



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Vzdělávací síť hemofilických center CZ.1.07/02.4.00/12.0048

Hemofilie

MUDr. Alena Vašková, MUDr. Jiří Libiger
Odd. klinické hematologie
Krajská zdravotní, a.s.
Masarykova nemocnice v Ústí n.L.

Hemofilie A – definice:

gonozomálně přenosné dědičné onemocnění způsobené deficitem nebo nedostatečnou funkcí faktoru VIII, jež se projevuje zvýšeným sklonem ke krvácení

Epidemiologie:

nečastější vrozená koagulopatie

výskyt v populaci: hemofilie A: 0,1-0,05%
(85% všech vrozených koagulopatií)

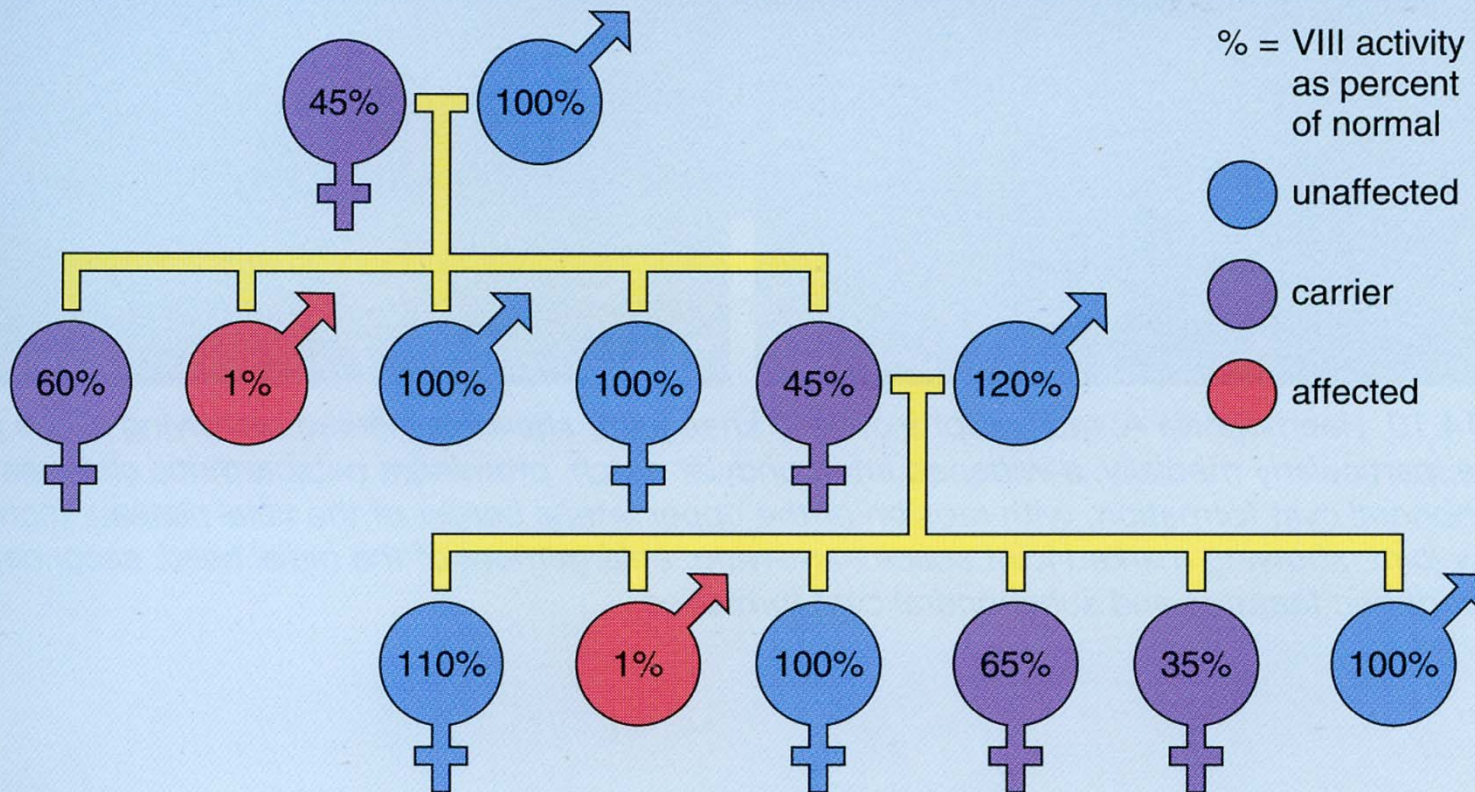
hemofilie B (def. faktoru IX): 0,02-0,003% populace
(10-12% všech vrozených koagulopatií)

Hemofilik ruský carevič Alexandr,
přenašečka anglická královna Viktorie

Genetický přenos:

- Dědičnost je recesivní, vázaná na pohlavní chromozom X
- Ženy s postiženým chromozomem jsou přenašečky
- Onemocnění se plně projevuje u mužů (hemizygoti)
- Sporadický výskyt u žen (důsledek pokrevních vztahů v hemofilických rodinách, dcera přenašečky a hemofilika.
Mírné příznaky mohou být i u žen přenašeček s hladinou FVIII pod 40%)
- Asi u 1/4 – 1/3 postižených je negativní RA (mutace de novo)
- Rozsah postižení u členů jedné rodiny bývá stejný
(genové defekty: inverze v intronu 22 nebo delece části genu nebo bodové mutace – DNA analýza – důležité pro genetické poradenství a prenatální diagnostiku)
- Nebyla zjištěna rasová závislost

Inheritance in Haemophilia



Klinický obraz:

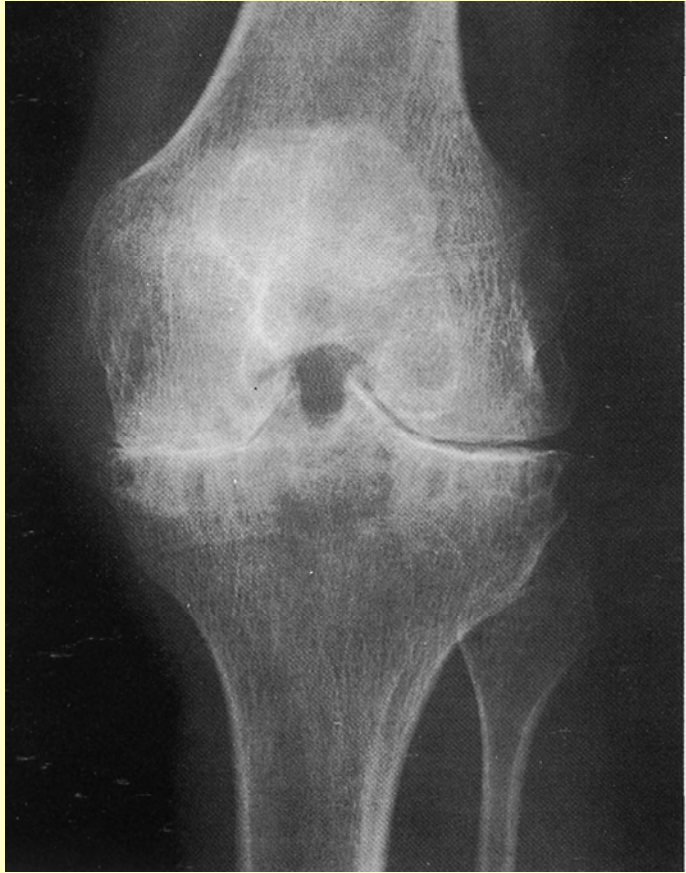
- Tíže klinických projevů odpovídá koagulační aktivitě F VIII.
- Rozdělení dle tíže postižení: forma těžká: do 1% faktoru
forma středně těžká: 1-5% faktoru
forma lehká: 5-30% faktoru
- Těžká hemofilie: spontánní krvácivé projevy již v prvním roce života. Typická jsou opakovaná kloubní krvácení, vedoucí k poruchám hybnosti a deformitám kloubů až ke kostěným ankylózám, tzv. hemofilická artropatie. Dále krvácení do velkých svalů (např. m. psoas major nebo skupiny svalů stehna – tvorba pseudocyst a pseudotumorů, fibrosní změny svalů). Intrakraniální hemoragie, krvácení do GIT, hematurie.

Klinický obraz – pokračování:

- Středně těžká hemofilie: většinou nemívá spont. krvácení, jsou však kloubně svalová krvácení i po min. inzultech, potraumatická a pooperační krvácení.
- Lehká hemofilie: krvácení většinou až po chirurgickém zákroku nebo po úraze, krvácení jsou opožděná.
- U všech typů hemofilie snadná tvorba modřin. Jen zřídka epistaxe, nebývají kožní petechie.

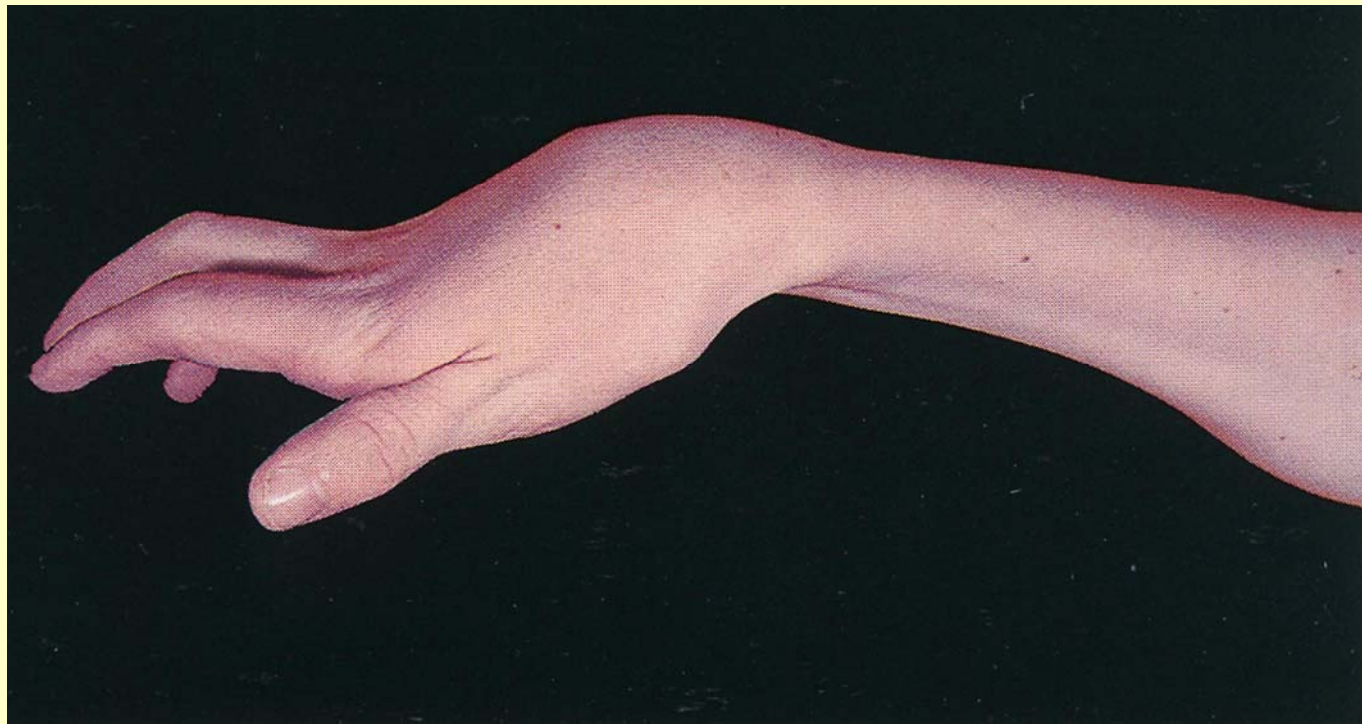






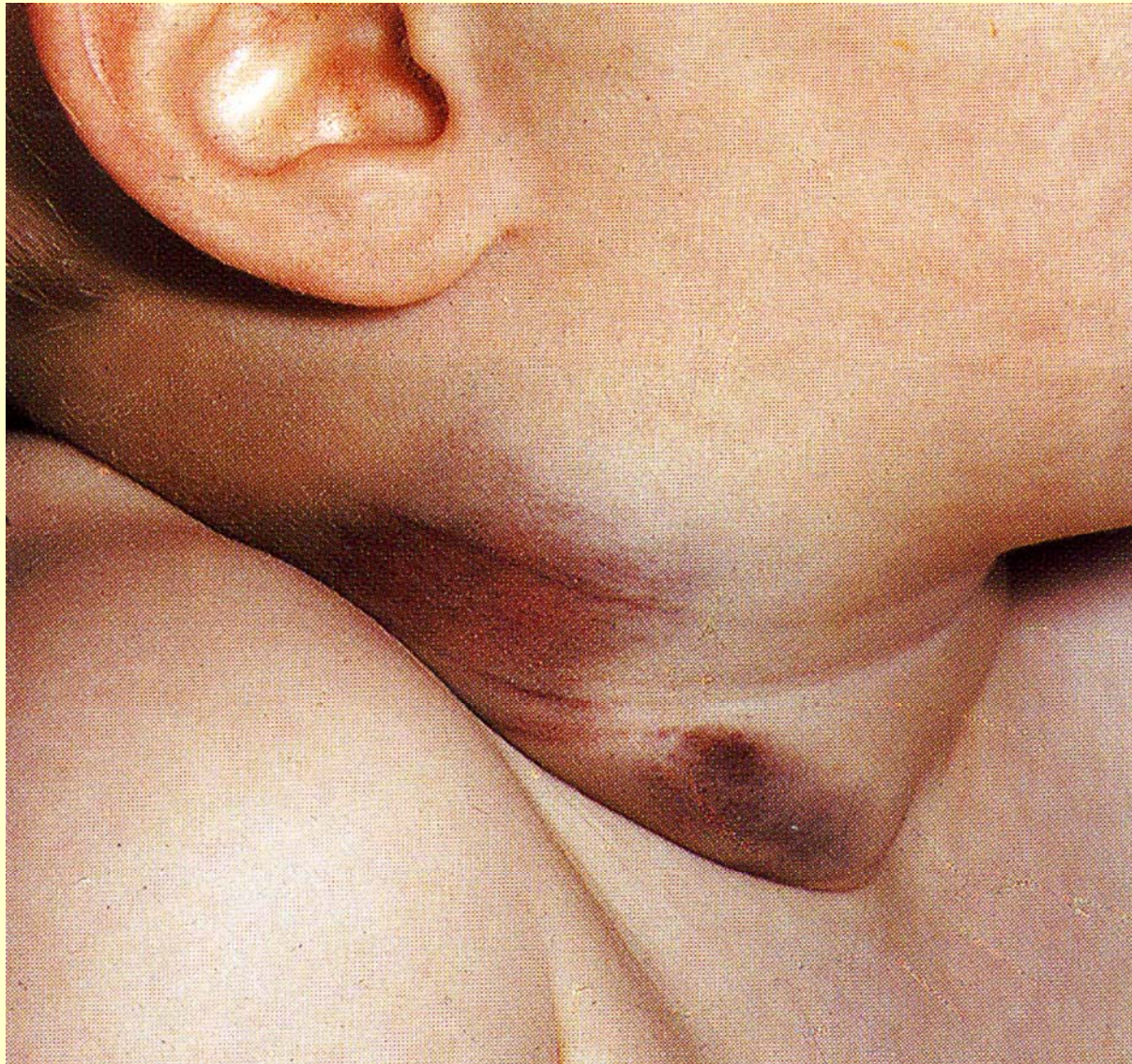


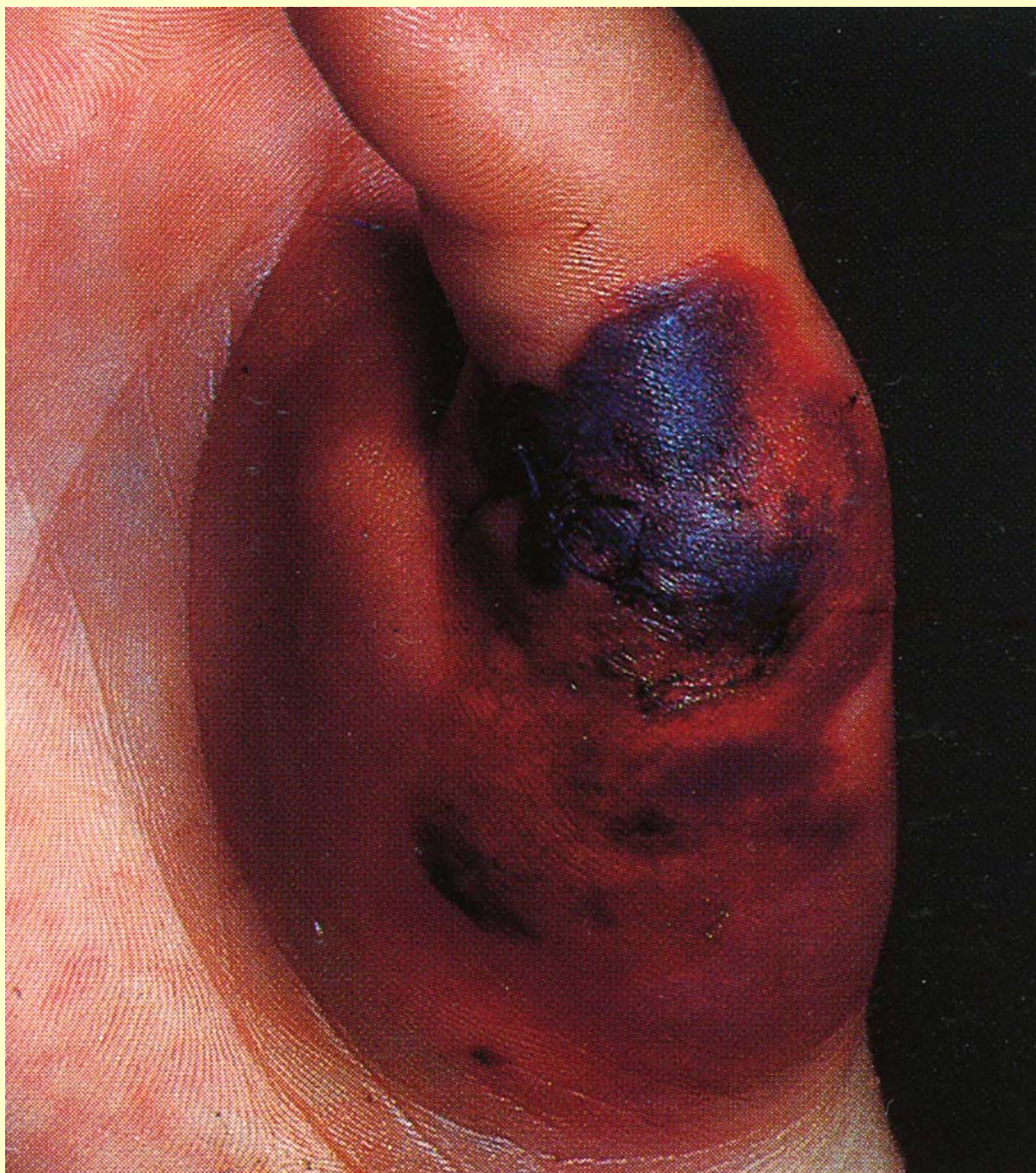












Diagnostika a diferenciální diagnostika:

- Rodinná a osobní anamnéza (postižení mužských příbuzných v matčině rodové linii)

- Laboratorní vyšetření:

prodloužené aPTT (většinou až při poklesu FVIII pod 30%)

normální hodnoty protrombinového času (Quick)

normální trombinový čas

snížená hodnota koagulační aktivity faktoru VIII

(u hemofilie B snížená hodnota koagulační aktivity faktoru IX)

normální doba krvácivosti (dif. dg. prodloužená krvácivost

u von Willebrandovy choroby)

Doplňková vyšetření:

v KO může být mikrocytární anémie po opak. krvác.

bioch.: snížená hladina ferritinu, vyšetření JT

serol. na hepatitidy, HIV, EBV, CMV u substituovaných

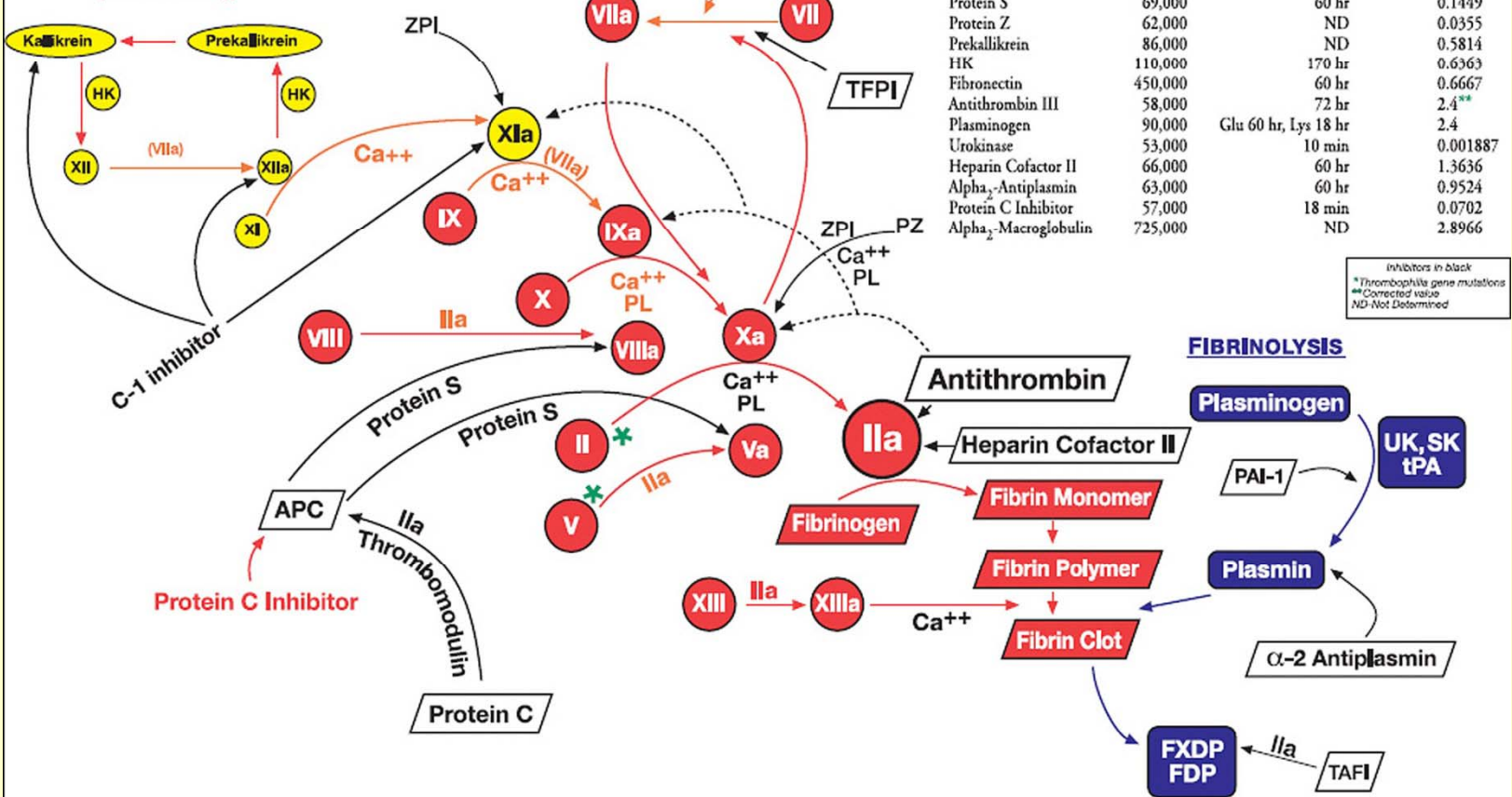
- Dif.dg.: von Willebrandova chor., inhibitor FVIII, kombin.
defekt faktorů (fyziol. nižší hladina FVIII u krev. skup. 0)

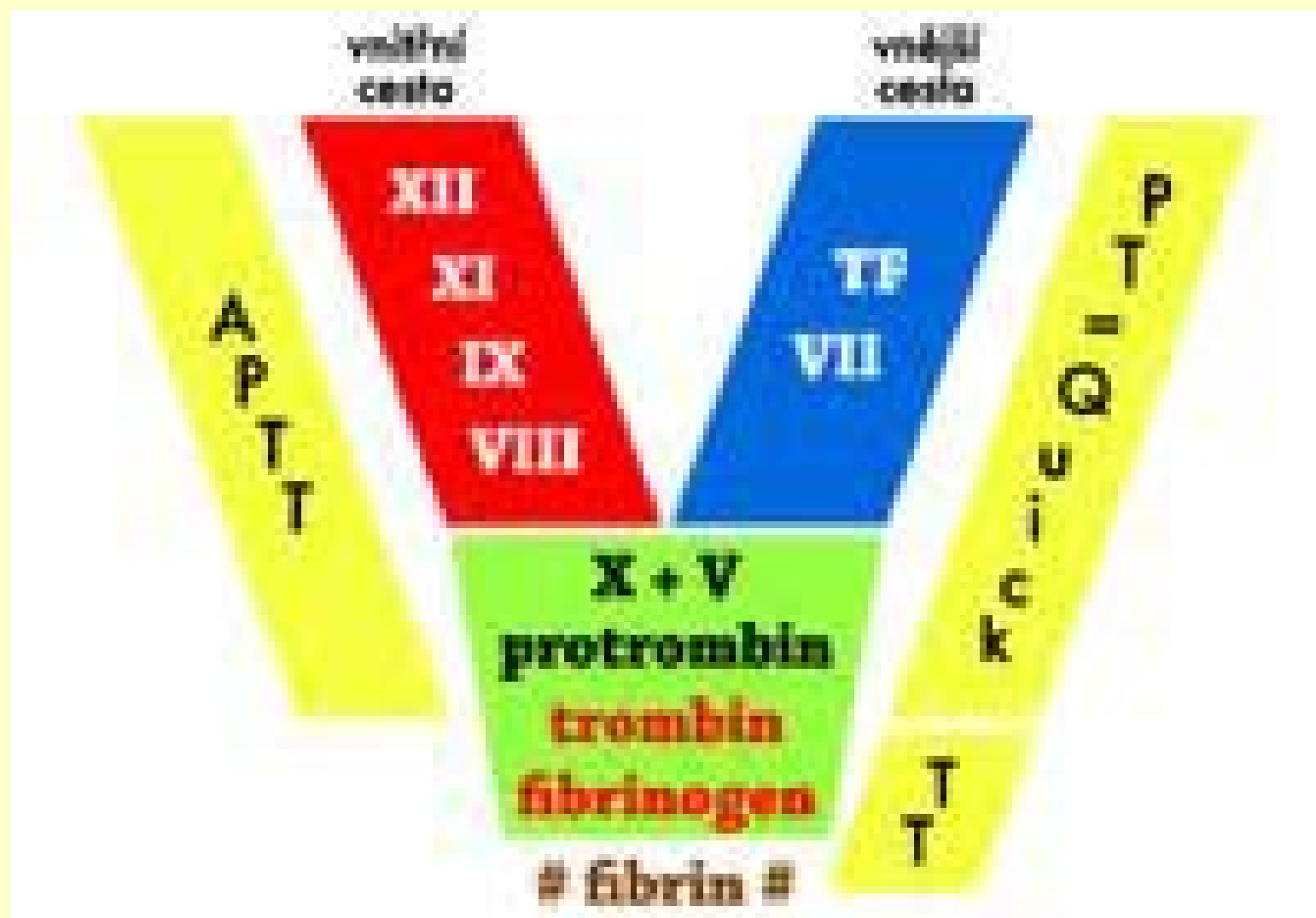


TISSUE FACTOR PATHWAY

(Extrinsic Pathway)
"Tissue Damage"

CONTACT FACTOR PATHWAY (Intrinsic Pathway)





Léčba hemofilie:

- Kauzální léčba neexistuje
- Léčba krvácení krevními deriváty je pouze substituční
- U hemofilie A: koncentráty faktoru VIII (Immunate, Fanhdi, rekombinantní FVIII)
- U hemoflie B: koncentráty faktoru IX: (Immunine, event. koncentrát protrombinového komplexu – Prothromplex)
- Dávka závisí na tíži hemofilie a na tíži krvácení, event. na tíži plánovaného zákroku.
- 1 jednotka FVIII zvýší hladinu o 1,5-2%
- 1 jednotka FIX zvýší hladinu o 1%
- Vzorec pro výpočet dávky: hemofilie A:
počet j. FVIII = požad. vzestup x hmotnost v kg x 0,6
- Vzorec pro výpočet dávky: hemoflie B:
počet j. FIX = požad. vzestup x hmotnost v kg

Hemofilie - léčba - dávkování substituce:

Hladina faktoru	Úvodní	Udržovací	Intervaly podání
Drobné krvácení	20-30%		24 hod.
Malý zákrok	30-50%	20-30%	12-24 hod.
Střední zákrok	50-70%	30-50%	6-8 hod.
Velký zákrok	70-100%	40-70%	4-6 hod.

Délka substituce:

Krvácení do kloubu – při okamžitém podání při domácí léčbě postačí většinou 1 dávka (max. 2)

Drobné zákroky: substituce 3-5 dnů

Malé zákroky: substituce 5-7 dnů

Větší zákroky: substituce 7-10 dnů

Velké zákroky: substituce 10-14 dnů

Nejčastější chyby:

Nedostatečná vstupní dávka, dlouhé intervaly podání, nedostatečná doba substituce.

Není-li k dispozici koncentrát faktoru, lze v akutních případech použít čerstvě zmraženou plazmu

Domácí léčba: u těžké hemofilie u spolupracujících pacientů.

Aplikace koncentráту faktoru při prvních příznacích krvácení do kloubu nebo akutně při poranění. Nedojde-li k efektu, nebo jde o poranění, nutné následné vyhledání lékaře.

Záznamy o aplikacích koncentrátu: (datum, šarže, dávka, lokalizace krvácení, efekt podání, nežád. účinky)

Preventivní léčba u dětských pacientů – pravidelně 3xtýdně

U lehké hemofilie lze použít analogu antidiuretického hormonu vazopresinu – DDAVP (nutno vyzkoušet efekt u pac.)

Podpůrná th. u lehkých forem: antifibrinolytika (Pamba, Exacyl)

Komplexní péče o hemofiliky: substituční léčba, spolupráce s rehabilitací, ortopedií, stomatologií a psychologií.

Pacientské sdružení hemofiliků, tábory pro dětské hemofiliky.

Národní registry těžkých hemofiliků.

Komplikace léčby hemofilie:

- Vznik inhibitoru faktoru VIII po předchozích aplikacích koncentrátu.
- Výskyt inhibitoru u 3-20% pac. po podávání substituce.
- Low-responderi (hladina inhibitoru pod 5 BU/ml)
(1 Bethesda jednotka sníží koagul. aktivitu FVIII obsaženou v 1 ml čerstvé směsné citrátové plazmy od zdravých dárců na 50%)
- High-responderi (hladina inhibitoru nad 5 BU/ml)
- Klin. projev inhibitoru: nedostatečný účinek nebo rezistence na podávané koncentráty faktoru.
- Léčba při výskytu inhibitoru:
Feiba: koncentrát aktivovaného protrombin. komplexu
Hyate C: koncentrát vepřového FVIII
Novo-Seven: rekombinantní aktivovaný faktor VII
Snaha o navození imunotolerance: různé protokoly:
předchozí preparáty + koncentráty FVIII + imunosupresiva

Další komplikace léčby:

- Přenos infekčních chorob při podávání substituce
- zejména v dřívějších dobách při užívání nedostatečně
čištěných přípravků a při podávání transfúzí erytrocytů
- Přenos virových nákaz: hepatitidy B a C, EBV, CMV, HIV
- Dnes používání vysoce čištěných přípravků, virucidně
ošetřených, event. používání rekombinantních přípravků
- Při výskytu chron. aktivní hepatitidy spolupráce s hepato-
logy (léčba interferonem a virostatiky)
- Při substitucích vyššími dávkami preparátů možné riziko
trombózy (otázka antitrombotické prevence)

Genetické poradenství:

- Snaha o nalezení kauzálního genového defektu u rodiny
- Vyšetření dcer hemofiliků – určení přenašečství
- Prenatální diagnostika: odběr choriových klků nebo amniocentéza – určení pohlaví, u mužského pohlaví možnost umělého přerušení těhotenství po souhlase pacientky, u ženského pohlaví možnost stanovit přenašečství prenatálně.
Pravděpodobnost správné dg. v rodinách s určeným defektem je až 99%.
- V budoucnu otázka genové terapie s využitím většinou bakteriálních vektorů.

Děkuji za pozornost