

URGENTNA STANJA PRI HEMOFILIJ IN VON WILLEBRANDOVI BOLEZNI

Majda Benedik-Dolničar

UDK/UDC 616.151.514-08-039.74

EMERGENCY CONDITIONS IN HAEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND'S DISEASE

DESKRIPTORJI: hemofilija; urgentna stanja

DESCRIPTORS: haemophilia; emergencies

IZVLEČEK – Hemofilija in von Willebrandova bolezen sami po sebi sicer ne ogrožata življenja, lahko pa nastanejo smrtno nevarne krvavitve. Avtorica prikazuje pogostnost teh krvavitev in zdravljenje le-teh glede na mesto krvavitve in možnost velike izgube krvi. Članek vsebuje shemo nadomestnega zdravljenja, ki velja kot uradna doktrina na področju Slovenije.

ABSTRACT – Haemophilia and von Willebrand's disease alone do not present a threat to life, but life threatening complications can occur. The author presents the frequency of bleedings and their treatment with regard to the site of bleeding and the possibility of severe blood loss. The article also presents the scheme for substitute treatment which is the official doctrine in the territory of Slovenia.

Hemofilija je recesivna, na spolni kromosom X vezana motnja strjevanja krvi. Pri hemofiliji A je znižana aktivnost strjevalnega faktorja VIII, pri hemofiliji B pa IX. Oba faktorja sta nujno potrebna za normalno strjevanje krvi (normalna aktivnost f VIII oziroma f IX je 0,5 E/ml do 2 E/ml oziroma 50 do 200%). Ločimo težko obliko hemofilije (aktivnost f VIII oziroma f IX pod 1%), srednjo (1 do 5%), lahko (5 do 30%) in izredno lahko ali subhemofilijo (30 do 50%).

Faktor IX nastaja v jetrnih celicah ob sodelovanju vitamina K. Faktor VIII verjetno tudi nastaja v jetrih, vendar ne v jetrnih celicah.

Kadar sumimo na motnjo v strjevanju krvi, opravimo najprej presejalni test (PTČ – parcialni tromboplastinski čas) in šele nato ugotavljamo preostalo aktivnost strjevalnih faktorjev. Toda podaljšan tromboplastinski čas ugotovimo laboratorijsko le, če je aktivnost f VIII oziroma f IX znižana pod 0,03 E/ml oziroma 30%. Pri ohranjeni aktivnosti f VIII oziroma f IX med 0,03–0,05 E/ml oziroma 30 do 50% je namreč PTČ normalen, ob sumljivih anamnestičnih podatkih pa moramo nujno določiti še koncentracijo faktorja kljub normalnemu presejalnemu testu (PTČ).

Značilnosti hemofilije so pri težki obliki pogoste spontane krvavitve v velike sklepe in mišice, pri srednji občasne, pri lahki pa le ob poškodbah in operacijah. In vivo sta za zaustavljanje krvavitve potrebna nemotena mehanizma zunanje in notranje poti strjevanja krvi. Pri hemofiliji je »notranja« pot koagulacije krvi dedno motena. Ker pa je v sklepih običajno izredno malo tkivnega tromboplastina, so sklepi zato najpogostejše mesto spontanih krvavitev.

Hemofilija je redka bolezen, pogostnost hemofilije A je 1/10.000 moških, hemofilije B pa 1/40.000 moških. V Sloveniji je trenutno 136 bolnikov s hemofilijo A, 27 bolnikov s hemofilijo B.

Von Willebrandova bolezen je avtosomno recesivno ali dominantno vezana bolezen. Torej obolevajo ženske in moški. Značilna je kvantitativna ali kvalitativna motnja von Willebrandovega faktorja (vWf). Ta faktor se tvori v endotelinih žilnih celicah in megakariocitih. V plazmi se nanj veže f VIII. V tem dvomolekularnem kompleksu predstavlja večino (98%) vWf. Zato se pojavi pri znižani aktivnosti vWf vzporedno tudi znižana aktivnost f VIII v plazmi, čeprav je tvorba f VIII normalna.

Von Willebrandov faktor je potreben za prilepljanje (adhezijo) trombocitov na poškodovano žilo in tudi za zlepljenje (agregacijo) trombocitov med seboj. Torej gre pri tej bolezni za moteno primarno hemostazo, zato so klinično značilne sluznične krvavitve. V Sloveniji imamo registriranih 24 bolnikov s von Willebrandovo boleznijo. Svetovne raziskave pa kažejo, da je bolnikov z milo obliko von Willebrandove bolezni precej več, le da jih ne odkrijemo.

Hemofilija oziroma von Willebrandova bolezen sami po sebi sicer ne ogrožata življenja. Lahko pa se pojavijo smrtno nevarne krvavitve, glede na mesto krvavitve ali glede na možnost velike izbube krvi. Ti bolniki ne krvavijo bolj kot zdravi ljudje, le krvavitev se ne zaustavi.

Krvavitve v osrednje živčevje (OŽ)

Življenjsko izredno ogrožajo krvavitve v OŽ in so najpogostejši vzrok smrti teh bolnikov. Na srečo so spontane krvavitve v OŽ izredno redke, prav zaradi velike količine tkivnega tromboplastina v samem možganskem tkivu. Kolikšna pa je minimalna poškodba, ki že lahko kljub temu sproži krvavitev v OŽ, še ni znano. V dveh tretjinah primerov nastopi ta krvavitev pri hemofilikih, ki so mlajši do 18 let, in to kot posledica zvečane in nevarnejše telesne aktivnosti, značilni za ta starostni razred. Komaj pri približno 45% primerov so ob krvavitvi v OŽ vidni tudi zunanji znaki poškodbe. Simptomi krvavitve v OŽ so glavobol, motnje vida, motnje zavesti, bruhanje in nevrološke motnje. Opazimo jih lahko šele več kot 24 ur po poškodbi, celo šele po nekaj dneh. Pomembno je, da takoj prav vsako poškodbo glave pri hemofiliku, ne glede na izraženo simptomatiko, ocenimo za urgentno stanje. Kadar menimo, da je poškodba resna, se mora zdravnik obvezno takoj povezati s Centrom za hemofilijo.

Takoj odredimo bolniku nadomestno zdravljenje v takem odmerku, da dvignemo aktivnost f VIII oziroma f IX na 1,0 E/ml oziroma 100% (1 E f VIII/kg telesne teže dvigne aktivnost f VIII za 1%, pri odraslih skoraj za 2%; 1 E f IX/kg telesne teže dvigne aktivnost f IX za 1%).

Ugotovili so, kar potrjujejo tudi naše izkušnje, da se krvavitve ne razvijejo, če bolnik dobi ustrezno nadomestno zdravljenje vsaj v 6 urah po poškodbi. Pri že simptomatsko manifestni krvavitvi v glavo pa je smrtnost kljub zdravljenju okoli 30%, možni trajni nevrološki zapleti pa nastopijo v 50% primerov. Zdravljenje take krvavitve je izredno zahtevno in dolgotrajno. Zahteva dvo do tritedensko vzdrževanje visoke aktivnosti f VIII oziroma f IX (ves čas je treba vzdrževati raven nad 0,30 E/ml oziroma nad 30%). Za uspešno preprečevanje razvoja krvavitve v glavo sta nujno potrebna tudi izobraževanje oziroma poučenost bolnikov in staršev. To seveda velja tudi za zdravstveno osebje, ki lahko ob odsotnosti že izraženih znakov krvavitve opusti pravilno ukrepanje (energično nadomestno zdravljenje).

Letno lahko pričakujemo, da bo približno 2 do 3% vseh hemofilikov večjega centra imelo krvavitev v glavo.

Vsaka poškodba glave sodi v ustanovo, ki ima najboljše možnosti za uspešno zdravljenje, se pravi zadostno količino ustreznega koncentrata f VIII oziroma f IX, možnost laboratorijskega spremljanja ravni aktivnosti f VIII oziroma f IX v plazmi in zlasti zdravstvene delavce s tovrstnimi izkušnjami. Pred prevozom v Center za hemofilijo pa bolnik prejme koncentrat f VIII oziroma f IX v takem odmerku, da se aktivnost faktorja dvigne na 1,00 E/ml oziroma 100%.

Krvavitev v pljučno tkivo in dihalne poti

Te krvavitve so tudi izredno redke. Tudi tu je prisotna obilica tkivnega tromboplastina. Ob resni poškodbi na tem področju je treba takoj dvigniti aktivnost f VIII oziroma f IX na 1 E/ml oziroma 100%. Velja enako ukrepanje kot za krvavitev v OŽ.

Krvavitev pod jezik, v steno žrela ali vrat

Te krvavitve so tudi nevarne, ker se lahko bolnik zaduši. Vzrok za nastanek krvavitve na teh mestih je poleg poškodbe lahko tonzilitis, napenjanje ob težkih napadih kašlja ali pa regionalna prevodna anestezija v stomatologiji.

Operativni poseg

Vsak operativni poseg pri bolniku s hemofilijo oziroma von Willebrandovo boleznijo lahko sproži prekomerno krvavitev, če bolnik pred, med in do zacelejenja rane, to je pri večjih operativnih posegih še 14 dni, ne dobi ustreznega nadomestnega zdravljenja.

Zato je izredno pomembno tesno sodelovanje kirurga in hematologa.

Protitelesa (inhibitorji)

Pri približno 10 do 20% bolnikov s hemofilijo A se lahko pojavi protitelo, ki je inhibitor f VIII. Na to možnost pomislimo, če ni ustreznega odziva na običajni odmerek nadomestnega zdravljenja. Pri hemofiliji B je ta zaplet izredno redek. Mogoče zato, ker je molekula f IX izrazito manjša od molekule f VIII in torej manj imunogena. Redko se pojavi tudi inhibitor vWf.

Ločimo bolnike z nizko ravniyo inhibitorjev (do 10 Bethesda E/ml) ter bolnike z visoko ravniyo inhibitorjev. Bolniki z nizko ravniyo inhibitorjev in brez porasta ravni inhibitorjev ob zdravljenju s koncentratom potrebujejo enako zdravljenje kot hemofiliki brez inhibitorjev, le v ustrezno večjem odmerku. Večje težave pa so pri zdravljenju bolnikov z visoko koncentracijo inhibitorjev (nad 10 Bethesda E/ml) in pri bolnikih, pri katerih koncentracija inhibitorjev štiri do pet dni po prejemu nadomestnega zdravljenja visoko poraste. V zadnjem primeru je izredno pomembno, da bolnika energično zdravimo z nadomestno terapijo v ustrezno visokih odmerkih v prvih štirih do petih dneh. Kasneje porast inhibitorjev za f VIII nevtralizira aktivnost f VIII. Nadomestno zdravljenje je povsem neuspešno.

Krvavitev v prebavni trakt

V primerjavi z ostalimi krvavitvami je sorazmerno redka. Lahko pa povzroči velike izgube krvi. Če se pojavi, najprej odredimo nadomestno zdravljenje v visokem odmerku (dvig f VIII oziroma f IX na 0,60 E/ml oziroma 60%), nato pa iščemo vzrok (ulkusi, polipi, varice...) in ustrezno ukrepamo.

Krvavitev iz sečnih poti

Hematurija pa je precej pogosta pri težki hemofiliji, često izzveni spontano. Aplikacija koncentrata f VIII oziroma f IX je indicirana, če krvavitev traja več kot en teden ali če je obilna. Pogosto zadostuje samo nekajdnevno kortikosteroidno zdravljenje, počitek in veliko tekočine. Zdravila, ki preprečujejo raztapljanje krvnega strdka (antifibrinolitiki), so v primeru hematurije strogo prepovedana.

Krvavitev v sklepe

Tudi te krvavitve predstavljajo nujno stanje, ker s takojšnjim zdravljenjem ob prvih subjektivnih znakih krvavitve, kot so mravljinčenje, napetost v sklepu, občutek zbadanja, toplote, preprečimo ponavljajoče se krvavitve v isti sklep in invalidnost. Idealno je, da bolnik dobi koncentrat faktorja, ki mu manjka *takoj*, zato je v svetu in pri nas uvedena samoterapija na domu. Bolnik si sam odreja in izvaja zdravljenje po navodilih Centra za hemofilijo. Ob zgodnji aplikaciji zadostuje enkratno zdravljenje.

Krvavitev v mišice

Krvavitve v mišice ileopsoas, kvadriceps, mišice podlehiti in goleni so lahko nevarne zaradi pritiska na živec in žile. Potrebno je energično zdravljenje in počitek. Krvavitve v mišice stegna in ielopsoas lahko povzročijo velik padec hematokrita, ker so možne velike hitre izgube krvi.

Tabela 1. Takojšnje ambulantno zdravljenje krvavitve pri hemofiliji A, B in težki obliki von Willebrandtove bolezni.

<i>Področje in stopnja krvavitve</i>	<i>Simptomi</i>	<i>Opozorila</i>	<i>Terapija, izražena z zaželenim odstotkom zvišanja faktorja VIII/IX pri bolniku</i>
Sklepi (razen kolka) začetna krvavitve	Neopredeljivi, neprijetni občutki kot npr. napetost, mravljinici ipd. Bolečina. Rahla otekline. Zmerno zmanjšana gibljivost. Sklep je toplejši.		Takoj 20–30% (čež 24 ur eventualno 20%)

<i>Področje in stopnja krvavitve</i>	<i>Simptomi</i>	<i>Opozorila</i>	<i>Terapija, izražena z zaželenim odstotkom zvišanja faktorja VIII/IX pri bolniku</i>
Sklepi (razen kolka) težja krvavitev	Bolečina. Sklep otekel več kot za 1 cm. Občutno zmanjšana gibljivost. Sklep je toplejši.		Posvetujte se s Centrom za hemofilijo, imobilizacija Takoј 40% čez 24 ur 20%
Kolčni sklep		IZKLJUČI KRVAVITEV V M. ILEOPOSOAS! LEŽANJE!	Posvetujte se s Centrom za hemofilijo! Takoј 40–50% čez 24 ur 30%
Mišice – brez možnih zapletov po krvavitvi			Takoј 20% (čez 24 ur eventualno 10–20%)
Mišice – možnost pritiska na živce in žile			Posvetujte se s Centrom za hemofilijo! Takoј 40–50% čez 24 ur 20–30%
M. ileopsoas		TAKOJŠNJA AMBULANTNA POMOČ! OBVEZNA HOSPITALIZACIJA V CENTRU ZA HEMOFILIJU!	Takoј 50% čez 24 ur 40%
Prebavila		TAKOJŠNJA AMBULANTNA POMOČ! OBVEZNA HOSPITALIZACIJA V CENTRU ZA HEMOFILIJU!	Posvetujte se s Centrom za hemofilijo! Takoј 60%
Žrelo, jezik	Bolečina, suhost v grlu	OBVEZNA HOSPITALIZACIJA V CENTRU ZA HEMOFILIJU!	Takoј 50% čez 24 ur 20–30%
Udarec v glavo in druge hujše poškodbe		TAKOJŠNJA AMBULANTNA POMOČ! OBVEZNA HOSPITALIZACIJA V CENTRU!	Takoј 100%
Krvavitev v sečila		MIROVANJE, TEKOCIČINA! PREPOVEDANI ANTIFIBRINOLITIKI!	Pronison 0,5 mg/kg/dan Če krvavitev v treh dneh ne preneha 20%
Nos, dlesni			Lokalna hemostaza s topostazinom. Antifibrinolitik. Če se krvavitev ne ustavi 20%

Pomnite: Izpolnite Obvestilo o nudenju takojšnje ambulantne pomoči pri hemofiliji in ga pošljite Centru za hemofilijo!

IZRAČUN USTREZNEGA ODMERKA ZA NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

Pri *hemofiliji A* določimo število enot f VIII, ki jih potrebujemo za dvig aktivnosti f VIII na zaželeni odstotek, po priloženi tabeli.

Tabela je izračunana na osnovi zaključkov o dejanskem dvigu faktorja VIII v plazmi po nadomestni terapiji glede na telesno težo. Ingram s sodelavci (1982) priporoča za izračun odmerka: do 30 kg telesne teže 1 enota faktorja na kg dvigne koncentracijo faktorja v plazmi za 1%, pri telesni teži 30–60 kg za 1,5%, nad 60 kg pa za 2%.

Za težko obliko von Willebrandove bolezni (vWf 0,01 E/ml oziroma 1%, f VIII 0,01–0,05 E/ml oziroma 1–5%) velja enako načelo zdravljenja kot za hemofilijo A.

Število enot faktorja VIII za dvig na zaželeni odstotek aktivnosti. **Obvezno zaokroži navzgor!**

f VIII Teža	20%	30%	40%	50%	60%	100%
10	200	300	400	500	600	1000
20	400	600	800	1000	1200	2000
25	500	750	1000	1250	1500	2500
30	600	900	1200	1800	1800	3000
35	490	735	980	1225	1470	2450
40	560	840	1120	1400	1680	2800
45	630	945	1260	1575	1890	3150
50	700	1050	1400	1750	2100	3500
55	770	1155	1540	1925	2310	3850
60	840	1260	1680	2100	2520	4200
65	650	975	1300	1625	1950	3250
70	700	1050	1400	1750	2100	3500
75	750	1125	1500	1875	2250	3750
80	800	1200	1600	2000	2400	4000
85	850	1275	1700	2125	2550	4250
90	900	1350	1800	2250	2700	4500

Pri *hemofiliji B* pa za določanje terapevtskega odmerka f IX upoštevamo, da 1 enota f IX na kg telesne teže dvigne koncentracijo f IX v plazmi za 1% ne glede na telesno težo bolnika:

Skupni odmerek = telesna teža \times Y zaželeni raven f IX

Sklep

Hemofilija in von Willebrandova bolezen sta prirojene kronični bolezni. Primerno zdravljenje ob krvavitvah omogoča polnovredno ustvarjalno življenje in normalno življenjsko dobo z zdravimi potomci. To omogoča danes že zelo razvita prenatalna diagnostika in diagnostika odkrivanja prenašalk. V eni tretjini pa se hemofilija pojavi na novo in na to ne moremo vplivati.