

L'emofilia nel bambino di oggi

DOMENICA GIGLIA¹, SAMANTHA PASCA², GIOVANNI BARILLARI²

¹Dipartimento materno-infantile, Ospedale S. Giovanni di Dio, Azienda per i Servizi sanitari n° 2 Isontina, Gorizia

²SOS Malattie emorragiche e trombotiche, Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

Una malattia relativamente rara che ha avuto, nel corso del tempo, diverse novità, soprattutto da un punto di vista terapeutico, con un evidente miglioramento sia dell'aspettativa che della qualità della vita. Un esempio dei veri progressi della medicina.

Il termine emofilia deriva dal greco "ema" (sangue) e "filia" (affezione) e indica una malattia del sangue caratterizzata da insufficiente capacità di coagulazione che esita nella facilità di sanguinamento dopo trauma o spontaneamente. Tale patologia era già nota in passato: viene menzionata nel Talmud ebraico in cui veniva segnalata la morte di alcuni maschi a causa di profuso sanguinamento dopo la pratica della circoncisione.

TIPI DI EMOFILIA E LORO FREQUENZA

I diversi difetti qualitativi o quantitativi dei fattori della coagulazione individuano tre tipi di emofilia:

- **Emofilia A** caratterizzata dalla carenza del fattore VIII
- **Emofilia B** caratterizzata dalla carenza del fattore IX
- **Emofilia C** caratterizzata dalla carenza del fattore XI

L'emofilia A e B sono le forme più comuni tra i disordini emorragici ereditari e si presentano con manifestazioni cliniche simili; queste correlano con i livelli plasmatici rispettivamente del fattore VIII e del fattore IX¹. L'emofilia C, più frequente tra gli ebrei Ashkenasi, è invece caratterizzata da una minor tendenza al sanguinamento; quest'ultima variante non verrà trattata poiché rappresenta una condizione diversa sia per modalità di trasmissione che per caratteristiche cliniche.

HAEMOPHILIA IN CHILDREN TODAY

(Medico e Bambino 2012;31:632-638)

Key words

Haemophilia, Inhibitors development, Prophylaxis, Quality of life

Summary

Haemophilia A and B are X-linked inherited bleeding disorders, characterized by a post-traumatic or spontaneous high tendency to bleeding and whose severity correlates with plasma levels of a specific coagulative factor. In therapeutic terms remarkable changes have been made about the greater availability of the missing factor (derived plasma and recombinant factor), so the effects of bleeding and formation of the haemarthroses can be reduced by adding the factor periodically in relation to the individual needs. One problem regarding the formation of antibodies that make the treatment ineffective still remains open.

In base ai livelli plasmatici del fattore deficitario si distinguono tre livelli di gravità clinica² (Tabella I):

- **forme gravi** con valori plasmatici di attività dello specifico fattore < 1% che si caratterizzano per la comparsa di ematomi/sanguinamenti anche spontanei,
- **forme moderate** con valori plasmatici del fattore compresi tra 1% e 5% in cui il sanguinamento può verificarsi dopo traumi lievi,
- **forme lievi** con valori plasmatici del fattore > 5%, in cui il sanguinamento in genere si verifica dopo traumi maggiori.

Uno su 5000-6000 maschi è affetto da emofilia A e di essi il 60% presenta la forma grave della malattia; meno frequente è l'emofilia B che affligge 1 su 25.000-30.000 maschi.

LA CASCATA COAGULATIVA (A COSA SERVE IL FATTORE VIII)

La cascata coagulativa è la via fisiologica dell'emostasi che porta alla formazione del coagulo ed è costituita da diversi fattori (proteasi sieriche) che si attivano a cascata per consentire la formazione di un tappo emostatico allo scopo di bloccare il sanguinamento.

Il fattore VIII è una proteina ad alto peso molecolare (carente nell'emofilia A) che viene sintetizzata normalmente dal fegato e la cui emivita è di circa 12 ore.

In seguito a un evento dannoso che lede la continuità vascolare, il tessuto danneggiato espone il fattore tissutale (TF) a cui si lega il fattore VII; quest'ultimo viene attivato e forma un complesso con il fattore V e con il calcio, com-

CLASSIFICAZIONE DELL'EMOFILIA

| Attività del fattore VIII o IX | Classificazione | Manifestazioni cliniche |
|--------------------------------|-----------------|--|
| < 1% del normale | Forma grave | Sanguinamento accidentale o dopo trauma o dopo intervento Spontaneo sanguinamento articolare o muscolare |
| 1-5% del normale | Forma moderata | Eccessivo sanguinamento dopo estrazione dentale o intervento chirurgico Sanguinamento muscolare o articolare dopo trauma minore |
| >5% del normale | Forma lieve | No sanguinamento spontaneo Sanguinamento dopo estrazione dentale o intervento chirurgico |

Tabella 1

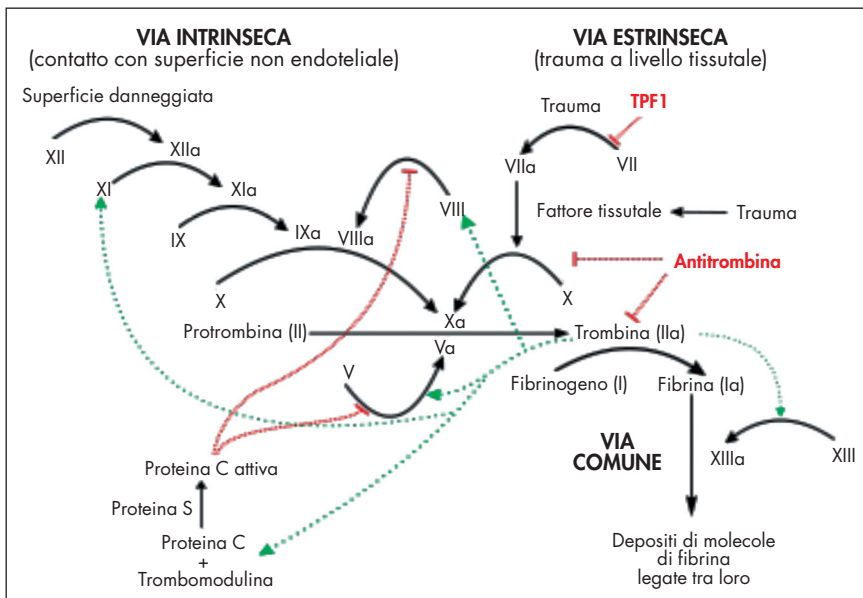


Figura 1. Modello della cascata coagulativa.

plesso che attiverà a sua volta il fattore X in fattore Xa. Il fattore Xa induce la formazione (a partire dalla protrombina) della trombina, responsabile della trasformazione finale del fibrinogeno in fibrina che forma la trama proteica su cui aderiscono le piastrine a formare il tappo piastrinico che ripara infine il danno vascolare.

Per avere un tappo emostatico efficace è importante avere elevate quantità di fattore Xa che derivano sia dall'attivazione diretta da parte del complesso VIIa-Va-Ca⁺⁺ che dall'attivazione ad opera del fattore VIIIa e del fattore IXa che amplificano il processo (Figura 1). Di conseguenza, nei soggetti in cui sono carenti il fattore VIII o il fattore IX

(emofilia A ed emofilia B) la formazione del coagulo è più lenta e meno efficace, poiché manca l'amplificazione della cascata e il paziente avrà un sanguinamento profuso finché non si formerà un tappo emostatico in grado di riparare il danno vascolare¹.

COME SI TRASMETTE LA MALATTIA

I geni per la sintesi del fattore VIII e del fattore IX sono localizzati sul braccio lungo del cromosoma X (rispettivamente il primo a livello telomerico e il secondo vicino al centromero). L'emofilia A e B sono pertanto X-linked, ovvero malattie che si manifestano quasi

esclusivamente nei maschi che presentano una copia difettosa del gene.

Le figlie femmine di donne portatrici del difetto genico potranno essere portatrici a loro volta del gene difettoso o essere sane, mentre i figli maschi potranno essere malati o sani a seconda che ricevano dalla madre il cromosoma X con il difetto genetico o meno. Invece i maschi affetti da emofilia potranno generare solo maschi sani o femmine portatrici (Figura 2).

Le uniche condizioni, eccezionalmente rare, che possono comportare la nascita di una femmina malata di emofilia sono dovute alla nascita di figlie di madre portatrice della mutazione e padre malato (quindi omozigoti per il difetto genetico) o femmine con sindrome di Turner (X0) in cui sull'unico cromosoma X è presente il gene mutato.

QUANDO SOSPETTARLA E COME SI MANIFESTA

È facile sospettare una diagnosi di emofilia se si verifica un episodio emorragico importante in un bambino maschio con familiarità; la comparsa di ematoma è un segno patognomonico ma più tardivo, per cui non è quasi mai il segno di un sospetto clinico iniziale.

Se invece non è nota la familiarità, meno frequentemente la diagnosi è effettuata nel periodo neonatale, talvolta si potrà avere un sospetto in seguito ad emorragia intracranica o per importante emorragia dopo lacerazione del frenulo linguale corto o dopo circoncisione; più frequentemente invece i primi sospetti si potranno avere quando i bambini, cominciando a camminare, presenteranno frequenti e importanti eventi emorragici con conseguente formazione di ecchimosi ed ematomi intramuscolari. Successivamente, nei primi anni di vita, si potranno verificare ematomi soprattutto a carico delle caviglie e più tardi a carico di gomiti e ginocchia. L'artropatia, dolorosa e disabilitante, è indotta dal continuo stimolo infiammatorio sulla sinovia prima e sull'osso poi esercitato dal ferro liberato dalla distruzione degli eritrociti migrati dentro la cavità articolare che consegue a ripetuti sanguinamenti anche di

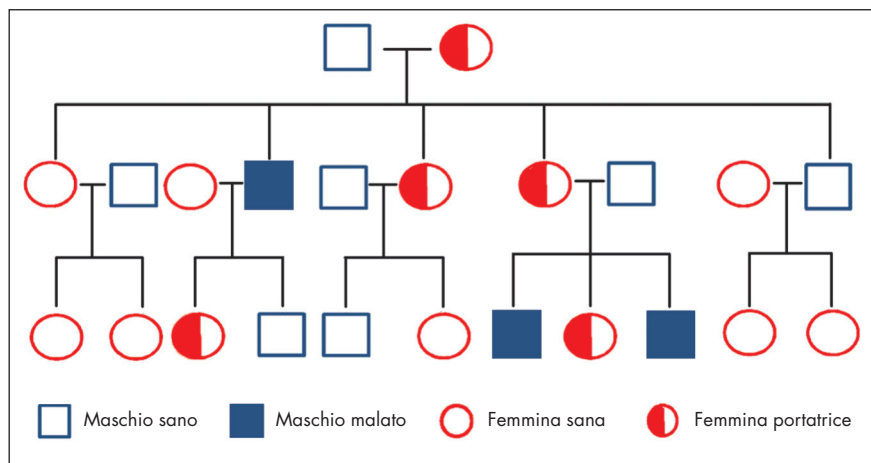


Figura 2. Esempio di albero genealogico di famiglia con soggetti emofilici.

ESAMI UTILI PER DISTINGUERE DIVERSE COAGULOPATIE

| Patologia | PT | aPTT | N° PTL | Tempo di sanguinamento |
|--|-----------|-----------|---------|------------------------|
| Piastrinopenia | Normale | Normale | Ridotto | Aumentato |
| Emofilia A, B, C | Normale | Aumentato | Normale | Normale |
| Deficit fattori K-dipendenti | Aumentato | Aumentato | Normale | Normale |
| Malattia di von Willebrand | Normale | Aumentato | Normale | Aumentato |
| Coagulazione intravasale disseminata (DIC) | Aumentato | Aumentato | Ridotto | Aumentato |
| Insufficienza epatica | Aumentato | Aumentato | Normale | Aumentato |

Tabella II

minima entità ma ripetuti nel tempo.

I soggetti emofilici possono avere manifestazioni cliniche di diversa gravità a seconda dei livelli ematici del fattore VIII o IX.

I pazienti con emofilia di grado lieve in genere non presentano emorragie spontanee, più frequentemente presentano emorragia prolungata successiva a interventi chirurgici, a trattamenti dentali o a traumi modesti; sanguinamento profuso dopo estrazione di un dente o per banali lacerazioni della mucosa orale o abbondante epistassi sono condizioni abbastanza frequenti che richiamano l'attenzione dei genitori e richiedono un parere medico.

Nei soggetti con emofilia di grado medio o grave invece i sanguinamenti possono mettere a rischio la vita a seconda della sede coinvolta: le sedi più critiche sono il sistema nervoso centrale (SNC), il polmone o l'apparato gastrointestinale. Le emorragie intracraniche

(soprattutto subdurali) possono verificarsi conseguentemente a traumi cranici e nel 3,5-4% dei neonati emofilici al momento del parto (per lo più dopo parto vaginale)^{3,4} (Box). Anche le emorragie a carico del muscolo ileopsoas possono essere gravi se di entità tale da provocare uno shock ipovolemico; questa sede di sanguinamento occulto va sospettata nei casi in cui si verifica l'incapacità a mobilizzare l'anca dopo trauma lombare omolaterale e andrà accertata con l'ecografia o nei casi dubbi con la TC.

COME SI FA LA DIAGNOSI (GLI ESAMI DI LABORATORIO)

Nei soggetti con emofilia il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) è marcatamente allungato. L'aPTT è un test che valuta la presenza nel plasma dei fattori della coagulazione VIII, IX, XI e XII; di conseguenza la carenza di uno

Box - COSA FARE ALLA NASCITA PER I FIGLI MASCHI DI MADRI PORTATRICI DI EMOFILIA

1. Se possibile, programmare nascita presso Centro di terzo livello.
2. Favorire il parto cesareo piuttosto che il parto naturale.
3. Evitare l'uso di ventosa.
4. Evitare la profilassi con vitamina K intramuscolo in quanto vi è un elevato rischio di provocare la formazione di un ematoma iatrogeno, piuttosto somministrare la vitamina K per os.
5. Per escludere emorragia intracranica eseguire ecografia transfontanellare prima della dimissione.
6. Dosare i fattori della coagulazione a distanza di qualche giorno dalla nascita (se prelievo precoce dopo il parto rischio di falsi negativi).

qualsiasi di questi fattori ne determina un aumento dei valori di riferimento (normalmente compresi tra 28 e 40 secondi).

Per distinguere un soggetto emofilico da un soggetto con altra patologia responsabile comunque dell'aumento dell'aPTT (deficit dei fattori K-dipendenti della coagulazione, malattia di von Willebrand, coagulazione intravasale disseminata, insufficienza epatica) bisogna avvalersi anche di altri test diagnostici come la conta del numero di piastrine, il tempo di sanguinamento e il tempo di protrombina (PT) che nell'emofilia risulteranno normali (Tabella II).

L'emofilia A e l'emofilia B sono due condizioni clinicamente e laboratoristicamente indistinguibili; solo l'individuazione dello specifico fattore mancante permetterà la distinzione tra queste due condizioni.

Nel sospetto di emofilia A il dosaggio del fattore VIII non dovrà essere effettuato in epoca neonatale, poiché come conseguenza dello stimolo infiammatorio del parto la concentrazione del fattore sarà aumentata e quindi falsamente normale, pertanto il dosaggio del fattore VIII andrà valutato a distanza di qualche giorno dalla nascita.

All'opposto invece il dosaggio del fattore IX è fisiologicamente basso alla nascita, per cui nelle forme gravi di emofilia B sarà indosabile. Anche in questo caso è meglio effettuare il suo dosaggio a distanza dalla nascita.

QUALI ESAMI GENETICI POSSONO ESSERE UTILI

Negli ultimi due decenni è stata ampiamente studiata la base molecolare dell'emofilia A con l'individuazione di una vasta gamma di mutazioni: dall'inversione intracromosomica che coinvolge gli introni 1 e 22 dello specifico gene posto sul cromosoma X alle ampie delezioni, grosse inserzioni o mutazioni puntiformi. Esiste un database internazionale per i difetti genetici dell'emofilia in cui sono segnalate tutte le mutazioni sinora identificate (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>).

Attraverso la diagnosi molecolare (metodiche dirette e indirette) è possibile individuare i soggetti sani, le donne portatrici e i maschi malati.

In famiglie con soggetti emofilici è fondamentale sottoporre le donne allo studio genetico per individuare lo stato di portatore e dare consigli in merito a un eventuale rischio di avere un figlio malato (Figura 2).

Le donne portatrici possono essere sottoposte a indagine molecolare per la diagnosi prenatale del feto attraverso la villocentesi, effettuabile tra la 10^a e la 12^a settimana di gestazione, o l'amniocentesi tra la 16^a e 18^a settimana gestazionale².

COME SI CURA

Il trattamento specifico dell'emofilia prevede la somministrazione del fattore della coagulazione mancante che a partire dagli anni '80 viene ottenuto non più dal plasma umano ma come prodotto ricombinante.

La somministrazione del fattore mancante può avvenire attraverso due modalità di intervento: a) la *terapia al bisogno* e b) la *profilassi*.

La **terapia al bisogno** si basa sulla somministrazione del fattore mancante (fattore VIII nell'emofilia A e fattore IX nell'emofilia B) in seguito a un qualsiasi evento che abbia determinato o possa determinare un cospicuo sanguinamento o la comparsa di emartro, in modo da limitare i danni e la severità degli eventi emorragici³. A

seconda della gravità dell'evento emorragico, della sede e dell'estensione della lesione, verrà stabilita la dose di fattore ricombinante da somministrare e la durata del trattamento: il livello del fattore mancante va riportato a valori del 35-50% per sanguinamenti lievi/moderati e del 100% per sanguinamenti gravi.

Nei casi di importante sanguinamento a carico del SNC o di sindrome compartimentale il fattore mancante può essere somministrato in infusione continua per 5-7 giorni. Attualmente esistono in commercio diversi tipi di fattore antiemofilico (Tabella III).

La dose da somministrare va stabilita attraverso il seguente calcolo:

- dose del F VIII (UI) = % desiderata x peso corporeo (kg) x 0,5
- dose del F IX (UI) = % desiderata x peso corporeo (kg) x 1,4

I fattori di correzione di 0,5 e 1,4 si basano sui valori di distribuzione dei rispettivi fattori sul volume di distribuzione plasmatico.

Da studi clinici risulta che l'attività del fattore VIII aumenta di circa il 2% per ogni unità/kg di peso corporeo di fattore che viene somministrata.

Nei casi di sanguinamento mucocutaneo o dopo estrazione dentale è previsto l'uso supplementare dell'acido tranexamico (inibitore della fibrinolisi) al dosaggio di 25-50 mg/kg/die, per via orale o endovenosa. Tale farmaco può inoltre essere usato durante interventi chirurgici poiché assicura un'azione antiemorragica con meccanismo antifibrinolitico⁶.

La **profilassi primaria** è il trattamento di scelta nei casi di *emofilia grave*, raccomandata sin dal 1994 dalla *World Health Organization* (WHO) e dalla *World Federation of Hemophilia* (WFH).

Numerosi studi di coorte e trial randomizzati hanno dimostrato chiaramente i benefici della profilassi nel prevenire e limitare il danno articolare e nel ridurre l'incidenza di eventi emorragici^{7,4}. Attualmente esistono diverse proposte di somministrazione del fattore mancante che vanno da 15-25 UI/kg 2-3 volte a settimana (modello olandese) a 50 UI/kg 1 volta a settimana (modello canadese); la WFH raccomanda invece un'infusione di 25-40 UI/kg di fattore VIII tre volte a settimana⁸.

Lo scopo della profilassi è mantenere i valori plasmatici del fattore mancante al di sopra di determinati livelli per prevenire e/o limitare i danni conseguenti ad eventi emorragici (spontanei o post-traumatici).

L'avvio della profilassi primaria è controverso ed esistono differenze di comportamento tra i diversi centri specialistici; sembra tuttavia ragionevole iniziarla prima dei due anni di vita, periodo in cui inizia il danno articolare¹. Studi clinici randomizzati hanno inoltre dimostrato che un avvio precoce della profilassi (entro i 2 anni di età), nei soggetti con emofilia grave, si associa a una prevenzione del danno articolare di gran lunga maggiore rispetto a un avvio dopo il secondo anno di vita o dopo più di 3 sanguinamenti (prevenzione del 70% vs 31%).

Sia la WHO che la WFH raccomandano che il trattamento profilattico con

PRODOTTI USATI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA

| Principio attivo | Nome commerciale | Generazione |
|-----------------------|-------------------------------------|---|
| Fattore antiemofilico | <i>Recombinate</i> | I; molecola intera |
| Octocog alfa | <i>Helixate</i> | II; molecola intera |
| Eptacog alfa | <i>Novoseven</i> | II; molecola intera |
| Octocog alfa | <i>Kogenate</i> | II; molecola intera |
| Octocog alfa | <i>Advate</i> | III; molecola intera |
| Morococog alfa | <i>ReFacto</i> <i>ReFacto AF</i> | II (B-domain deleted) III (B-domain deleted) |
| VWF:Rcof/FVIII:C | <i>Fanhd</i> <i>Haemate P</i> | Plasmaderivato Plasmaderivato |
| FVIII:C | <i>Emoclot</i> | Plasmaderivato |

Tabella III

il fattore mancante venga mantenuto per tutta la vita; tuttavia i dati attualmente a disposizione mostrano che circa il 70% degli emofilici dopo l'adolescenza interrompe la profilassi^{5,4}.

Per quanto riguarda i pazienti con *emofilia lieve o moderata* il trattamento di scelta consiste invece nella **profilassi secondaria**, che comporta la somministrazione del fattore mancante solo dopo che si è verificato un evento emorragico, ovvero a domanda.

Una strategia terapeutica alternativa in corso di sanguinamento, nei soli bambini con emofilia A lieve, si basa sull'uso di una singola dose di desmopressina (0,3 mg/kg ev o 150 mg per via intranasale), che favorisce il rilascio endogeno del fattore VIII⁶. Questo meccanismo d'azione utilizza la riserva endogena del fattore VIII, pertanto somministrazioni ripetute porterebbero a una ridotta o assente risposta clinica.

Il trattamento con i fattori ricombinanti ha un costo elevato, tuttavia rappresenta una strategia vantaggiosa nel trattamento dell'emofilia in quanto riduce il numero di ospedalizzazioni e soprattutto migliora la qualità di vita dei soggetti trattati che altrimenti andrebbero incontro a un maggior numero di eventi emorragici e di ematriti e quindi di sequele con disabilità permanenti.

I genitori dei bambini emofilici possono essere istruiti a eseguire il trattamento con i fattori ricombinanti a domicilio, ciò facilita l'adesione al trattamento in quanto permette di vivere serenamente la quotidianità (il bambino emofilico e la sua famiglia non rinuncia per esempio a viaggi) e ad affrontare in tempi rapidi eventuali situazioni di emergenza (tempestiva somministrazione del fattore); inoltre tale pratica contribuisce a ridurre i costi sanitari evitando le ospedalizzazioni.

I Centri di riferimento nazionale per le cure dei soggetti emofilici possono essere individuati sul sito dell'A.I.C.E. (Associazione Italiana dei Centri Emofilia, www.aiceonline.it).

La FedEmo (Federazione delle Associazioni Emofilici) è invece un'associazione onlus che sostiene i centri emofili al fine di migliorare l'assistenza sociale e clinica dei pazienti e delle loro famiglie (www.fedemo.it).

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA E LORO GESTIONE

Negli anni '80 quando il trattamento dell'emofilia si basava essenzialmente sulla somministrazione del fattore mancante plasmaderivato vi era un elevato rischio di infezioni (epatite B e C, HIV), che si è successivamente ridotto per l'utilizzo di varie metodiche di inattivazione virale e per la maggiore accuratezza con cui venivano selezionati i soggetti donatori⁸.

Gli effetti collaterali legati invece all'uso dei fattori ricombinanti della coagulazione possono essere di tipo cutaneo (prurito, eruzione, bruciore) nel sito di infusione o reazioni di ipersensibilità che possono manifestarsi con nausea o febbre, fino al raro shock anafilattico.

L'effetto collaterale più grave è però rappresentato dallo sviluppo di specifici anticorpi, detti *inibitori*, diretti contro il fattore stesso che legandosi ad esso ne impediscono l'attivazione nella cascata coagulativa; tale condizione è presente nel 30% dei soggetti con emofilia A grave e solo nel 3-5% di quelli con emofilia B^{9,11}.

A seconda della concentrazione gli inibitori vengono classificati in *inibitori a basso titolo* o "low responders" (< 5 UB/ml) o *inibitori ad alto titolo* "high responders" (> 5 UB/ml).

Sono invece definiti *transitori* gli inibitori la cui presenza è limitata nel tempo e scompaiono spontaneamente dopo qualche mese.

Il rischio di sviluppare inibitori è maggiore durante le prime esposizioni al fattore ricombinante (maggiormente durante le prime 50 dosi) e deve essere sospettato nel momento in cui il trattamento sostitutivo diventa meno efficace. In questi casi il trattamento degli episodi emorragici acuti è molto più difficile e rappresenta una situazione di alto rischio.

Nei casi in cui si sospetti la presenza degli inibitori dovrà essere effettuato un prelievo ematico per valutare l'eventuale loro presenza e dosarne il titolo.

Diversi studi hanno mostrato una correlazione tra le diverse mutazioni genetiche e la formazione di inibitori; in particolare delezioni, mutazioni "non sense" e l'inversione dell'introne 22 han-

no un rischio maggiore di sviluppare gli inibitori¹².

Pare che anche altre condizioni come la gravità della malattia, l'etnia di appartenenza, il regime di trattamento (a domanda o profilassi) e il tipo di farmaco impiegato (fattore plasma-derivato o ricombinante) correlino con lo sviluppo di inibitori.

Al momento si è ipotizzata una maggiore attività immunogena del fattore ricombinante rispetto al fattore plasmaderivato per la presenza in quest'ultimo del fattore di von Willebrand. Ulteriori studi sono però necessari¹¹.

Per minimizzare l'effetto degli inibitori e ottenere un buon effetto emostatico sono state proposte diverse strategie:

- indurre la "condizione di tolleranza" (ITI),
- l'uso di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa),
- l'uso di aPCC (concentrato di complesso protrombinico attivato).

L'immunotolleranza (ITI) va indotta attraverso la somministrazione giornaliera e per lunghi periodi (anche uno-due anni) di alte dosi del fattore della coagulazione (possono associarsi anche farmaci immunosoppressori).

Il rFVIIa (*Novoseven*, eptacog alfa) quasi identico al fattore VIII umano, ottenuto con la metodica del DNA ricombinante, attiva direttamente la trombina, favorendo la coagulazione; nel trattamento di un evento emorragico acuto può essere usato alla dose di 90 mcg/kg/dose ogni 2-3 ore e successivamente a intervalli maggiori¹³.

Gli aPCC (concentrato del complesso protrombinico attivato, *Feiba*) sono complessi della coagulazione, ottenuti dal plasma umano, efficaci nel ridurre il rischio di emorragie o ematriti in quanto bypassano l'interferenza dell'inibitore e favoriscono la formazione del coagulo¹⁴.

Gli rFVIIa e gli aPCC hanno uguale efficacia nel determinare un rapido effetto emostatico¹⁵.

ANALISI DEI COSTI

Nonostante l'emofilia sia una malattia rara, la sua gestione necessita di una quantità elevata di risorse impiegate

quasi interamente nell'uso dei costosi farmaci per il trattamento sostitutivo del fattore mancante, che diventano ancora più consistenti quando i pazienti sviluppano gli specifici anticorpi. Il costo unitario dei fattori ricombinanti è maggiore rispetto ai plasmaderivati: a titolo esemplificativo, in Italia le fiale di FVIIIr (*Helixate*) hanno un costo di 0,69 euro/UI, mentre i plasmaderivati (*Emoclot*, *Fandhi* ecc.) hanno un costo medio di 0,47 euro/UI; pertanto il costo medio annuo per paziente con emofilia A varia tra 150.133,19 euro e 248.413,19 euro a seconda del tipo di farmaco utilizzato. Va comunque precisato che le Linee guida internazionali prevedono l'uso dei fattori ricombinanti per l'avvio del trattamento di soggetti non trattati in precedenza. I costi di ospedalizzazione, dei trattamenti fisioterapici e della diagnostica rappresentano invece una spesa minoritaria¹⁶.

SPORT SÌ O NO

Qualsiasi sport è gravato in modo variabile dal rischio di incorrere in traumi che possono causare eventi lesivi a carico di diverse strutture muscoloscheletriche, tuttavia i dati della letteratura non sembrano controindicare assolutamente lo svolgimento di attività sportive. È comunque ragionevole scegliere un'attività sportiva che riduca il rischio di eventi traumatici (nuoto, atletica leggera), evitando quindi gli sport di forte contatto fisico.

Lo sport è un fattore molto importante nella costruzione di una solida autostima e sicurezza in sé oltre ad essere in molti casi socialmente "aggregante", per cui non va eliminato dalla vita del paziente. I benefici psicosociali sono sicuramente rilevanti e in un bilancio complessivo tra i rischi e i benefici pesano di più degli ipotetici rischi che si corrono nel praticare un'attività sportiva.

CATETERE VENOSO CENTRALE

Normalmente la somministrazione del fattore mancante avviene attraverso l'utilizzo di un accesso venoso periferico. Nonostante casi aneddotici di utiliz-

zo di cateteri centrali negli emofilici risalgano agli anni Ottanta, al momento non c'è un consenso unanime sul loro uso, che invece dovrebbe essere seriamente preso in considerazione nei casi in cui il reperimento degli accessi venosi diventa difficile, in particolare nei bambini, poiché consente una gestione familiare e domiciliare e quindi una maggiore adesione alla terapia.

Negli emofilici possono essere utilizzati due varianti di cateteri: il CVC (catetere venoso centrale) e il Port A Cath (catetere totalmente impiantato).

Da studi retrospettivi risulta che l'infezione è la complicanza più frequente nei pazienti emofilici con catetere venoso (il rischio di infezione va da 0,2-0,3 a 1-2/1000 giorni di utilizzo del catetere) ed è maggiore nei portatori di CVC rispetto ai soggetti con catetere impiantato (Port A Cath), nei soggetti con inibitori rispetto ai soggetti emofilici senza inibitori, nei bambini rispetto agli adulti^{17,18}.

Si ipotizza che la frequenza delle infezioni dipenda dalle modalità con cui ci si attiene alle norme igieniche, ma che ciò non rappresenti l'unica spiegazione. La formazione di piccole emorragie nelle sedi di utilizzo del catetere può rappresentare un buon terreno di coltura per la crescita dei batteri e ciò è sicuramente più frequente nei soggetti con inibitori rispetto ai soggetti senza inibitori, per la frequenza con cui tali soggetti sono sottoposti al trattamento sostitutivo, mentre si ipotizza che la maggiore frequenza di infezione nei bambini rispetto agli adulti dipenda dalla capacità del sistema immunitario.

Altra complicanza legata all'uso dei cateteri è la trombosi venosa, condizione che non correla né con l'età del soggetto né con la presenza degli inibitori, e ancor più rari sono il blocco del catetere, lo scollamento o le reazioni cutanee nell'area circostante¹⁹.

LA CONSULENZA GENETICA

Essendo l'emofilia una malattia X-linked, dall'unione di una femmina portatrice e un maschio sano possono nascere maschi malati (secondogenito del-

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ L'emofilia è una rara malattia del sangue caratterizzata da insufficiente capacità di coagulazione che esita nella facilità di sanguinamento (spontaneo o dopo trauma). La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dalla percentuale del fattore presente nel sangue.
- ❑ Ha una trasmissione X-linked e colpisce 1:5000-10.000 nati maschi.
- ❑ Nei soggetti con emofilia grave l'avvio precoce della profilassi (prima dei 2 anni di età) si associa a un minor rischio di danno articolare.
- ❑ Esistono molteplici proposte di schemi di profilassi: la *World Federation of Hemophilia* raccomanda la somministrazione di 25-40 UI/kg del fattore VIII tre volte a settimana.
- ❑ La terapia si basa sulla somministrazione sostitutiva del fattore mancante che andrebbe mantenuta per tutta la vita. Tale trattamento può essere effettuato anche a domicilio da parte dei genitori, una volta istruiti sulla gestione del catetere.
- ❑ L'effetto collaterale più grave del trattamento sostitutivo consiste nella formazione di anticorpi contro il fattore, detti inibitori, che rendono inefficace il trattamento.
- ❑ Le proposte terapeutiche attuali per minimizzare l'effetto degli inibitori sono: a) l'induzione della "condizione di tolleranza"; b) l'uso di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa); c) l'uso di aPCC (concentrato di complesso protrombinico attivato).
- ❑ Negli ultimi anni, grazie all'uso della terapia profilattica, sono migliorate sia l'aspettativa che la qualità della vita dei soggetti emofilici. Non vi è infatti alcuna limitazione nello svolgere attività sportive, purché non di contatto.

la famiglia ad esempio) o sani (quintogenito della famiglia ad esempio) e femmine portatrici (terza e quartogenita della famiglia ad esempio) o sane (primogenita della famiglia ad esempio).

Tutte le sorelle del soggetto malato (seconda generazione) devono essere sottoposte ad analisi genetica per individuare l'eventuale stato di portatore.

Nella terza generazione sono presenti due maschi malati (nati da femmina portatrice e maschio sano), in

questo caso andranno sottoposte ad analisi genetica per individuare lo stato di portatore sia la sorella del maschio malato che le cugine nate a loro volta da madre portatrice o da padre malato (ovvero la cugina nata dallo zio secondogenito e la cugina nata dalla zia terzogenita); non dovranno essere sottoposte ad analisi genetica invece le cugine nate dalla zia primogenita né le cugine nate dallo zio quintogenito entrambi sani.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Domenica Giglia

e-mail: domenica_giglia@hotmail.com

Bibliografia

1. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801-9.
2. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379:1447-56.
3. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:737-44.
4. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev* 2009;23:267-74.
5. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16:181-8.
6. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FW, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* 2012;344:e2707.
7. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
8. Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. *Blood Transfus* 2011;9:366-70.
9. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Pérez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012;18 Suppl 2:15-23.
10. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:24.
11. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII

concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:1256-65.

12. Giangrande PL. Management of haemophilia. *Paediatr Child Health* 2011;21:344-7.
13. Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, Kessler CM; HTRS Registry Investigators. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2005;11:100-6.
14. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-92.
15. Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD004449.
16. Sferrazza A, Veneziano MA, et al. Risorse utilizzate dal Servizio Sanitario Nazionale e relativi costi per la gestione dell'emofilia A. *Italian J Public Health* 2011;2:31-43.
17. Valentino LA, Kawji M, Grygotis M. Venous access in the management of hemophilia. *Blood Rev* 2011;25:11-5.
18. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Brit J Haematol* 2007;138:580-6.
19. Ljung R. Central venous lines in hemophilia. *Haemophilia* 2003;9:88-93.