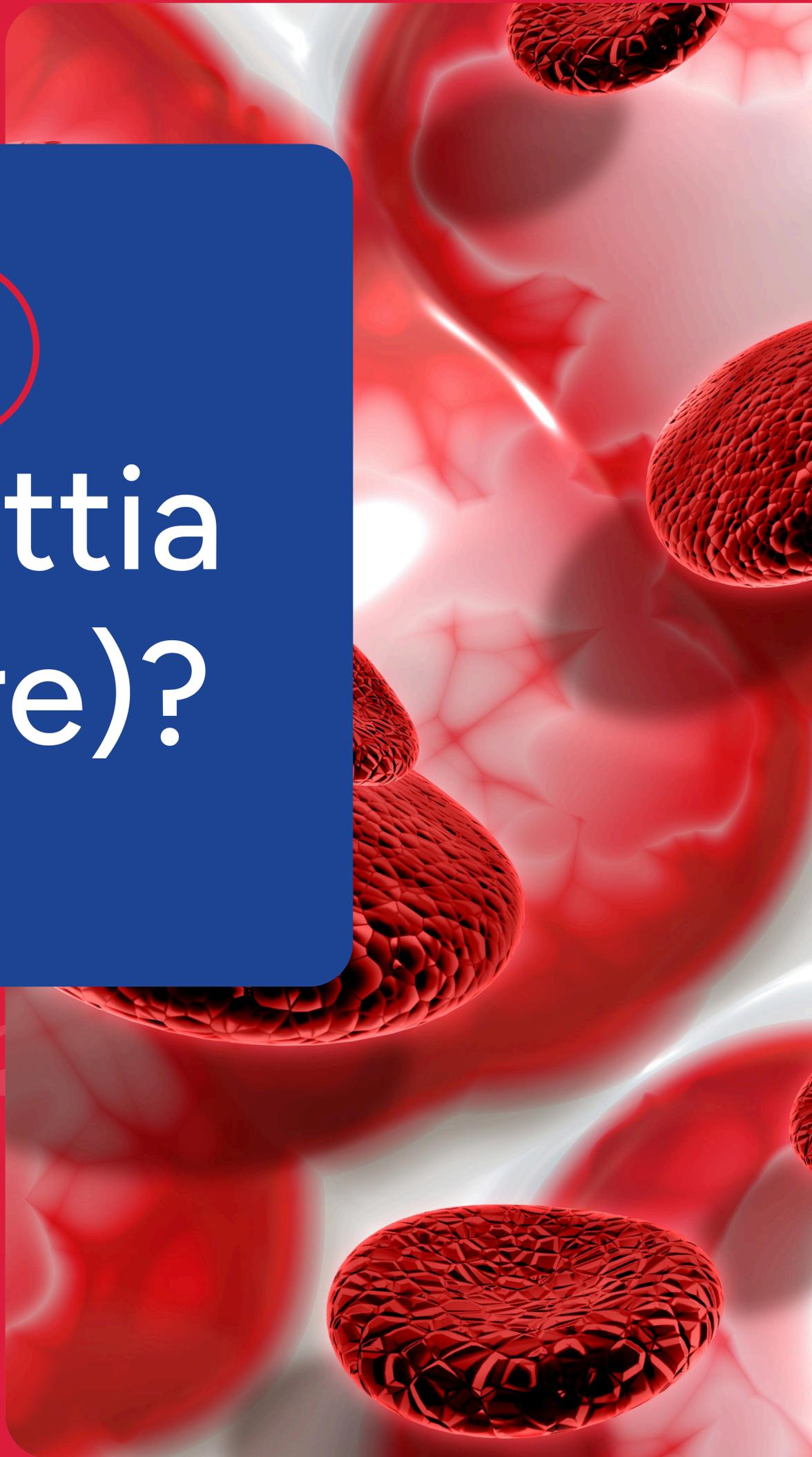


# Emofilia: una malattia di gene(re)?

un opuscolo sulle donne e ragazze con emofilia  
e le portatrici di emofilia



# Prefazione

Fino al

# 30%

delle portatrici di emofilia  
ha livelli di fattore inferiori  
ai limiti di **normalità**

L'emofilia è un raro difetto della coagulazione del sangue caratterizzato da sanguinamenti spontanei o prolungati dovuti all'assenza o alla riduzione di fattori della coagulazione, il fattore VIII o IX. A causa del suo schema di trasmissione legato al cromosoma X, l'emofilia colpisce principalmente la popolazione maschile. Tuttavia, le donne portatrici del gene difettoso possono esserne affette. In particolare, **circa il 30% delle portatrici** ha livelli ridotti di fattore della coagulazione (donne con emofilia), e le restanti possono avere un maggior rischio di sanguinamento nonostante livelli normali di fattore della coagulazione.

Ancora oggi le donne sono considerate solo potenziali portatrici del difetto genetico, un malinteso che può limitare l'accesso a cure adeguate e ritardare diagnosi tempestive da parte dei sistemi sanitari. Inoltre, le donne e le ragazze portatrici del difetto genetico sono oggetto di pregiudizio per tale condizione. È infatti fondamentale riconoscere che **sia gli uomini che le donne possono essere portatori di emofilia da un punto di vista genetico**. In questo opuscolo, l'EHC si rivolge in modo specifico alle portatrici e alle donne e ragazze con emofilia nell'ambito delle sue attività di sensibilizzazione e advocacy.

L'EHC sostiene la Strategia Europea per la Salute delle donne, che mira a raggiungere l'equità sanitaria, aumentare la consapevolezza, migliorare le pratiche diagnostiche e standardizzare i protocolli di cura, al fine di gestire e supportare meglio sia le portatrici di emofilia che le donne e ragazze affette da emofilia.



# Le storie delle protagoniste

Mi chiamo Lisa<sup>1</sup> e sono tedesca. Sono la madre di una ragazza di 25 anni affetta da emofilia A grave, causata da una mutazione de novo. Quando le è stata diagnosticata la malattia, mio marito ed io non avevamo idea di cosa ciò avrebbe significato per il suo futuro. Per comprendere meglio la condizione ed essere più preparata, mi sono iscritta all'Associazione Emofilia qui in Germania. Poco dopo, sono diventata volontaria e attivista, impegnandomi per dare maggiore visibilità alle donne e alle ragazze con disturbi della coagulazione.

All'inizio del

# 2000

alcuni medici ancora credevano che l'emofilia fosse una patologia che riguardava esclusivamente la popolazione maschile, mentre le donne erano considerate esclusivamente "portatrici".

Passo dopo passo, nel mondo della medicina si è evoluto il modo di concepire la condizione. Negli ultimi anni, le organizzazioni di pazienti hanno svolto un ruolo cruciale nel sensibilizzare l'opinione pubblica sulle donne e le ragazze con disturbi della coagulazione. Oggi, la terminologia si è evoluta di pari passo con un miglioramento nell'accesso alla diagnosi, al trattamento e alle cure. Tuttavia, credo che sia fondamentale continuare a impegnarci per ottenere diagnosi tempestive e accurate per tutte le donne con disturbi della coagulazione, indipendentemente dalla loro condizione o dal luogo in cui vivono. L'accesso alla profilassi, quando necessario, è fondamentale. Non dimentichiamo che le donne hanno perdite ematiche mensili e che, per molte, un sanguinamento mestruale eccessivo o prolungato incide in modo significativo sulla qualità della vita.



<sup>1</sup> Per motivi di privacy, il nome, la nazionalità, e l'età della protagonista sono stati cambiati.

# Trasmissione dell'emofilia nella popolazione femminile: i casi più comuni

Genitori 	Ereditarietà della malattia nella figlia 	Probabilità di trasmissione del gene 
Madre portatrice o madre con emofilia + padre senza emofilia ( $X^*X + XY$ ).	Portatrice o donna con emofilia ( $X^*X$ ) o non portatrice ( $XX$ ).	50% di possibilità di essere portatrice, meno del 30% di possibilità di essere affetta da emofilia, 50% di possibilità di non essere portatrice.
Madre portatrice o madre con emofilia + padre con emofilia ( $X^*X + X^*Y$ ).	Entrambi i cromosomi X sono mutati: donna con emofilia ( $X^*X^*$ )  o  Un cromosoma non è mutato: donna con emofilia ( $X^*X$ ) o portatrice ( $X^*X$ ).	Portatrice nel 100% dei casi; può essere affetta da emofilia.

# Trasmissione dell'emofilia nella popolazione femminile: casi rari ed estremamente rari

## Genitori

## Ereditarietà della malattia nella figlia

## Probabilità di trasmissione del gene

Mutazione spontanea.	Emofilia ( $X^*X^*$ ) o mutazione spontanea solo in un cromosoma X ( $X^*X$ ).	La condizione di ( $X^*X^*$ ) è rara - dove una mutazione è ereditata e la seconda è de novo. Se entrambe le mutazioni sono de novo - estremamente rara.
Portatrice ( $X^*X$ ) + inattivazione X sbilanciata.	Ereditarietà imprevedibile. Sintomi lievi ( $X^*X$ ), ma nei casi di inattivazione estremamente sbilanciata del cromosoma X non mutato, la donna può presentare emofilia moderata o grave anche in presenza di un solo gene mutato.	Imprevedibile, dipende dall'equilibrio dell'inattivazione del cromosoma X.
Un cromosoma X da un genitore affetto e uno da una mutazione de novo.	Ereditarietà imprevedibile. Sintomi moderati o gravi.	Imprevedibile.
Anomalie del cromosoma X, come la monosomia X (sindrome di Turner, 45 X).	Ereditarietà imprevedibile. Può essere lieve, moderata o grave.	Imprevedibile.

# Portatrici o pazienti?

A causa dell'ereditarietà del cromosoma X, la diagnosi di emofilia è tradizionalmente attribuita ai maschi, con l'errata convinzione che le portatrici femmine non ne siano affette. Tuttavia, fino al 30% delle portatrici presenta livelli di fattore ridotti e manifesta l'emofilia. Inoltre, ci sono sempre più evidenze che dimostrano una maggiore tendenza al sanguinamento nelle portatrici di emofilia, anche in presenza di livelli normali di fattore VIII/IX. Poiché il termine "portatrici di emofilia" si concentra solo sul rischio per la loro prole, tale definizione può ostacolare la diagnosi, l'assistenza clinica e la ricerca per le donne affette.<sup>2</sup>

Nel 2021, la Società Internazionale per la Trombosi e l'Emostasi (ISTH) ha approvato una nuova nomenclatura<sup>3</sup> che definisce cinque categorie cliniche per le donne/ragazze portatrici di emofilia nei geni FVIII/IX. Questa nomenclatura tiene conto dell'anamnesi personale di sanguinamento e del livello basale di FVIII/IX nel plasma.

# 2021

Una nuova nomenclatura per definire cinque categorie cliniche di portatrici di emofilia.



<sup>2</sup> van Galen KPM, d'Oiron R, James P, et al. . A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021;19(8):1883-1887. - [PMC](#) - [PubMed](#)

<sup>3</sup>Ibidem.

# Similmente alla popolazione maschile, con livelli ridotti (<0.40 UI/ml) anche le donne sono ora diagnosticate come affette da emofilia:

1

Donne e ragazze con **emofilia lieve**  
(FVIII/IX >0,05 e <0,40 UI/ml)

2

Donne e ragazze con **emofilia moderata**  
(FVIII/IX tra 0,01 e 0,05 UI/ml)

3

Donne e ragazze con **emofilia grave**  
(FVIII/IX <0,01 UI/ml)

Sono state aggiunte due nuove categorie per riconoscere che le portatrici di emofilia possono comunque essere a rischio di sanguinamento:

4

**Portatrici sintomatiche di emofilia** (FVIII/IX  $\geq$ 0,40 UI/ml con fenotipo emorragico)

5

**Portatrici asintomatiche di emofilia** (FVIII/IX  $\geq$ 0,40 UI/ml senza fenotipo emorragico)

Le pazienti con livelli di FVIII o FIX <0,40 UI/ml dovrebbero essere considerate e gestite come qualsiasi altra persona con emofilia. I medici devono essere consapevoli che il sanguinamento può verificarsi anche in portatrici con livelli di FVIII/FIX  $\geq$ 0,40 UI/ml, con un impatto sulla loro qualità della vita legata al loro stato di salute.

# Una prospettiva globale

## Il contesto globale

Sebbene l'emofilia sia rara nelle donne, considerando una popolazione mondiale di 4 miliardi di maschi e 3.95 miliardi di femmine, si stima che, in tutto il mondo, oltre 1 milione di donne siano affette da emofilia.<sup>4</sup>

Secondo il report sull'indagine globale annuale 2023<sup>5</sup> della Federazione mondiale dell'emofilia (WFH), su un totale di circa 390.630 persone affette da emofilia, solo il 2,41% (9.416) in tutto il mondo era di sesso femminile.

Tuttavia, secondo la nuova nomenclatura ISTH, il 28% delle donne dovrebbe avere livelli < 40 UI/dL e, quindi, una diagnosi di emofilia, mentre più di un quarto delle donne con livelli normali di fattore avrà sanguinamenti significativi e, pertanto, soddisferà i criteri di classificazione propri di una portatrice sintomatica.

La prevalenza dell'emofilia tra donne e ragazze è significativamente più bassa rispetto agli uomini. I numeri esatti sono difficili da determinare a causa delle sottostime dei casi e delle diagnosi trascurate o ritardate. Molte donne e ragazze con forme lievi di emofilia, o che sono portatrici, potrebbero non essere diagnosticate, causando una loro sottorappresentazione nei registri\*.

\*Importante: i criteri di inclusione nei registri possono variare da paese a paese, influenzando i dati. È necessario valutare attentamente la situazione prima di analizzare e confrontare i dati.



Circa il 20-30% delle ragazze e donne portatrici presenta livelli ridotti di fattore della coagulazione. Circa il 10-30% di queste sperimenta sintomi emorragici che variano da lievi a gravi.

<sup>4</sup> Women and girls with inherited bleeding disorders: focus on haemophilia carriers and heavy menstrual bleeding. Hermans C, Johnsen JM, Curry N. Haemophilia. 2024;30:45-51. - [PubMed](#)

<sup>5</sup> Annual Global Survey 2023. World Federation of Hemophilia. 2023:14-15 - [WFH](#)

# Sintomatologia

Sebbene uomini/ragazzi e donne/ragazze con emofilia e portatrici sintomatiche presentino sintomi simili, come sanguinamenti nelle articolazioni e nei tessuti, oltre a emorragie eccessive causate da procedure invasive o traumi, le donne possono sperimentare complicazioni aggiuntive durante il ciclo mestruale, la gravidanza, il travaglio e il parto. Alcuni medici non hanno familiarità con i disturbi emorragici nelle donne, il che porta molte donne e ragazze a non essere diagnosticate o a subire ritardi nella diagnosi. Ciò può comportare un trattamento insufficiente e una scarsa qualità della vita.

**Per donne e ragazze, un sanguinamento mestruale eccessivo è uno dei sintomi più comuni.**

## Sanguinamenti nelle portatrici sintomatiche e nelle donne e ragazze con emofilia

- Facilità alla comparsa di ecchimosi
- Sanguinamenti spontanei
- Sanguinamento mestruale eccessivo o prolungato (menorragia) – utilizza la regola 7-2-1 per valutare il tuo sanguinamento. Disponibile in diverse lingue.<sup>6</sup> Il sanguinamento mestruale eccessivo spesso ha un impatto sottovalutato sulla qualità della vita.
- Sanguinamento eccessivo in seguito a traumi, interventi chirurgici o parto.
- Frequenti epistassi (sangue dal naso).
- Sanguinamenti articolari spontanei (emartri), simili a quelli osservati nei maschi con emofilia
- Sanguinamenti interni
- Astenia
- Carezza di ferro/anemia
- Altro

Annotare i tuoi sintomi di sanguinamento può aiutarti a ottenere una diagnosi! Per valutare sanguinamenti normali o anomali, utilizza lo Strumento di Valutazione del Sanguinamento ISTH-SSC.<sup>7</sup>

**Le portatrici possono non presentare anomalie emorragiche:** la maggior parte delle donne e delle ragazze portatrici del gene dell'emofilia non manifesta livelli ridotti di fattore, né sintomi di sanguinamento. Tuttavia, è importante comprendere che uomini e donne con lo stesso livello di fattore possono avere **una qualità di vita diversa** dovuta al sanguinamento mestruale nelle donne.



**Nota:** Un tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) pari a zero è irraggiungibile nella maggior parte delle portatrici e delle donne con emofilia in età fertile, poiché la mestruazione mensile è un evento normale e fisiologico.

<sup>6</sup> Women and Bleeding Disorders Focus Area - [EHC Community website](#)

<sup>7</sup> Rodeghiero F et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2063-2065 (plus supplementary material) - [ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool](#)

# Importante da sapere!

La diagnosi di emofilia nelle ragazze deve avvenire durante l'infanzia per essere preparate al menarca (la prima mestruazione) e a potenziali sanguinamenti uterini anomali.

Sebbene il test genetico non venga sempre eseguito in giovane età, è importante misurare i livelli di fattore della coagulazione e i sintomi di sanguinamento fin dall'infanzia, per evitare complicanze al menarca.



**Alcune portatrici** potrebbero non essere consapevoli della loro condizione fino a quando non manifestano sanguinamenti eccessivi durante procedure mediche, il parto o traumi.



**Lo screening dei livelli di fattore della coagulazione** può aiutare a identificare le portatrici a rischio di sintomi e permettere misure preventive.



**I livelli di fattore nel sangue** possono variare a seconda del giorno del ciclo in cui viene effettuato il prelievo. È importante consultare il proprio medico per un'accurata interpretazione dei risultati delle analisi.



**Per un'accurata interpretazione dei livelli di fattore VIII**, è fondamentale conoscere il proprio gruppo sanguigno e la storia di eventuali infiammazioni recenti. Rivolgiti sempre al tuo medico curante per l'interpretazione dei risultati degli esami del sangue.

# Preparazione alle emergenze

Le donne con emofilia che si presentano al pronto soccorso (PS) devono essere pronte a difendere i propri diritti, poiché spesso la loro condizione non viene riconosciuta adeguatamente. Difendi i tuoi diritti con sicurezza ma con rispetto, per garantire che le tue esigenze vengano soddisfatte al PS!

1

**Spiega chiaramente la tua condizione** – Informa il personale del PS di avere l'emofilia e descrivi eventuali episodi di sanguinamento o trattamenti ricevuti in passato. Nel caso di donne non diagnosticate, comunica la storia familiare di disturbi emorragici: non è raro che donne con emofilia provengano da famiglie con emofilia.

2

**Porta con te la documentazione medica** - Tieni sempre con te una tessera di emergenza, una lettera di riferimento dal tuo ematologo o cartelle cliniche digitali che dettagliano la diagnosi e il piano di trattamento.

3

**Richiedi una consulenza ematologica** – Se il personale del PS non conosce l'emofilia nelle donne, chiedi che venga consultato un ematologo. Fornisci al PS i contatti del tuo ematologo.

**Nota: I livelli di fattore VIII al PS sono sempre più elevati a causa della risposta allo stress acuto, infiammazione, infezioni, disidratazione ed emoconcentrazione!**

4

**Richiedi esami e test accurati** – Assicurati che venga somministrato tempestivamente il trattamento appropriato.

5

**Conosci i tuoi farmaci** – Sii consapevole del tuo piano terapeutico. Comunica al personale del PS tutti i farmaci che stai assumendo.

6

**Evita alcuni farmaci** – Farmaci come l'aspirina e gli antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene e il naprossene, possono peggiorare il sanguinamento e dovrebbero essere evitati, salvo diversa indicazione medica.

7

**Visita di controllo post-dimissione** – Organizza una visita di controllo con il tuo ematologo dopo ogni accesso al PS per assicurarti di ricevere cure adeguate e continuative.

# Checklist per il pronto soccorso per donne con emofilia

## Prima di un'emergenza

- ✓ Porta sempre con te una **tessera o un braccialetto** che indichi la presenza di emofilia (se disponibili nel tuo Paese).
- ✓ Conserva una **lettera di emergenza** dal tuo ematologo che dettaglia la diagnosi e il piano di trattamento.
- ✓ Conosci i tuoi **livelli di fattore** e le opzioni di trattamento.
- ✓ Tieni a portata di mano una lista di **farmaci sicuri e quelli da evitare**
- ✓ Conserva a casa i **farmaci di emergenza** (se prescritti) e sappi come usarli.

## In Pronto Soccorso

- ✓ Informa immediatamente il personale: **"Ho l'emofilia e potrei aver bisogno di un trattamento specifico."**
- ✓ Mostra la tua **documentazione medica** per ottenere un'assistenza adeguata.
- ✓ Richiedi una **consulenza ematologica** se il personale del PS sembra poco esperto sull'emofilia nelle donne. Fornisci i contatti del tuo ematologo al personale del PS.
- ✓ Assicurati che i medici verifichino eventuali **sanguinamenti interni** (ad esempio, articolazioni, muscoli, apparato gastrointestinale, apparato riproduttivo).
- ✓ Richiedi appropriati **esami del sangue**.
- ✓ Verifica che il **trattamento venga somministrato tempestivamente**, soprattutto dopo traumi, interventi chirurgici o sanguinamenti inspiegabili.

## Post-dimissione

- ✓ Programma un controllo con il tuo **ematologo** per valutare il trattamento ricevuto al PS e i passi successivi.
- ✓ Monitora eventuali sintomi di **sanguinamento ritardato** e rivolgiti nuovamente al PS se necessario.
- ✓ Riposa e recupera **segundo le indicazioni del medico** per prevenire nuovi sanguinamenti.

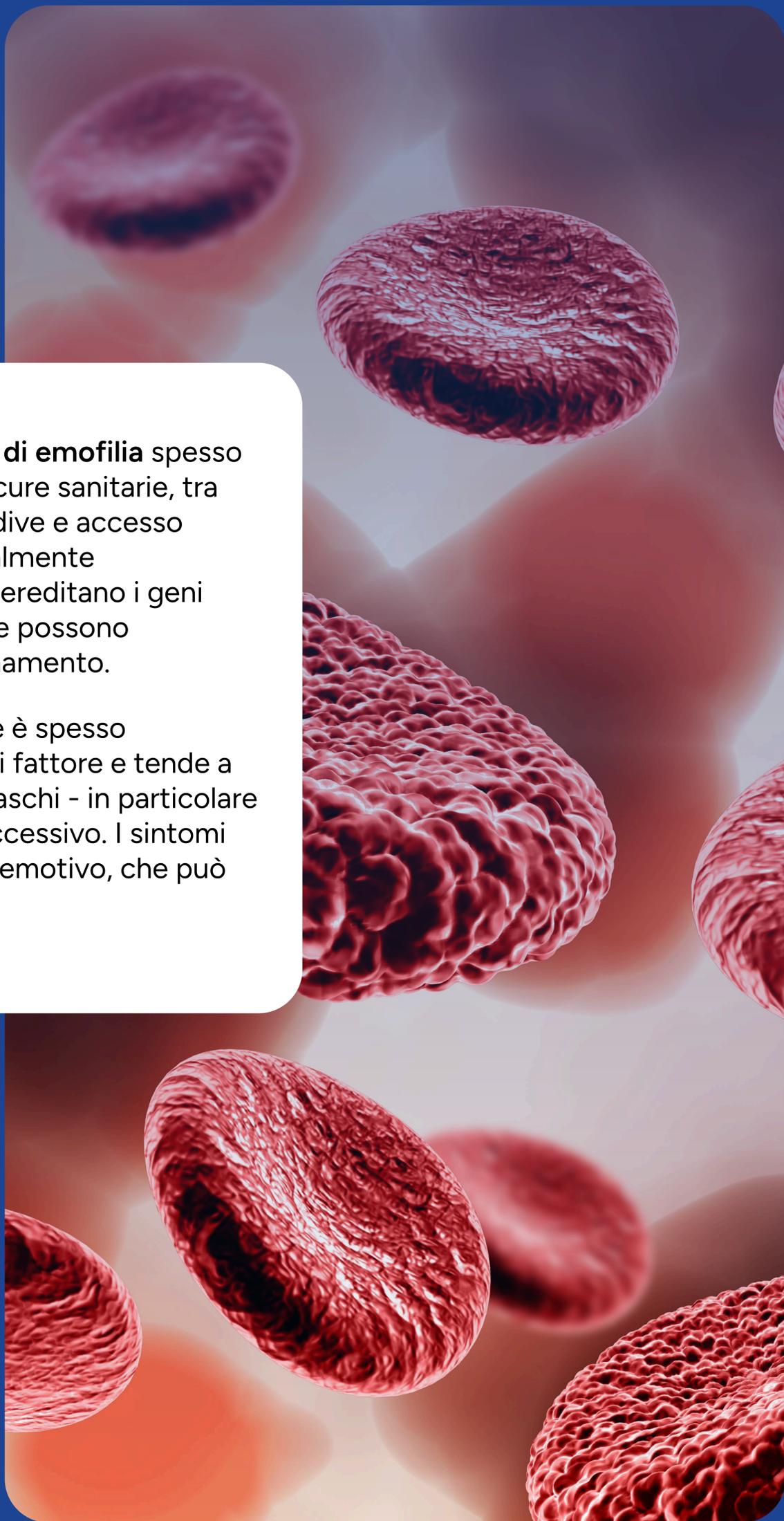
Questa checklist può aiutare a garantire che le donne con emofilia ricevano le cure adeguate in caso di emergenza. Conservane una copia nel portafoglio o sul telefono per averla sempre a portata di mano.

# Passare all'azione

**Donne e ragazze con emofilia e portatrici di emofilia** spesso trovano ostacoli rilevanti nell'accesso alle cure sanitarie, tra cui mancato riconoscimento, diagnosi tardive e accesso limitato ai trattamenti. Sebbene tradizionalmente considerate "solo portatrici", le donne che ereditano i geni dell'emofilia hanno livelli ridotti di FVIII/IX e possono manifestare episodi significativi di sanguinamento.

Tuttavia, il sanguinamento in queste donne è spesso trascurato, non sempre correlato ai livelli di fattore e tende a manifestarsi in modo diverso rispetto ai maschi - in particolare attraverso un sanguinamento mestruale eccessivo. I sintomi emorragici possono indurre anche disagio emotivo, che può influire sulla qualità della vita.

Nonostante i recenti sviluppi ora permettano la diagnosi di emofilia nelle donne con livelli bassi di fattore e distinguano tra portatrici del gene sintomatiche e asintomatiche, è fondamentale sensibilizzare l'opinione pubblica, migliorare la diagnosi, garantire una classificazione accurata ed espandere l'accesso ai trattamenti innovativi.



# Politiche sanitarie e necessità di ricerca

L'EHC sostiene la Strategia dell'Unione Europea (UE) per la Salute delle Donne, volta a garantire pari accesso alle cure sanitarie per uomini e donne con emofilia e risorse dedicate a rispondere alle esigenze specifiche di donne e ragazze affette da emofilia, con l'obiettivo finale di migliorare l'assistenza e la qualità della vita<sup>8</sup>.

Inoltre, l'EHC sollecita un Piano UE sulle Malattie Rare per migliorare l'accesso alle cure e ai trattamenti per tutte le persone affette da condizioni rare, affrontando al contempo le necessità specifiche di donne e ragazze con disturbi emorragici.



Per promuovere la cura e la gestione di donne e ragazze con emofilia e delle portatrici, è fondamentale dare priorità alla loro inclusione nella ricerca clinica, migliorare l'accuratezza diagnostica e stabilire protocolli terapeutici standardizzati. Le persone che operano in ambito sanitario, chi si occupa di ricerca e chi elabora le politiche devono collaborare per garantire un accesso equo alle cure, affrontando sia le sfide fisiche che psicosociali che queste donne affrontano. Tutte le parti interessate devono lavorare insieme per sostenere cambiamenti politici basati su evidenze scientifiche e potenziare l'informazione sulle manifestazioni specifiche dell'emofilia nelle donne. È necessario un impegno congiunto per colmare le lacune esistenti e migliorare gli esiti sanitari per questa popolazione ancora sottorappresentata.

<sup>8</sup> van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2021;27(5):837-847. - PubMed

# Informazioni di contatto

EHC focus area

**Donne e disturbi  
della coagulazione**



Website

**ehc.eu**



Email

**office@ehc.eu**



EHC National Member Organisation in Italy

**Federazione delle Associazioni  
Emofilici (FedEmo)**



EHC desidera ringraziare FedEmo - Federazione delle Associazioni Emofilici, tramite Lorenzo Ghirardi, Referente Rapporti Internazionali, nonché la Dott.ssa Maria Elisa Mancuso, Presidente del Comitato Medico Scientifico di EHC, Centro per la Trombosi e le Malattie Emorragiche, Ematologa Senior presso l'IRCCS Humanitas Research Hospital e Humanitas University di Rozzano, per il prezioso supporto fornito nella traduzione in italiano di questo opuscolo.