

Trattamento degli emofilici A con inibitore del fattore VIII

ZAVERIO RUGGERI, ANNA CAPITANIO, DANIELA MARI

La comparsa dell'inibitore del fattore VIII rappresenta la più grave complicanza cui può andare incontro un soggetto affetto da emofilia A. Numerose ricerche sono state dedicate a questo problema negli ultimi anni e alcune importanti acquisizioni sono state raggiunte, ma molto ancora resta da chiarire dal punto di vista sperimentale e clinico; il presente lavoro vuole essere un contributo originale a risolvere i problemi clinici degli emofilici A con inibitore del fattore VIII, fondato sullo studio di 25 pazienti, che rappresenta la più vasta casistica descritta in unico Centro.

L'inibitore compare quasi esclusivamente negli emofilici con carenza totale di attività del fattore VIII. Solo pochi casi in tutto il mondo sono stati descritti in soggetti noti precedentemente per essere emofilici con carenza parziale di fattore VIII.

La comparsa dell'inibitore è legata ad una predisposizione individuale, che non si è potuto dimostrare con sicurezza familiare, presente in una percentuale di emofilici con fattore VIII < 1 % variabile fra il 10 e il 20 %, a seconda delle casistiche descritte.

L'inibitore compare entro un certo numero di giorni di stimolazione (*) indipendentemente dalla fonte (sangue, plasma o concentrati) della globulina antiemofilica (AHG) trasfusa; nei soggetti non predisposti l'inibitore non comparirà, indipendentemente dal numero e dalla natura delle trasfusioni praticate (2, 3, 4, 5, 7, 8, 11).

L'inibitore del fattore VIII è un anticorpo della classe delle IgG (1, 10); il fattore VIII rappresenta,

(*) Con il termine giorno di stimolazione si intende ciascun giorno in cui al soggetto viene somministrata globulina antiemofilica (AHG) indipendentemente dalla quantità e dalla natura del materiale usato.

quindi, l'antigene specifico corrispondente in grado di determinare, nei soggetti sensibilizzati, una risposta anamnesticca.

I seguenti punti verranno presi in considerazione e discussi:

screening degli emofilici con carenza totale di attività del fattore VIII mediante un metodo di dosaggio quantitativo dell'inibitore del fattore VIII accurato e sensibile;

terapia sostitutiva e trasfusionale negli emofilici con inibitore, con particolare riguardo al problema della risposta anamnesticca;

terapia immunosoppressiva, volta a inibire la risposta anamnesticca dell'inibitore in conseguenza della somministrazione di AHG.

Materiali e metodi

Soggetti - Il dosaggio dell'inibitore del fattore VIII viene eseguito in tutti gli emofilici A con attività di fattore VIII < 1 %. Se non in condizioni di urgenza, il dosaggio viene eseguito almeno quindici giorni dopo l'ultima precedente infusione di AHG.

Dosaggio del fattore VIII - Si utilizza un metodo a un tempo, fondato su di una modificazione del tempo di tromboplastina parziale. La procedura è descritta per esteso nel volume « L'Emofilia » (9).

Dosaggio dell'inibitore del fattore VIII - Si utilizza il metodo descritto da Strauss e Merler⁽¹²⁾, parzialmente modificato. Anche questa procedura è riportata per esteso nel volume citato⁽⁹⁾. Si considerano a basso titolo gli inibitori con attività inferiore a 10 U/ml; a medio titolo gli inibitori con attività compresa fra 10 e 20 U/ml; a titolo elevato gli inibitori con attività superiore a 20 U/ml.

Terapia sostitutiva e trasfusionale - La terapia sostitutiva negli emofiliaci con inibitore viene praticata esclusivamente con concentrati di AHG, per lo più di origine umana (crio-precipitato o glicin-precipitato); solo in alcuni casi si è fatto ricorso a concentrati di AHG di origine animale (porcina).

Per la terapia trasfusionale (apporto di eritrociti) si utilizzano per lo più globuli rossi lavati in soluzione fisiologica; il sangue intero viene utilizzato solo se somministrato contemporaneamente ai concentrati di AHG. Tale comportamento si giustifica con la necessità di non sottoporre l'organismo dell'emofiliaco con inibitore a una stimolazione antigenica (fattore VIII presente nel sangue intero) se non quando questo sia indispensabile per il raggiungimento dell'emostasi.

Terapia immunosoppressiva - Si è fatto uso della ciclofosfamide, somministrata secondo quattro diversi schemi:

- A) 15 mg/Kg per via endovenosa iniettati immediatamente prima del concentrato di AHG e ripetuti dopo 24 ore;
- B) 10 mg/Kg per via endovenosa iniettati immediatamente prima del concentrato di AHG e ripetuti dopo 24 ore; successivamente 3 mg/Kg per os per 13 di;
- C) 35 mg/Kg per via endovenosa iniettati in unica dose immediatamente prima del concentrato di AHG;
- D) 40 mg/Kg per via endovenosa iniettati in unica dose 24 ore dopo il concentrato di AHG. In un caso (M.A.) la somministrazione è proseguita nei giorni successivi, come indicato nella fig. 1.

Nei pazienti trattati con ciclofosfamide si è eseguito il conteggio dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine quotidianamente per quindici giorni. Si è proceduto inoltre al controllo periodico delle transaminasi seriche (GOT e GPT) e della bilirubinemia.

Risultati

Incidenza dell'inibitore

In una popolazione costituita da 185 pazienti affetti da emofilia A grave (fattore VIII < 1 %) 25 hanno presentato, almeno in un'occasione, l'inibitore del fattore VIII: l'incidenza percentuale è del 13,5 %.

Nell'ambito dei pazienti con inibitore può essere operata una suddivisione in tre gruppi.

Il primo gruppo comprende 6 pazienti nei quali l'inibitore era assente al momento della prima determinazione ed è comparso successivamente (tab. I). Quattro di questi pazienti sono bambini di età compresa fra 3 e 10 anni, in cui l'inibitore è comparso dopo un ridotto numero di giorni di stimolazione, non sempre sicuramente documentabile, ma in ogni caso inferiore a trenta. Gli altri due sono adulti (28 e 29 anni) in cui l'inibitore è comparso dopo più di 50 giorni di stimolazione. In tutti i pazienti di questo gruppo l'inibitore si è manifestato clinicamente con una mancata risposta emostatica a dosi di concentrato di AHG prima efficaci e si è dimostrato, nella fase iniziale di comparsa, costantemente a basso titolo. In due pazienti (Br. R. e M. F.), non più trattati dal momento dell'evidenziazione dell'inibitore, la concentrazione è scesa a meno di 0,3 U/ml (limite di sensibilità del metodo in uso) rispettivamente

Tabella I

Concentrazione dell'inibitore ed età al momento della prima determinazione positiva in 6 pazienti con inibitore assente all'epoca della prima determinazione.

Paziente	Età (anni)	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)	Giorni di stimolazione prima della comparsa
A. F.	3	1	< 30
P. L.	7	2.9	< 30
Br. R.	10	1.2	< 30
M. F.	10	2.9	< 30
T. L.	28	3.3	> 50
Z. C.	29	0.9	> 50

Tabella II

Concentrazione dell'inibitore ed età al momento della prima determinazione positiva in 11 pazienti con inibitore inferiore a 10 U/ml.

Paziente	Età (anni)	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)	Ultima trasfusione di AHG precedente il dosaggio (mesi)
M. A.	4	0.9	2
B. M.	7	6	12
D. M.	8	1.8	7
L. S.	9	8.3	8
B. A.	10	7.6	1
C. A.	10	0.5	10
R. B.	11	1.3	9
M. C.	12	0.8	6
V. D.	16	1.7	> 24
R. C.	16	2.2	6
Z. R.	47	1.3	> 24

Tabella III

Concentrazione dell'inibitore ed età al momento della prima determinazione positiva in 8 pazienti con inibitore superiore a 10 U/ml.

Paziente	Età (anni)	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)	Ultima trasfusione di AHG precedente il dosaggio (mesi)
D. F.	10	26.3	12
D. G.	12	222	14
Ba. R.	14	47	2
P. A.	23	13	8
O. M.	25	12.2	4
T. A.	25	109	16
C. M.	34	10.3	> 24
C. B.	50	57.6	8

in 40 e 31 giorni. Gli altri quattro sono stati trattati con concentrati di AHG anche dopo la comparsa dell'inibitore e il loro comportamento verrà descritto in seguito.

Il secondo gruppo comprende 11 pazienti nei quali, al momento della prima determinazione, era presente un inibitore con attività inferiore a 10 U/ml (tab. II). Di questi, alcuni non ricevevano terapia sostitutiva da parecchi mesi, mentre altri erano stati trasfusi con concentrati di AHG in tempo relativamente recente. Questo fatto si è dimostrato importante per prevedere, pur con notevole approssimazione, l'entità della risposta anamnestica dell'inibitore in seguito a somministrazione di concentrati di AHG e verrà discusso in seguito.

Il terzo gruppo comprende 8 pazienti nei quali, al momento della prima determinazione, era presente un inibitore con attività superiore a 10 U/ml (tab. III). Anche per essi si è dimostrato importante valutare il periodo di tempo trascorso dall'ultima trasfusione precedente il dosaggio.

Terapia sostitutiva negli emofilici con inibitore

Sedici dei 25 pazienti con inibitore sono stati trattati con concentrati di AHG (tab. IV). Non è possibile stabilire un esatto rapporto fra concentrazione dell'inibitore e unità di AHG da somministrare per kg di peso corporeo al fine di raggiungere un determinato livello plasmatico di fattore VIII. È però possibile prevedere, entro certi limiti, l'entità della risposta in vivo alla somministrazione di AHG riferendosi ai risultati riportati nella tab. V.

Le dosi somministrate sono state assai maggiori che non nei pazienti senza inibitore per episodi emorragici di pari gravità: da 2 a 5 volte per i livelli di inibitore fino a 5 U/ml, da 5 a 10 volte per i livelli di inibitore fino a 10 U/ml. Una gran parte della prima dose trasfusa viene rapidamente inattivata dall'inibitore, la cui concentrazione parallelamente diminuisce. Perciò si è ritenuto opportuno far seguire, nei casi più gravi, una seconda dose di concentrato di AHG, pari a 1/2-1/3 della prima dose trasfusa, a distanza di 4-6 ore dall'inizio del trattamento.

Poichè l'inibitore del fattore VIII ha un'attività assai minore contro l'AHG di origine animale che non contro quella di origine umana (tab. VI) si è fatto uso, in due casi, del concentrato di origine porcina. L'incremento dei livelli plasmatici del fattore VIII è risultato del tutto sovrapponibile a quello ottenuto con concentrati umani in pazienti con inibitore di pari titolo. Si tenga presente che la somministrazione di AHG di una determinata specie animale non può, in linea di massima, essere ripetuta nel medesimo soggetto e che l'efficacia emostatica del prodotto è limitata nel tempo⁽⁶⁾.

Un paziente (M. A.) con elevata concentrazione di inibitore è stato sottoposto a exsanguino-trasfusione, prima della somministrazione del concentrato di AHG, per il trattamento di un esteso ematoma del pavimento della bocca e della lingua. In

Tabella IV

Numero degli episodi emorragici trattati con concentrati di AHG e numero complessivo dei giorni di stimolazione in 16 pazienti con inibitore del fattore VIII.

Paziente	Numero degli episodi emorragici trattati con AHG	Numero complessivo dei giorni di stimolazione	Gruppo di appartenenza (vedi tab. I, II, III)
A. F.	6	9	I
P. L.	2	4	
M. F.	1	2	
T. L.	1	7	
Z. C.	1	5	
M. A.	21	46	II
B. M.	1	1	
D. M.	2	4	
B. A.	11	14	
C. A.	1	1	
R. B.	19	30	
M. C.	3	3	
V. D.	1	2	
Z. R.	2	3	
D. C.	1	5	III
C. M.	1	2	

Tabella V

Incremento dei livelli plasmatici di fattore VIII dopo somministrazione di AHG umana in 11 pazienti con inibitore. Fattore VIII prima della trasfusione < 1% in tutti.

Paziente	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)	Quantità di AHG trasfusa (U/Kg)	Fattore VIII dopo la trasfusione (%)	
A. F.	1.2	80	14	
P. L.	2.9	28	1.6	
	0.6	30	25	
M. F.	0.4	16	5	
T. L.	1.8	20	8	
M. A.	1.3	75	51	
	5.2	110	20	
	41	110	< 1	
	14.9	75	1.2	
D. M.	0.8	40	58	
	20.8	80	< 1	
B. A.	5.9	35	3	
	4.2	27	4	
	3.1	41	13	
C. A.	0.5	25	36	
	R. B.	1.4	44	21
		1.3	30	5
	0.6	40	38	
0.4	40	31		
M. C.	0.8	17	4	
V. D.	0.6	30	36	

Tabella VI

Attività dell'inibitore nei confronti dell'AHG di origine umana, porcina e bovina in 15 pazienti.

Paziente	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)		
	AHG umana	AHG porcina	AHG bovina
A. F.	2.9	< 0.3	< 0.3
M. A.	1.6	< 0.3	< 0.3
B. M.	100	4.9	3.8
P. L.	2.9	1.3	0.6
D. M.	1.8	< 0.3	< 0.3
L. S.	8.3	1	0.7
D. F.	26.3	1.6	1.3
B. A.	7.6	0.8	0.8
R. B.	1.1	0.4	< 0.3
D. G.	222	15.3	34.2
Ba. R.	29.4	2.2	3.5
P. A.	13	2.8	2.4
T. A.	109	11.7	9.8
C. M.	10.3	0.7	0.7
Z. R.	31	6.7	7.1

tal modo il livello di inibitore è stato abbassato da 42,4 U/ml a 14,9 U/ml (fig. 1), consentendo di raggiungere in seguito un sufficiente livello emostatico di fattore VIII. Tale procedura deve essere applicata in tutti i casi in cui l'inibitore è superiore a 10-15 U/ml, non essendo altrimenti possibile ottenere sufficienti livelli plasmatici di fattore VIII anche con l'infusione di grandi quantità di AHG (pazienti M. A. e D. M., tab. V).

Risposta anamnesticca dell'inibitore dopo trasfusione di AHG

Nei pazienti non sottoposti allo stimolo rappresentato dalla trasfusione di AHG la concentrazione dell'inibitore tende a diminuire spontaneamente nel tempo, con andamento non sempre costantemente regolare (tab. VII).

La somministrazione di AHG determina una risposta anamnesticca dell'inibitore la cui concentrazione si incrementa, fino a raggiungere un massimo entro 2-4 settimane dalla trasfusione, per poi decrescere (tab. VIII; figg. 2 e 3). L'entità di tale incremento varia da soggetto a soggetto ed è solo approssimativamente prevedibile nell'ambito dei gruppi in cui i pazienti sono stati suddivisi. La risposta anamnesticca dell'inibitore e il suo conseguente aumento di concentrazione devono essere considerati come rischio a cui l'emofilo va incontro e tenuti in considerazione nel valutare l'opportunità di sottoporre il paziente alla terapia sostitutiva. Il problema verrà affrontato nella discussione, unitamente ai risultati ottenuti con la terapia immunosoppressiva.

Terapia immunosoppressiva

Una terapia immunosoppressiva è stata somministrata a 8 pazienti con inibitore, in occasione della trasfusione di concentrati di AHG per gravi episodi emorragici, nel tentativo di impedire o limitare sostanzialmente la risposta anamnesticca dell'anticorpo. Sono stati applicati i quattro diversi schemi già citati e i risultati sono riportati nella tab. IX e nelle figg. 2 e 3.

Il solo schema D ha dato, in ogni caso, una soppressione della risposta anamnesticca. Questo risultato, poco significativo per il paziente T. L. di cui non è noto il precedente comportamento, è invece assai significativo per i pazienti M. A. e B. A. il cui comportamento in seguito a numerose trasfusioni di concentrati di AHG e all'applicazione di altri schemi di terapia immunosoppressiva è riportato rispettivamente nelle figg. 2 e 3.

Lo schema B e lo schema C non hanno mai dato risultati validi.

Lo schema A ha dato alcuni risultati apparentemente interessanti. Nel caso di M. A. la mancata risposta anamnesticca può però essere spiegata con il fatto che, per l'elevata concentrazione dell'inibitore, l'AHG somministrata è stata distrutta non appena entrata in circolo e non ne è quindi risultata una stimolazione antigenica efficace (il fattore VIII dosato dopo la trasfusione era <1%). Il paziente R. B. presenta invece un inibitore costantemente a basso titolo anche dopo ripetute trasfusioni di AHG senza somministrazione di una terapia immunosoppressiva.

Solo in un caso (C. M.) l'uso della ciclofosfamide ha provocato una leucopenia importante (leucociti <1500 mmc). In tutti i pazienti l'uso dei dosaggi più elevati (schemi C e D) ha provocato nausea e vomito, però di breve durata, e caduta transitoria dei capelli.

In un paziente (T. L.) si è verificato un transitorio aumento delle transaminasi nel siero (GOT e GPT) alcuni giorni dopo l'iniezione di ciclofosfamide. In un altro paziente (D. M.) si è verificato un aumento delle transaminasi di maggiore durata, accompagnato da incremento della bilirubinemia.

In complesso gli effetti collaterali della ciclofosfamide si sono dimostrati di non grave entità e tutti reversibili.

Discussione

L'inibitore del fattore VIII si conferma essere una complicanza non rara dell'emofilia.

Come regola generale, l'inibitore deve essere dosato, con un metodo sensibile e accurato, in tutti i pazienti al momento della prima visita e successivamente a scadenza periodica (ogni 5-10 giorni di stimolazione), soprattutto negli emofiliaci che ancora non hanno raggiunto quel numero critico di giorni di stimolazione (più di 50) entro cui, di solito, l'inibitore si manifesta. Nei pazienti che già hanno superato tale numero di giorni di sti-

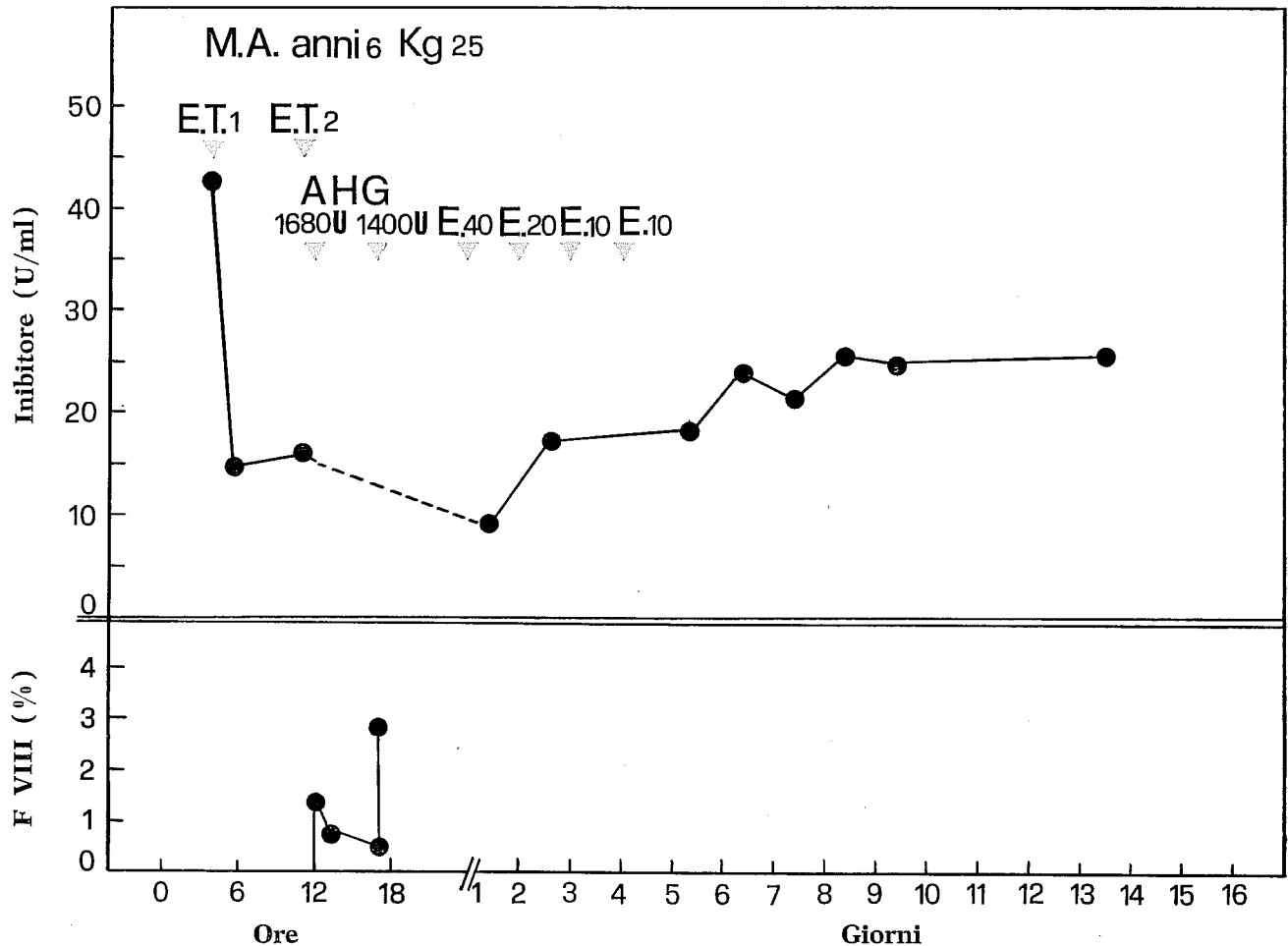


Fig. 1 - Variazioni della concentrazione dell'inibitore e del fattore VIII in un paziente trattato con exsanguinotrasfusione, concentrato di AHG e ciclofosfamide.

E.T.1: 1° exsanguinotrasfusione con 1540 cc di sangue fresco

E.T.2: 2° exsanguinotrasfusione con 850 cc di sangue fresco

AHG nU: concentrato di globulina antiemofilica umana (Unità somministrate)

E.n: ciclofosfamide (Endoxan) mg/kg in dose unica per via endovenosa

molazione senza che sia comparso l'inibitore del fattore VIII (pazienti in cui, probabilmente, tale complicanza non insorgerà) il controllo può essere eseguito a scadenze più distanziate e, in ogni caso, tutte le volte che una dose di concentrato di AHG usualmente efficace non riesce a dominare un episodio emorragico.

Il dosaggio dell'inibitore deve anche essere sempre eseguito prima di un intervento chirurgico. L'applicazione di tale regola permette di evidenziare precocemente la comparsa dell'inibitore. Questo è molto importante, perchè si è dimostrato che in fase iniziale il titolo dell'anticorpo è costantemente basso (pazienti del I gruppo). Si evita in tal modo il grave errore di insistere con una terapia sostitutiva destinata ad essere inefficace,

per l'inadeguatezza della dose somministrata di fronte alla nuova situazione, ma proprio per questo reiterata nel tempo e quindi assai dannosa dal punto di vista della stimolazione antigenica. Quando si sia definita, in un emofilico, la comparsa dell'inibitore è indispensabile applicare una nuova condotta terapeutica. Si è dimostrato che in fase iniziale l'inibitore tende rapidamente a diminuire di concentrazione, sino a scomparire, in conseguenza dell'astensione dalla somministrazione di AHG.

Perciò, la terapia sostitutiva deve essere praticata solo in caso di effettiva necessità, quando l'episodio emorragico non può essere dominato con altri interventi. La quantità di AHG trasfusa deve essere sufficiente, in rapporto alla concentrazione

Tabella VII

Diminuzione spontanea della concentrazione dell'inibitore in 9 pazienti non più trattati dal momento della prima determinazione positiva.

Paziente	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)		Gruppo di appartenenza
	Prima determinazione	Diminuzione spontanea (mesi)	
Br. R.	1.2	< 0.3 (1)	I
M. F.	2.9	< 0.3 (1)	
L. S.	8.3	< 0.3 (25)	II
R. C.	2.2	0.6 (14)	
D. G.	222	42.6 (18)	III
Ba. R.	47	8 (44)	
P. A.	13	1.4 (14)	
T. A.	109	59 (25)	
C. B.	57.6	40 (5)	

Tabella VIII

Risposta anamnestica dell'inibitore dopo somministrazione di AHG in 9 pazienti.

Paziente	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)			Gruppo di appartenenza
	Prima della terapia sostitutiva	Massimo livello dopo terapia sostitutiva (giorni di stimolazione)	Minimo livello dopo sospensione della terapia sostitutiva (mesi)	
P. L.	2.9 *	2 (2)	0.6 (12)	I
	0.6	46.2 (2)	1.1 (6)	
M. F.	0.4	< 0.3 (2)	< 0.3	
Z. C.	0.9	0.5 (5)	0.5	
B. M.	6	100 (1)	12 (12)	II
D. M.	20.8	46 (1)	5.7 (11)	
C. A.	0.5	1.2 (1)	—	
M. C.	0.8	5.5 (1)	1.4 (8)	
Z. R.	1.3	31 (1)	4.6 (25)	
D. F.	26.3 *	1253 (5)	4.7 (18)	III

In occasione degli episodi contrassegnati con * è stato somministrato concentrato di AHG porcina.

dell'inibitore, e la somministrazione di concentrati deve essere praticata per il minor numero possibile di giorni, per diminuire lo stimolo antigenico, tenendo conto della situazione clinica.

La risposta anamnestica dell'inibitore deve essere attentamente valutata a scadenze periodiche (due volte la settimana per il primo mese, quindi una volta al mese). In tal modo è possibile dimostrare che in alcuni casi (paziente R. B.) la concentrazione dell'inibitore si mantiene costantemente a bassi livelli, malgrado la ripetuta somministrazione di AHG. In altri casi (pazienti A. F., M. A., P. L., B. A.) la concentrazione dell'inibitore non

tende a incrementarsi sensibilmente per le prime somministrazioni, ma la ripetizione dello stimolo antigenico determina, a un certo punto, una notevole risposta anamnestica.

Il comportamento descritto è rilevabile nei soggetti in cui l'inibitore è insorto da poco tempo. Per tale motivo un simile comportamento è prevedibile nei soggetti in cui l'anticorpo è presente sin dalla prima determinazione, ma a basso titolo e dopo ripetuti e recenti giorni di stimolazione. In tali casi può essere giustificabile, se necessario, praticare la terapia sostitutiva senza associare la terapia immunosoppressiva e valutare attentamente l'entità della risposta anamnestica.

Nei soggetti che al momento della prima determinazione presentano un inibitore a basso titolo ma risultano non trasfusi con AHG da lungo tempo (più di sei mesi), oppure nei soggetti che fin dalla prima determinazione presentano un inibitore superiore a 10 U/ml (tanto più se non trasfusi

da lungo tempo), si deve ritenere assai probabile una marcata risposta anamnestica dopo somministrazione di AHG.

In tali pazienti la terapia sostitutiva deve essere attuata solo in caso di effettiva necessità e associata alla terapia immunosoppressiva. L'efficacia della terapia immunosoppressiva nell'inibire o limitare la risposta anamnestica non è ancora stabilita. I risultati della tab. IX dimostrano che, mentre tre schemi (A, B e C) sono risultati inefficaci, lo schema D di utilizzazione della ciclofosfamide può ragionevolmente essere proposto per un'ulteriore sperimentazione.

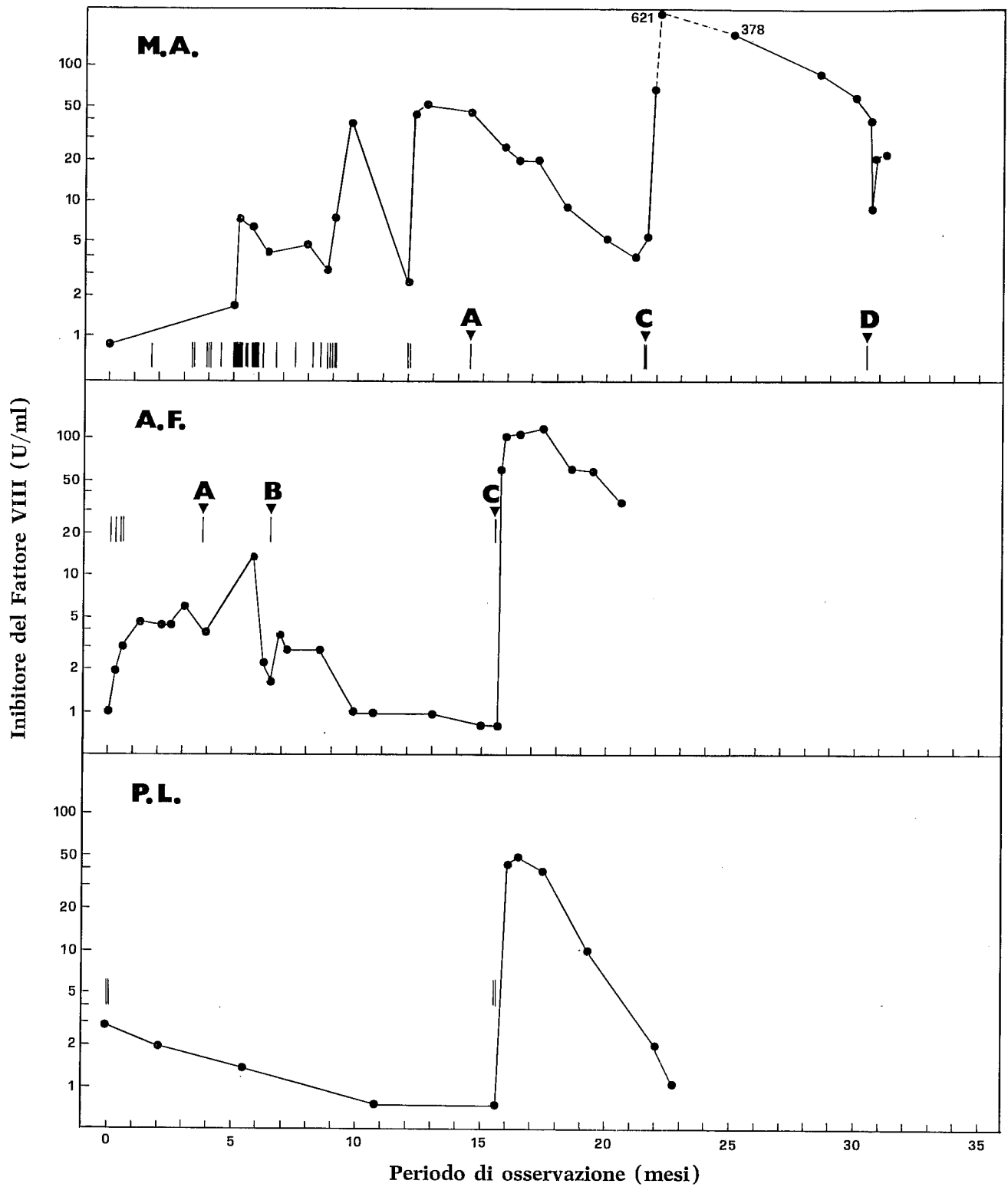


Fig. 2 - Variazioni della concentrazione dell'inibitore in 3 pazienti sottoposti a ripetuti giorni di stimolazione (ciascuno indicato dal simbolo |). Le lettere maiuscole indicano i diversi schemi di terapia immunosoppressiva applicati (vedi testo).

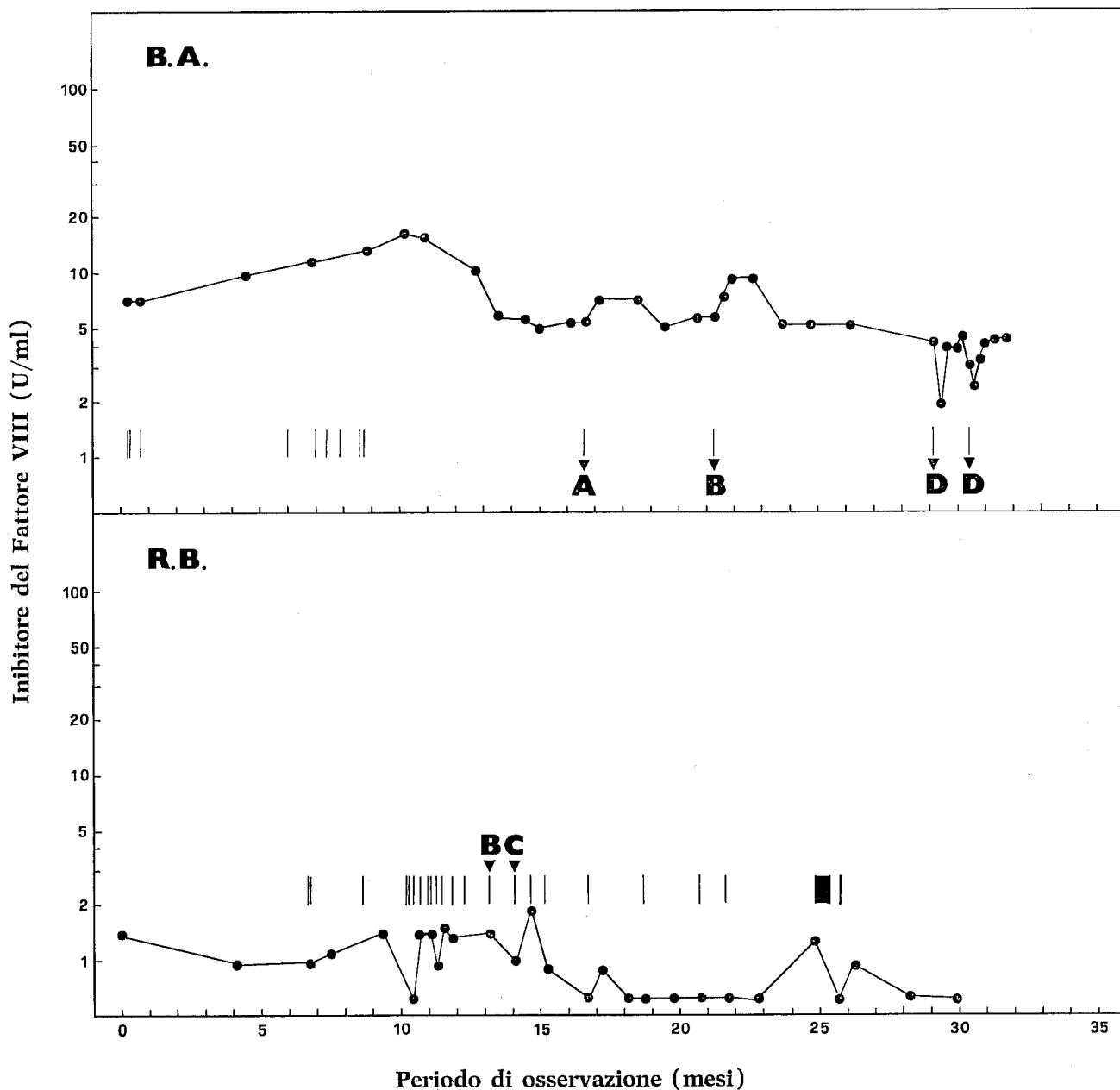


Fig. 3 - Variazioni della concentrazione dell'inibitore in 2 pazienti sottoposti a ripetuti giorni di stimolazione (ciascuno indicato dal simbolo |). Le lettere maiuscole indicano i diversi schemi di terapia immunosoppressiva applicati (vedi testo).

Riassunto

L'inibitore del fattore VIII è stato rilevato in 25 di 185 pazienti affetti da Emofilia A grave (fattore VIII < 1%), con un'incidenza percentuale del 13,5%. La ricerca periodica dell'inibitore negli emofilici sottoposti a terapia trasfusionale è assai importante, consentendo di svelare i casi fin dal primo insorgere e di stabilire un adatto programma di trattamento. La terapia sostitutiva negli

emofilici con inibitore è da riservarsi ai casi di reale necessità e richiede dosaggi adeguati; la risposta anamnestiche che ad essa segue varia alquanto da soggetto a soggetto, ma è, entro certi limiti, prevedibile.

L'uso della ciclofosfamide per inibire la risposta anamnestiche si è dimostrato in alcuni casi efficace: lo schema di somministrazione applicato può quindi essere proposto per un'ulteriore sperimentazione.

Tabella IX

Risposta anamnestica dell'inibitore dopo somministrazione di AHG e terapia immunosoppressiva in 8 pazienti.

Paziente	Schema di terapia immuno-soppressiva	Concentrazione dell'inibitore (U/ml)			Gruppo di appartenenza
		Prima della terapia sostitutiva	Massimo livello dopo terapia sostitutiva (giorni di stimolazione)	Minimo livello dopo sospensione della terapia sostitutiva (mesi)	
A. F.	A	4.1	13.4 (1)	1.2 (2)	I
	B	1.2	3.8 (1)	0.6 (8)	
	C	0.6	114.4 (1)	35.2 (4)	
T. L.	D	3.3	< 0.3 (4)	< 0.3	
M. A.	A	41	24 (1)	5.2 (6)	
	C	5.2	621.2 (2)	42.4 (9)	
D. M.	B	0.8	20.8 (3)	—	II
B. A.	A	5.5	7.7 (1)	5.9 (4)	
	B	5.9	9.1 (2)	4.2 (8)	
	D	4.2	4.5 (1)	4.5	
R. B.	D	4.5	4.6 (1)	4.6	
	A	1.5	1.7 (2)	0.9 (1)	
V. D.	B	0.6	39.2 (2)	8.7 (6)	III
C. M.	B	4.2	265.6 (3)	53.4 (12)	

Summary

Factor VIII inhibitor was found in 25 of the 185 patients with severe haemophilia A (13.5%). Periodic assay of the inhibitor in haemophiliacs is of the utmost importance for on early detection of this complication. Replacement therapy in patients with factor VIII inhibitor should be limited to the major bleeding episodes with adequate doses of concentrates. The anamnestic response following replacement therapy varies from one patient to the other and can be roughly predicted.

The use of cyclophosphamide has been shown to inhibit the anamnestic response in some cases: one of the administration schedules used in this work can be proposed for a further clinical trial.

9. L'Emofilia: Edito da P.M. Mannucci, Pacini Editore, Pisa, 1973.

10. SHAPIRO S.S.: J. Clin. Invest., 46: 147, 1967.

11. STRAUSS H.S.: New Eng. J. Med., 281: 866, 1969.

12. STRAUSS H.S., MERLER E.: Blood, 30: 137, 1967.

Bibliografia

- ANDERSEN B.R., TERRY W.D.: Nature, 217: 174, 1968.
- BECK E., BACHMANN F., MÜLLER J. et al.: Thromb. Diath. Haemorrh., 7: 27, 1962.
- BECK P., GIDDINGS J.C., BLOOM A.L.: Brit. J. Haemat., 17: 283, 1969.
- BIDWELL E.: *Immunological aspects of haemophilia*, in *Treatment of Haemophilia and Other Coagulation Disorders*. Edited by R. Biggs, R.G. Mac Farlane, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1966.
- BIGGS R., BIDWELL E.: Brit. J. Haemat., 5: 379, 1959.
- BIGGS R., MAC FARLANE R.G.: *Treatment of Haemophilia and Other Coagulation Disorders*. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1966.
- BLÄKER F., FISCHER K., LANDBECK F.: A. Klin. Wschr., 45: 630, 1967.
- HALL M.: Brit. J. Haemat., 7: 340, 1961.