

HEMOFILIJE: KLINIKA IN OPREDELITEV BOLEZNI

HEMOPHILIAS: CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS

Dušan Andoljšek

UDK/UDC 616.151.514-07

DESKRIPTORJI: *hemofilija-diagnostika-klasifikacija*

DESCRIPTORS: *haemophilia diagnosis-classification*

Izvleček – Hemofilije so skupina podedovanih bolezni z različno patogenezo. Skupna značilnost je mutacija gena na kromosomu X. Posledica genske mutacije je motena sinteza proteina, to je F VIII ali F IX. Mogoče je dvoje: majhna raven ali nastajanje neučinkovite beljakovine. Klinična slika je odvisna samo od ravni funkcijsko učinkovite beljakovine in je enaka pri pomanjkanju F VIII in F IX. Z laboratorijskimi preiskavami ugotovimo obliko in stopnjo bolezni.

Abstract – Hemophilia is a group of hereditary diseases with different pathogenesis. Mutation of the gene located on chromosome X is their common feature. Consequently, protein synthesis, i.e. factor VIII and factor IX is disturbed. There may be a low protein level or an infunctional protein. Clinical features depend only on the level of the functional protein and are the same in factor VIII and factor IX deficiency. Laboratory investigation is necessary to differentiate both deficiencies. The structure of the factor IX and factor VIII gene has been recognised in the 70-ies and 80-ies. Since then prenatal diagnosis of hemophilia and carriers of the hemophilia can be recognised.

Hemofilije so skupina bolezni z različno etiopatogenezo. V tem sestavku štejemo za hemofilijo podedovano ali prirojeno (spontana mutacija) pomanjkanje aktivnosti faktorja (F) VIII, to je klasično hemofilijo ali hemofilijo A in pomanjkanje aktivnosti F IX, to je Christmasovo bolezen ali hemofilijo B. Nekateri štejejo med hemofilije podedovano pomanjkanje faktorja XI, to je hemofilijo C (1) in tudi pridobljeno hemofilijo. Ta nastane, če se pojavijo protitelesa z lastnostjo inhibitorja za F VIII ali IX pri odrasli osebi, na primer nosečnici, po porodu ali v poteku sistemskega lupus eritematozusa, revmatoidnega artritisa, regionalnega enteritisa in nekaterih drugih bolezni (2).

Hemofilija A

Hemofilija A je podedovana ali prirojena motnja v koagulaciji krvi, gre za pomanjkanje aktivnosti F VIII. Posledica tega je nagnjenost h krvavitvam in krvavitve.

Etiopatogeneza

Hemofilija A nastane zaradi spremembe v genu za F VIII. Posledica je zmanjšanje ravni aktivnosti F VIII v krvi. To je lahko zaradi zmanjšane količine belja-

kovine, zaradi nenormalne zgradbe molekule beljakovine ali zaradi obojega (3).

Gen za F VIII je eden največjih človekovih genov in je na dolgem kraku spolnega kromosoma X. Spremembe v zgradbi gena so lahko zelo različne (4). Gen za F VIII je odgovoren za nastajanje beljakovine, molekule F VIII.

Spremenjena zgradba gena se deduje, lahko pa nastane na novo (spontana mutacija). Delež spontanih mutacij pri hemofiliji je okoli 50 %. Taka oseba je prva s hemofilijo, bolezen pa se potem pojavi v generacijah, ki sledijo.

Koncentracija F VIII v plazmi je majhna, 150 µg/ml. F VIII nastaja pretežno v jetrih, v celicah sinusoidov, verjetno pa tudi v drugih endotelijskih celicah in morda v hepatocitih. V krvi je vezan za vWf, ki je nosilec zanj. Če je F VIII vezan za vWf, je zaščiten pred razgradnjo. Po drugi strani pa se vWf lahko veže za endotelijske celice in tkivo žilne stene in je tako tudi F VIII na mestu poškodbe, kjer je potreben za nastajanje fibrinskega strdka (5).

F VIII je heterodimer in, če je v inaktivni obliki, sestavljen iz težke verige z deli $A_{1+}A_{2+}B$ in iz lahke verige z deli $C_{1+}C_{2+}A_3$. Obe verigi sta medsebojno povezani prek kalcijevega iona. Prek dela A_3 lahke verige je F VIII povezan tudi z vWf. Po delovanju trombi-

na nastane aktivna oblika F VIII: cepi se B del težke verige in manjši del A₃ lahke verige skupaj s vWf (5).

Po poškodbi tkiva pride do skrčenja žil v tem delu, zbiranja trombocitov na mestu poškodbe in sočasne nastajanja fibrina. Ne vemo natančno, kaj sproži spremembe v koagulaciji z nastajanjem fibrina. Domnevamo, da pride poškodovano tkivo v stik s koagulacijskimi beljakovinami in da spremembe nastanejo v dveh med seboj povezanih, sistemih: intrinzičnem in ekstrinzičnem. Oba sistema sta enako pomembna za normalen potek strjevanja krvi. Zdi se, da predstavljata F VIII in F IX, sta del intrinzičnega koagulacijskega sistema, ojačitveno zanko za aktivacijo F X. Pod aktivacijo razumemo nastanek aktivne oblike encima iz neaktivne. Aktivirani F X sodeluje pri nastanku trombina. Ta spremeni fibrinogen v fibrin (5, 6).

Zaradi manjše aktivnosti F VIII in F IX obstaja nagnjenost h krvavitvam, krvavitve po poškodbi tkiva lahko trajajo dalj časa. Posamezniki s hemofilijo so torej nagnjeni h krvavitvam in lahko dalj časa krvavijo, rane se slabo celijo.

Čeprav je za normalno zaustavljanje krvavitve potrebno vsaj 25 % aktivnosti F VIII, pa se pojavljajo krvavitve običajno pri tistih z manj kot 5 % aktivnosti F VIII. Obstaja povezava med ravni F VIII in med pogostnostjo krvavitev. Glede na aktivnost F VIII ločimo hudo (<1 % oziroma <0,01 E/ml), srednje hudo (1–5 % oziroma 1–5 E/ml) in lahko (>5 % oziroma >5 E/ml).

Pogostnost hemofilije

Prevalenca hemofilije je v večini dežel enaka, 13–18/100 000 moških in tudi odnos 4:1 med A in B obliko hemofilije (5, 7, 8). Incidenca hemofilije, ki je bila desetletja enaka in manj kot 1/10 000 moških, pa se v zadnjem obdobju zvečuje (4).

Hudo obliko hemofilije A ima v Sloveniji okoli 40 % bolnikov, tako kot na Nizozemskem, na Švedskem pa 30 %. Nekaj manj je pri nas oseb s srednje hudo obliko hemofilije A (30,8 %), obojih skupaj je okoli 70 %. Na Švedskem je delež hude in srednje hude oblike hemofilije A manjši od polovice (5, 8).

Dedovanje

Tako hemofilija A kot B se dedujeta recesivno vezano za spolni kromosom X. Hemofilija A in B sta skoraj izključno bolezen moških. Vsi sinovi hemofilika so zdravi, vse hčere so obligatne prenašalke bolezni. Pri sinovih prenašalke obstoji 50 % verjetnost, da bodo imeli bolezen, enaka verjetnost pa je za hčere, da bodo prenašalke. Aktivnost F VIII je pri prenašalkah okoli 50 % normalne, ker sintezo normalnega F VIII zagotavlja preostali normalni gen.

Hemofilija je pri ženskah zelo redka, čeprav so opisani primeri bolezni pri hčerkah zakoncev, ki sta hemofilik in prenašalka (3). Prav tako lahko nastane he-

mofilija pri ženski, kjer gre za nenormalnost kromosoma X, na primer Turnerjev sindrom, X mozaicizem (9).

Klinična slika

Za bolezen so značilni hematomi in krvavitve v sklepe. Stopnja hemofilije je pri vseh članih ene družine enaka, večinoma se v življenju ne spreminja.

Pri hudi obliki hemofilije bolniki krvavijo brez posebnega vzroka, že po fizioloških poškodbah in pri običajni telesni aktivnosti. Krvavitve v sklepe in mišice so pogoste, lahko tudi večkrat tedensko. Sledijo si lahko druga za drugo, zatem pa je prosti interval. Posledica so poškodbe sklepov (hemofilična artropatija) in mišic, z večjo ali manjšo stopnjo invalidnosti. Smrt zaradi krvavitve je redka, razen kadar gre za krvavitev v možgane ali v možganske ovojnice.

Pri srednje hudi obliki bolezni prihaja do krvavitev po poškodbah in redko brez jasnega vzroka. Krvavitve niso tako pogoste kot pri hudi hemofiliji in zato so poškodbe sklepov in mišic manj izrazite.

Pri lahko obliki hemofilije so krvavitve redke in nastajajo le po operaciji in poškodbi.

Prenašalke imajo aktivnost F VIII okoli 50 % in večinoma nimajo krvavitev.

Hematom se zvečuje in širi v različne smeri, odvisno od mesta: retroperitonealno prek diafragme v prsni koš; iz vratu v medpljučje in pritiska na dihala; vzdolž mišice iliopsoas, proti dimljam, lahko poškoduje ishiatikus. Izguba krvi v tkivo je v teh primerih velika in običajno nastane hemoragični šok, če ne ukrepamo pravočasno. Posledica obilnih in pogostih krvavitev v mišico je lahko fibroza in skrajšanje mišice.

Krvavitve so pogoste v velike sklepe rok in nog: v kolenski, kolčni, skočni, komolčni in ramenski sklep. Bolečina je huda in nastane precej časa pred vidno otekline sklepa. Ko je pritisk krvi v sklepu enak pritisku iztekajoče krvi, se krvavitev ustavi sama po sebi. Zvečan tlak v sklepu poškoduje hrustanec. Odstranjevanje krvi iz sklepa gre prek sinovije, ki postane obilna in resičasta. V sklepu in okolnih tkivih nastane vnetje. Zaradi bolečine je omejeno gibanje v sklepu, zaradi inaktivnosti pa se zmanjša tudi masa mišic. Posledice ponavljajočih se krvavitev v sklep so degenerativne spremembe sklepnih tkiv in kontraktura mišic. V kosteh lahko nastanejo ciste, ki so v mišicah lahko številne in povezane med seboj (psevdotumor). Oboje se z leti veča in se lahko konča z amputacijo uda.

Hematurija je pogosta, krvavitev je običajno iz ledvic in čašic na eni ali obeh straneh. Ponavadi ne ugotovimo posebnih sprememb v sečilih. Če strdek pri krvavitvi zapre sečnico, lahko nastane popolna zapora odtekanja urina.

Hematom, ki pritisne na živec, povzroči nepopravljivo poškodbo.

Krvavitev v možgane in možganske opne se ne redko konča s smrtjo.

Razjede želodca in dvanajstnika so pri hemofiliji petkrat pogostejše kot pri drugih ljudeh in obenem tudi vzrok za krvavitve v prebavila.

Po večjih poškodbah in operacijah so krvavitve neustavljive, če jih ne zdravimo. Zaradi krvavitve se tudi zelo slabo celijo rane.

Hemofilija A z inhibitorji

Nevaren zaplet pri hemofiliji je nastanek protiteles z lastnostjo inhibitorja za F VIII (inhibitor). Je posledica zdravljenja s pripravki F VIII, zaplet nastane nepredvidoma. Vzroki za nastanek inhibitorja niso povsem raziskani. Znani so le nekateri dejavniki, ki lahko vplivajo na nastanek. Ugotovili so tudi, da pri nekaterih hemofilikih nastane prehodno majhna raven inhibitorja in sama po sebi izgine. Če ne delamo pogosto laboratorijskega preskusa, teh prehodnih inhibitorjev sploh ne ugotovimo. Podatki o pogostnosti zapleta so različni, 6,1–52 % (10). Pri naših hemofilikih je prevalenca inhibitorjev za F VIII pri hudi hemofiliji 7 % in če upoštevamo vse bolnike, 3,4 % (8).

Če se pojavijo inhibitorji, je zaustavljanje krvavitve težko in nepredvidljivo. Bolnik lahko umre zaradi izkrvavitve.

Opredelitev

Na bolezen zlahka pomislimo, če je v družini hemofilija. Pri skoraj polovici hemofilikov pa tega podatka ni, ker je delež spontanih mutacij pri hemofiliji zelo velik, okoli 50 %.

Krvavitve se pri hudi hemofiliji pojavijo zelo zgodaj, običajno takrat, ko se otrok začne postavljati na noge. Če gre za odraslega, so pri pregledu običajno vidne posledice krvavitve na sklepih in mišicah. Bolezen odkrijemo pri lahki obliki hemofilije pogosto šele pri odraslem, ko dolgo krvavi po poškodbi ali neobičajno dolgo po operaciji, na primer po izruvanju zob.

Z laboratorijskim preiskovanjem ugotovimo ugotovimo pri hudi in srednje hudi obliki bolezni podaljšan parcialni tromboplastinski čas, to je test za oceno intrinzične poti koagulacije. F VIII je del te poti. Izid preiskave pa je lahko normalen, če je aktivnost F VIII več kot 20–30 %.

Aktivnost F VIII določimo s specifičnim koagulacijskim preskusom. Osnova za ta preskus je dejstvo, da je potrebno dolgo časa, da pod laboratorijskimi pogoji nastane strdek v vzorcu plazme brez F VIII. Če dodamo vzorcu plazmo hemofilika, je ta čas približno enako dolg; skrajša pa se, če dodamo vzorec plazme zdravih ljudi (normalna plazma).

Aktivnost F VIII podamo kot delež (%) ali pa v enotah aktivnosti (E)/ml plazme. 1E F VIII je enaka aktivnosti v 1 ml sveže plazme več zdravih oseb (normalna plazma). 1E F VIII/ml je 100 % oziroma 1,0 (3).

Z laboratorijskim preskusom ugotovimo tudi morebitno prisotnost protiteles z lastnostjo inhibitorja za F VIII. Ta preskus napravimo ob odkritju bolezni, redno ob občasnih pregledih hemofilika, pred vsako operacijo, če se zdi zdravljenje krvavitve neuspešno ali če potrebujemo več zdravila kot običajno.

Število trombocitov, čas krvavitve in funkcija trombocitov so pri hemofiliji normalni. Seveda je tudi raven vseh drugih koagulacijskih faktorjev normalna.

Opredelitev prenašalk in prenatalna opredelitev hemofilije

Ko so konec sedemdesetih let uporabili s pomočjo ultrazvoka vodeno fetoskopijo in kordocentezo, so lahko prvič ugotovili hemofilijo že pred rojstvom. Določili so spol s pomočjo ultrazvoka ali s pregledom celic iz amnijske tekočine in odvzeli krvni vzorec moškega fetusa za analizo F VIII. Ta postopek je bil mogoč šele v 18.–20. tednu nosečnosti, razmeroma pozno za prekinitve nosečnosti. Ko so v osemdesetih letih spoznali zgradbo gena za F VIII in F IX, so lahko iskali v celicah resic horiona spremembe gena, odgovorne za hemofilijo v določeni družini. Ta postopek je mogoč že veliko prej, v 10.–11. tednu. Vsi ti postopki prenatalne diagnostike so seveda povezani s tveganjem za poškodbo matere in fetusa, ker so invazivni (4).

Nujno je, da so potencialni starši seznanjeni s tveganjem za prenos bolezni: ugotoviti moramo, če je žena prenašalka (4).

V družinah z znano hemofilijo lahko obligatno prenašanje določimo že iz rodovnika. Če to ugotovimo, ni potrebno nadaljevanje preiskav. Za ženske iz družin s hemofilijo, ki ne izpolnjujejo kriterijev za obligatno prenašanje, so pa lahko (potencialne) prenašalke, moramo postopek nadaljevati. Ocenimo rodovniško deblo tako horizontalno kot vertikalno od preiskovanke do najbližjega materinega sorodnika-hemofilika ali obligatne prenašalke. Postopek nato nadaljujemo z določanjem odnosa med aktivnostjo (funkcijo) in koncentracijo (množino) beljakovine F VIII. V bistvu določimo odnos med normalnim in spremenjenim F VIII, posredno torej, ali sta oba ali pa je samo eden gen za F VIII normalen. Diagnostično poveden je le normalen izid preiskovanja ali pa zelo velika odstopanja od tega.

Z obema načinoma, oceno rodovnika in merjenjem F VIII, ocenimo le stopnjo verjetnosti, da gre za prenašalko. Če je stopnja verjetnosti zelo majhna in je ženska noseča, se morda lahko odredimo prenatalni diagnostiki.

Bolj natančno je razpoznavanje prenašalk prek analize gena za F VIII (genotipska analiza). Neposredna analiza, to je ugotovitev spremembe (mutacije) v samem genu za F VIII, je zelo zahteven postopek in mu je kos le nekaj laboratorijev v svetu. Pri enem od hemofilikov v družini moramo opredeliti spremembo

(mutacijo) gena. Ko je ta znana, lahko na osnovi tega ugotovimo prenašalko ali hemofilijo pri fetusu že prenatalno. Diagnozo lahko postavimo kadarkoli, tudi če družinski člani s hemofilijo niso več živi.

Večinoma uporabljamo posredno analizo, ki je manj zahtevna. Ta temelji na dejstvu, da je zaporedje nukleotidov v genu za F VIII različno od človeka do človeka, gre za polimorfizem. Polimorfizem gena (intragenski polimorfizem) lahko uporabimo zato, da spoznamo spremenjeni gen in ga zatem spremljamo v rodovniku. Intragenski polimorfizem je diagnostično uporaben le, če se gena na obeh kromosomih X prenašalke med seboj razlikujeta (bialelni polimorfizem). Da spoznamo prenašalko in hemofilijo pri fetusu, moramo imeti za preiskavo tudi krvne vzorce družinskih članov in sorodnikov, odvisno od sorodstvenih vezi.

Diferencialna diagnoza

Če ni podatka o hemofiliji v družini in gre za nagnjenost h krvavitvam pri sicer zdravi osebi (ni bolezni, brez zdravil!), gre še vedno lahko za hemofilijo A ali B (spontana mutacija), za von Willebrandovo bolezen, pri odraslem za pridobljeni inhibitor za F VIII, seveda pa tudi za druga pomanjkanja koagulacijskih faktorjev. Izjemno redke so podedovane motnje v funkciji trombocitov.

Hemofilija B

Je prav tako kot hemofilija A podedovana ali prirojena motnja v koagulaciji krvi. Oboleni posamezniki so nagnjeni h krvavitvam in krvavijo.

Hemofilija B in A sta si podobni, domnevno zato, ker ima tako pomanjkanje F IX kot F VIII enake posledice: moteno aktivacijo F X in nastajanje fibrina. Po klinični sliki ju ne moremo ločiti in je za opredelitev oblike hemofilije potrebno laboratorijsko preiskovanje.

V opisu hemofilije B je dodano le tisto, kar se razlikuje od hemofilije A.

Etiopatogeneza

Hemofilija B nastane zaradi spremembe v zgradbi gena za F IX, ki je v predelu dolgega kraka kromosoma X. Za razliko od gena za F VIII je ta za F IX razmeroma majhen. Spremembe v zgradbi gena za F IX so zelo različne, vendar za določeno družino značilne: vsaka družina ima svojo značilno mutacijo (11).

Posledica spremembe gena je zmanjšanje aktivnosti F IX v krvi zaradi zmanjšane koncentracije beljakovine ali pa zaradi nenormalne zgradbe (3).

Koncentracija F IX v plazmi je 3–5 µg/ml. F IX nastaja v jetrih, za njegovo popolno sintezo je potreben vitamin K. V tem in pa v zgradbi je podoben F II, F VII, F X in pa inhibitorjema koagulacije proteino-

ma C in S. Na enem koncu molekule F IX je tako imenovani Gla del, ki ima 12 gama-karboksilglutaminskih ostankov (Gla). Tudi F II, VII, X, protein C in S imajo tak del. Ta del je pomemben za notranjo zgradbo beljakovine in za vezavo na membrane celic. V plazmi je F IX v neaktivni obliki. Po delovanju aktiviranega F XI ali F VII nastane aktivna oblika poptem, ko odcepi del, t.i. aktivacijski peptid (5).

Način delovanja F IX je opisan pri patogenezi hemofilije A.

Glede na stopnjo motnje tudi pri hemofiliji B, tako kot hemofiliji A, razločimo hudo, srednje hudo in lahko obliko.

Problemi v zvezi z dedovanjem in klinična slika sta za obe hemofiliji enaki.

Pogostnost hemofilij je obravnavana pri hemofiliji A.

Podatki o pogostnosti pojavljanja protiteles z lastnostjo inhibitorja za F IX (inhibitor) se, tako kot za F VIII, razlikujejo. Domnevno je pogostnost manjša kot pri hemofiliji A, 2–16 % (3, 5). Pri nas nismo pri nobenem od bolnikov s hemofilijo B ugotovili inhibitorjev (8).

Opredelitev

Postopek opredelitve je pravzaprav enak kot pri hemofiliji A. Anamnestični podatki in najdbe pri kliničnem pregledu se ne razlikujejo.

Z laboratorijskim preiskovanjem ugotovimo podaljšan parcialni tromboplastinski čas, to je test za oceno intrinzične poti koagulacije. Njegov del je tudi F IX. Aktivnost F IX določimo, prav kot F VIII, s specifičnim koagulacijskim preskusom.

Število trombocitov, čas krvavitve in funkcija trombocitov so pri hemofiliji normalni. Seveda je normalna tudi raven vseh drugih koagulacijskih beljakovin.

Postopek ugotavljanja prenašalk in ugotovitev hemofilije B prenatalno je enak kot pri hemofiliji A, le da seveda določamo spremembe v ravni F IX in spremembe v genu za F IX (4). Problemi v zvezi s temi postopki so prikazani pri hemofiliji A.

Diferencialna diagnoza

Ločiti je seveda potrebno med hemofilijo B in A. Če gre za posameznika, ki je zdrav in ne dobiva zdravil, z nagnjenostjo h krvavitvam, moramo poleg hemofilije misliti tudi na von Willebrandovo bolezen, pri odraslem za pridobljeni inhibitor, pa tudi za druga pomanjkanja koagulacijskih faktorjev.

Literatura

1. Bolton-Maggs PHB. Factor XI deficiency. In: Lee CA ed. Haemophilia. Bailliere's Haematology. London: Bailliere Tindall, 1996; 9: 355–68.
2. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemostas 1981; 45: 200–3.

3. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia and related conditions. In: Beuler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps ThJ. Williams Haematology. 5th Ed. New York: McGraw Hill, 1995: 1413–29.
4. Ljung RCR. Prenatal diagnosis of haemophilia. In: Lee CA ed. Haemophilia. Bailliere's Haematology. London: Bailliere Tindall, 1996; 9: 243–57.
5. Nilsson IM. Biochemical properties of factor VIII, factor IX nad von Willebrand factor. In: Nilsson IM. Hemophilia. Stockholm: Pharmacia, 1994: 6.
6. Jesty J, Nemerson Y. The pathways of blood coagulation. In: Beuler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps ThJ. Williams Haematology. 5th Ed. New York: McGraw Hill, 1995: 1413–29.
7. Rosendaal FR, Smith C, Briet E. Hemophilia treatment in historical perspectives: a review of medical and social developments. *Ann Hematol* 1991; 61: 5–15.
8. Andoljšek D. Inhibitorji pri bolnikih s hemofilijo: trenutno stanje v Sloveniji. *Zdrav vestn* 1995; 64: 547–9.
9. Mori PG, Pasino M, Rosanda CV et al. Haemophilia A in a 46,x,i(xq) female. *Brit J Haematol* 1979; 43: 143–7.
10. Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *Am J Hemat* 1994; 47: 208–17.
11. Giannelli F, Green PM, Sommer SS et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions. *Nucl Acid Res* 1994; 22: 2205–12.