

Hemofilie

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Hemofilie je nepříliš časté dědičné onemocnění s výskytem zhruba 1 nemocný na 10 000 obyvatel. Péče o tyto pacienty je finančně náročná a je neefektivněji poskytována specializovanými hemofilickými centry, avšak každý lékař se s těmito pacienty může setkat v akutní situaci i při řešení jejich chronických potíží.

Klíčová slova: hemofilie, diagnóza, terapie, inhibitor FVIII, doporučení.

Haemophilia

Hemophilia is a rare hereditary disease with incidence of about 1 patient per 10 000 inhabitants. Caring for these patients is costly and is most effectively provided by specialized haemophilia centers. However every physician may encounter these patients in an acute situation or solve their chronic problems.

Key words: haemophilia, diagnosis, treatment, FVIII inhibitor, guidelines.

Interní Med. 2012; 14(11): 432–436

DEFINICE

Hemofilie A a B jsou dědičné krvácivé choroby, které jsou způsobeny deficitem koagulačního faktoru (F) VIII, resp. FIX

Dle tíže defektu koagulační aktivity FVIII/FIX (FVIII: C/FIX: C) hemofilii dělíme na (1):

- těžkou (< 1 %)
- středně těžkou (1–5 %)
- lehkou (> 5–40 %)

Hemofilie A je asi 7x častější než hemofilie B.

DĚDIČNOST

Je v obou případech recesivní, vázaná na pohlavní chromozom X. Nemocní hemofilii jsou muži, u žen se choroba vyskytuje extrémně vzácně.

Asi u 1/4 až 1/3 postižených je rodinná anamnéza negativní (1, 2). Jde buď o nově vzniklou mutaci, nebo je postižení po generaci přenášeno pouze ženami.

Hladina FVIII/FIX v plazmě je přímým výrazem genetického postižení a u členů jedné rodiny je stejná.

Příčinou těžké hemofilie A je v asi 40–45 % případů inverze v intronu 22. V ostatních případech hemofilie A a u hemofilie B není žádná frekventní mutace a jejich spektrum je velmi široké (3).

ETIOPATOGENEZE

Klinické projevy deficitu FVIII i FIX jsou stejné:

- Oba faktory působí v koagulační kaskádě společně:
 - FVIIIa je kofaktorem FIXa při aktivaci FX.

Příčinou krvácení u hemofilie je selhání sekundární hemostázy. Dojde sice k vytvoření primární trombocytární zátky a vzniku menšího množství trombinu a fibrinu, ale vlivem defektu FVIII či FIX selhává cesta amplifikace koagulace a celkově vytvořené množství trombinu je nedostatečné pro vznik kvalitní fibrinové zátky.

Nedochází tak k úplné a trvalé zástavě krvácení (fyziologicky během několika minut); sice se zmírní, ale spontánně neskončí.

KLINICKÉ PROJEVY

Tíže klinických projevů přímo odpovídá koagulační aktivitě faktorů v plazmě.

Nejčastějším typem krvácení u těžké hemofilie je krvácení do kloubů, které vzniká i spontánně:

- Opakované krvácení do kloubů vede k reaktivní synovitidě a k destrukci kloubní chrupavky.
- Po ztrátě chrupavky nastupuje destrukce kosti se vznikem subchondrálních cyst a osteofytů.
- Postupně dochází k fibrotizaci kloubu až k jeho ankylóze.
- Současně se prohlubuje svalová atrofie, vznikají kontraktury, deviace kloubní osy.

KLINICKÉ PROJEVY

Časté je i krvácení do svalů:

- CAVE: Obecně jsou kontraindikovány nitrosvalové injekce.

Krvácení po poraněních a chirurgických zákrocích (i zubní extrakce)

Krvácení může nastat i spontánně do prakticky kteréhokoli orgánu

- Nejnebezpečnější je do CNS, retroperitonea, retrofaryngu

U lehčích forem hemofilie se krvácení objevuje většinou jen v souvislosti s úrazem či operací.

Krvácením jsou ohroženy i ženy přenašečky, mají-li hladinu faktorů < 40–50 %.

Tabulka 1. Podíl jednotlivých kloubů na kloubním krvácení u těžké hemofilie (1).

Klouby	Kolena	Lokty	Kotníky	Kyčle	Ramena	Ostatní
Podíl	45 %	25 %	15 %	5 %	5 %	5 %

Tabulka 2. Podíl jednotlivých lokalizací na krvácení u těžké hemofilie (1).

lokalizace	zastoupení
klouby	70–80 %
svaly a měkké tkáně	10–20 %
ostatní závažné epizody	5–10 %
centrální nervový systém	< 5 %

DIAGNOSTIKA

Krvácivé projevy – viz výše.

V laboratorním nálezu se hemofilie projevuje prodloužením aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT):

- Prodlužuje se při poklesu FVIII i FIX pod cca 30 %.
- Ostatní základní koagulační vyšetření včetně doby krvácení bývají v normě.
- Diagnózu potvrdíme stanovením koagulační aktivity FVIII/FIX.

Především u těžkých hemofiliků provést molekulárně biologické vyšetření:

- Identifikace kauzální mutace.
- Následné vyšetření možných přenašeček ve fertilním věku:
 - Prenatální vyšetření v graviditě (2) – Biopsie choriových klků v 11.–14. týdnu gravidity.
 - Alternativně lze využít v 15.–18. týdnu amniocentézu.

Diferenciální diagnóza při nálezů snížené hladiny FVIII:

- Získaný inhibitor FVIII.
- von Willebrandova choroba (především typ 2N).
- Kombinovaný defekt faktorů V a VIII.
- Lupus antikoagulans (zejména nejsou-li krvácivé projevy).

Diferenciální diagnóza při snížení FIX:

- Získaný inhibitor FIX.
- Vzácné kombinace defektu více faktorů:
 - Nejčastější je deficit K vitamín dependentních (FII, FVII, FIX, FX)
- Lupus antikoagulans (zejména nejsou-li krvácivé projevy).

LÉČBA**SUBSTITUTE CHYBĚJÍCÍCH FAKTORŮ JEJICH KONCENTRÁTY (1, 4)**

Vysoce čištěné a nejméně dvěma různými metodami protivirově ošetřené plazmatické koncentráty.

Rekombinatní koncentráty syntetizované na koloniích uměle pěstovaných zvířecích buněk:

- Jsou určeny pro plazmatickými koncentráty dosud neléčené či jen minimálně léčené pacienty.

Obecně platí, že:

- aplikace 1 jednotky (j) FVIII/kg zvýší plazmatickou hladinu o cca 2 %;
- aplikace 1 j FIX/kg zvýší plazmatickou hladinu asi o 1 %;
- plazmatický poločas FVIII je přibližně 8–12 hod.;
- plazmatický poločas FIX je kolem 18 hod.

LÉČBA

Doporučené plazmatické hladiny FVIII/FIX a trvání substituce dle WFH (Světová federace hemofilie) uvádí tabulka 3.

Léčba krvácení do kloubu:

- Krvácení do malého kloubu nebo krvácení do velkého kloubu v jeho začátku před otokem kloubu: stačí dosáhnout požadovanou hladinu faktoru pouze krátkodobě aplikací jedné dávky faktoru.
- Pokročilé krvácení do velkého kloubu:
 - Hemostatickou hladinu > 40–50 % FVIII/FIX udržovat i několik dnů.
 - Současně kloub na 1–2 dny imobilizovat v jeho úlevové pozici a poté velmi pozvolně rozcvičovat a dalších 4–5 dnů nezatěžovat.
 - Minimálně prvních 12–24 hodin je vhodné kloub chladit.
 - Pokud do 48 hod od zahájení substituce faktoru nedojde k ústupu potíží, lze po vyloučení inhibitoru (ověření hladiny faktoru) zvážit i provedení odlehčovací aspirace kloubu.

V případě podezření na závažné krvácení (především krvácení nitrolební) je třeba vždy ihned **podat substituci faktoru bez čekání na potvrzení diagnózy**. Jakékoli oddálení léčby FVIII/FIX by mohlo nemocného ohrozit na životě.

Tabulka 3. Doporučované hladiny faktoru a délka substituce u jednotlivých krvácivých epizod (1)

lokalizace krvácení	požadovaná minimální hladina		délka substituce
	hemofilie A FVIII: C	hemofilie B FIX: C	
klouby	40–60 %	40–60 %	1–2 dny, dle klinického stavu i déle
svaly	40–60 %	40–60 %	2–3 dny, dle klinického stavu i déle
musculus iliopsoas	80–100 %	60–80 %	1–2 dny
	30–60 %	30–60 %	minimálně dalších 5 dnů
	krátkodobá profylaxe		během následné rehabilitace
hrdlo a krk	80–100 %	60–80 %	den 1–7
	50 %	30 %	den 8–14
centrální nervový systém	80–100 %	60–80 %	den 1–7
	50 %	30 %	den 8–21
	krátkodobá profylaxe		3–6 měsíců i déle
gastrointestinální	80–100 %	60–80 %	den 1–6
	50 %	30 %	den 7–14
hematurie	50 %	40 %	3–5 dnů
hluboké tržné rány	50 %	40 %	5–7 dnů
zlomeniny kostí	50 %	50 %	3–5 dnů
	30–50 %	20–40 %	do 10.–14. dne
zubní extrakce (nekomplikované)	50–100 %	50–80 %	jednorázově na zákrok
	tranexamová kyselina		p.o. 25 mg/kg á 8 hod 7–10 dnů
operace	80–100 %	60–80 %	na zákrok
	60–80 %	40–60 %	den 1–3
	40–60 %	30–50 %	den 4–6
	30–50 %	20–40 %	den 7–14 i déle (do úplného zhojení)

Legenda:

FVIII: C = koagulační aktivita faktoru VIII; FIX: C = koagulační aktivita FIX

DOMÁCÍ LÉČBA

Aplikaci faktoru provádí pacient sám nebo jeho rodina, případně praktický lékař.

Je menší časové prodloužení při léčbě krvácení.

DLE ZPŮSOBU SUBSTITUCE KOAGULAČNÍHO FAKTORU ROZLIŠUJEME SUBSTITUCI FAKTORU

„On demand“ – aplikaci FVIII/FIX dle potřeby až při krvácení.

Profylaktickou, kterou dále dělíme na profylaxi:

- Primární – pravidelná aplikace koncentrátu faktoru do 2 let věku či nejpozději po prvním krvácení do kloubu.
- Sekundární – pokud je započata později.
- Krátkodobou – po závažném krvácení či operaci.

Profylaxe je indikována v dětském věku u všech těžkých forem hemofilie za účelem snížení rizika:

- Nevratného poškození kloubů, které jsou v dětství více náchylné ke krvácení a k následnému poškození než v dospělosti.
- Život ohrožujícího krvácení.
- Dle recentních prací i vzniku inhibitoru.

Cílem profylaxe je držet hladinu FVIII/FIX > 1–2 %:

- Doporučované dávky pro profylaxi: 25–40 j/kg 3x týdně pro FVIII a 2x týdně pro FIX.
- Protože primární profylaxe se zahajuje do dvou let věku, kdy je obtížný i.v. přístup, často se v praxi začíná dávkou faktoru 25–50 j/kg 1x týdně (5).

Nevyřešená je otázka, kdy lze primární profylaxi ukončit, u části pacientů je zřejmě vhodné pokračovat v profylaxi i v dospělém věku.

DDAVP (1-DEAMINO-8-D-ARGININ VASOPRESSIN)

Analog antidiuretického hormonu.

Indukuje uvolnění endogenního FVIII, jeho hladina se zvýší až 3x.

Může být postačující v léčbě lehké hemofilie A při lehčích krvácivých epizodách či zubních extrakcích:

- 0,3 mg/kg i.v. nebo 300 mg intranasálně á 12–24 hod.

DDAVP ale není v ČR dlouhodobě registrován ve vhodné aplikační formě (i.v. či koncentrované intranasální).

ANTIFIBRINOLYTIKA

Používáme jako podpůrnou léčbu.

Při krvácení z dutiny ústní a při zubních extrakcích:

- Při zubních extrakcích 7–10 dnů (navýšení rizika krvácení v době odhojování koagula 5.–7. den).

Kontraindikovány při hematurii (obturace ledvinných tubulů koagulem).

GENOVÁ TERAPIE

Dosud nenašla praktické uplatnění pro selhání dlouhodobější produkce chybějícího koagulačního faktoru a nežádoucí účinky (2).

KONCENTRÁTY FAKTORŮ S PRODLOUŽENÝM PLAZMATICKÝM POLOČASEM

V běhu jsou studie fáze II–III, jejich použití lze brzy očekávat.

KOMPLIKACE**INFEKČNÍ**

Přes protivirové ošetření plazmatických koncentrátů nelze na 100 % vyloučit riziko infekce krví přenosnou chorobou (HIV, hepatitidy, parvoviry, variantní forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby a další), dále alergické reakce a imunizaci. Z těchto důvodů jsou do léčby zaváděny rekombinantní koncentráty.

Doporučena je vakcinace virových hepatitid A+B (aplikovat podkožně).

Pacienti v současnosti v ČR pozitivní na hepatitidy či HIV byli infikováni ještě v době, než byly používány protivirové ošetřené preparáty, což bylo přibližně do roku 1991, dokdy byla hemofilie A léčena kryoprecipitátem a hemofilie B čerstvě zmraženou plazmou.

INHIBITOR

Jde o aloprotilátky typu IgG, které se vyskytují u 3–23 % nemocných, nejčastěji u těžké hemofilie A až ve 20–30 %, o řád méně u hemofilie B (2).

Většinou vzniká během prvních 20–40 dnů expozice alogennímu faktoru.

Klinicky se tato protilátka projeví rezistencí na podávanou substituci.

Měří se tzv. Bethesda jednotkami (BU):

- 1 BU je takové množství inhibitoru, které po inkubaci se zdravou plazmou sníží hladinu faktoru v ní na ½.

Dle výše inhibitoru a způsobu odpovědi na podání faktoru pacienty dělíme na:

- „low respondery“ s hladinou (titrem) inhibitoru pod 5 BU/ml i přes pokračující substituci faktoru;
- „high respondery“ s titrem inhibitoru nad 5 BU/ml.

Léčba krvácení a perioperační substituce (6, 7):

- Low responder – lze použít vysoké dávky faktoru neutralizující inhibitor a dosáhnout pak i vzestupu faktoru v plazmě.
- High responder – nutno použít tzv. „bypassové aktivity“:
 - Koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu (FEIBA®) – 50 j/kg á 6 hod nebo 75–100 j/kg á 12 hod i.v., maxim. denní dávka je 200 j/kg (riziko DIC při překročení).
 - Rekombinantní faktor Vlla (NovoSeven®) – 90 µg/kg á 2–3 hod i.v. do zástavy krvácení nebo 270 µg/kg i.v. jednorázová dávka.

Imunotolerance (dosažení eradikace inhibitoru opakovanou aplikací faktoru, proti kterému je inhibitor vytvořen) (7, 8), úspěšnost je 50–90%:

- tzv. Bonnský protokol:
 - 200–300 j/kg/den
 - Pro high respondery, u kterých je účinnější než protokoly s nižší dávkou faktoru.
- „Low dose“ protokol:
 - 25–50 j/kg obden či 3x týdně
 - Účinný jen pro low respondery
- Protílátka anti-CD20:
 - Přidává se k imunotoleranci při selhání opakované aplikace samotného faktoru.
- Malmö protokol:
 - Zahrnuje i podání imunosuprese a plazmaferézu s imunoabsorpční imunglobulinů.
 - Doporučován až jako postup II. volby.
 - Zcela nevhodný pro děti (aplikace cyklofosfamidů).

Léčba pacientů s inhibitorem by měla probíhat výlučně ve specializovaných hemofilických centrech pod přímým dohledem center typu CCC. Těchto pacientů je v ČR velmi malý počet – léčeno je kolem patnácti ročně.

HEMOFILICKÁ CENTRA

Léčba hemofilie je neefektivnější, pokud je soustředěna do velkých center, která poskytují péči nejen hematologickou, ale i stomatologickou, ortopedickou, fyzioterapii, veškerou operativu, genetickou diagnostiku, léčbu infekčních komplikací i péči psychosociální (9). Tato centra dělíme na:

HTC – hemofilické centrum (haemophilia treatment center).

CCC – centrum komplexní péče (comprehensive care center), které v podmínkách ČR oproti HTC (10):

- Provádí operace pacientů s inhibitorem a elektivní ortopedické operace.
- Léčí pacienty s inhibitorem.
- Provádí genetickou diagnostiku.
- Disponuje psychologem a specializovaným rehabilitačním pracovníkem.

STRATIFIKACE PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE:

- | | |
|--|---|
| ■ CCC Praha – ÚHKT (dospělí) + Motol (děti) – spádová oblast Praha a střední Čechy, Vysočina; ve vybraných případech Čechy | ■ HTC FN Ostrava – spádová oblast severní Morava |
| ■ CCC FN Brno (Bohunice – dospělí, Dětská nemocnice – děti) – spádová oblast jižní Morava, Zlínský kraj, Vysočina; ve vybraných případech Morava | ■ HTC FN Hradec Králové – spádová oblast východní Čechy |
| ■ HTC FN Olomouc – spádová oblast střední Morava | ■ HTC Nemocnice Liberec (dospělí) – spád. oblast Liberecký kraj |
| | ■ HTC Nemocnice Ústí n. L. (děti) – spád. oblast Ústecký kraj |
| | ■ HTC FN Plzeň – Plzeňský kraj a Karlovarský kraj |
| | ■ HTC Nemocnice Č. Budějovice – Českobudějovický kraj |

Literatura

- Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf
- Lee CA, Bertorp E, Hoots WK. Textbook of Hemophilia. 2. vyd. Blackwell Publishing 2010.
- O'Shaughnessy D, Makris M, Lillicarp D. Practical Hemostasis and Thrombosis. 1. vyd. Blackwell Publishing 2005.
- Bátorová A, Jankovičová D, Žarnovičová M, et al. Národní standardní postupy pro léčbu hemofilie a iných vroděných koagulopatií v Slovenskej republike. Lek Obz 2008; 56: 330–340.
- Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in

previously untreated patients – long-term follow-up and continuing experience. Haemophilia 2012; 18: e18–e20.

- Astermark J, Rocino A, von Depka M, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2007; 13: 38–45.

7. Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Br J Haematol 2006; 133: 591–605.

- DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia 2007; 13 (Suppl. 1): 1–22.

9. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008; 14: 361–374.

- Český národní hemofilický program. <http://cnhp.registry.cz>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 12. 6. 2012

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie, FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
psmejkal@fnbrno.cz