



Coordinamento Generale Medico Legale

COMUNICAZIONE TECNICO SCIENTIFICA EMOFILIA

EMOFILIA:

Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale nei minori

(Fatigante G.¹, Moroni A.¹, Favalli F.¹, Bambini P.², Cassone C.³, Biasoli C.⁴, Sandri S.⁵, Trabucco Aurilio M.¹, Migliorini, R.¹)

ASPETTI CLINICI

1.1 DEFINIZIONE E GENERALITÀ

L'emofilia è un disordine emorragico ereditario causato da mutazioni nel gene del fattore VIII o IX della coagulazione.

La persona con ridotti livelli di queste proteine è, pertanto, esposta ad un maggior rischio di emorragie rispetto alla norma. Si parla di **emofilia A** quando il fattore carente è il fattore VIII, **emofilia B** quando il fattore carente è il IX.

La malattia è trasmessa senza differenze geografiche e di popolazione come carattere legato al sesso perché codificato da geni presenti sul cromosoma X. Per tale ragione l'emofilia si manifesta generalmente in soggetti di sesso maschile.

È estremamente raro che una donna sia affetta da emofilia grave mentre molte donne portatrici possono, comunque, presentare livelli di fattore della coagulazione relativamente bassi e sintomi relativi, con diagnosi di emofilia di forma lieve.

L'emofilia è definita sporadica nelle situazioni in cui non esiste una storia familiare della malattia e quando la persona affetta da emofilia risulta essere la prima della propria famiglia.

E' presente storia familiare nel 70% dei casi mentre per il 30% sono forme sporadiche; in rari casi la mutazione insorge "*de novo*".

¹ Coordinamento Generale Medico Legale INPS

² UOC Roma 2 INPS

³ Federazione delle Associazioni Emofilici-FedEmo

⁴ Comitato Medico Scientifico di FedEmo e referente AICE-Associazione Italiana Centri Emofilia

⁵ Federazione delle Associazioni Emofilici-FedEmo

L'incidenza dell'emofilia A è pari a 1 caso su 5.000 nati di sesso maschile e quella dell'emofilia B è pari a 1 caso su 30.000.

1.2 MANIFESTAZIONI CLINICHE E STORIA NATURALE

La malattia va sospettata quando l'assistito presenta sanguinamenti.

Le manifestazioni emorragiche più frequenti sono:

- Ematomi nel 70-80% dei casi (le sedi più colpite sono ginocchio, il gomito e la caviglia)
- Ematomi muscolari 10-20% dei casi
- Altre emorragie maggiori 5-10% dei casi
- Emorragie SNC < 5% dei casi

1.3 LIVELLI DI GRAVITÀ

La gravità dei sintomi emorragici è correlata al grado di carenza di FVIII/FIX e in generale tali valori sono determinati dal tipo di mutazione genetica ereditata. In relazione ai livelli plasmatici residui di FVIII/FIX vengono individuate tre diverse forme di emofilia:

- Forma lieve (FVIII/FIX $\geq 5\%$ e $< 40\%$),
- Forma moderata FVIII/FIX ($\geq 1\%$ e $\leq 5\%$)
- Forma grave (FVIII/FIX $< 1\%$)

Gli emofilici lievi solitamente presentano complicanze emorragiche solo a seguito di traumi maggiori o interventi chirurgici, mentre gli emofilici gravi possono presentare anche sanguinamenti spontanei o in conseguenza di traumi minori arrivando a raggiungere una media di 20-30 emorragie all'anno. Gli emofilici moderati presentano quadri di intermedia gravità tra i due estremi di cui sopra. In assenza di traumi la frequenza di sanguinamento è molto scarsa durante il primo anno di vita; tuttavia, durante il primo anno di vita l'emorragia del sistema nervoso centrale è elevata.

I primi ematriti usualmente si manifestano quando il bambino inizia a gattonare (ginocchia) o camminare (caviglie).

1.4 COMPLICANZE

Le complicanze tipiche dell'emofilia sono: complicanze immunologiche, rappresentate dalla comparsa di inibitori anti fattore VIII o anti fattore IX, complicanze muscolo-scheletriche, come sanguinamenti intrarticolari con conseguente artropatia emofilica, sanguinamenti muscolari, formazione di pseudotumor.

Quest'ultimo si presenta come una formazione cistica/emorragica capsulata espansiva e deostruente e, generalmente, si individuano due tipi di pseudotumor:

- Pseudotumor periferici, più facilmente diagnosticabili e solitamente localizzati alle dita ove è facilmente individuabile l'azione deformante della lesione;
- Pseudotumor intra-addominali che di solito rimangono silenti a lungo perché provocano una sintomatologia alquanto aspecifica caratterizzata da disagio generalizzato e che però possono causare dislocamento degli organi e apparati addominali ed erosione ossea.

Infine, devono essere citate le complicazioni legate a infezioni trasfusioni-relate (HIV, HCV, HBV, HAV, Parvovirus, prioni, ecc.).

Oggi che lo spettro delle infezioni sembra un ricordo del passato e che la terapia ci permette di tenere sotto controllo le emorragie e di prevenire l'insorgenza delle complicanze muscolo scheletriche, il problema in assoluto più temuto da medici e dalle persone con emofilia è l'insorgenza dell'inibitore anti fattore VIII o IX che rende parzialmente o completamente inefficace il trattamento sostitutivo.

1.5 TERAPIA

Il trattamento delle coagulopatie emorragiche si basa sulla terapia sostitutiva con farmaci ottenuti da plasma umano e da tecnologie ricombinanti e, recentemente, sulla terapia non sostitutiva e sulla terapia genica.

1.6 PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE EMOFILICO

Una volta completato l'iter diagnostico, la persona con emofilia deve essere presa in carico dal Centro di Riferimento.

Il Centro di Riferimento deve garantire un approccio globale alla persona con emofilia che tenga conto del grado di gravità della malattia emorragica, ma anche di eventuali patologie concomitanti e di possibili complicanze legate alla malattia di base (ad esempio, insorgenza dell'artropatia) e/o ai trattamenti effettuati.

Pertanto, durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze.

L'elenco degli esami essenziali da eseguire durante il follow-up sono:

- dosaggio del fattore carente, ricerca e monitoraggio dell'inibitore

La ricerca dell'insorgenza dell'inibitore deve essere molto accurata nel bambino affetto da Emofilia grave o moderata e deve iniziare dopo la prima infusione del fattore carente. Inizialmente deve essere effettuata ogni 3 giornate di esposizione, fino alle prime 20 giornate e poi ogni 5-6 giornate di esposizione, fino alla 50a giornata. Successivamente, ogni 3 mesi, fino ad arrivare ad un monitoraggio ogni 6-12 mesi. In ogni caso, l'inibitore va testato sempre quando vi sia il sospetto clinico o quando la persona con emofilia debba essere sottoposta ad un intervento chirurgico. Il monitoraggio dell'inibitore deve essere eseguito periodicamente anche nelle persone con emofilia lieve, che siano stati trattati con il fattore carente;

- **eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN.**

Sulla base delle comorbidità individuali, l'approccio globale della persona con emofilia deve coinvolgere una rete di specialisti esperti quali: ortopedico, fisiatra, radiologo, cardiologo, neurologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra, dermatologo, chirurgo generale, epatologo/gastroenterologo, infettivologo, ginecologo/ostetrico, consulente psicosociale, consulente genetista.

La consulenza genetica deve essere rivolta non solo all'assistito, ma anche ai suoi familiari.

VALUTAZIONE MEDICO LEGALE

La valutazione medico legale di seguito espressa fa riferimento alle vigenti Tabelle Ministeriali (DM 05.02.1992) attualmente in vigore ai fini della valutazione in ambito di invalidità civile.

INVALIDITA' CIVILE

Si ritiene che nel caso di EMOFILIA A e B grave, in ogni caso, sussistano i requisiti sanitari per la concessione dell'indennità di accompagnamento congruamente e conformemente a quanto previsto dalla giurisprudenza laddove si afferma che nei minori detti requisiti sono presenti nel momento in cui l'assistenza prestata dalle figure di riferimento deve intendersi straordinaria rispetto a un coetaneo in buona salute. L'istituto della revisione va applicato al compimento del diciottesimo anno di vita.

Nel caso di EMOFILIA A e B moderata, trattata con profilassi continua i requisiti sanitari per la concessione dell'indennità di accompagnamento dovranno essere attestati in relazione agli outcomes clinici e di salute attestati dai centri di riferimento. Si ritiene, altresì, che nei casi di EMOFILIA A e B lieve così come nella moderata va sempre riconosciuta in ogni caso l'indennità di frequenza mentre gli eventuali riconoscimenti apicali andranno valutati qualora ogni possibile comorbilità influisca sensibilmente sul decorso clinico e sul controllo terapeutico.

HANDICAP

Si ritiene corretto sostenere, in via generale, che per tutti i soggetti affetti da Emofilia A e B grave e moderata, considerata la necessità di assidua sorveglianza sanitaria, sussistano sempre le condizioni di cui all'art. 3 comma 3 della Legge 104/92, con previsione di rivedibilità tassativamente al raggiungimento dell'età adulta.

Nei casi di EMOFILIA A e B lieve sussistano sempre i requisiti per il riconoscimento delle condizioni di cui all'art. 3 comma 1 della Legge 104/92. Eventuali riconoscimenti apicali andranno valutati qualora ogni possibile comorbilità influisca sensibilmente sul decorso clinico e sul controllo terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

-Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-e47.

-Pipe S, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Primary Analysis of the HAVEN 7 Study. *ASH Congress* 2023; abstract #505.

-Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus.* 2019 Sep;17(5):378-384

-Giordano P, Franchini M, Lassandro G, Faienza MF, Valente R, Molinari AC, Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr.* 2013 Apr 20;39:24.

-Rodríguez-Merchán E. C. Hemophilic Pseudotumors: Diagnosis and Management. *Arch Bone Jt Surg.* 2020 Mar; 8(2):121-130.

-V S Blanchette, N S Key, L R Ljung, M J Manco-Johnson, H M van den Berg, A Srivastava; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis; Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014 Nov;12(11):1935-9. Doi: 10.1111/jth.12672. Epub 2014 Sep 3.

-Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18:1570-1574.

- G.U. n.107 del 09 maggio 2013, Serie Generale, p. 37, Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC).

-Iorio A, Oliovecchio E, Morfini M, Mannucci PM; on behalf of the Association of Italian Hemophilia Centres Directors. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* 2008;14: 444-53.