

## Emofilia A e B

L'emofilia A e l'emofilia B sono malattie emorragiche ereditarie a trasmissione recessiva legata al sesso, causate da un difetto quantitativo o qualitativo rispettivamente del fattore VIII (FVIII) e IX (FIX) della coagulazione.

I geni codificanti il FVIII e FIX sono localizzati sul cromosoma X, pertanto l'emofilia A e B si manifestano in soggetti di sesso maschile, mentre le donne sono usualmente portatrici asintomatiche.

L'incidenza dell'emofilia A è 1/5.000 nati di sesso maschile, quella dell'emofilia B 1/30.000.

L'emofilia A e l'emofilia B sono indistinguibili dal punto di vista clinico. La gravità dei sintomi emorragici è correlata al grado di carenza di FVIII e FIX. Si distinguono forme lievi per livelli nel sangue di FVIII o FIX compresi fra 6 e 40%, forme moderate per livelli fra 1 e 5% e forme gravi per livelli non dosabili (< 1%).

Gli emofilici lievi solitamente presentano complicanze emorragiche a seguito di traumi o interventi chirurgici, mentre gli emofilici gravi possono presentare emorragie spontanee o conseguenti a traumi molto lievi. I pazienti con le forme moderate presentano sintomi di intermedia gravità tra le due forme.

Le emorragie possono colpire vari organi e apparati, ma nelle forme gravi la sede preferenziale è costituita dall'apparato osteo-artro-muscolare e la manifestazione più tipica e frequente è l'emorragia intra-articolare (emartro), seguita dagli ematomi muscolari. Nell'emofilia grave, in assenza di adeguato trattamento, il continuo ripetersi degli ematomi sin dalla prima infanzia provoca una artropatia cronica progressiva e invalidante.

La diagnosi di emofilia A o B può essere effettuata in epoca post-natale per la comparsa di una manifestazione emorragica caratteristica e/o per la presenza di anomalie del test della coagulazione tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), oppure in epoca prenatale (attraverso villocentesi o amniocentesi) in caso di familiarità nota.

Il trattamento elettivo dell'emofilia è principalmente di tipo sostitutivo e si basa sulla somministrazione per via endovenosa di concentrati di FVIII o FIX a dosi ed intervalli tali da ripristinare livelli plasmatici emostaticamente efficaci, col fine di arrestare episodi emorragici acuti (trattamento episodico o a domanda) o di prevenire le emorragie con conseguente protezione dal danno articolare (trattamento di profilassi).

La più importante complicanza del trattamento per l'emofilia è rappresentata dallo sviluppo di anticorpi (inibitori) contro il FVIII o il FIX ed in grado di neutralizzarne l'attività. L'incidenza degli inibitori è del 30% nell'emofilia A grave ed inferiore al 5% nell'emofilia B. Il maggior rischio di sviluppo di inibitori si ha nei primi 10-15 giorni di trattamento col concentrato e pertanto riguarda quasi esclusivamente la fascia pediatrica. La gestione dei sanguinamenti in presenza di inibitori dipende dal titolo di anticorpo contro il fattore.

Negli ultimi anni sono emerse nuove strategie terapeutiche per la profilassi a lungo termine di pazienti emofilici con e senza inibitori; diversi agenti terapeutici, tutti a somministrazione sottocutanea, sono in fase avanzata di sperimentazione, solo l'anticorpo monoclonale bispecifico umanizzato emicizumab è già disponibile nella pratica clinica.