



# Emofilia

Malattia ereditaria X cromosomica recessiva

A → deficit del fatt VIII

B → deficit del fatt IX

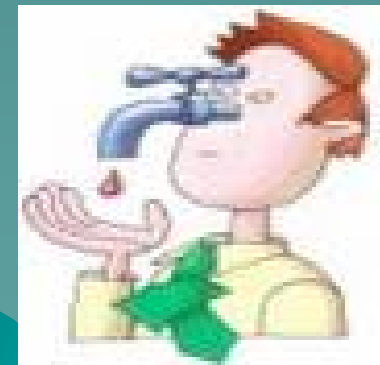
- ◆ Il deficit del fatt VIII prevale (5 volte in più rispetto al IX)
- ◆ Prevalenza nel mondo è di 1:10000- 1:50000
- ◆ L'alta incidenza relativa di Emofilia A è dovuta all'alta quantità di mutazioni e al pattern legato al cromosoma X
- ◆ In 1/3-1/2 di bambini con nuova diagnosi non si riscontra storia familiare del disordine, e la malattia è attribuibile ad una neo-mutazione

il fatt **VIIIa** ed il **IXa** agiscono nella formazione del fatt **Xa** e della **trombina**: è quindi evidente lo stesso fenotipo per il deficit di F VIII e F IX

- ◆ **Grave emofilia**: concentrazione di F VIII/F IX < 0.01 IU/ml
- ◆ **Moderata emofilia**: F VIII/F IX 0.01-0.05 IU/ml (2-5% del normale)
- ◆ **Modesta emofilia**: F VIII/F IX 0.05-0.4 IU/ml (5-40% del normale)

# Sintomatologia

- ◆ **Forma grave:** emorragie spontanee a livello di articolazioni e muscoli nei primi 2aa di vita, meno frequenti sono le emorragie del SNC, testa, collo, GI ed emorragie dopo traumi o vaccinazioni
- ◆ **Forma moderata:** emorragie post-traumatiche, post-estrazioni dentarie ma anche emorragie spontanee occasionali
- ◆ **Forma modesta:** spesso non diagnosticabile fino all'adolescenza o età adulta



# Diagnosi

- ◆ Allungamento di APTT
- ◆ Normale PT
- ◆ ↓ attività di F VIII (VIII:C) o F IX (IX:C)

Una variante: deficit F VIII:C misurato con i comuni standards coagulativi risulta normale mentre è ridotto con metodi diversi (cromogenico)

Il metodo cromogenico deve essere preso in considerazione

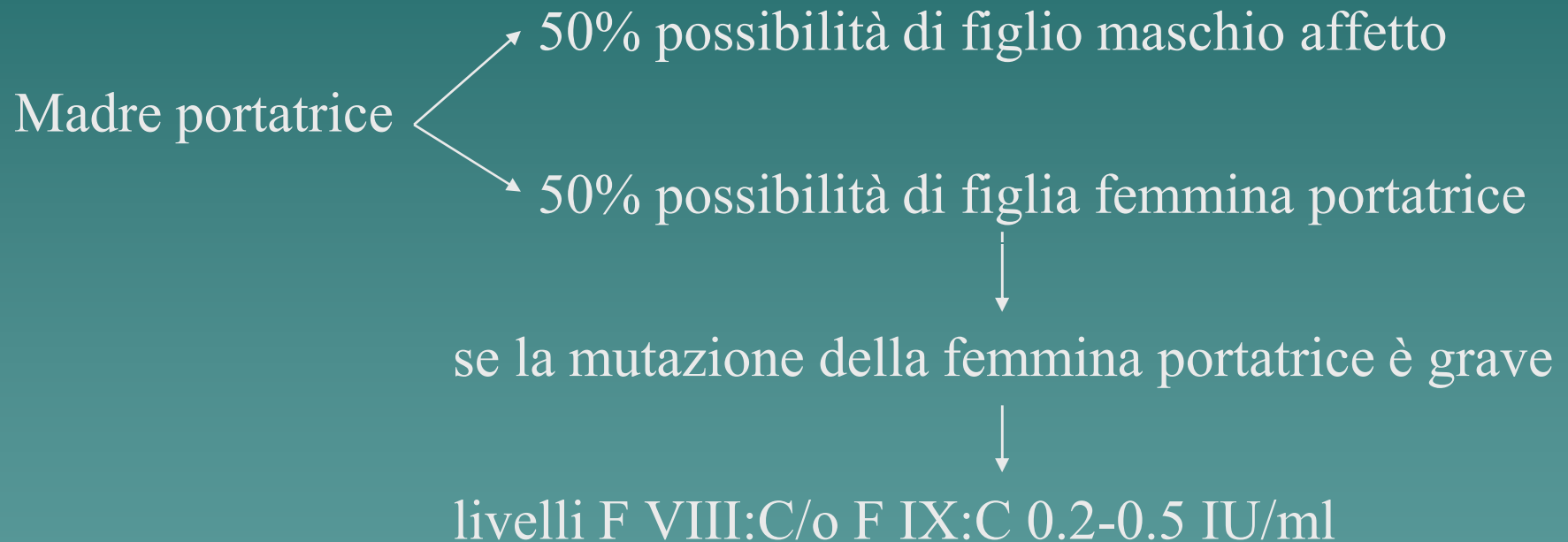
- ◆ Se esiste storia familiare di deficit F VIII con normalità del comune standard coagulativo in un familiare affetto
- ◆ In bb con normale indagine standard ma sospetta emofilia

# Diagnosi differenziale

- ◆ Il F vW protegge il F VIII dalla degradazione proteolitica. E' dovuto a deficit di F vW con conseguente riduzione di F VIIC
- ◆ La diagnosi di vWD viene fatta in base alla determinazione dell'antigene vWF e della funzione.
- ◆ La determinazione funzionale si avvale del cofattore ristocetina che misura la capacità del pattern vW ad agglutinare le normali piastrine in presenza di ristocetina.
- ◆ Nella vWD tipo 2 invece, sia l'antigene vWF che le prove alla ristocetina sono normali e la diagnosi viene posta in base all'abilità del vWF a legarsi al F VIII con o senza identificazione di una mutazione nella regione del gene vWF

# Genetica

- ◆ X linked



Raramente femmine affette:

- ◆ Inattivazione a caso del cromosoma X
- ◆ Ereditarietà paterna e materna di cromosomi affetti o sind Turner

I difetti genetici F VIII e IX possono essere suddivisi in diverse categorie

- ◆ Grave riarrangiamento genetico
- ◆ Inserzioni/delezioni
- ◆ Sostituzioni di singole basi risultanti in mutazioni missense, nonsense o di splicing mRNA.
- ◆ Sono state riportate oltre 2500 mutazioni

La singola e più importante mutazione è quella coinvolgente l'introne 22 del gene F VIII, riscontrata in circa il 50% dei casi

L'introne contiene un'isola F8A ed F8B

Per identificare lo stato di portatore:

- ◆ albero genealogico
- ◆ Livelli di F VIII:C/ F IX:C
- ◆ Analisi di mutazioni (indagine molecolare)
- ◆ Consultorio genetico

# Terapia

Fin dal 1840 trasfusioni di sangue

Dal 1950 plasma (piccole quantità di F VIII)

1964 :Crioprecipitati (ricchi di fatt antiemofilico, rapido congelamento di plasma fresco-4 C. piccolo volume contenente alte quantità di fattore, possibilità di trattamento domiciliare subito dopo il trauma. < incidenza deformità

Successivamente: fattori liofilizzati concentrati. Facoltà di conservare il prodotto in casa e diluirlo con acqua al momento. Necessari migliaia di donatori

Media di sopravvivenza nel 1920: 11aa; 1970: normale vita

Decade successiva: forma purificata. Pericoli di m virali (HIV, Epatite C).

Primo caso HIV 1982

Successivamente: qualificazione donatori, testati gli ac. nucleici, monofiltrazione

# Terapia

- ◆ Le emorragie nella forma modesta e severa possono iniziare dopo la nascita, ad es con la circoncisione
- ◆ Per l'emostasi il minimo livello di F VIII è tra 30 e 50%
- ◆ I pz con grave deficit: ripetute e spontanee emorragie, emartri; se non trattati adeguatamente possono evolvere in sinoviti croniche ed artropatie gravi. Altre emorragie possono mettere in pericolo la vita. La terapia si basa su un' adeguata ed immediata somministrazione di fatt F VIII 1 IU/Kg che aumenta il F VIII plasmatico del 2%
- ◆ Unità F VIII richiesta =  $\text{Peso(Kg)} * \text{livelli desiderati} * 0.5$
- ◆ Desmopressina: (1 deamino-8-D arginina vasopressina DDAVP) aumenta da 2 ad 8 volte i livelli di F VIII circolante agendo con il rilascio di vWF dai depositi endoteliali con conseguente stabilizzazione del F VIII-C.

Usata nelle forme moderate con risposta nel 57-77% dei pz

Nel deficit di F IX-C la DDAVP non aumenta il fatt pur prevenendo ed intervenendo nel processo emorragico, forse causando cambiamenti che bypassano la necessità di F IX normale

# Tests di laboratorio utili per la diagnosi di disturbi dell'emostasi

- ◆ I) Identificazione e diagnosi dei disordini emorragici
- ◆ II) Indagini sugli stati protrombotici e monitoraggio della terapia antitrombotica

# Tests per la diagnosi di disordini emorragici

Tests di screening cd di I livello, alla portata di ogni laboratorio.

- ◆ Per esplorare in maniera sufficiente i disturbi dell'emostasi è necessario che siano effettuati contemporaneamente 3 tests:

1) **Tempo di emorragia (TE)** che esplora l'emostasi primaria, cioè la fase vasopiastrinica nel suo insieme, ed è tipicamente alterato nelle trombocitopenie e trombocitopatie

Si pratica con un'incisione di dimensioni costanti e sotto pressione sull'avambraccio ed è patologico se il sanguinamento supera i 10 minuti (test di Ivy). Praticato al lobo dell'orecchio è meno sicuro ed è patologico se il sanguinamento supera i 4 minuti.

2) **Tempo di protrombina o di Quick (PT)** esplora la via estrinseca della coagulazione ed è alterato per carenza dei Fattori VII, X, V, protrombina e fibrinogeno

3) **Tempo di Tromboplastina Parziale attivato (aPTT)** che esplora la via intrinseca della coagulazione e risulta alterato per carenza dei Fattori XII, XI, IX, VIII, V, X, protrombina e fibrinogeno.

In conclusione **PT** ed **aPTT** indagano su un gruppo comune di Fattori: V, X, Protrombina e Fibrinogeno, mentre solo il PT è sensibile alla carenza di FVII e solo l'aPTT alle carenze di Fattori XII, XI, IX, VIII.

◆ **TESTS Specifici o di II livello** da eseguirsi se i tests di screening sono alterati, per una diagnosi etiologica

◆ TE alterato con PT ed aPTT normali:

◆ Conta piastrinica: a) ridotta: trombocitopenia

b) normale: anomalia funzionale: valutazione

mediante analizzatore della funzione piastrinica PFA-100r (sangue citrato incontra una membrana con apertura centrale con collagene ed epinefrina o ADP: l'adesione e l'aggregazione piastrinica porta alla chiusura dell'apertura ed il tempo di chiusura viene valutato in secondi). Il test è sensibile alla presenza di FvW ed è prolungato in presenza di anemia (Ht <25%) o trombocitopenia (PLT <100000/mmc)

Se l'alterazione riguarda il PT e/o l'aPTT è necessario considerare 2 eventualità:

- a) la carenza di uno o più Fattori
- b) la presenza di inibitori o anticoagulanti

Si procede quindi alle prove di correzione e si ripete il test usando plasma del paziente da solo e miscelato con plasma normale:

- a)Correzione dei test in esame se è carente un Fattore
- b)Mancata correzione se sono presenti inibitori

Se la prova di correzione è positiva si procede alla determinazione del Fattore carente (impiegando plasmi substrati carenti nei vari Fattori) con determinazione quantitativa del F. carente (metodi immunologici)