



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Hemofilie

Alena Štambachová, Jitka Šlechtová
hematologický úsek ÚKBH FN v Plzni

Definice hemofilie

- Nevyléčitelná **vrozená** krvácivá choroba s nedostatkem plazmatických faktorů

FVIII – hemofile A

FIX – hemofile B

Hemofilie A a B

patří mezi vrozené KOAGULOPATIE

příčina :

tvorba funkčně chybné molekuly
(kvalitativní porucha)

absence tvorby molekuly
(kvantitativní porucha)

- Hemofilie A

85% vrožených koagulopatií

Krvácení způsobeno **snížením** koagulační aktivity FVIII (*kofaktor* koagulačního FIX)

- Hemofilie B

Je vzácnější než hemofilie A a tvoří 10-12% vrožených koagulopatií. Je způsobena nedostatečnou *aktivitou* FIX.

Krevní srážení

Význam v krevním srážení

V koagulační kaskádě zasahují oba faktory na stejné úrovni při aktivaci FX na FXa komplexem tvořeným aktivovaným FIXa a FVIIIa, fosfolipidy (PI) a Ca^{2+} zvaným

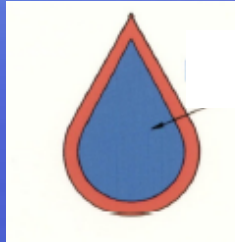
VNITŘNÍ TENÁZA

FVIIIa v ní působí jako KOFAKTOR FIXa. Společně s PI a Ca^{2+} aktivují FX na FXa a ovlivňují tak společně tvorbu

PROTROMBINÁZY (FXa + FVa + Ca^{2+} PI)

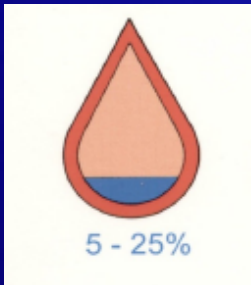
Normální koagulační aktivita FVIII/IX

50 – 150 %

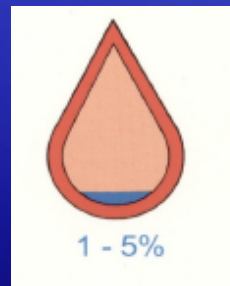


Formy hemofilie

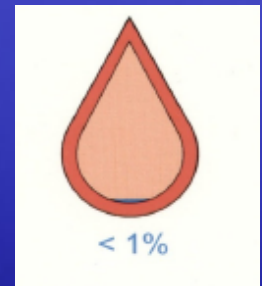
Lehká



Střední



Těžká



Stupeň defektu předurčuje klinické příznaky

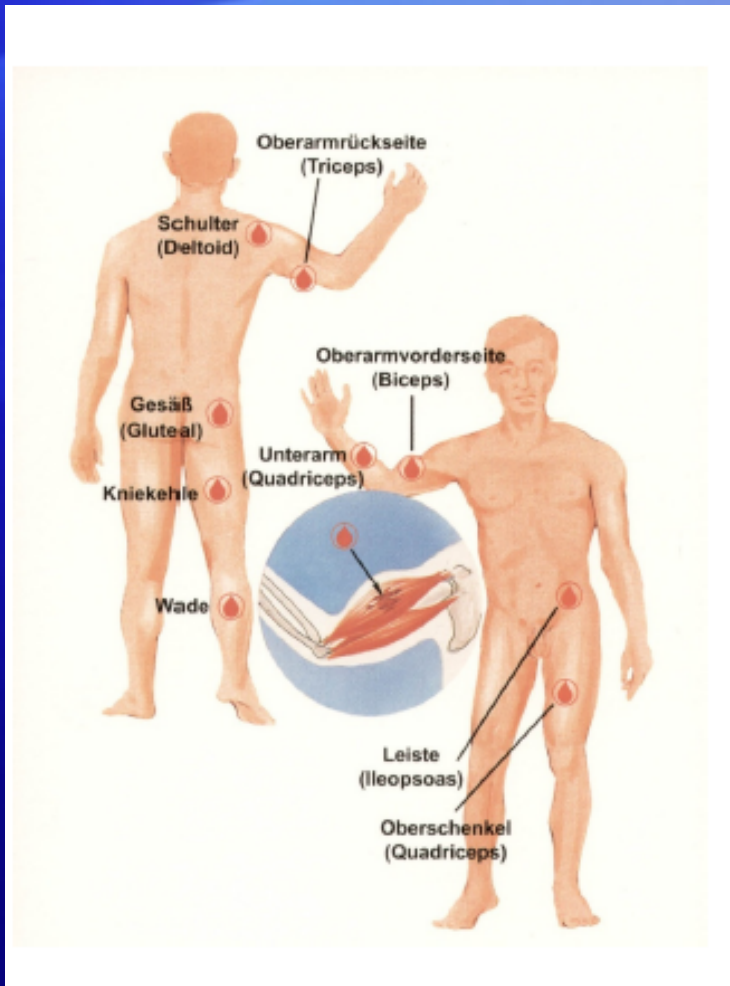
- minimální aktivita FVIII , která je schopna zabránit spontánnímu krvácení, je nad 1% normálu.
- minimální aktivita potřebná k zástavě krvácení při drobných poraněních a zákrocích je cca 25%, u velkých operací 80-100% aktivity FVIII

Jak se hemofilie projevuje ?

- Spontánní krvní výrony do kloubů a měkkých tkání - **těžká hemofilie** (aktivita FVIII/FIX <1%)

Neadekvátní krvácení po malém poranění, spontánní krvácení do kloubů a měkkých tkání -
středně těžká hemofilie
(aktivita FVIII/IX 1-5%)

- Krvácení v zátěžových situacích (úraz, operace, extrakce zubů) -
lehká hemofilie
(aktivita FVIII/FIX 5 – 25%)



Hemofilie A/B

Diagnostika

- Prenatální diagnostika

- analýza choriových klků v 10.-12. týdnu nebo chordocentéza v 18. týdnu těhotenství

- Diferenciální diagnostika

- **Von Willebrandova choroba**

X

- **Hemofilie**

- ženy, muži
 - slizniční krvácivé projevy (epistaxe, meno- a metrorrhagie, hematurie)

- výhradně muži
 - krvácení do kloubů,
 - měkkých tkání, retroperitonea

Hemofilie A/B

Laboratorní diagnostika hemofilie – patologické APTT

Panel patologického APTT

nedostatek faktorů
VIII, IX, XI a XII

přítomnost
lupus antikoagulans

X

speciální metody

- koagulační aktivita faktorů VIII, IX, XI, XII
- specifický inhibitor screeningovým testem
- specifický inhibitor FVIII/IX na Bethesda jednotky

Hemofilie A/B

Léčba

- **Kauzální léčba hemofilie neexistuje**
- Léčba krevními deriváty je pouze substituční.
Pacientovi se podává koncentrát té složky plazmy, která mu chybí (FVIII/IX)
- Domácí substituční léčba on demand (dle potřeby)
- Preventivní substituční léčba pravidelně 2x-3x týdně
- Budoucnost
- Genová terapie u prvních nemocných s hemofilií B a pokročilý výzkum u hemofilie A

Dědičnost

Onemocnění vázané na pohlavní chromozom X (X^H)

Onemocní pouze muži (X^HY)

Ženy jsou jen přenašečkami (X^HX) bez krvácivých projevů

Umístění genu pro faktor VIII

na gonozomu = chromozómu X

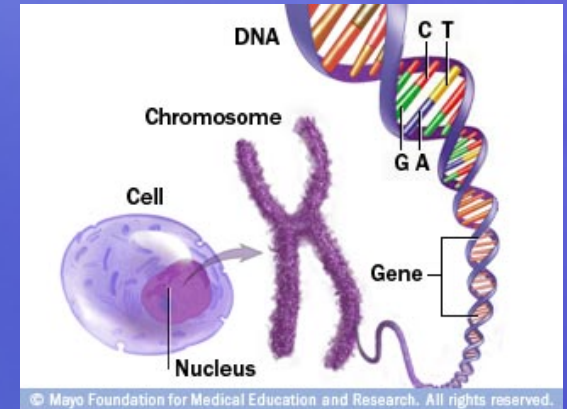
➡ určuje **recesivní** způsob dědičnosti onemocnění

Ženy jsou postiženy velmi výjimečně, jsou pouze přenašečkami choroby (přítomnost jedné mutované alely, kterou mohou předat na svého potomka). Velmi vzácně se může vyskytnout žena hemofilička, pokud by její otec byl hemofilik a matka přenašečka

Hemofilie A/B

GEN pro FVIII

- izolace genu odpovědného za syntézu genu FVIII v r.1984
- lokalizace : dlouhé rameno X chromozomu
- lokus: Xq28,
- délka: 186 kb
tj. 0,1 % celého X chromozomu,
- struktura: 26 exonů, 25 intronů
tři domény A,B,C
dva kyselé peptidy a_1 , a_2
- tímto genem kódovaný protein je složen z 2351 aminokyselin
relativní hmotnosti cca 300tis.daltonů



Těžká hemofilie A – většinou inverze v intronu 22 nebo 1
(Hemofilie B – nenalezena žádná predominantní mutace)

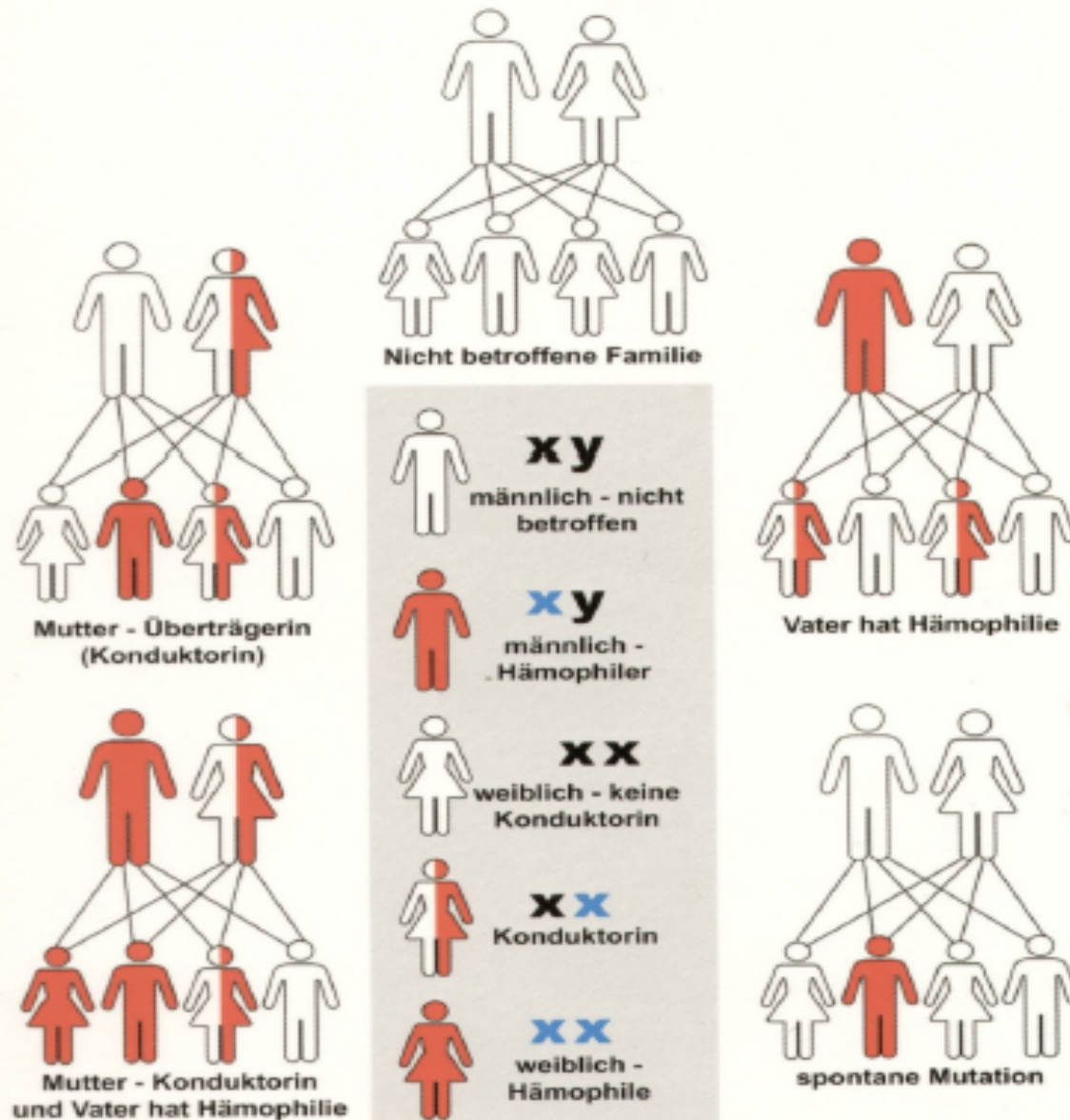
Dědičnost u hemofilie



Přenašečka a zdravý muž

- zdravý syn
- zdravá dcera
- dcera přenašečka
- syn hemofilik

Dědičnost ještě jednou



Výlet do historie

- Hemofilie byla poprvé popsána v r.1803
- Nejdéle známé geneticky podmíněné krvácení
- První zmínky židovský Talmud
(v souvislosti s krvácivými projevy při rituální obřízce chlapců)
-
- V r. 1953 odlišení hemofilie B od hemofilie A v Kanadě



Dr. John Conrad Otto

„Královská nemoc“

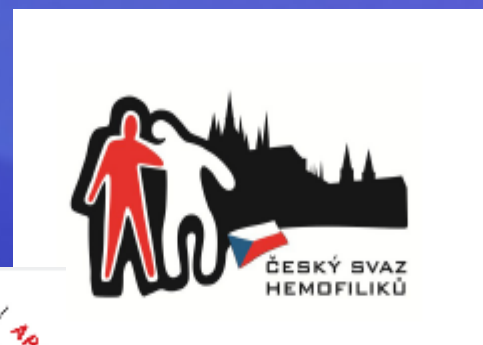
Královna Viktorie – Alexandrina Victorina Hanover
(1819-1901) – první známá nositelka mutovaného genu pro hemofilii B

- Jedna z nejbohatších žen světa měla se svým manželem, princem Albertem Sasko-Cobursko-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



Současnost

- Český svaz hemofiliků
- Akreditovaná hemofilická centra – CCC, HTC





Poohlédnutí za letním hemofilickým táborem
v Ondrášově dvoře 2010

Závěr

Hemofilie je nevyléčitelné závažné krvácivé onemocnění, neboť vede při špatné léčbě k invaliditě – dnes především v zemích 3. světa. Naprosto nezbytná je komplexní péče za spolupráce různých medicínských oborů. Především u dětí je kladen velký důraz na spolupráci rodiny. Léčba je drahá, ale účinná. Pacienti mají rovný přístup ke krevním derivátům, ale musí vést podrobné záznamy o jejich aplikaci.

Co říci závěrem ? Velkou nadějí pro budoucnost je genová léčba.