



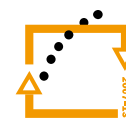
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Hemofilie a von Willebrandova choroba včera a dnes

Jitka Šlechtová

Hematologický úsek ÚKBH

FN a LF UK v Plzni

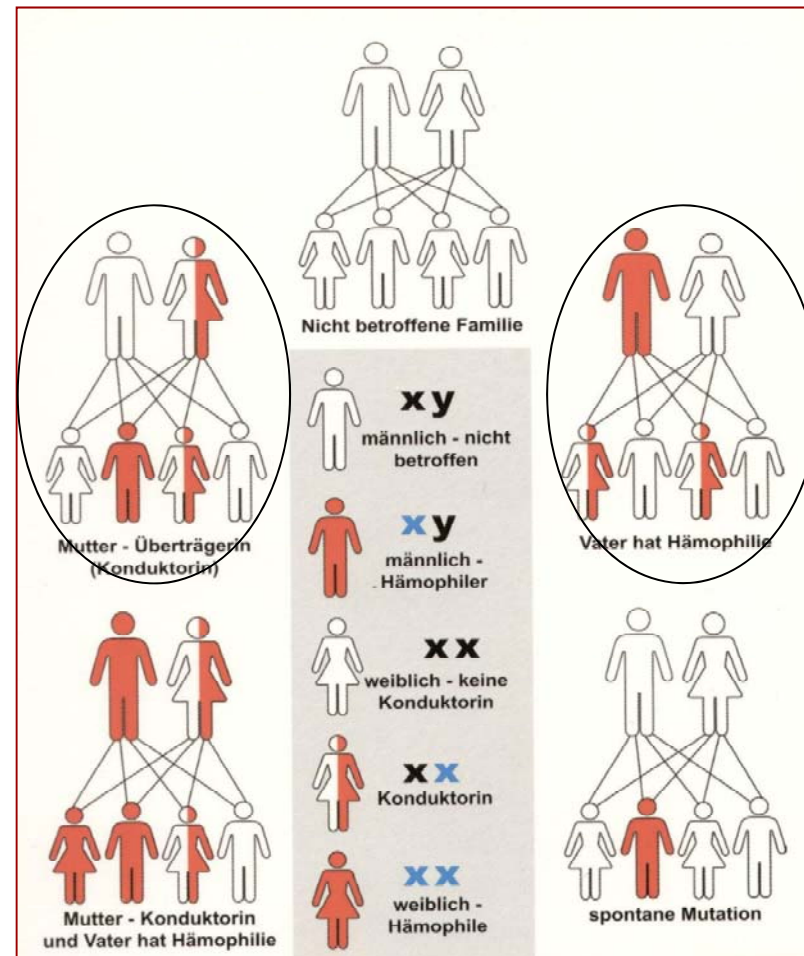
Hemofilie

- Hemofilie patří mezi dědičné choroby, zvané koagulopatie
- Hemofilie A představuje asi 85%, hemofilie B 10-12% všech vrozených koagulopatií
- Pohmoždění tkání u hemofilie vyvolá tvorbu neúměrně velkých hematomů šířících se do hlubších tkání. Často dochází ke spontánním – především kloubním – výronům. Naopak drobná kožní poranění se staví přiměřeně
- V případě těžkého deficitu koagulačního faktoru a opakovaném spontánním krvácení do kloubů (ale i svalů a měkkých tkání) vznikají trvalé následky – těžká artropatie nebo kalcifikace v měkkých tkáních

Hemofilie A

- Dědičný krvácivý stav, způsobený deficitem FVIII – antihemofilického globulinu. Po vWCH je nejčastějším vrozeným krvácivým stavem (1:5000-10000 mužů). Zhruba 1/3 onemocnění jsou sporadické formy s negativní rodinnou anamnézou
- Onemocnění s recesivní dědičností, vázané na pohlavní chromozom X^H . Ženy jsou přenašečky ($X^H X$), ale onemocní pouze muži ($X^H Y$). Ženský plod $X^H X^H$ není zřejmě životaschopný

Dědičnost hemofilie



- Gen pro syntézu FVIII patří k největším (186 kb)
- Téměř 60% těžkých a středně těžkých hemofiliků má prokázánu inverzi na 22. či na 1. intronu
- Prenatální diagnostika (analýza choriových klků v 10.-12. týdnu gravidity či chordocentéza v 18. týdnu gravidity) - buď analýzou DNA nebo přímo stanovením koncentrace FVIII – vlastní zkušenost

- Závažnost krvácivých projevů je v dobré korelaci s aktivitou FVIII, která bývá obdobná u všech postižených členů jedné rodiny
- *těžká forma – aktivita FVIII <1%*
- *středně těžká forma – aktivita FVIII = 1-5%*
- *lehká forma – aktivita FVIII > 5%*

- Léčba
- Ještě na začátku XX. století - nic
- Později plazma, CPAG, plná krev....
- Ještě později (konec XX. století) středně čištěné krevní deriváty (Kryobulin Immuno Baxter, Criostat Grifols)
- Dnes vysoce čištěné krevní deriváty (Fanhdi Grifols, Immunate Baxter, Octanate Octapharma, Haemoctin SDH Biotest)
- Nebo rekombinantní krevní deriváty, které se vyrábějí rekombinantní biotechnologií v buněčných kulturách buněk ledvin mláďat čínských křečků prostřednictvím aktivovaného koagulačního faktoru XIa nebo XIIa (Advate Baxter, Kogenate Bayer, Recombinate Baxter, ReFacto Wyeth)
- Domácí léčba on demand, prevence

- Nejtypičtějším projevem hemofilie A (i B) jsou **opakovaná krvácení do velkých kloubů** (kolenních, hlezenních, loketních), vzácně do malých kloubů ručních a nožních
- Kloub oteče, je bolestivý, kůže nad ním je teplá, ale zcela normálního zbarvení – není bledá, není zarudlá ani prokrvácená
- Po opakovaných krevních výronech vznikají zhrubění, deformity, kontraktury měkkých tkání, omezení hybnosti kloubu až ankylózy (hemofilická artropatie). Opakovaná krvácení do svalů vyvolávají jizevnatou přestavbu a atrofii vlastní svalové tkáně s trvalým omezením hybnosti
- **Relativně časté je krvácení do retroperitonea**
- Krvácení do retroperitonea se projevuje jako NPB – často s iritací m. iliopsoas, což vede k semiflekčnímu postavení dolní končetiny na postižené straně a k podezření na krvácení do stejnostranného kyčelního kloubu

Hemofilická artropatie



Zdravý chlapec



Chlapec s hemofilií



- **Slizniční krvácení jsou méně častá**, přesto se setkáváme s epistaxemi, krvácením z dásní, do GIT, u těžkých forem onemocnění je častý údaj o hematurii (jedna z mála komplikací, při níž jsou kontraindikována antifibrinolytika)
- **Otevřené poranění neadekvátně krvácí**. Malé krvácení se může spontánně zastavit, jindy se rána po zástavě krvácení znovu spontánně rozkrvácí (hemofilik má méněcenné koagulum)
- **Pacient s hemofilií nesmí** dostávat léky do svalů a analgetika, obsahující kyselinu acetylsalicylovou (ASA) - Aspirin, Acylpyrin, Anopyrin, Alnagon....
- **Sekundární prevence ICHS**

- **Laboratoř :**
- patologická hodnota APTT, korigující se normální plazmou
- nízká aktivita FVIII
- **Stanovení FVIII – teorie :** FVIII je plazmatický glykoprotein citlivý k enzymatické degradaci. V plazmě koluje pouze ve stopovém množství navázaný na vWF. Z této vazby se uvolní kontaktem s fosfolipidy (PI) nebo s trombinem (FIIa). Kontaktem s trombinem se uvolní vazebné místo pro PI, které je v komplexu s vWF skryté. V přítomnosti PI může být FVIII štěpen FXa i ostatními serinovými proteázami (koagulačními faktory). Ale ! Dlouhé působení velkého množství trombinu naopak FVIIIa inaktivuje. FVIIIa je inaktivován i přirozeným inhibítořem kofaktorů – aktivovaným proteinem C. Tato inhibiční reakce probíhá za přítomnosti PI, Ca^{2+} , proteinu C, proteinu S a za přítomnosti FVa jako kofaktoru.
- Vazba s vWF stabilizuje FVIII:C tím, že ho chrání před biologickým štěpením APC a FXa. V koagulační kaskádě působí FVIIIa jako kofaktor v komplexu s FIXa, PI a Ca^{2+} , zvaném vnitřní tenáza. FVIIIa není schopen sám štěpit a tím aktivovat FX (je to „pouhý“ kofaktor !)

- *Nastavení koagulometru STA-R Evolution*
- *1. testovaná plazma naředěná Owrenovým*
- *pufrem*
- *2. FVIII (FIX) deficitní plazma s hladinou FVIII (FIX) < 1%*
- *3. inkubace*
- *4. APTT reagencie citlivá na faktory*
- *5. inkubace*
- *6. CaCl₂*
- *7. výsledek*
- **Normální rozmezí: 50-150% aktivity**
- Podmínky pro přijetí kalibrační křivky: korelační koeficient $r > 0,985$
- Charakteristika spolehlivosti: rozsah měření 1-200%

- *Diagnostika* – výhradně laboratorní (i když klinika, rodinná anamnéza a anamnéza spontánních krvácivých epizod vede k důvodnému podezření na hemofilii)
- *Komplikace*
 - - postižení pohybového aparátu
 - - inhibitor
 - - pseudotumor (hematom ohraničený vazivovým pouzdem)
 - - přenos infekcí a prionových nemocí (krevními deriváty)

Inhibitor

Aloprotilátky proti FVIII nebo FIX. Nejčastěji jde o protilátky typu IgG. Vyskytnou se u 3-23% nemocných - většinou s těžkou formou onemocnění - jako odpověď na časté podávání koncentrátů chybějícího faktoru

2/3 inhibitorů vzniknou před 20. rokem věku s největším rizikem mezi 3.-7. rokem

Autoprotilátky proti FVIII (FIX) jsou vzácné (získaná hemofilie) – 1:1 000 000 obyvatel

Klinicky se inhibitor projeví rezistencí na podávanou léčbu a výrazným krvácením – u získané hemofilie do měkkých tkání s tvorbou rozsáhlých hematomů

Orientačně lze vyšetřit APTT testem, který se nekoriguje po přidání normální plazmy

Přesná diagnostika přítomného inhibitoru se provede stanovením Bethesda jednotek (BU)

- *Jedna Bethesda jednotka představuje 50% zbytkové aktivity FVIII nebo FIX po dvouhodinové inkubaci při 37 °C (BU/ml)*
- Hladina inhibitoru během života kolísá, často až k nulovým hodnotám
- Podle výše inhibitoru rozdělujeme nemocné na „low responder “ (<5 BU/ml) a „high responder“ (>10 BU/ml)

- Získaná hemofilie se vyskytuje především u pacientů s jiným vážným onemocněním – nejčastěji s krevními malignitami nebo RCMD – RS nebo RAEB I-II (MDS), se systémovými chorobami či malignitami nebo u polymorbidních nemocných

www.novoseven.cz – získaná hemofilie



- *Výpočet potřebné dávky krevního derivátu u hemofilie typu A - koncentráty FVIII*
- *hmotnost (kg) x požadované zvýšení aktivity (%) x 0,5 (x 0,6) nebo*
- *poloviční hmotnost (kg) x požadované zvýšení aktivity (%)*
- Krátký biologický poločas vyžaduje opakované podávání vysoce čištěných krevních derivátů (Fanhdi Grifols, Immunate Baxter, Octanate Octapharma) či rekombinantních (Advate Baxter, ReFacto Wyeth, Kogenate Bayer, Recombinate Baxter) a pokračování léčby podle charakteru události, která substituci vyžaduje
- U lehkých forem lze užít desmopressin (Adiuretin)
- S výjimkou hematurie !! je vhodné podávání antifibrinolytik
- Tlumení bolesti - NE léky, obsahující ASA !!

Hemofilie B

- U hemofilie B je snížená hladina koagulačního FIX
- Obdobná dědičnost jako u hemofilie A (pohlavně recesivně vázaná na ženský X^H chromozom)
- 5x-10x méně častá než hemofilie A
- Klinický nález je stejný (krvácení do kloubů, svalů.....)
- Rozdělení na těžký, středně těžký a lehký typ hemofilie je stejné jako u hemofilie A
- Laboratorní nález je obdobný (patologické APTT korigující se normální plazmou, při stanovení FIX se používá FIX deficitní plazma)

- Léčba spočívá v aplikaci vysoce čištěných koncentrátů FIX (Immunine Baxter, Mononine Behring) *event. středně čištěných* (Octanine F Octapharma *nebo* Nonafact Sanquin) nebo v podání rekombinantního preparátu (BeneFIX Wyeth)
- S ohledem na menší výtěžnost FIX v krvi po jeho aplikaci je třeba ho podávat ve dvojnásobných dávkách oproti koncentrátům FVIII
- *hmotnost pacienta (kg) x požadované zvýšení aktivity (%)*
- Prenatální dg je shodná s prenatální dg u hemofilie A (DNA analýza amniových klků v 10.-12. týdnu gravidity či chordocentéza v 18. týdnu gravidity)

- Něco z historie.....

Královna Viktorie - Alexandrina Victorina Hanover (1819-1901)

- „*Takzvaná královská nemoc byla přenášena od britské královny Viktorie do evropských panovnických rodin,*“ napsal začátkem t.r. *americký časopis Science Now.* „*Analýzou kosterních pozůstatků Romanovců jsme zjistili, že jde o hemofilii B,*“ uvádí studie o vzácné a těžké variantě této koagulopatie. Trpěl jí i ruský carevič Alexej a byla to jeho prababička Viktorie, kdo stál na začátku celého prapodivného řetězce



Královna Viktorie a první nositelé mutovaného genu

- Jedna z nejbohatších žen světa měla se svým manželem, princem Albertem Sasko-Kobursko-Gothajským (1819-1861) 9 dětí. V pořadí 3. a 9. dítě – princezny Alice a Beatrice – byly přenašečkami, v pořadí 8. dítě – princ Leopold – byl těžkým hemofilikem



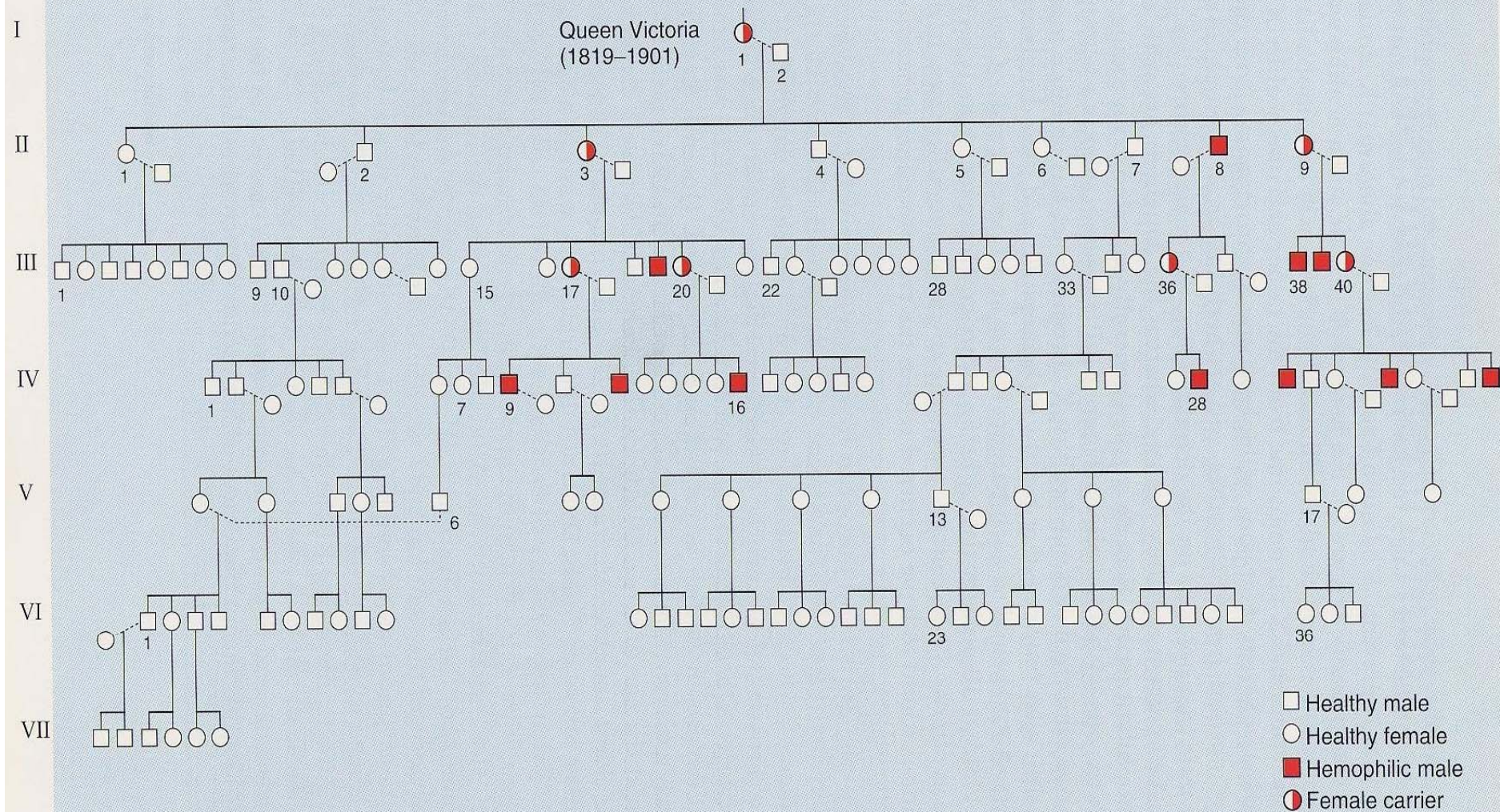


Figure 7. Hemophilia heredity in European royalty.

- I: 1 Queen Victoria (1819-1901)
2 Prince Albert
- II: 1 Victoria, non-carrier, mother of Kaiser Wilhelm II
2 Edward VII, healthy
3 Alice, carrier, m. Ludvig IV of Hesse
4 Alfred I of Coburg, healthy
5 Helene, non-carrier
6 Louise, non-carrier
7 Arthur of Connaught, healthy
8 Leopold of Albany, hemophiliac, d. cerebral hemorrhage, aged 31
9 Beatrice, carrier
- III: 1-8 Healthy children of Victoria and Frederick III (III:1, Kaiser Wilhelm II)
9
10 King George V
11
12
13 Queen Maud of Norway
14
15 Victoria, non-carrier
16 non-carrier
17 Irene, carrier, m. Henry of Prussia
18 Ernest, healthy son
19 Frederick, hemophiliac, d. cerebral hemorrhage aged three
20 Alexandra, carrier, m. Nicholas II, Tsar of Russia
21 Mary, d. at the age of four
22-27 Neither hemophiliac nor carrier
28-32 "-
33 Crown Princess Margareta, m. Gustav VI Adolf
34 Arthur, healthy
35 Patricia Ramsay
36 Alice, Princess of Teck, carrier
37 Charles-Edward of Saxe-Coburg, healthy (father of Princess Sibylla)
38 Leopold, hemophiliac
39 Maurice, "-
40 Victoria Eugenie, carrier, m. Alfonso XIII of Spain
- IV: 1 Duke of Windsor, healthy
2 George VI
3 Mary
4 Henry, Duke of Gloucester
5 George, Duke of Kent
6 Princess Alice, non-carrier, m. Andrew of Greece
7 Queen Louise of Sweden
8 Lord George Mountbatten
9 Waldemar, hemophiliac, d. 56 years of age, no progeny
10 Sigismund, non-hemophiliac
11 Henry, hemophiliac, d. at the age of four
12 Olga } Alexandra Feodorovna's daughters
13 Tatiana } carriers?
14 Marie } murdered 1918
15 Anastasia, b. 1901, carrier?
16 Alexis, b. 1904, d. 1918, hemophiliac
17-21 Neither hemophiliac nor carrier
22 Prince Gustav Adolf, m. Princess Sibylla
23 Sigvard
24 Queen Ingrid of Denmark
25 Prince Bertil
26 Carl Johan
27 Name not known
28 Rupert, hemophiliac, d. cerebral hemorrhage at the age of 28
29 Princess Sibylla
30 Alfonso, hemophiliac, d. at the age of 31
31. Juan, healthy
32 Carrier?
33 Hemophiliac?
34 Carrier
35 Healthy male
36 Gonzalo, hemophiliac, d. at the age of 20
- V: 1 Queen Elizabeth II
2 Princess Margaret
3 Edward, Duke of Kent
4 Alexandra
5 Michael
6 Prince Philip, Duke of Edinburgh
7 Non-carrier
8 "-
9 Princess Margaretha
10 Princess Birgitta
11 Princess Desirée
12 Princess Christina
13 King Carl XVI Gustav (m. to Queen Silvia)
14 Queen Margarethe
15 Princess Benedikte
16 Queen Anna-Maria
17 King Juan Carlos of Spain (m. to Queen Sophia)
18 Name not known
19 Name not known
- VI: 1 Prince Charles (m. to Princess Diana)
2 Princess Anne
3 Prince Andrew
4 Prince Edward
5 David
6 Lady Sarah
7 George
8 Helen
9 James
10 Marina
11-13 Princess Margaretha's children
14-16 Princess Birgitta's children
17-10 Princess Desirée's children
20-22 Princess Christina's children
23 Crown Princess Victoria
24 Prince Carl-Philip
25 Princess Madeleine
26 Crown Prince Frederik
27 Prince Joachim
28-30 Princess Benedikte's children
31-35 Queen Anna-Maria's children
36-38 King Juan Carlos's children
- VII: 1-2 Prince Charles' children
3-4 Princess Anne's children
5-6 Prince Andrew's children

Figure 7.

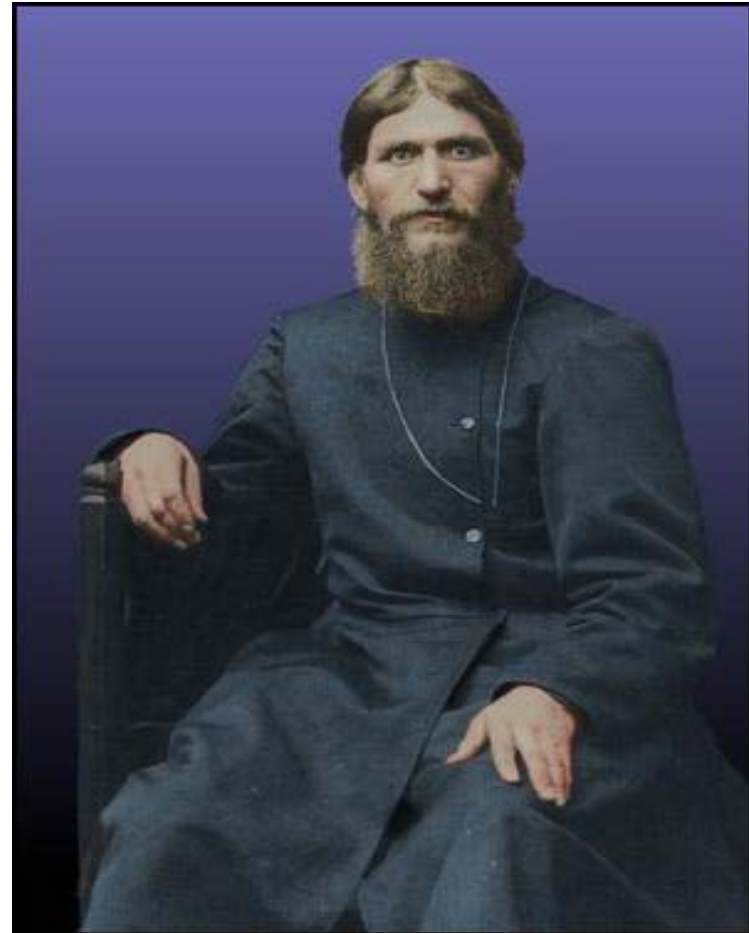
Car Mikuláš II.(1868-1918) a carevič Alexej (1904-1918)

- „Kdyby se narodil jako zemědělec, byl by šťastnější,“ hodnotí nejbohatšího panovníka v dějinách lidstva jedna z dvorních dam. Jméno posledního ruského cara Mikuláše by dnes činilo neuvěřitelných 290,7 miliardy dolarů. Díky svému bohatství si vladař mohl dovolit takové výstřelky, jakými byla třeba diamantová velikonoční vejce. Vlastnil i bájnou jantarovou komnatu, kterou získali Mikulášovi předci darem od Prusů
- Jenže peníze přinášejí také problémy a tak osud přichystal Mikulášově rodině krvavá jatka....



Grigorij Jefimovič Rasputin (1869-1916)

- Po potlačení revoluce v r.1905 se dosud autokraticky vládnoucí car začíná stahovat do pozadí, vzniká ruská дума a stále více státních záležitostí začíná přebírat carevna. Právě carevna přivádí ke dvoru mnohé – později nechvalně proslulé – rádce a poradce, mezi kterými brzy získává rozhodující slovo potulný mnich (mystik?) Rasputin.
- Grigorij (Novik) Rasputin vodil carevnu a cara jako loutky na niti, protože díky svým hypnotickým schopnostem ulevoval carevičovi od bolestí a někdy snad i od malých krevních výronů
- Kromě carovy rodiny ho nenáviděli všichni



Rodina cara Mikuláše II. krátce před vyhoštěním do
Jekatěrinburgu na Urale 30.4.1918. 17.7.1918 byli všichni
zavražděni



Ještě můžete ?

Můžeme pokračovat ?

Von Willebrandova choroba



- Erik Adolf von Willebrand, MD
1.2.1870 – 12.12.1949
- Finský lékař popsal v roce 1924 dědičnou krvácivou chorobu u rodiny na Ålandských ostrovech s tendencí ke krvácení do kůže, sliznic a se sklonem k silnému menstruačnímu krvácení. Jednoznačně odlišil tuto chorobu od hemofilie
- V 50. letech XX.století bylo zjištěno, že vWCH je způsobena nedostatkem plazmatického faktoru (vWF)

- Von Willebrandova choroba nepatří mezi koagulopatie, ale je nejčastější krvácivou nemocí
- Příčinou je nedostatek, funkční defekt nebo porucha struktury vWF, čímž *je porušena funkce destiček (vázne adheze a agregace trombocytů) a schopnost vázat FVIII*
- Nejedná se o primární poruchu krevních destiček ani o primární koagulopatii, i když sekundárně může být (a bývá) snížena koagulační aktivita FVIII (FVIII:C)

- Nemoc je autozomálně dědičná a na rozdíl od hemofilie postihuje **obě pohlaví**. Prevalence je udávána až ve výši 1% obyvatelstva, ale převážně jde o lehká onemocnění bez závažnějších klinických projevů
- Nemocných s klinickými projevy je asi 125:1 000 000 obyvatel a z toho pouze asi 1/10 potřebuje léčbu.
- Těžký typ vWCH je naštěstí vzácný, výskyt se udává u 0,5-3 nemocných na 1 milion obyvatel.
- V případě těžkého defektu (v závislosti na snížení aktivity FVIII:C) se mohou objevit krvácení typická pro hemofilii
- Při porodu je krvácení u lehčího typu vWCH vzácné (elevace FVIII a vWF v těhotenství)

- Krvácivé projevy jsou podle typu a tíže poškození velmi rozdílné intenzity. Rozdílnost klinických projevů je odrazem rozmanitosti postižení vWF, který je velmi polymorfní (odraz genetického defektu)
 - V 70. letech XX. století byla vWCH rozdělena na tři základní typy
 - typ 1 - lehčí kvantitativní defekt
 - typ 2 - kvalitativní defekt
 - typ 3 - kompletní kvalitativní defekt
- (homozygoti mají od dětství „hemofilické“ krvácivé projevy)

- Typ 2

- 2A - chybí velké multimery vWF v plazmě
- 2B - zvýšená afinita vWF k destičkovému GP Ib – spontánní agregace trombo – zvýšené vychytávání vzniklých komplexů – trombocytopenie
- 2M - velké multimery mají vadnou strukturu
- 2N - výrazně snížená afinita vWF k FVIII (typ Normandy). Homozygoti se projevují jako lehká hemofilie

- Jednotlivé typy vWCH se liší
 - aktivitou FVIII (FVIII:C)
 - hladinou antigenu (vWF:Ag)
 - aktivitou ristocetinového kofaktoru (vWF:RCo) – *ristocetinem indukovaná agregace trombocytů - RIPA*
- Diagnostika lehčích forem vWCH je obtížná
- Hladina vWF kolísá v průběhu menstruačního cyklu, je ovlivněna krevní skupinou (KS 0 má signifikantně nižší hladinu vWF i FVIII než ostatní KS), věkem, těhotenstvím, aterosklerózou, infekcí či malignitou (proteiny akutní fáze)
- *Jistá dg : pozitivní RA i OA + laboratorně prokázaný defekt vWF nejméně ve 2 odběrech provedených v časovém odstupu*

- *Sekundární defekt vWF* (získaný von Willebrandův syndrom) může být
 - Při tvorbě protilátek proti vWF (lymfomy, mnohočetný myelom)
 - Při imunoadsorpci vWF/FVIII na nádorové bb (chronické myeloproliferace)
 - Při snížené produkci vWF (hypotyreóza)
 - Při zvýšené proteolýze (akutní leukémie, Cí hepatitis, paraproteinemie IgM – lambda)
 - Při zvýšené spotřebě vWF (ateroskleróza)

- Léčba
- Nejdříve nic, později plazma, CPAG, plná krev
- Dnes krevní deriváty
 - Haemate P Aventis Behring (poměr vWF:FVIII = 2,4 : 1)
 - Fanhdi Grifols (poměr vFW:FVIII = 1,2 : 1)
 - Wilate Octapharma (poměr vWF:FVIII = 1,2 : 0,8)
 - Immunate Baxter (poměr vWF:FVIII = 0,5 : 1)
- V případě potřeby trombocytární koncentráty
- DDAVP (analog vazopresinu) zvyšuje uvolňování vWF z endotelu – neúčinný u typu 3, kontraindikován u typu 2B
- *Základem léčení je důsledná lokální zástava krvácení !*

Závěr

- Prognóza dobře diagnostikovaných a dobře léčených krvácivých nemocí je dnes většinou dobrá, ale za předpokladu důsledné prevence a léčby krvácivých komplikací
- Zcela nezbytná je dobrá spolupráce nemocného a jeho rodiny s hematologem a dobrá spolupráce hematologa se vzdělanými odborníky dalších medicínských oborů



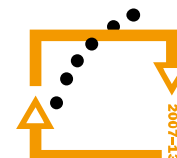
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

•

Děkuji za pozornost