



L'emofilia A e l'emofilia B

Dott. Gianluca Sottilotta

Centro di Riferimento Regionale
UOSD Microcitemie – Emostasi e Trombosi

Grande Ospedale Metropolitano
Reggio Calabria



Emofilia A

- Coagulopatia emorragica ereditaria
- Trasmessa come carattere recessivo legato al sesso
- Dovuta ad una mutazione a livello del cromosoma X in posizione q28 dove è localizzato il gene per la sintesi del F.VIII
- Ciò causa un difetto di sintesi e conseguente carenza di fattore VIII circolante. (F.VIII: C)

- Nel 1803, il medico americano Otto descrisse per la prima volta il fenomeno degli emofilici, sostenendo che si trattasse di una patologia emorragica ereditaria che colpisce principalmente la discendenza maschile e viene trasmessa in linea materna.
- Il termine di emofilia fu coniato da Hopff nel 1828.
- Negli anni quaranta del secolo scorso, l'argentino Pavlovsky scoprì che il difetto emorragico di un emofilico poteva essere corretto con la trasfusione del sangue di un altro emofilico.
- I fattori della coagulazione furono descritti per la prima volta nel 1947 (fattore VIII) e nel 1952 (fattore IX).



Emofilia: Diffusione

- **Prevalenza dell'emofilia A: 1 caso ogni 5000 nati di sesso maschile.**
- **Emofilia A circa 5-6 volte più frequente dell'Emofilia B (1 caso ogni 30.000 nati)**
- **Stima mondiale difficile (incidenza indipendente da razza ed etnie)**

Emofilia in Italia – Dati AICE (II semestre 2014)

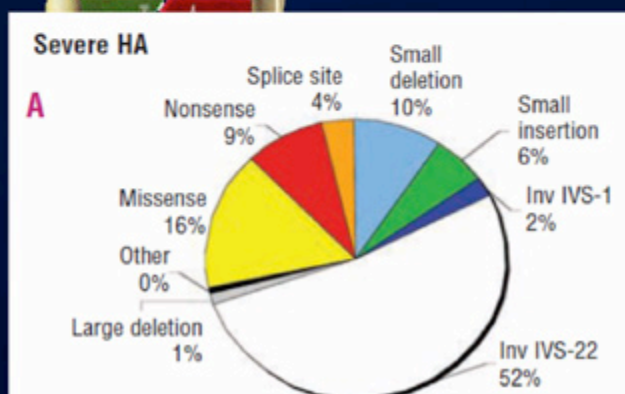
Patologia	Totale
Emofilia A grave	1778
Emofilia A moderata	518
Emofilia A lieve	1560
Emofilia B grave	297
Emofilia B moderata	182
Emofilia B lieve	339

Totale Emofilia A: 3856; Totale Emofilia B: 818

Gene Fattore VIII



- Il gene del Fattore VIII comprende 186.000 coppie di basi (Gene F. IX: 34.000 coppie di basi)
- In virtù delle sue dimensioni estese è più sensibile a mutazioni: il 30 % dei casi di emofilia A congenita sono dovuti a mutazioni spontanee in soggetti senza precedente familiarità per patologie emorragiche.

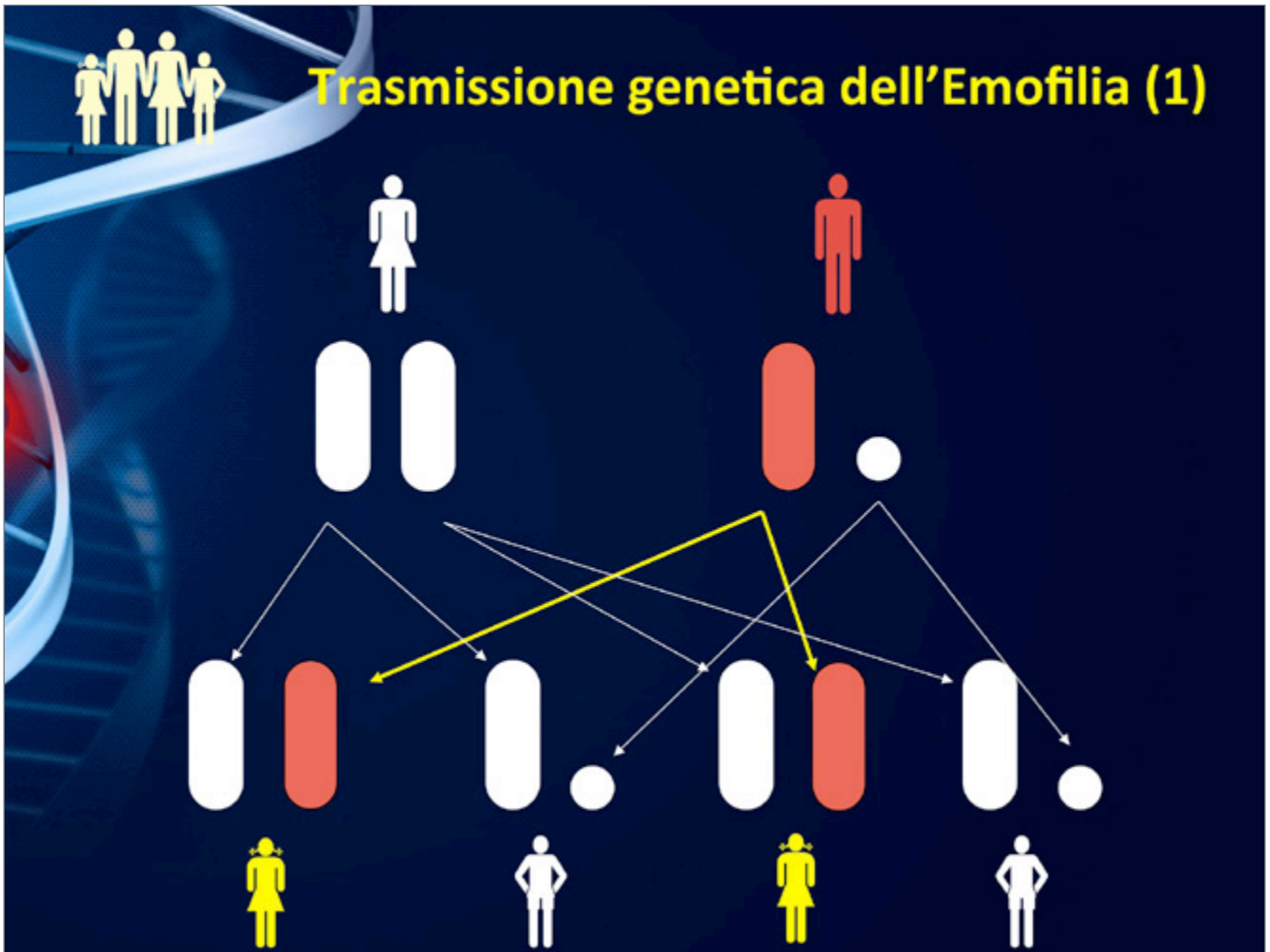


- La mutazione più frequente (circa la metà dei pz. Emofilia A grave): **inversione dell'introne 22**

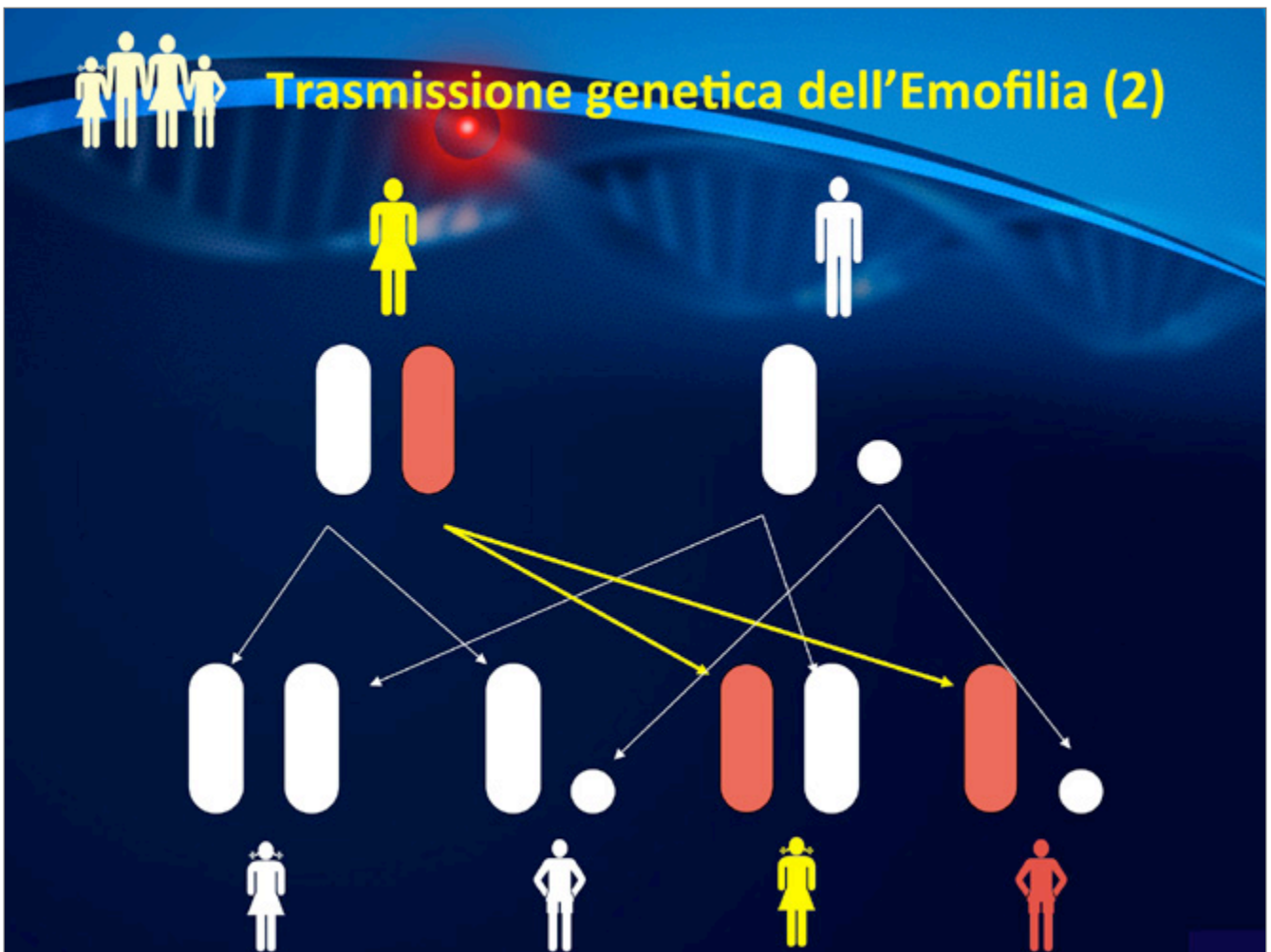
fppt.com



Trasmissione genetica dell'Emofilia (1)

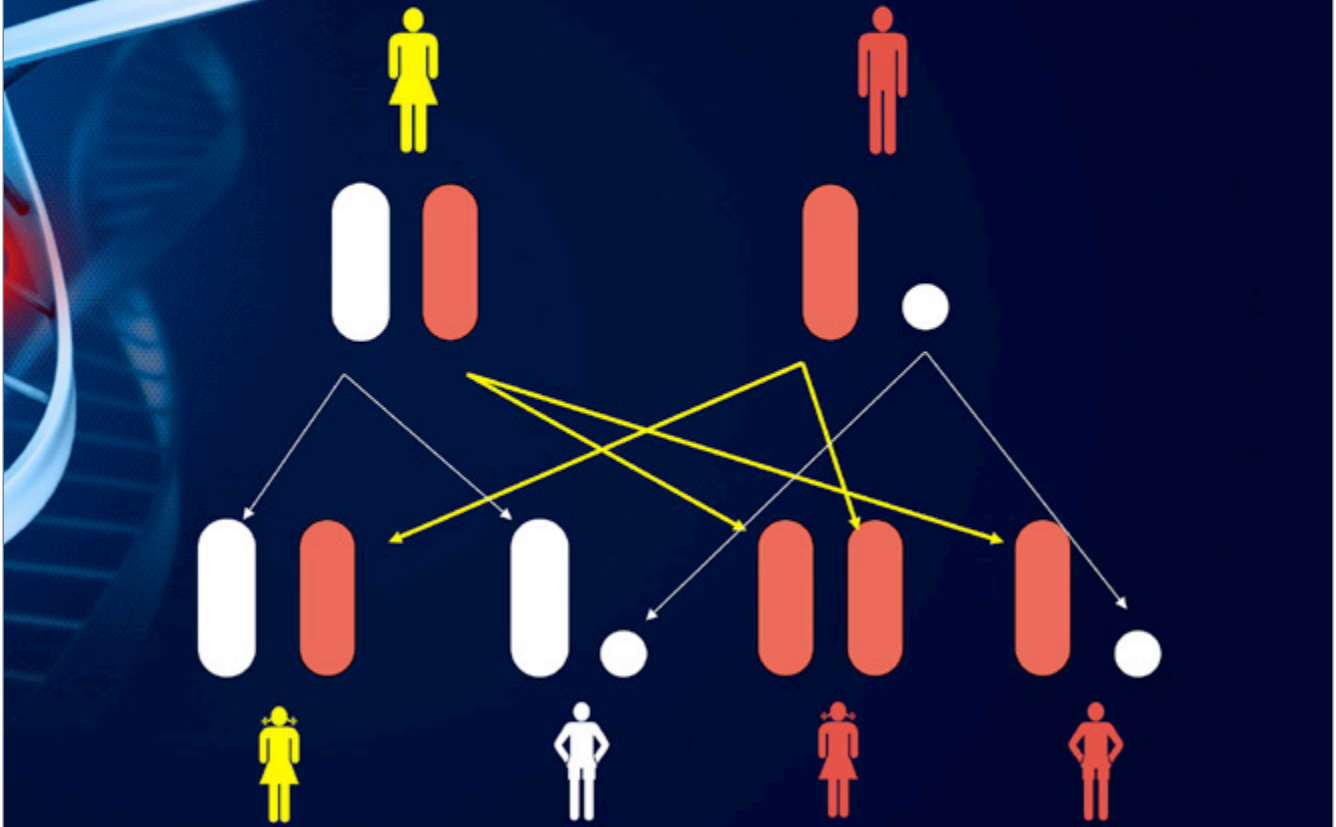


Trasmissione genetica dell'Emofilia (2)

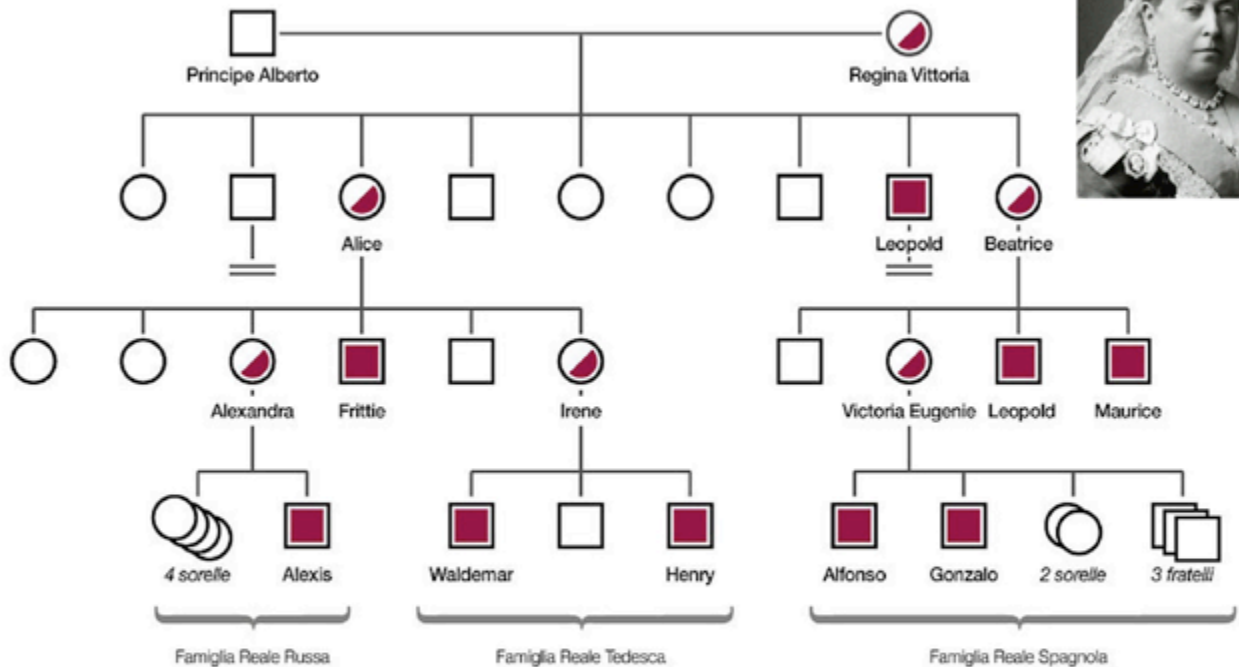




Trasmissione genetica dell'Emofilia (3)



Albero Genealogico della discendenza della Regina Vittoria



Emofilia B



Maschio sano



Maschio affetto da emofilia



Femmina sana



Femmina portatrice sana di emofilia

3° CONGRESSO INTERREGIONALE

Aggiornamenti nell'ambito delle malattie emorragiche congenite ed acquisite

Catania, 20-21 Maggio 2017

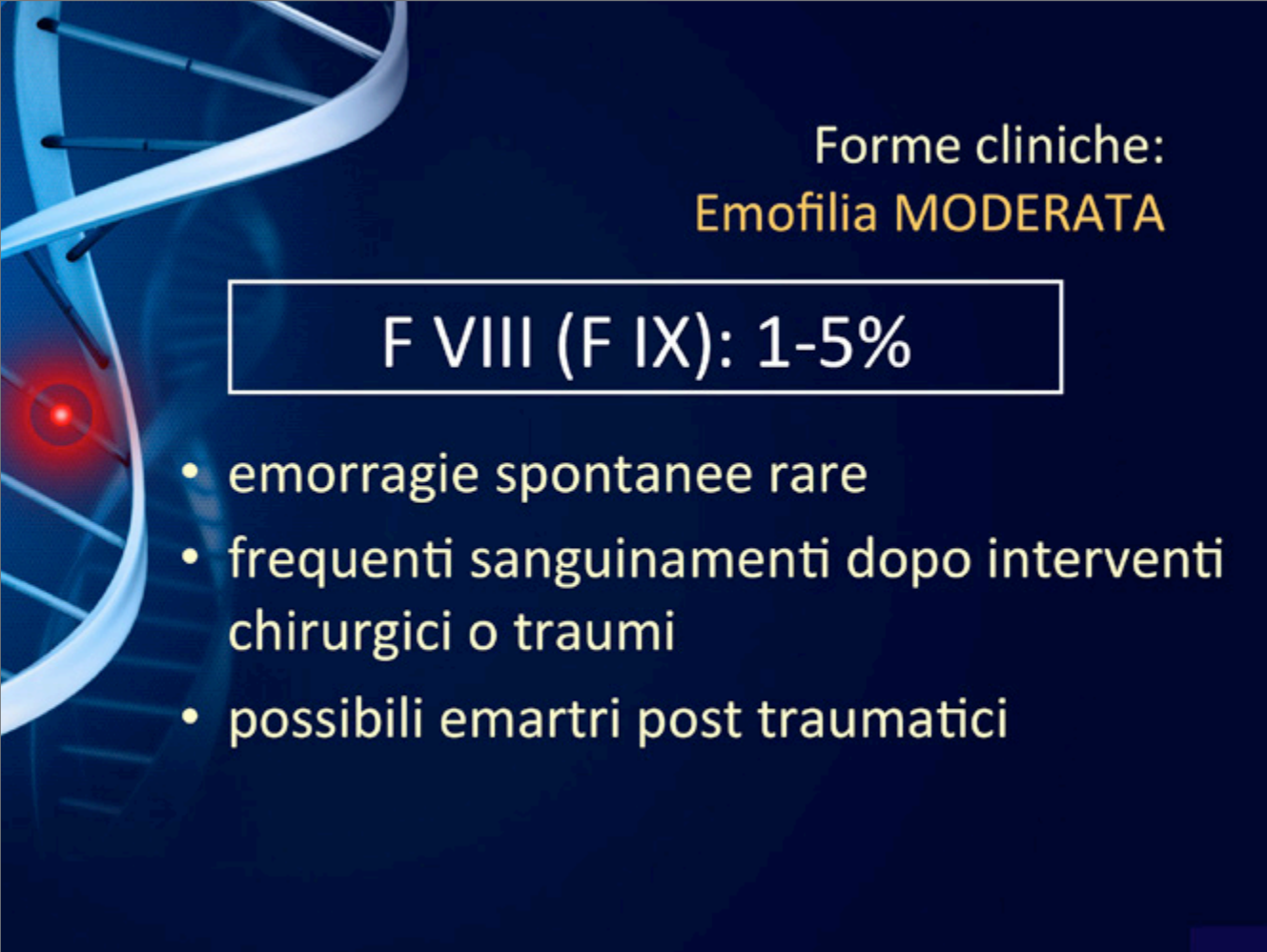


Classificazione

Forme cliniche: Emofilia GRAVE

F VIII (F IX) <1%

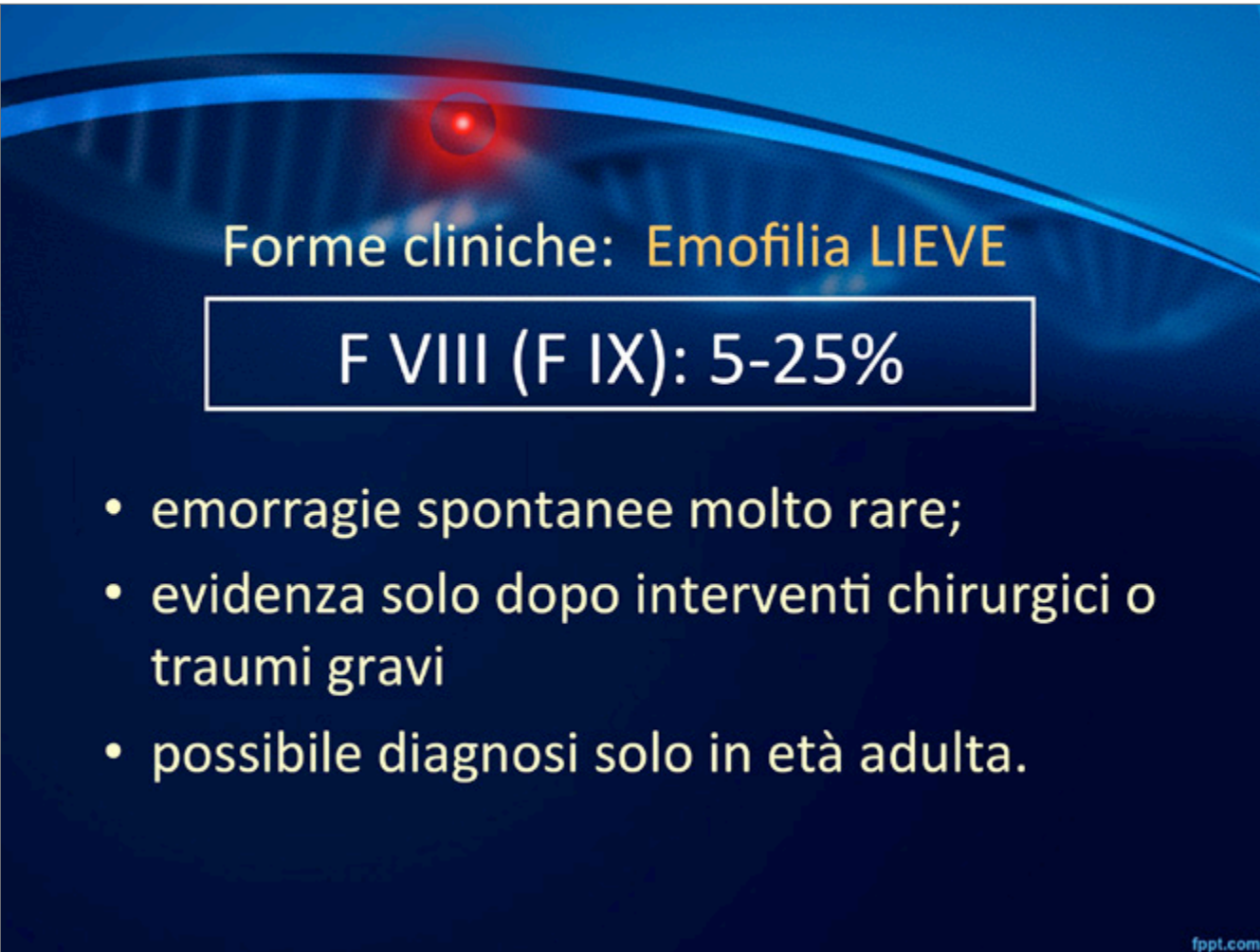
- emorragie spontanee muscolari e d'organo e gravi emartri sin dall'infanzia
- emorragie dopo traumi o interventi chirurgici anche lievi



Forme cliniche:
Emofilia MODERATA

F VIII (F IX): 1-5%

- emorragie spontanee rare
- frequenti sanguinamenti dopo interventi chirurgici o traumi
- possibili ematomi post traumatici



Forme cliniche: Emofilia LIEVE

F VIII (F IX): 5-25%

- emorragie spontanee molto rare;
- evidenza solo dopo interventi chirurgici o traumi gravi
- possibile diagnosi solo in età adulta.



Eventi emorragici

- EMARTRI
- EMATOMI: Intramuscolari, sottoperiostei (cisti, pseudotumori)
- EMORRAGIE MUCOSE (gengivale, epistassi ecc.)
- Emorragie in altre sedi (cerebrale ecc.)

EMARTRO:



Versamento articolare di sangue che si verifica all'interno dell'articolazione anche per piccoli traumi, spesso imponente ed invalidante per la notevole entità dovuta al difetto coagulativo

- Sede: ginocchio, tibiotarsica, gomito, polso, spalla, anca
- Si manifesta con dolore, calore, tumefazione e posizione antalgica dell'articolazione colpita
- Frequenti le recidive con progressivo danneggiamento dell'articolazione (infiammazione intrarticolare cronica e ispessimento delle membrane sinoviali)
- Articolazione bersaglio





Ematoma Muscolare

Ematomi muscolari

- Compaiono dopo un trauma con tumefazione, indurimento e dolore del muscolo
- La compressione di tronchi nervosi può causare dolore, parestesie o paralisi
- La compressione di vasi arteriosi può causare ischemia o necrosi
- Ematomi dei muscoli delle vie aeree possono causare difficoltà respiratorie
- Se localizzati all'ileopsoas o al retroperitoneo possono simulare un addome acuto.

Ematomi

- Gli **ematomi sottoperiosteali** possono provocare la formazione di cisti o pseudotumori
- Gli **ematomi sottocutanei** possono essere molto estesi con cute sovrastante tesa



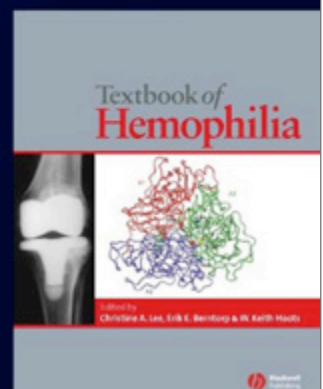
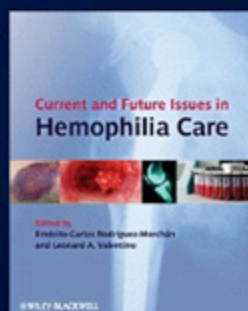
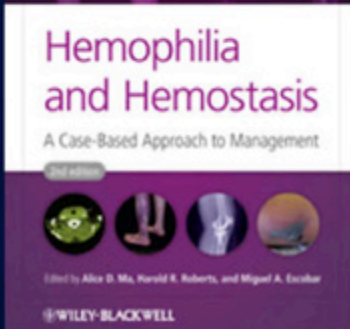
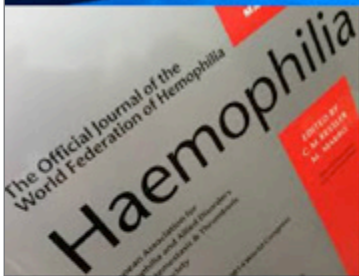
Emorragie mucose

- Epistassi, ematuria, emorragie del cavo orale (lingua, guance, gengive ecc...) conseguenti a microtraumi (spazzolino ecc..)
- Al cavo orale possono localizzarsi ematomi sublinguali e peritonsillari
- Emorragie del tratto gastrointestinale

Altre emorragie

- Post intervento chirurgico
- Dopo estrazioni dentarie
- Emorragie cerebrali (spontanee, post traumatiche, picchi ipertensivi):
 - Subdurali
 - Epidurali
 - Subaracnoidee
 - Intraparenchimali

Terapia degli episodi emorragici



3° CONGRESSO INTERREGIONALE

Aggiornamenti nell'ambito delle malattie emorragiche congenite ed acquisite

Catania, 20-21 Maggio 2017



Terapia dell'emofilia

- Concentrati plasma-derivati
- Prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (ingegneria genetica)
- Altre terapie

fppt.com

Emofilia A: terapia sostitutiva

La quantità di Fattore VIII da somministrare viene calcolata in base a:

- la somministrazione di una unità di F. VIII aumenta il livello di F.VIII:C di due unità per dL
- l'emivita del F. VIII è compresa tra 8-12 ore (la concentrazione di F. VIII infusa si dimezza ogni 10 ore)
- Il recupero in vivo è di circa il 70-90% della quantità infusa

fppt.com

Dose di concentrato da infondere (FVIII)

Dose del FVIII

Unità FVIII necessarie = Kg x
Aumento desiderato x 0.5

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di
Fattore VIII) x 0.5 = 1000 UI



L'infusione si effettua per via endovenosa lenta (3 ml/min. negli adulti e 100 UI/min. nei pediatrici)

Emofilia B: terapia sostitutiva

La quantità di Fattore IX da somministrare viene calcolata in base a:

- Solo il 50 % del F.IX infuso viene recuperato nel plasma
- Dose/Kg necessaria, a parità di indicazioni, maggiore rispetto all'Emofilia A
- Emivita doppia rispetto al F.VIII (20-25 ore)
- Linee guida terapeutiche identiche rispetto all'emofilia A: cambia il dosaggio e la frequenza di somministrazione

Dose di concentrato da infondere (FIX)

L'infusione si effettua per via endovenosa lenta (3 ml/min. negli adulti e 100 UI/min. nei pediatrici)

Dose del FIX Plasmatico

Unità FIX necessarie = Kg x Aumento desiderato

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di Fattore IX) = 2000 UI

Dose del FIX Ricombinante

Unità FIX necessarie = (Kg x Aumento desiderato) :0.8 nell'adulto e :0.7 nel pediatrico

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di F. IX) = 2000 UI : 0.8 = 2500 Adulto

Es. 50 Kg x 40 (livello desiderato di F.IX) = 2000 UI : 0.7 = 2857 Pediatrico

La **scelta del farmaco**, la dose e la durata del trattamento sono legate a diverse variabili:

- tipo e gravità dell'emofilia
- gravità dell'episodio emorragico o del trauma
- tipo di intervento o di manovra invasiva

Trattamento delle emorragie

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII* (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX* (UI/Kg)	Durata del trattamento** (giorni)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30	40 – 60	1-2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa) Trattamento iniziale Mantenimento	40 – 50 20 – 30	60 – 80 30 – 60	1-2 5-7
Emorragia cerebrale/spinale Emorragia gastro-intestinale Emorragie del collo-faringe^ Trattamento iniziale Mantenimento	50 – 100 20 – 30	50 – 100 20 – 40	1-7 8-21
Emorragia renale	20 – 30	30 – 40	5-7
Trauma accidentale di media gravità Trauma cranico	30 – 50 50 – 100	40 – 60 50 – 100	2-5
Chirurgia maggiore	50 – 100	50 – 100	7-15
Chirurgia minore	30 – 40	50 – 80	1-5

Dosaggio terapia sostitutiva



Episodio emorragico	FVIII UI/Kg	F IX UI/Kg
Ematoma o ematoma di entità medio-lieve	15 – 30	20 – 40
Ematoma o ematoma grave Sanguinamento con anemizzazione Trauma accidentale intenso Trauma cranico lieve	30 – 50	40 – 60
Trauma cranico grave Emorragia cerebrale Pre-chirurgia	50 – 100	50 – 100

Concentrati di fattore VIII a derivazione plasmatica attualmente disponibili in Italia

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti	AIC in Italia e confezioni disponibili ⁴
<i>Prodotti a derivazione plasmatica, ATC B02BD02 e ATC B02BD06*</i>						
Alphanate* (Grifols)	A, p.t.	Precipitazione/ cromatografia di affinità con eparina come ligando	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C	~100	albumina + VWF + VWF.RCo/ FVIII.C = 1.03	033077088 250 UI ^5 mL solv 033077090 500 UI ^5 mL solv 033077102 1000 UI ^10 mL solv 033077114 1500 UI ^10 mL solv
Beriate P (CSL Behring)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico	Pasteurizzazione per 10 ore a 60°C	170	albumina - VWF -	033657014 250 UI + FL 2.5 mL solv 033657026 500 UI + FL 5 mL solv 033657038 1000 UI + FL 10 mL solv 033657040 2000 UI + FL 10 mL solv
EMOCLOT (Kedrion)	A, p.t.	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	>80	albumina - VWF +	023564216 500 UI + FL 10 mL solv 023564228 1000 UI + FL 10 mL solv
Fanhdá* (Grifols)	A, p.t.	Precipitazione cromatografia con eparina come ligando	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 72 ore a 80°C	~100	albumina + VWF + VWF.RCo/ FVIII.C = 1.48	033866043 250 UI ^10 mL solv 033866056 500 UI ^10 mL solv 033866068 1000 UI ^10 mL solv 033866070 1500 UI ^15 mL solv
Octanate (Octapharma)	A, p.t.	Adsorbimento su gel di idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80) + calore secco per 30 min a 100°C		Albumina - VWF -	040112017 250 UI + FL 5 mL solv 040112029 500 UI + FL 10 mL solv 040112031 1000 UI + FL 10 mL solv
Haemate P* (CSL Behring)	A, p.t.	Precipitazioni multiple	Pasteurizzazione 10 ore a 60°C	~38	albumina + VWF + VWF.RCo FVIII.C = 2.4	026600080 500 UI + FL 10 mL solv 026600078 1000 UI + FL 15 mL solv

Fonte: Principi di Terapia delle MEC AICE 2014

Concentrati di fattore VIII a derivazione plasmatica attualmente disponibili in Italia

Haemoctin (Biotest)	A, p.t.	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio anionico	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	103,5	albumina - VWF -	038541013 250 UI + FL 5 mL solv 038541025 500 UI + FL 10 mL solv 038541037 1000 UI + FL 10 mL solv
Talate* (Shire)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico	Detergente (Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C	70	albumina + VWF + VWF.RCo/ FVIII.C = 1.1	037148032 1000 UI + FL 10 mL solv Distrib. da BIOVIX
Wilate* (Octapharma)	A, p.t.	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, cromatografia per esclusione	Solvente/detergente (TNBP/Octoxynol) + calore secco per 120 min a 100°C	>100	albumina - VWF + VWF.RCo/ FVIII.C = 1.0	039385012 450 UI FVIII + FL 5 mL solv 039385024 900 UI FVIII + FL 10 mL solv 039385036 500 UI FVIII + FL 5 mL solv 039385048 1000 UI FVIII + FL 10 mL solv



Fonte: Principi di Terapia delle MEC AICE 2014 (mod.)

Fattore VIII prodotti da DNA ricombinante disponibile in Italia

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
Recombinante rAHF (Shire) Octocog alfa	A, p.t.	Immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia a scambio ionico	Nessuno	>4000	albumina + VWF - Distrib. da BIOVIX
Kogenate Bayer (Bayer) Octocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico + cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia con chelante metallico + gel filtrazione e cromatografia a scambio cationico	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80)	2600-6800	albumina - VWF -
Helixate NexGen (CSL Behring)* Octocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico + cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia con chelante metallico + gel filtrazione e cromatografia a scambio cationico	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80)	2600-6800	albumina - VWF -
Advate rAHF (Baxalta) Octocog alfa	A, p.t.	Immunoaffinità con MoAb di origine murina + cromatografia a scambio ionico	Solvente/detergente (TNBP/Triton X-100/ Polisorbato 80)	4000-10000	albumina - VWF -
ReFacto AF (Pfizer) Moroctocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico, cromatografia a interazione idrofobica, cromatografia per esclusione, cromatografia per affinità a ligando sintetico (27 aminoacidi)	Solvente/detergente (TNBP/Triton X-100), nanofiltrazione (filtri da 35 nm)	7600-13800	albumina - VWF -

Fonte: Principi di Terapia delle MEC AICE 2014 (mod.)

Fattore VIII prodotto da DNA ricombinante autorizzate all'immissione in commercio in Italia dal 2014

Denominazione Prodotto (Ditta produttrice)	Classe	Metodi di Purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
Novoeight (Novonordisk) Turoctocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio anionico, Cromatografia per immunoaffinità anticorpo ricombinante, Cromatografia per esclusione di dimensione	Solvente/ Detergente (Triton X-100), nanofiltrazione e (filtri da 20 nm)	ca. 8300	Albumina - VWF -
Nuwiq (Octapharma AB e distr. Kedrion) Simoctocog alfa	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico (cationico) + Filtrazione + Cromatografia di affinità + Cromatografia a scambio ionico (anionico) + Cromatografia per esclusione	Solvente/ Detergente (TnBP/ Octoxynol 9) + Nanofiltrazione (Planova 20N)	6000-13000	Albumina - VWF -

Concentrati di fattore IX plasmatici attualmente disponibili in Italia

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti	AIC in Italia e confezioni disponibili ⁵
<i>Prodotti a derivazione plasmatica, ATC B02BD04</i>						
Aimafix (Kedrion) ^o	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco 30 min a 100°C	100	antitrombina eparina no albumina	025841077 200 + FL 5 mL solv 025841089 500 UI + FL 10 mL solv 025841103 1000UI+FL 10mL solv.
AlphaNine (Grifols)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico + cromatografia con doppio ligando polisaccaridico	Solvente/detergente + nanofiltrazione	>210	eparina no antitrombina no albumina	029250055 500 UI *10 mL 029250077 1000 UI *10 mL 029250089 1500UI *10 mL.
FDXNOVE (Shire)	A, p.t.	Scambio ionico + cromatografia a interazione idrofobica	Detergente (Polisorbato 80) + riscaldamento al vapore per 10 ore a 60°C, 1 ora a 80°C	~100	no antitrombina no eparina	038324036 1200UI+FL 10 mL solv
Haemobionine (Biotest)	A, p.t.	Scambio ionico + affinità con eparina + cromatografia a interazione idrofobica	Polisorbato 80/TNBP + nanofiltrazione (filtri da 15 nm)	>100	eparina no albumina	039072018 250UI+ FL 5 mL solv 039072020 500UI+ FL 5 mL solv 039072032 1000UI+ FL 10 mL solv
Octanine (Octapharma)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, ultrafiltrazione/diafiltrazione	Solvente/detergente + nanofiltrazione	≥100	eparina no albumina	040092013 500 UI + FL 5 mL solv 040092025 1000 UI + FL 10 mL solv
Mononine (CSL Behring)	A, p.t.	Cromatografia per immunoaffinità con MoAb di origine murina	Sodio tiocianato + ultrafiltrazione (filtri da 35 nm)	>190	no albumina	028142026 500UI+FL 5mL solv 028142038 1000UI+FL 10mL solv

Fonte: Principi di Terapia delle MEC AICE 2014

Fattore IX prodotto da DNA ricombinante

Denominazione Prodotto (Ditta Produttrice)	Classe SSN	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	Commenti
BeneFIX (Pfizer)	A, p.t.	Cromatografia a scambio ionico; cromatografia per affinità con diversi chelanti	Nanofiltrazione (filtri da 20 nm)	>200	no albumina
Nonacog alfa					



Fonte: Principi di Terapia delle MEC AICE 2014

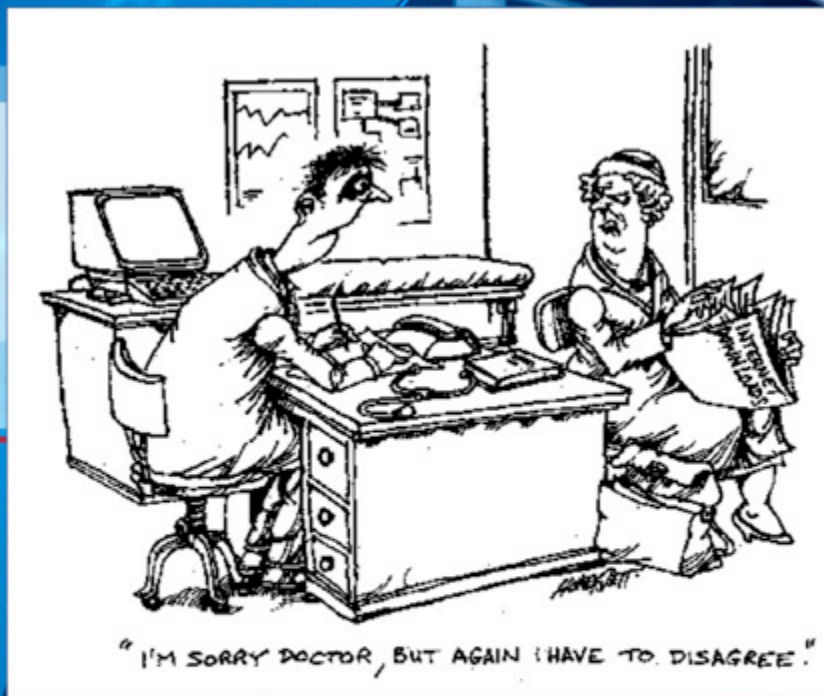
DESMOPRESSINA → EMOFILIA A LIEVE (DDAVP, 1-deamino-8-D-Arginina vasopressina)

- Analogo dell'ormone antidiuretico in grado di incrementare la concentrazione del complesso FVIII/vWF nel sangue.
- 0,2-0,3 µg/Kg per via s.c in unica somministrazione ripetibile dopo 12 ore. Picco d'incremento a 30-60 minuti.

ANTIFIBRINOLITICI (Ac. Tranexamico)

- Si legano reversibilmente al plasminogeno bloccando il legame alla fibrina e la sua attivazione a plasmina.
- Ac. Tranexamico 10-20 mg/Kg ogni 8-12 ore (UGUROL, TRANEX)

fppt.com



Grazie per l'attenzione

Cascata Coagulativa

