

EMOFILIA

aspetti diagnostici, clinici e terapeutici

Ilaria Lazzareschi

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELL'EMOSTASI

- Serie di reazioni biochimiche e cellulari, sequenziali e sinergiche che si instaurano in seguito alla formazione di una soluzione di continuo di un vaso con lo scopo di arrestare l'emorragia e ripristinare l'integrità
- Rappresenta un **equilibrio fra i processi coagulativi e anticoagulativi**
- **Rapidità di intervento**, localizzato sul sito della lesione

EMOSTASI

- **Emostasi primaria:**

- fase precoce
- “*trombo bianco*” (piastrine e pochi filamenti di fibrina)

- **Emostasi secondaria:**

- fase tardiva
- “*trombo rosso*” (reticolo di fibrina con piastrine e globuli rossi imbrigliati al suo interno)

- **Fibrinolisi:**

processo di dissoluzione del coagulo di fibrina.

Fasi del processo emostatico



RIPARAZIONE LESIONE VASCOLARE

Patologie della coagulazione su base congenita

Disordini congeniti di tipo emorragico

Screening di base



Conta piastrine, T.E.
PT, aPTT, Fibrinogeno
(F XIII)



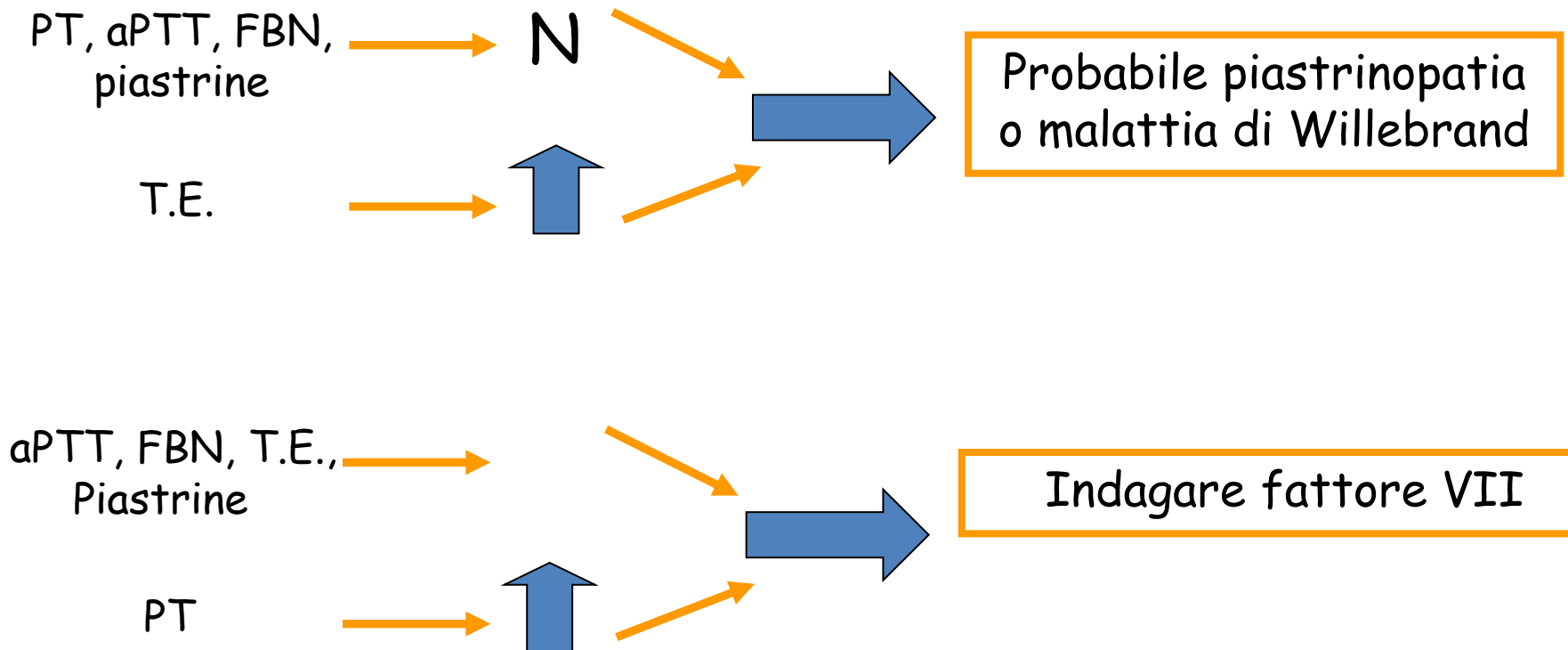
Patologia Piastrinica

Ridotta attività
fattori coagulativi

Patologia della coagulazione su base congenita

Disordini congeniti emorragici

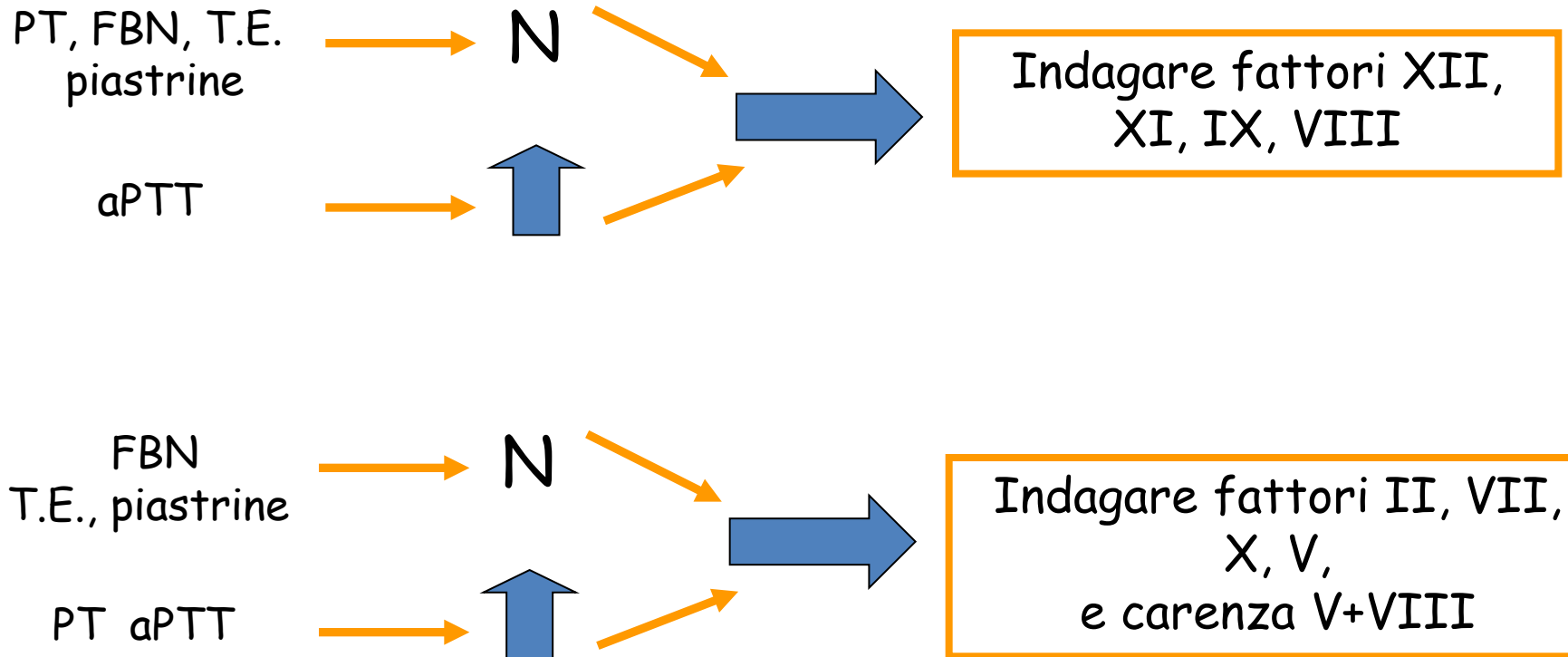
Algoritmo diagnostico 1



Patologia della coagulazione su base congenita

Disordini congeniti emorragici

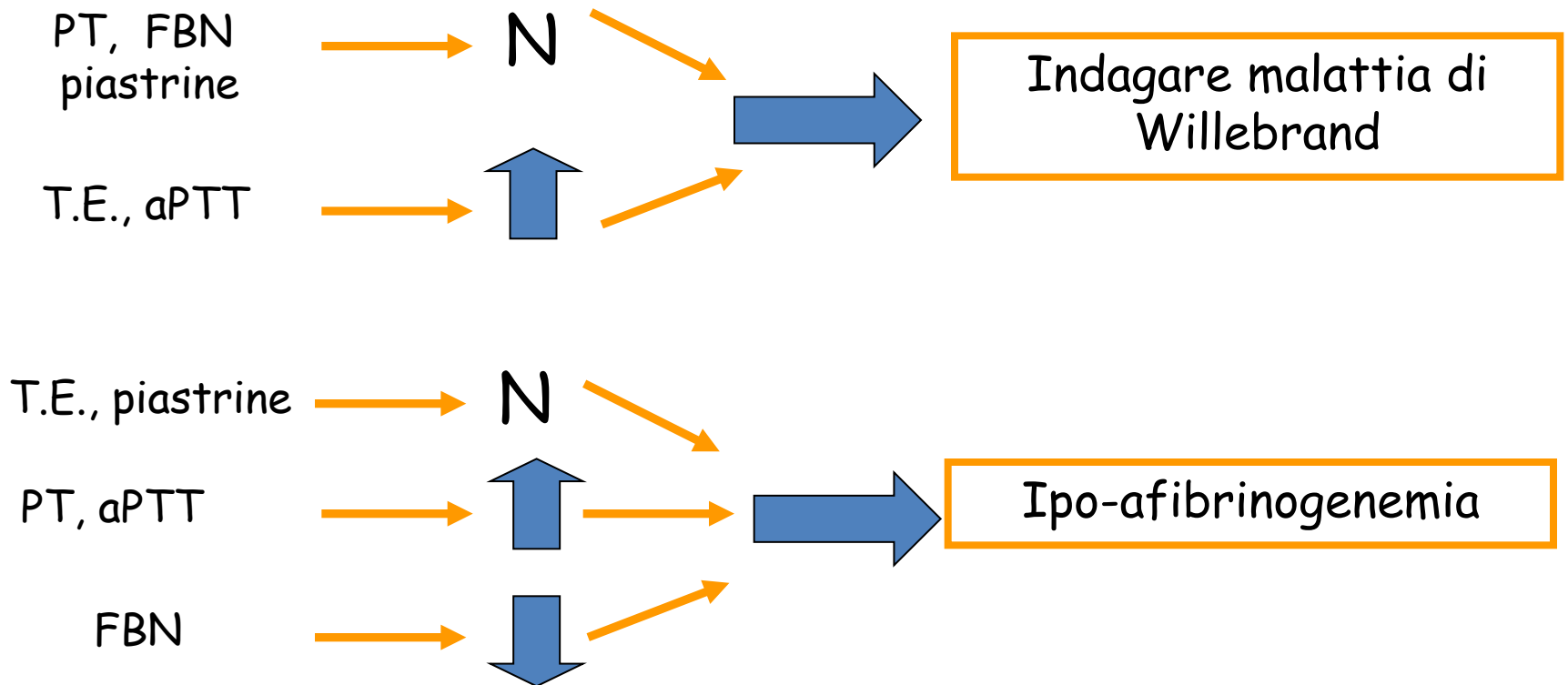
Algoritmo diagnostico 2



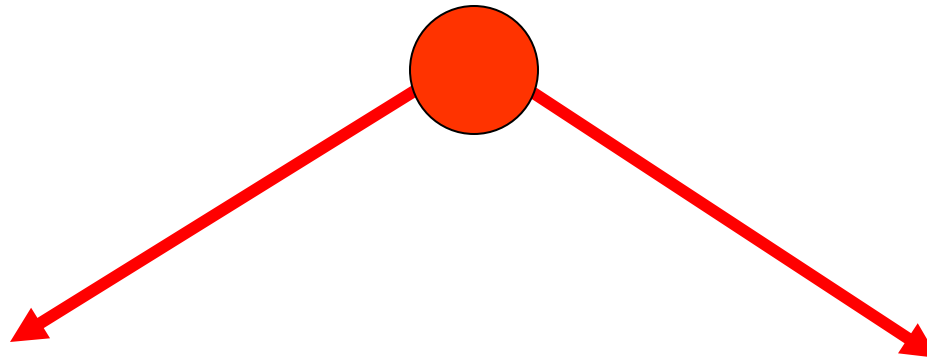
Patologia della coagulazione su base congenita

Disordini congeniti emorragici

Algoritmo diagnostico 3



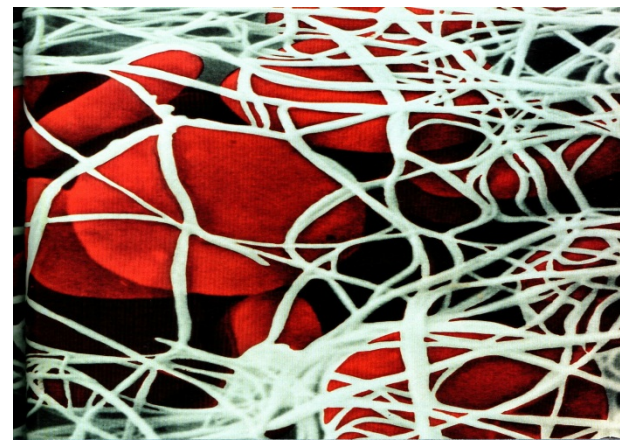
3. COAGULAZIONE



Fattori coagulativi

Inibitori fisiologici

3. COAGULAZIONE



- terza fase del processo emostatico
- attivazione sequenziale dei fattori della coagulazione
- formazione del coagulo insolubile di fibrina, derivante dalla trasformazione del precursore plasmatico solubile fibrinogeno
- Per far sì che il fibrinogeno venga attivato esistono due vie, una intrinseca ed una estrinseca. Queste due vie differiscono tra di loro principalmente per:
 1. l'agente iniziale che le attiva;
 2. il numero e il tipo di fattori coinvolti nella cascata
- Le due vie si congiungono, originando la via comune, che ha inizio con l'attivazione del fattore X

FATTORI DELLA COAGULAZIONE

- sono numerati progressivamente con numeri romani in ordine di scoperta dall'1 al 13 ad eccezione della pre-callicreina (PK) e del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK)
- sono normalmente presenti nel plasma in forma inattiva, ad eccezione del fattore III (fattore tissutale)

Fattori plasmatici della coagulazione:

Factor	MW	Plasma Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Required for Hemostasis (% of normal concentration)
Fibrinogen (I)	330,000	3000	30
Prothrombin (II)	72,000	100	40
Factor V	300,000	10	10-15
Factor VII	50,000	0.5	5-10
Factor VIII	300,000	0.1	10-40
Factor IX	56,000	5	10-40
Factor X	56,000	10	10-15
Factor XI	160,000	5	20-30
Factor XIII	320,000	30	1-5
Factor XII	76,000	30	0
Prekallikrein	82,000	40	0
HMWK	108,000	100	0

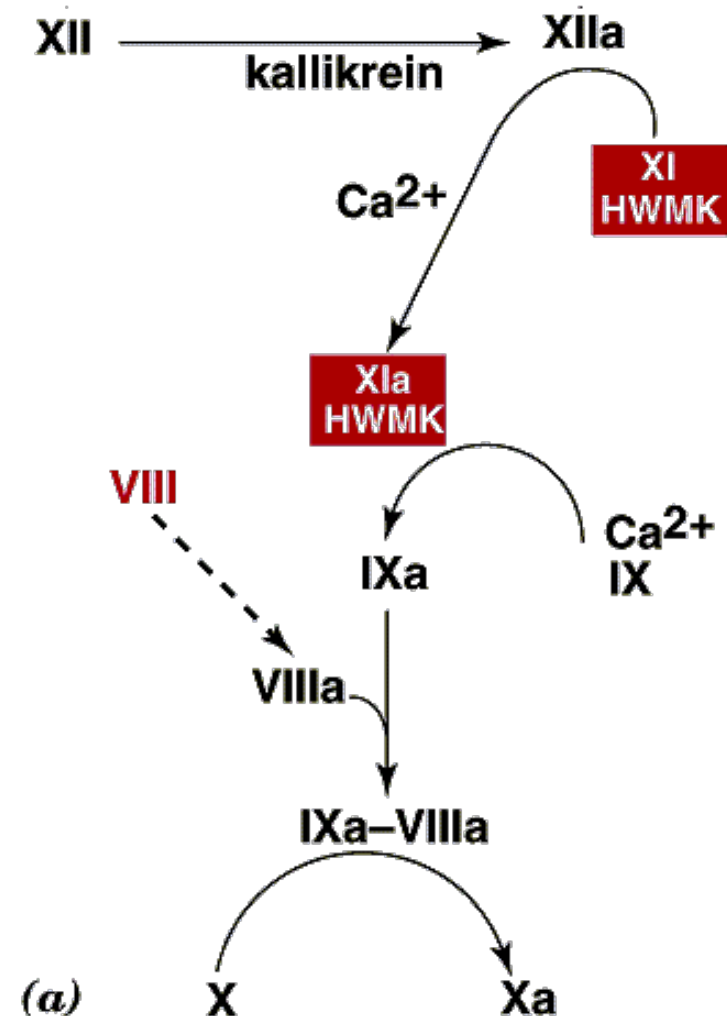
VIA INTRINSECA

innescata dall'attivazione del fattore XII, o fattore di Hageman, si verifica quando il sangue entra a contatto con la matrice extracellulare, in particolare con le macromolecole di collagene

- Lesione cellulare → esposizione di una superficie con carica negativa
- XII → XIIa, accelerata dalla callicreina
- Il XIIa attiva l'XI → XIa. Questa reazione richiede anche chininogeno ad alto p.m.
- L'XIa attiva il IX → IXa
- Il IXa si complessa con VIII, fosfolipidi e calcio per attivare il X → Xa

Test laboratoristico: Tempo di tromboplastina

- Tempo necessario per la coagulazione dopo contatto con una superficie standard (caolino)
- Normale: 25-40 s



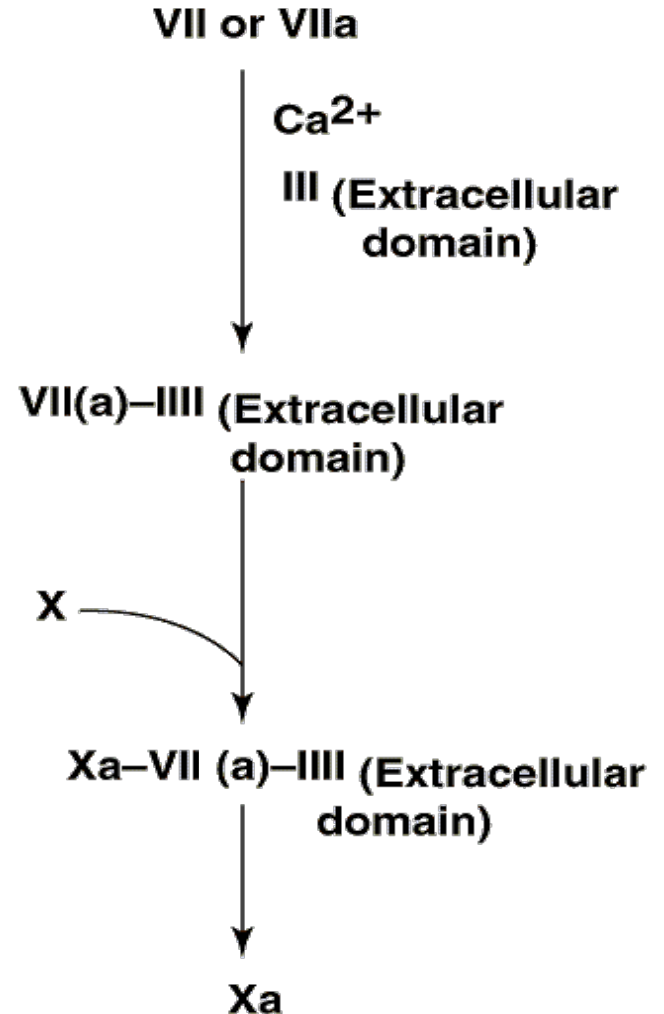
VIA ESTRINSECA

viene attivata quando una lesione di un vaso sanguigno produce la liberazione, dalle cellule danneggiate, di fosfolipidi e di un complesso proteico detto fattore tissutale o tromboplastina tissutale

- Il tessuto traumatizzato libera un complesso di vari fattori detti tromboplastina tissutale (o fattore III)
- Il fattore III si unisce a costituire un nuovo complesso con il fattore VII della coagulazione, e in presenza di ioni calcio agisce enzimaticamente sul fattore X formando il fattore X attivo

Test laboratoristico: tempo di protrombina

- Tempo necessario per la coagulazione dopo esposizione a un fattore tissutale standard: cefalina (fosfolipide)
- Normale: 10-15 s

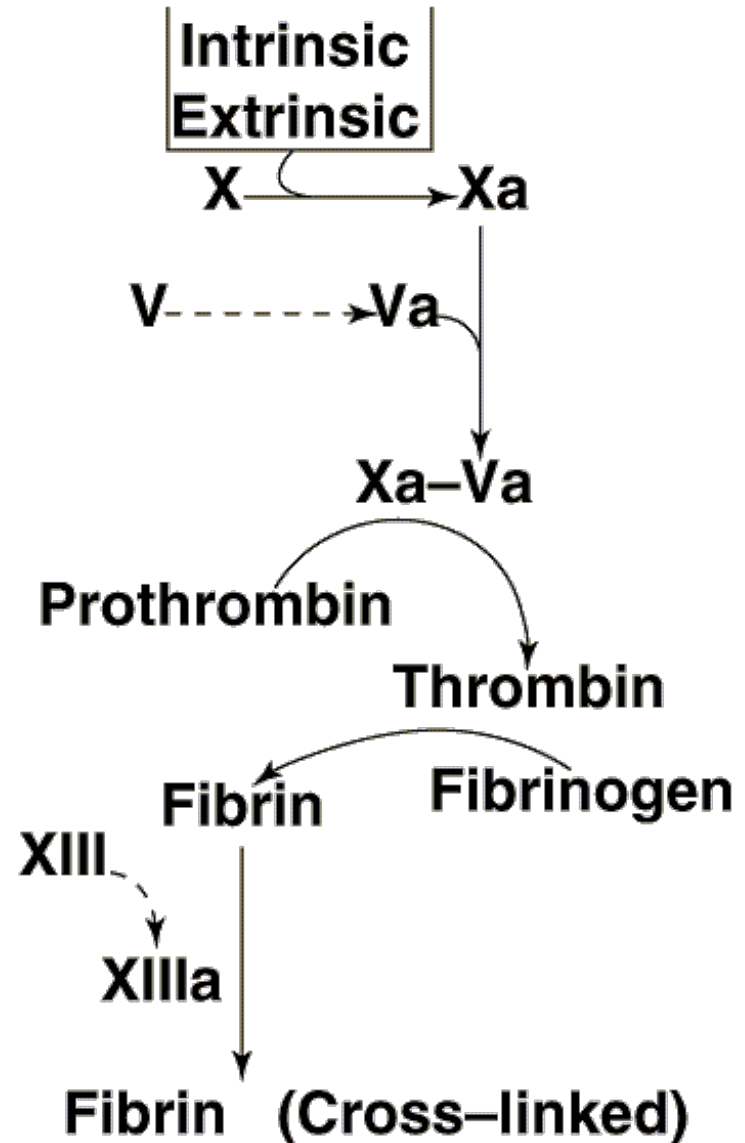


VIA COMUNE

- Fattore Xa complessa con fosfolipidi, Ca^{++} e fattore V e converte protrombina in trombina
- Trombina converte fibrinogeno (solubile) in fibrina (insolubile)
- Stabilizzazione mediata dal fattore XIII

Test laboratoristico: tempo di trombina

- Tempo necessario per la coagulazione dopo contatto con trombina
- Normale: 10-15 s



TEMPO DI PROTROMBINA O TEMPO DI QUICK

v.n. 10-15 sec

- definisce il tempo di coagulazione del plasma dopo aggiunta di tromboplastina tissutale e ioni calcio
- Oltre che direttamente in secondi, il tempo di protrombina puo' essere espresso come attività percentuale rispetto a un pool di plasma normale a cui viene assegnata una attività convenzionale del 100%; (v.n. 70-130%)
- Questo rapporto viene successivamente **corretto per l'indice di sensibilità del lotto di tromboplastina usata**, ottenendo l'**INR** (International Normalized Ratio)

L'INR è stato introdotto per rendere comparabili determinazioni di PT eseguite con l'impiego di tromboplastine diverse

TEMPO DI PROTROMBINA O TEMPO DI QUICK

v.n. 10-15 sec

Valuta la **via estrinseca** e **comune**

Identifica i deficit acquisiti o congeniti dei fattori VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogeno (I)

L'INR è utile per il monitoraggio della terapia anticoagulante con antagonisti della Vit K (range terapeutico dell'INR è compreso fra 2 e 4,5)

PT corto --> - privo di significato patologico

PT lungo -->

- epatopatia
- deficit vitamina K
- CID
- sindrome nefrosica
- farmaci dicumarolici

APTT O TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATA

v.n 25-40 sec

- Valuta il tempo di coagulazione del plasma citratato “attivato” mediante aggiunta di calcio, fosfolipidi e di una superficie elettronegativa come il caolino
- Valuta la **via intrinseca**
- Identifica con minor sensibilità del PT deficit dei fattori della **via comune**: X, V, protrombina (II) e fibrinogeno (I)
- Allungamento dell’aPTT se la concentrazione ematica dei fattori coinvolti è ridotta del 25-40%

Estimated normal ranges for APTT

- Healthy premature infant (30 - 36 weeks)
28-79 sec.
- Full-term infant:
31-54 sec.
(after day 90 there is no difference from those of the adult)
- Adult:
25-40 sec.

APTT O TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATA

v.n 25-40 sec

aPTT corto --> - privo di significato patologico

aPTT lungo --> - deficit di fattori della via intrinseca e della via comune
- presenza di inibitori (Inibitori specifici verso i fattori VIII, IX e XI, LAC)
- terapia con eparina



l'eparina facilita l'inattivazione della trombina da parte della dell'ATIII

L'allungamento dell'aPTT è maggiore quanto più è a monte la carenza

Deficit FXII (< 1%)



aPTT =
260-300 sec

Deficit FVIII (< 1%)



aPTT =
78-82 sec

aPTT allungato

aPTT con polibrene

Il polibrene neutralizza l'eparina

normale

allungato

EPARINA

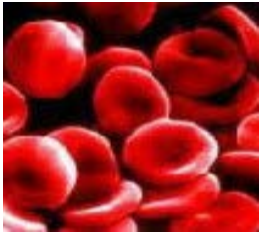
Prova di incrocio con plasma normale

normale

allungato

CARENZA FATTORI

PRESENZA LAC
INIBITORI SPECIFICI



EMOFILIA



EMOFILIA A:

Definizione:

Malattia ereditaria a trasmissione recessiva legata al cromosoma X dovuta alla mancanza, totale o parziale, del "fattore VIII"

Incidenza:

1/5.000 maschi.

Epidemiologia

Coinvolge tutte le etnie e le aree geografiche senza prediligere alcun gruppo a rischio

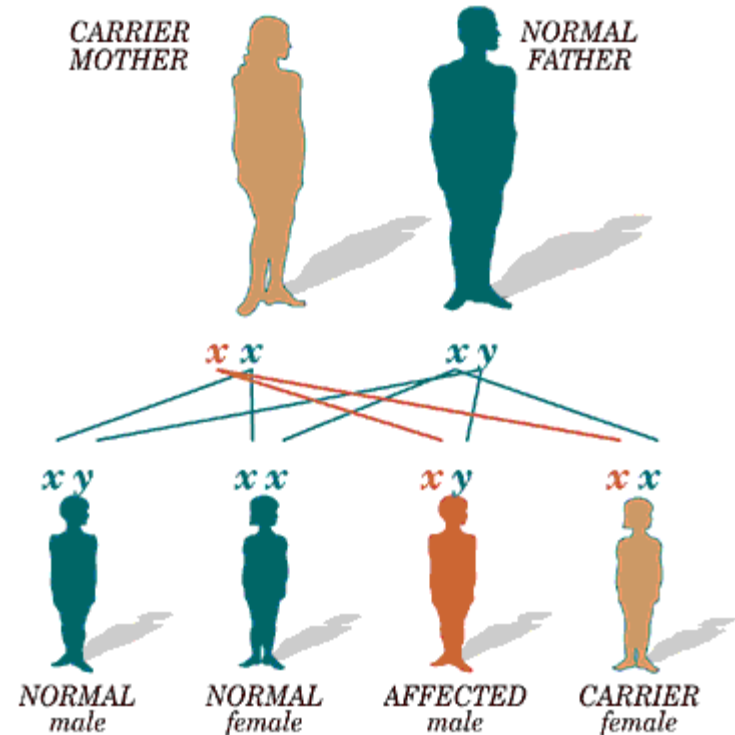
EREDITARIETA'

L'emofilia A è trasmessa secondo *modalità legate al sesso*, poiché i geni difettosi sono localizzati sul cromosoma X.

(1/3 dei casi mutazioni de novo).

Le *donne* anche se hanno ereditato un cromosoma emofilico da un genitore, sono protette dal cromosoma normale, che riesce a produrre una quantità di FVIII sufficiente per una normale emostasi. Nelle donne l'emofilia è molto rara e può presentarsi in caso di figlie nate da un padre emofilico ed una madre portatrice.

I *maschi* hanno un solo cromosoma Y e, quando ereditano un cromosoma X emofilico da un genitore, potranno avere una malattia più o meno grave.



CLASSIFICAZIONE

- **Lieve:** FVIII 6-40%
- **Moderata:** FVIII 1-5%
- **Grave:** FVIII < 1 %



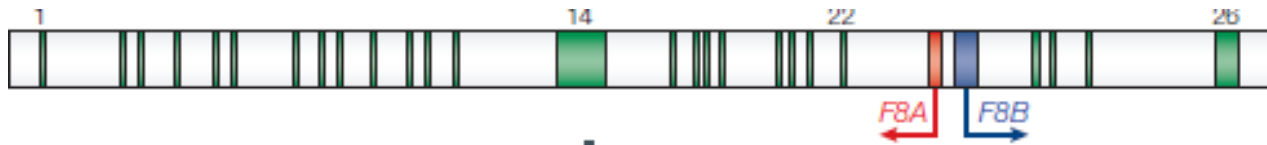
DIAGNOSI

- Anamnesi personale e familiare
- Screening dell'emostasi
 - Conteggio piastrine
 - Prove di emocoagulazione (PT e APTT)
 - tempo di emorragia
 - tempo di trombina
- **Allungamento dell'aPTT**
(nelle emofilie severe l'aPTT è 2-3 volte il limite superiore di normalità)
- **Conferma della diagnosi:** dosaggio del FVIII



DIAGNOSI genetica

- L'emofilia A è causata da mutazioni nella sequenza del gene che codifica per il FVIII della coagulazione.
- Tale gene è localizzato all'estremità telomerica del braccio lungo del cromosoma X (Xq28), ha una lunghezza di 186 Kb e comprende 26 esoni, trascritti in un mRNA di circa 9 Kb.
- La proteina matura è costituita da 2.332 aminoacidi divisi in 5 *domains* (A1, A2, B, A3, C1, C2).



DIAGNOSI genetica

- Nel 40-50% dei pz affetti da emofilia grave è presente una mutazione nota come **inversione** del gene del FVIII che risulta interrotto all'altezza dell'introne 22.
- Nei casi in cui questa mutazione non è presente si rende necessario analizzare tutto il gene del FVIII.

DIAGNOSI genetica

- I casi che non presentano questa mutazione sono prodotti da un insieme di alterazioni genetiche: ampie delezioni, grosse inserzioni, piccole delezioni, mutazioni puntiformi.
- Attualmente sono state identificate circa 500 differenti mutazioni alla base dell'emofilia A.
- L'analisi molecolare rappresenta il metodo più accurato per l'identificazione dello stato di portatrice
- Con l'avvento della *Polymerase Chain Reaction (PCR)* la velocità e l'efficienza dell'identificazione delle mutazioni sono enormemente aumentate.

DIAGNOSI prenatale



- diagnosi prenatale: effettuata su DNA estratto dai villi coriali prelevati tra l'**11°** e la **13°** settimana di gestazione
- Tale tecnica comporta comunque un rischio di aborto che viene valutato intorno al 3-4%.
- Parte del materiale prelevato, viene analizzato per l'indagine citogenetica al fine di evidenziare il sesso del nascituro ed eventuali anomalie cromosomiche
- Qualora il feto risultasse di sesso maschile, si procede all'estrazione del DNA del restante prelievo di villi e si applicano le tecniche di biologia molecolare per diagnosticare se il feto è affetto da emofilia.

PRESENTAZIONE CLINICA

- **Emofilia lieve:**
 - lesioni di piccola entità possono guarire normalmente (FVIII presente);
 - emorragie spontanee estremamente rare
 - richiede trattamento solo in occasione di un'estrazione dentaria, di un intervento chirurgico o dopo un trauma
- **Emofilia moderata:**
emorragie dopo interventi chirurgici, estrazioni dentarie o dopo un trauma di minima entità, emorragie spontanee rare
- **Emofilia grave:**
diagnosi entro il primo anno di vita, quando il bambino inizia a camminare (frequenti ecchimosi), emorragie sia dopo traumi di minima entità che spontanee.
- **Portatore sano:**
la donna portatrice possiede il gene emofilico anomalo e lo può trasmettere ai figli, ma è clinicamente asintomatica.

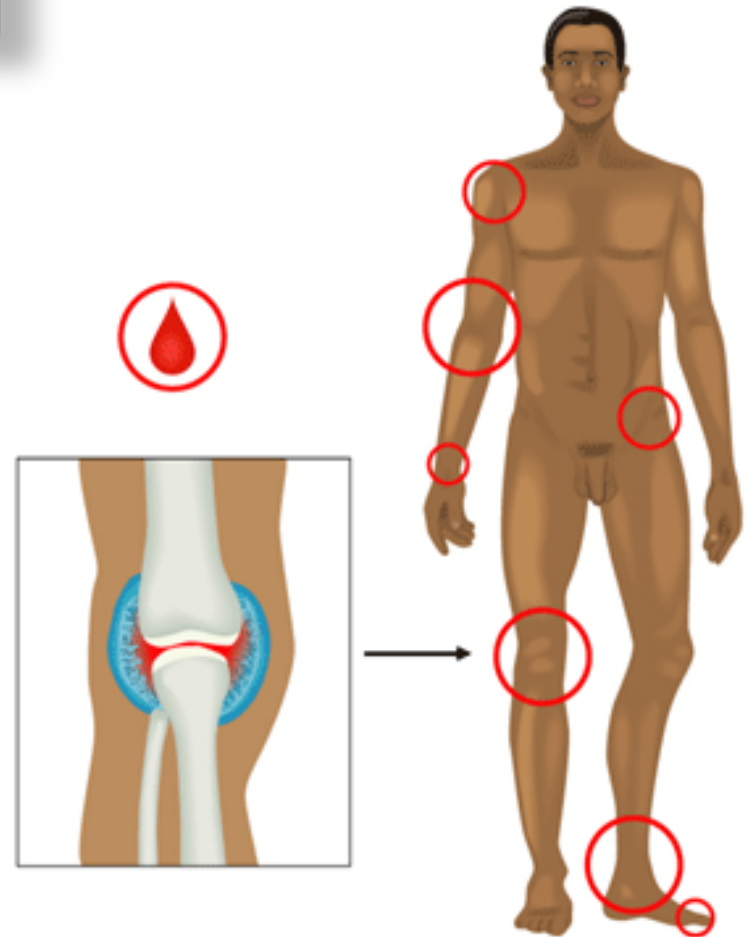
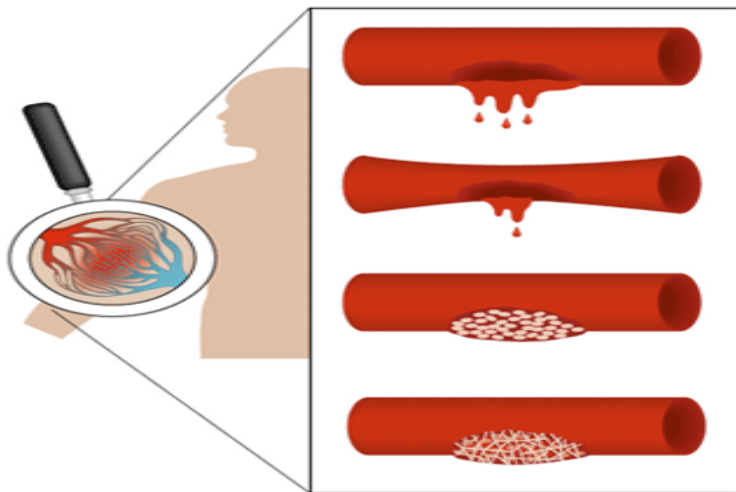
PRESENTAZIONE CLINICA

- I neonati raramente presentano problemi sino a che non iniziano a stare seduti o a camminare (**sei-nove mesi**).
- I bambini con emofilia grave, inoltre, possono sviluppare ecchimosi (**piccole emorragie sottocutanee**) nelle parti del corpo in cui vengono sollevati o sorretti dai genitori.
- Una **tumefazione dolorosa** o la riluttanza a muovere un braccio o una gamba sono il primo segno che ha avuto luogo un'emorragia.
- Nei casi di **emofilia grave** il problema principale è rappresentato dalle emorragie nelle articolazioni (**emartri**), nei muscoli (**ematomi**) e nei tessuti molli.

PRESENTAZIONE CLINICA

Sedi: articolazioni: caviglie e ginocchio (più frequenti nel bambino), anca, spalla, gomito; muscolo ileopsoas, SNC e vie aeree superiori (pericolose per la vita), gastrointestinali.

Inizialmente a livello dell'articolazione colpita dall'emorragia si avrà dolore e irritazione, senza trattamento insorgono rossore, tumefazione, rigidità, limitazione funzionale.



ARTROPATIA

- L'**artropatia** dovuta a ripetuti sanguinamenti a livello di un'articolazione è la **maggior causa di morbidità in soggetti affetti da emofilia**.
- Nei pazienti con forme severe di emofilia possono presentarsi emartri da **20 a 30 volte/anno** e anche emorragie a rischio di vita (es. intracraniche).
- Emartri ripetuti a livello di una stessa articolazione provocano **deformità e impotenza funzionale**.
- Sono frequenti anche gli ematomi che, se non adeguatamente trattati, provocano danno muscolare (glutei, coscia, avambraccio, polpaccio).

Articolazioni

Emartri



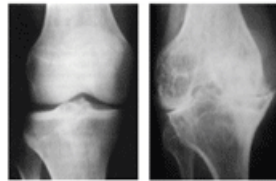
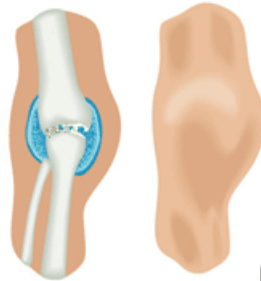
Sinovite



Artropatia



Anchilosi



© Copyright World Federation of Hemophilia

Muscoli

Ematoma



Dolore



Riduzione attività fisica



Atrofia muscolare



Disabilità

EMARTRI

- **Stadio I** osteoporosi dei capi articolari
- **Stadio II** osteoporosi, irregolarità della superficie ossea, diminuzione della superficie articolare
- **Stadio III** funzione articolare compromessa, ipotrofia dei muscoli afferenti
- **Stadio IV** diminuzione della superficie articolare, sclerosi delle superfici ossee

COMPLICANZE DEGLI EMARTRI

- 1) **cisti**, confinata tra l'attacco dei tendini nel rivestimento fasciale dei muscoli
- 2) **cisti nei tessuti molli**, che ostacola il flusso sanguigno all'osso adiacente e al periostio, con riassorbimento osseo
- 3) **pseudotumore**, con distacco del periostio dalla corticale

ASPETTATIVA DI VITA

Anno	Età media all'epoca del decesso	Terapie disponibili
Prima del 1938	11	nessuna
Prima del 1968	20	Trasfusioni di plasma o sangue intero
1968	Meno di 40	Crioprecipitato
1983	64	Fattori liofilizzati purificati dal plasma umano
1988	40 (effetto AIDS)	Fattori liofilizzati purificati dal plasma umano
1999	Normale aspettativa di vita	Fattori liofilizzati purificati dal plasma umano Fattori prodotti con tecnica ricombinante

TERAPIA

- Il trattamento principale degli episodi emorragici consiste nella **terapia sostitutiva** con il fattore carente.
- Deve essere iniziata non appena si manifestano i primi sintomi di un'emorragia (anche nel dubbio di sanguinamento).
- Non devono essere mai somministrati farmaci a base di aspirina.
- trattamento facile e sicuro grazie all'attuale disponibilità di:
 - **emoderivati ad altissima purezza e sicurezza**
 - **concentrati di fattore ottenuta con la tecnologia del DNA ricombinante**

TERAPIA

- Emofilia lieve o episodi emorragici minori:

desmopressina (DDAVP) (Minirin)

0.3 mcg/Kg ogni 24-48 h in un'unica somministrazione

(induce il rilascio in circolo del FVIII)

NB: la somministrazione ripetuta di desmopressina determina esaurimento delle riserve funzionali di FVIII, pertanto in caso di persistenza del sanguinamento, anche nei casi di emofilia lieve può essere necessario infondere FVIII.



TERAPIA

- La *desmopressina* è un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico.
- Può essere somministrata per via endovenosa o sottocutanea (efficacia simile) o endonasale.
- L'esatto meccanismo d'azione non è completamente noto (stimola il fattore attivante le piastrine (PAF), migliora l'adesione e l'aggregazione piastrinica).
- La somministrazione per via endonasale permette l'autosomministrazione del farmaco da parte del pz, ma richiede dosi più alte per via dello scarso assorbimento.
- Inoltre nel bambino ci sono problemi legati ai frequenti episodi di rinite che possono alterare la mucosa nasale.

TERAPIA

- La *terapia sostitutiva con FVIII* viene somministrata ad una dose calcolata con la seguente formula:

Dose di fattore= % di attività richiesta x peso corporeo (Kg) x K*

*= 0.5 per il FVIII



TERAPIA

- E' necessario assicurare un'attività di FVIII superiore al 50% per gli ematomi e sanguinamenti di modesta entità; tra il 70 e il 100% per sanguinamenti maggiori, ematomi e interventi chirurgici.

Tipo di sanguinamento	F VIII in U/Kg ogni 12 h
Epistassi, estrazione dentaria	20 U, associare antifibrinolitici, ogni 12 h
Ematoma	20-50 U, per 2-3 gg, ogni 12 h
Ematoma muscolare	20 U, per 2-3 gg, ogni 12 h
Ematoma dell'ileopsoas	50 U, per 2-3 gg, ogni 12 h
Interventi chirurgici	50-75 U, per 7-15 gg, ogni 12 h

Il principale obiettivo nel trattamento dell'emofilia è la profilassi per prevenire gli episodi di sanguinamento e le loro conseguenze.



PROFILASSI

*Nei bambini affetti da **emofilia grave** e soggetti a frequenti episodi di sanguinamento è indicata la profilassi con dosi di fattore pari a **20-40 U/kg** con somministrazioni a giorni alterni.*

Primaria

regolare infusione di fattore iniziata prima dell'età di 2 anni e/o dopo la comparsa del primo emartro

Secondaria

trattamento a lungo termine iniziato dopo i 2 anni di età o dopo 2 o più emartri con lo scopo di evitare o ritardare la progressione dell'artropatia.

PROFILASSI primaria

- Infusione in genere trisettimanale di fattore.
- **Gold standard** nella prevenzione primaria delle emorragie e quindi dell'artropatia nell'emofilia severa.
- Possibile riduzione dell'ansia familiare e delle restrizioni fisiche e psicologiche del paziente (**migliore qualità della vita**).
- Problemi legati alle infusioni (dolore, accesso venoso, problemi organizzativi e di sicurezza).



Complicanze della terapia sostitutiva

infezioni virali

inibitore anti fattore

Gli inibitori anti F.VIII

- **sono delle IgG**
- **hanno una cinetica di primo ordine**

inattivano il fattore proporzionalmente, in rapporto al titolo.

Prevalenza: 7-18%

Incidenza: 18-28%

(nei casi di emofilia severa)

INIBITORI

- **Unità Bethesda:** la quantità di inibitore in grado di inattivare il 50% di F.VIII/IX presente nel pool normale di riferimento.
- **Prevalenza:** la proporzione di pazienti con inibitore al momento dell'osservazione.
- **Incidenza:** numero di nuovi pazienti che sviluppano l'inibitore durante un ben definito periodo di tempo.

Inibitore anti F.VIII

- **a basso titolo: < 5 U.Bethesda**
- **ad alto titolo: > 5 U. Bethesda:**
problema della risposta anamnestic,
immunotolleranza,
terapia con concentrati attivati.

INIBITORI FVIII

- **Low responder:**

l'esposizione al fattore non produce inibitori o ne produce un basso titolo.

- **High responder:**

l'esposizione al fattore produce un rapido aumento del titolo degli inibitori.

- *Fattori di rischio:*

anomalie genetiche, tipo di concentrato di FVIII (ricombinante o plasma-derivato), presenza o meno di vWF, fattori ambientali quali l'allattamento al seno, l'età alla prima dose di FVIII, intensità del trattamento, cambi di prodotti, modalità di somministrazione del FVIII, concomitanti infezioni o vaccinazioni.

INIBITORI FVIII

- Il tipo di trattamento dei sanguinamenti dei pz che sviluppano inibitori dipende dall'attuale titolo degli inibitori, dalla severità del sanguinamento e se il pz è low o high responder.
- I **concentrati di FVIII** rappresentano il trattamento di scelta nei pz low responder. Consiste nella somministrazione ininterrotta (da mesi ad anni) di FVIII per ottenere la tolleranza da parte del sistema immunitario. Esistono diversi schemi di immunotolleranza.
- **rFVIIa (Novoseven) o APCC (concentrati di complesso protrombinico attivato-FEIBA)** sono il trattamento di scelta nei pz high responder

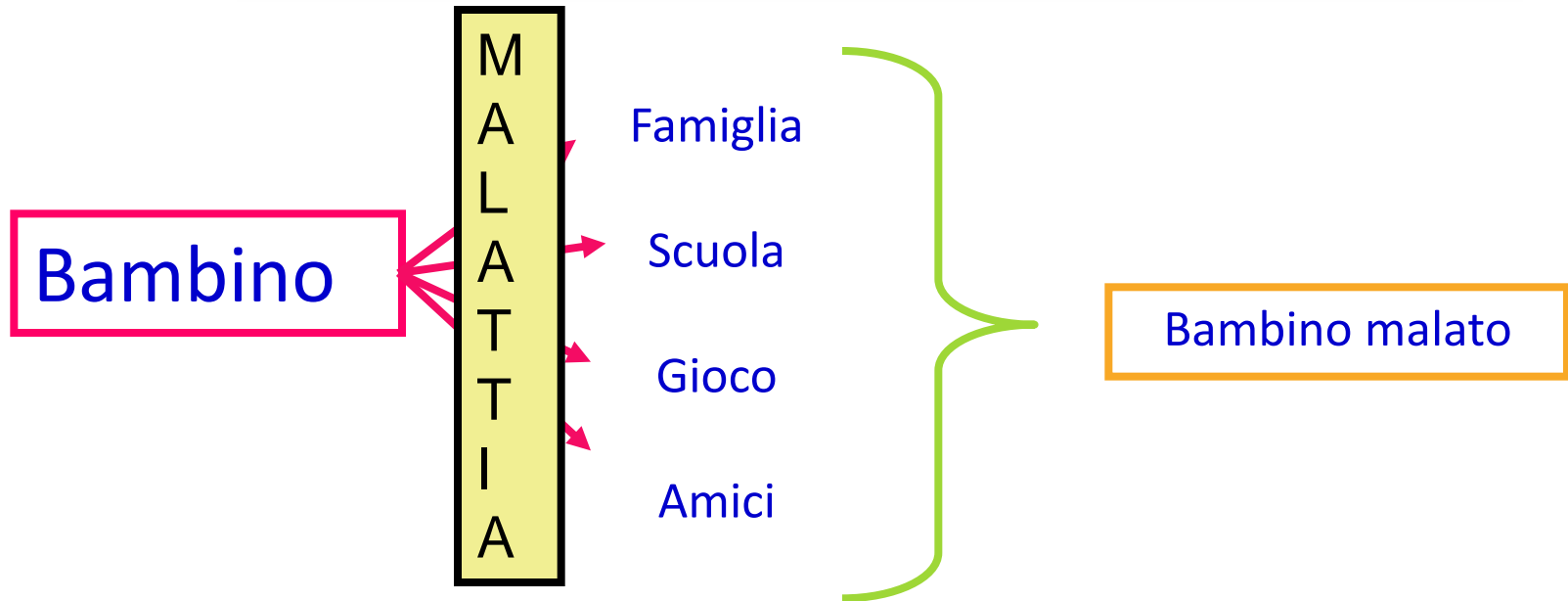
- Il principio attivo di NovoSeven, eptacog alfa (attivato), è quasi identico alla proteina umana chiamata fattore VII
- agisce nello stesso modo del fattore VII
- Poiché il fattore VII agisce direttamente sul fattore X, indipendentemente dai fattori VIII e IX, NovoSeven può essere utilizzato in pazienti emofilici che hanno sviluppato degli inibitori verso il fattore VIII o IX
- NovoSeven può essere utilizzato anche per sostituire il fattore mancante VII in pazienti con deficit del fattore VII
- Eptacog alfa non è estratto dal sangue umano, ma è prodotto con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante"

FARMACI USATI NELLA TERAPIA DELL'EMOFILIA

- FVIII di derivazione plasmatica: ALPHANATE, BERIATE p.
- FVIII ricombinante: RECOMBINATE, ADVATE, KOGENATE, REFACTO (moroctocog alfa), REFACTO AF.
- FVII attivato ricombinante: NOVOSEVEN.
- FANDHI: FVIII + vWF.
- Antifibrinolitici: acido tranexanico (TRANEX, UGUROL).



ASPETTI PSICOLOGICI

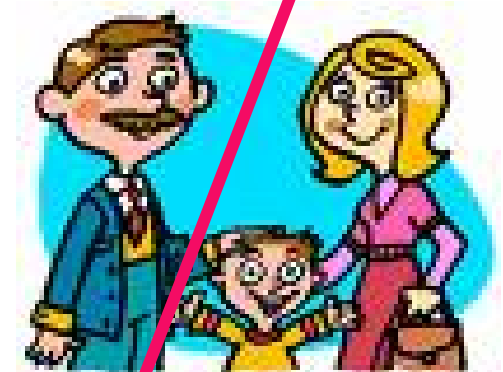


Sviluppo psicomotorio alterato da malattia ed ospedalizzazione:

- Limitazioni delle normali attività del bambino (*vietati alcuni tipi di giochi, equipaggiamento per muoversi*).
- Dipendenza dal centro ospedaliero di riferimento.

ASPETTI PSICOLOGICI

La famiglia...



- Disgregazione della famiglia.
- Senso di colpa della mamma (*malattia genetica*).

IDEAL SETTING

Collaborazione

famiglia

scuola

Staff medico

TERAPIA DOMICILIARE

- L'introduzione della tp domiciliare ha portato grossi cambiamenti nella vita del pz emofilico e della sua famiglia.
- **Benefici:**
 - miglioramento della qualità della vita
 - diminuzione delle assenze scolastiche
 - trattamento precoce degli episodi emorragici
 - riduzione degli accessi in ospedale
 - partecipazione di tutta la famiglia alla terapia



TERAPIA DOMICILIARE

Presso l'ospedale:

- Imparare le tecniche di asepsi
- Imparare come si ricostituisce il fattore VIII
- Preparare con il personale sanitario tutto l'occorrente
- Coinvolgere nelle piccole cose anche il bambino

Quando?

- Di solito verso i 3-4 anni in bambini con emofilia grave-moderata.
- In realtà l'età è variabile e nessun genitore si deve sentire obbligato ad iniziare una terapia domiciliare.
- Ogni Centro ha il suo programma di educazione all'infusione a domicilio.



EMOFILIA E SPORT

- Non è possibile stilare una lista di sport ammessi.
- *Variabili:* tipo di profilassi, infusioni pre-allenamento e pre-gara, stato delle articolazioni, trofismo muscolare, protezioni adottate per lo specifico sport.
- “Profilassi personalizzata” per praticare gli sport di interesse.
- Negare a priori la pratica sportiva agonistica è ingiustificato dal punto di vista medico.



POTENZIALI BENEFICI DELLO SPORT

- **Salute fisica**
 - Protezione delle articolazioni
 - Prevenzione delle deformazioni
 - Prevenzione delle emorragie
- **Socializzazione**
 - Sentire di appartenere ad un gruppo
 - Fare qualcosa con amici
 - Essere accettati
 - Non essere isolati
- **Autostima**
 - Incremento dell'autostima
 - Sentire di essere come gli altri
 - Percezione positiva e fiducia in se stessi
 - Controllo del corpo

Benessere fisico e psichico

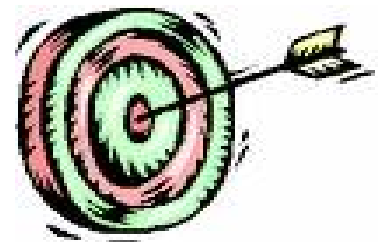


EMOFILIA E ADOLESCENTI

- L'adolescente sperimenta una serie di cambiamenti fisici, psicologici e sociali.
- La compliance nei confronti della terapia è molto elevata nei bambini fino a 12 anni e diminuisce notevolmente nella fascia 13-18 anni.
 - Geraghty S, Dunkley T, Harrington C et al. Practice patterns in haemophilia A therapy-global progress towards optimal care. *Haemophilia* 2006; 12:75-81
- Si focalizza sul presente e non pensa alle potenzialità debilitanti della malattia (negazione della malattia) oppure può subentrare la paura della malattia.
- Scelta di sport che minimizzano il rischio di danni e abbracciano le abilità e gli interessi del ragazzo.

PROSPETTIVE FUTURE

- *Terapia con FVIII pegylato:*
emivita più lunga , prolunga l'efficacia del FVIII e ne riduce la frequenza delle infusioni.
- *Terapia genica:*
lo scopo è la sostituzione del gene difettoso con uno sano → copia corretta del gene incorporata in un virus inattivato (vettore) e veicolata all'interno del nucleo delle cellule (in vivo).



Grazie per l'attenzione!