, Klersky C, Heller PG, Civashi E, Pujol-Moix N, et al. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. *Haematologica* 2014b;99:1387–1394
 40. Garcia Vallejo G, Cabellos M, Kabiri M, Fraile JR, Cuesta J. Anaesthetic implications in a pregnant patient with an extreme thrombocytopenia due to a May-Hegglin anomaly: general or regional anaesthesia? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2014;61:460–465

41. Favier R, De Carne C, Elefant E, Lapsneanu R, Gkalea V, Rigouzzo A. Eltrombopag to treat thrombocytopenia during last month of pregnancy in a woman with MYH9 related disease: a case report. *AA Pract* 2018;10:10–12
42. Kong Z, Qin P, Xiao S, Zhou H, Li H, Yang R et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017;130:1097–1103
43. Hussein BA, Gomez K, Kadir R. May-Hegglin anomaly and pregnancy: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:554–561.

Data dell'ultima revisione: **Giugno 2019**

Queste linee guida sono state elaborate da:

Autori

Remi Favier, Ematologo, Centro di referenza Francese per malattie piastriniche, Armand Trousseau Hospital, 75012 Paris, France

Agnes Rigouzzo, Anestesista, Servizio di Anestesia e Rianimazione, Hopital Armand Trousseau Hospital, 75012 Paris, France
Agnes.rigouzzo@aphp.fr

Co-autori:

Federica Piana, Anestesista, Servizio di Anestesia e Rianimazione, CHU Lyon, France

Nicolas Louvet, Anestesista, Servizio di anestesia e rianimazione Hopital Armand Trousseau Hospital, 75012 Paris, France

Dichiarazione di assenza di conflitto d'interessi: l'autore dichiara assenza di conflitto di interesse, dichiara inoltre di non aver ricevuto compensi per l'elaborazione delle presenti raccomandazioni.

Revisore 1

Anne-Sophie Ducloys-Bouthors, Anaesthesiologist, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Lille University Hospital, Lille, France
anne-sophie.bouthors@chru-lille.fr

Revisore 2

Paquita Nurden, Haematologist, founder of the French Reference Center for Inherited platelet diseases, Scientific advisor, Liryc Institute, Pessac, 33600, France
Paquita.nurden@gmail.com

Dichiarazione di assenza di conflitto d'interessi: I revisori dichiarano assenza di conflitti di interesse di tipo finanziario o altro.

Traduzione (EN-IT):

Gruppo di Studio Anestesia e Malattie Rare, SARNePI
