

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Gennaio 2005

numero 1

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Emofilia A e B

di G. Bartolozzi

leggi la prima parte - pagine elettroniche - Dicembre 2004

Le emofilie sono malattie ereditarie nelle quali viene a mancare uno dei fattori della coagulazione: le più conosciute sono la emofilia e la emofilia B, anche se la malattia di Willebrand è la più frequente. I notevoli miglioramenti nella diagnosi e soprattutto lo sviluppo di trattamenti sicuri ed efficaci, hanno permesso che i soggetti che ne siano affetti, possano condurre una vita normale. Rimangono da risolvere ancora problemi di grande importanza, come la comparsa di complicazioni, particolarmente lo sviluppo di anticorpi verso il fattore impiegato, che pertanto diviene inefficace, o la comparsa di infezioni, trasmesse dal sangue o dai suoi derivati. Il seminario di Bolton-Maggs PHB e Pasi KJ ci offre un aggiornamento interessante e completo (Haemophilias A and B, Lancet 2003, 361:1801-09).

Non esiste al giorno d'oggi una cura definitiva per le emofilie.

Lo scopo principale del trattamento si basa sull'aumento della concentrazione del fattore mancante, sufficiente per arrestare sanguinamenti spontanei o traumatici o per ricorrere a interventi chirurgici.

Nelle forme lievi di emofilia A o di malattia di von Willebrandt può risultare utile anche l'uso della desmopressina, un analogo dell'ormone antidiuretico, che stimola la sintesi del fattore deficiente della coagulazione. La maggior parte delle emofilie sono trattate oggi a domicilio con l'uso di infusioni endovenose del fattore mancante; raramente richiedono il ricovero in ospedale.

Il punto chiave delle emofilie sono i ripetuti sanguinamenti a carico delle articolazioni (anche una volta per settimana) e dei muscoli. I sanguinamenti articolari sono estremamente dolorosi, perché il sangue è fortemente irritante per la sinovia. Un trattamento adeguato ferma il sanguinamento e limita il danno. Ma persistenti o ricorrenti sanguinamenti portano a ipertrofia della sinovia, predispongono a ulteriori sanguinamenti e determinano un danno progressivo della cartilagine e dell'osso articolare. Alla lunga si arriva alle anchilosi, spesso in flessione o ad altre deformità delle grandi articolazioni. L'associato deterioramento muscolare è profondo e spesso i giovani adulti divenivano immobili e confinati su una sedia a rotelle.

Non è chiaro perché le articolari e i muscoli siano le sedi preferite delle emorragie nelle emofilie.

Oggi non ci si ricorda più che una volta la morte poteva giungere per un taglio della lingua (anche a me è stato insegnato,

oltre cinquanta anni fa, in chirurgia generale a legare l'arteria linguale, unico modo per permettere la sopravvivenza di questi soggetti) o delle dita. Il trattamento efficace dell'emofilia ha avuto una ripercussione profonda sulla qualità di vita dei soggetti con emofilia. Un vecchio ematologo con emofilia ha ricordato che da giovane è stato in ospedale per 27 volte e che è stato seguito da 17 dottori diversi nell'arco di 5 anni. Oggi un bambino di 5 anni può non aver mai avuto un sanguinamento e può condurre una vita normale con poche restrizioni. I fattori plasmatici VIII e IX sono disponibili dal 1970; il pericolo della trasmissione dell'HIV e dei virus delle epatiti si è ridotto dal 1986, dal 1992 il fattore VIII viene oggi ottenuto con tecnica DNBA ricombinante e dal 1999 il fattore IX. Il fattore VIII di terza generazione è libero da proteine umane o animali.

TRATTAMENTO A RICHIESTA O TRATTAMENTO CONTINUO PROFILATTICO ?

Lo scopo della profilassi è quello di impedire i sanguinamenti spontanei articolari; oggi questa strategia è la regola per i bambini,. La tecnica consiste in 3 somministrazioni alla settimana o ogni due giorni nell'emofilia A e in due somministrazioni alla settimana nell'emofilia B.

A questo punto sorgono altre due domande: quando cominciare e quando smettere ?

Il trattamento va iniziato fra i 12 e i 18 mesi, sempre secondo la tolleranza del bambino e della famiglia, e sospesa dopo molti anni. Non è utilizzabile, per il rischio infettivo o di trombosi, un catetere venoso centrale.

COMPLICAZIONI

Le epatiti B e C furono le prime a essere osservate (dagli anni 70), ma nel 1981 venne descritta la possibilità che un soggetto emofilico si infettasse con HIV: nel Regno Unito vi furono oltre 1.200 soggetti infettati con HIV per questa via. Nessun nuovo caso dopo il 1986.

La seconda complicazione è rappresentata dallo sviluppo di anticorpi verso il fattore infuso; questa evenienza di manifesta solo nell'emofilia grave ed è più comune nella emofilia A che nella B. Il rischio di sviluppare anticorpi è alto nei soggetti che hanno praticato 20-100 trattamenti, con un prodotto o con un altro. Nella maggior parte dei casi questa complicazione si rende evidente nei bambini. I giovani emofiliaci sono monitorati continuamente per scoprire lo sviluppo di inibitori; nel Regno Unito il 6% dei soggetti con emofilia A possiede degli inibitori nel proprio sangue. Il fattore VII ricombinante attivato è efficace in sostituzione del fattore VIII, ma il suo uso è limitato dal prezzo elevato.

Gli inibitori possono essere eradicati con regimi di tolleranza immune, mediante la somministrazione di infusioni regolari di concentrati del fattore per lunghi periodi, a volte associati a immunosoppressione. Il rapporto costo/efficacia è comunque favorevole.

Gli anticorpi verso il fattore IX sono più rari e la risposta all'immunotolleranza è meno buona. D'altra parte gli anticorpi contro il fattore IX sono capaci d'indurre anafilassi.

TERAPIA GENICA NELL'ANAFILASSI

L'emofilia è una malattia ideale per l'applicazione della terapia genica, perché spesso basta solo un aumento dell'1-2% della funzione coagulante normale per non rendere necessaria la profilassi e quindi nel permettere uno stile di vita adeguato all'età del bambino.

Ancora non si è giunti alla correzione della mutazione puntiforme della proteina, ma viene seguita la strada più facile della somministrazione dei geni normali dell'emofilia A e B.

Ancora i tentativi sono numerosi, ma nessuno ha raggiunto l'obiettivo: tuttavia l'emofilia rimane il primo obiettivo della terapia genica, anche se oggi l'emofilia non è più una malattia che metta in pericolo la vita, grazie alla terapia corrente, sicura ed efficace.

ORGANIZZAZIONE DEI CENTRI

Le emofilie sono malattie rare, per cui richiedono un trattamento di tipo specialistico. In tutti i Paesi esistono reti di centri specializzati, fin dagli anni '60.

In Italia esiste la Federazione delle Associazioni Emofiliaci onlus (<http://www.fedemo.it>) che coordina i vari centri, presenti in tutte le principali città.

La Federazione Mondiale delle Emofilie (<http://www.wfh.org>) riporta che nel mondo vi sono più di 100.000 soggetti con emofilia in 89 Paesi: la maggior parte dei questi soggetti non ha la possibilità di ricevere un trattamento adeguato.