

HEMOFILIE A a B

Alžběta Petruchová, Vendula Trunčíková, Dominika Reňáková,
Milena Vévodová, Petra Peňázová, Jan Dobrovolný

Projevy onemocnění



Hemofilie A a B jsou dědičné krvácivé choroby, které jsou způsobeny DEFICITEM FAKTORŮ VIII (A) a IX(B). Ve 30% vzniká de novo.

Excesivní krvácení, nekrvácí více než zdravý člověk, ale DÉLE. Příčinou krvácení je selhání sekundární hemostázy - dojde k vytvoření primární trombocytární zátky, ale selhává cesta amplifikace koagulace.

Dle tíže defektu koagulační aktivity dělíme hemofilii na (fyz.hodnota koag.aktivity faktoru FVIII/FIX je 50-150%):

- Těžkou (méně než 1%) : spontánní a opakované projevy krvácení
- Středně těžkou (1-5%) : nekrvácí spontánně, ale již při drobných traumatech
- Lehkou (více jak 5-40%) : s projevy se setkáváme jen při těžších úrazech a operacích

- Typickým místem krvácení jsou velké klouby a svaly, především dolních končetin.
- Projevuje se bolestí, otokem a poruchou hybnosti v postiženém kloubu či svalu. (kloub: relativní synovitida - destrukce kloubní chrupavky a následně kosti se vznikem subchondrálních cyst a osteofytů. Sval: atrofie, kontraktury, deviace.)
- Nebezpečná jsou krvácení do CNS a dýchacích cest.
- Krvácení do m.iliopsoas (hl. vpravo) imituje náhlou příhodu břišní.
- Krvácení do močových cest se projevuje makroskopickou hematurií.

Projevy onemocnění u přenašeček

- Hladina faktoru včetně poměru koagulační aktivity k antigenu FVIII/FIX jsou přímým výrazem genetického postižení a u členů jedné rodiny bývají stejné - nedochází k anticipaci
- U žen přenašeček často nepozorujeme žádné nebo jen velice mírné příznaky-neboť ve většině případů mají postižen pouze jeden chromozom X, pokud ovšem dojde k lyonizaci- potlačení jednoho chromozomu X- hladina koagulačních faktorů poklesne pod 50% a hemofilie se projeví i u nich

Genetická příčina potíží u hemofilie A a B

- Dědičnost vázaná na pohlaví- gonozomálně
- X-vázaná recesivní dědičnost
- syntéza faktoru VIII vázaná na Xq28, defekt vede k hemofilii A
- hemofilie B- rovněž defekt dlouhého raménka chromozomu X

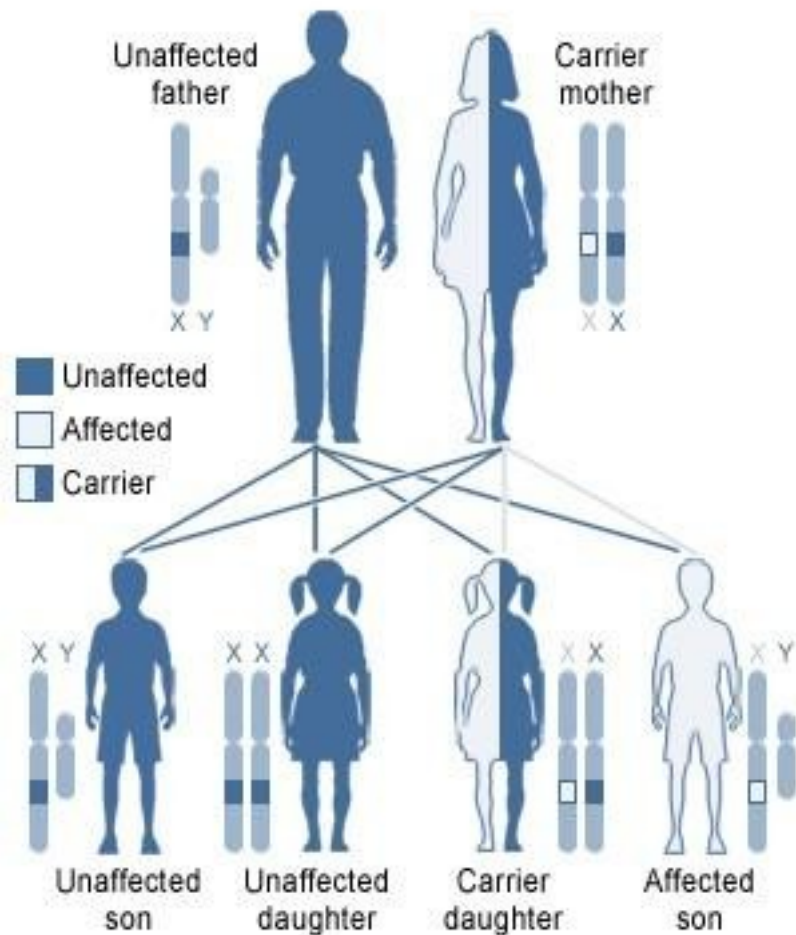
- Muž získá chromozom X od své matky, a kopii předá všem svým dcerám- matka a dcera jsou tak obligatorní přenašečky X-recesivní choroby, kterou exprimují muži= criss-cross dědičnos
- Data z roku 2011: v ČR 850 hemofiliků A a 130 hemofiliků typu B
- Výskyt není závislý na rase

Je možná mutace do novo? RG

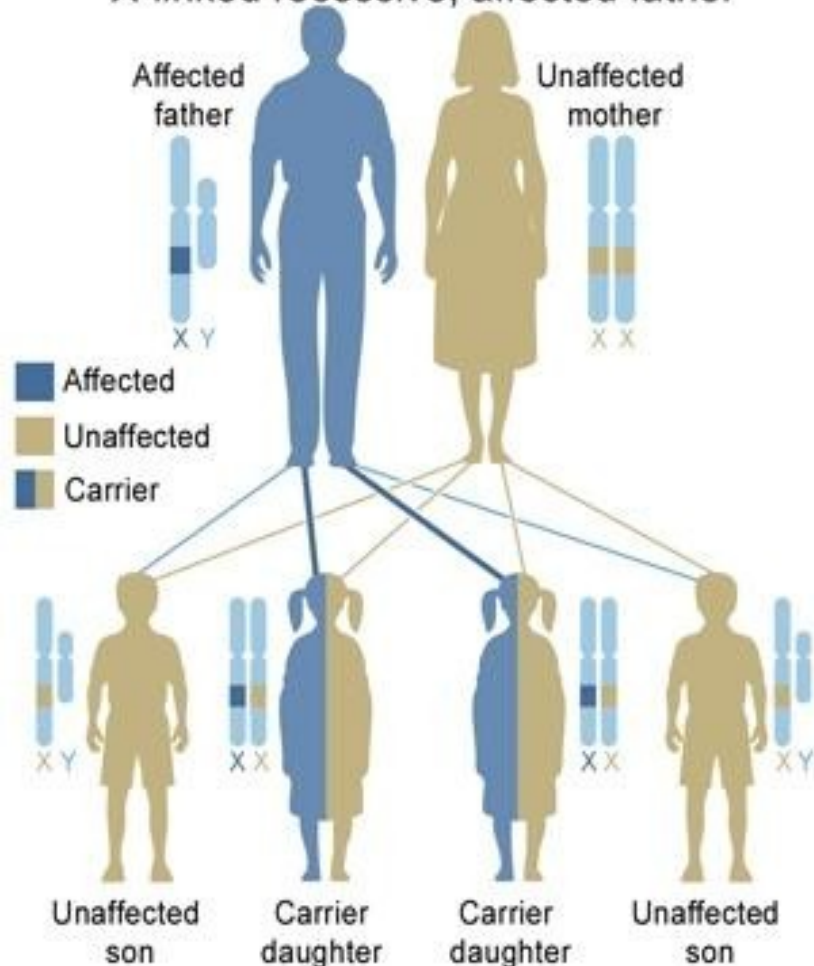
- Těžká hemofilie A: nejčastěji se setkáváme s inverzí v intronu 22 (až ve 45 %) nebo v intronu 1 (kolem 3–5 %), s delecí části genu (5–8 %) či s bodovou mutací (asi 45 %) a méně často s inzercí nebo delecí několika nukleotidů.
- U středně těžkých a lehčích forem hemofilie A převládají bodové mutace. U hemofilie B nebyla nalezena žádná dominantní mutace, převažují bodové mutace (80%). Raritou je mutace v promotoru genu FIX, která se fenotypicky projevuje v dětství středně těžkou formou hemofilie B a v dospělosti vlivem androgenní stimulace dochází k vzestupu FIX na lehký deficit či až k jeho normalizaci (hemofilie B Leyden)
- V ostatních případech hemofilie A/B je hladina faktorů celoživotně stejná.

Riziko opakování pro příbuzné

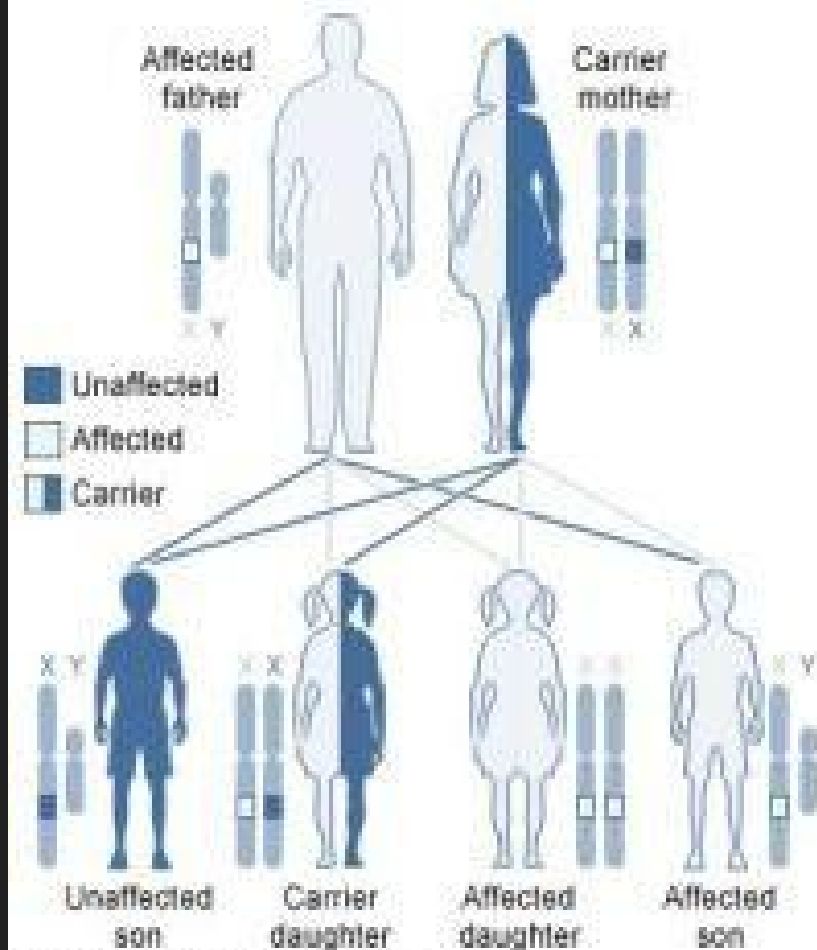
X-linked recessive, carrier mother



X-linked recessive, affected father



affected father, carrier mother



Prevalence onemocnění v populaci

- □ Onemocnění hemofilií se vyskytuje na celém světě a je přibližně stejně rozšířené ve všech etnických skupinách.
- □ Hemofilie A : prevalence choroby u mužů = 0,02% (1/5000)
prevalence u žen-přenašeček = 0,04% (1/2500)
- □ Hemofilie B : prevalence choroby u mužů = 0,003% (1/30000)
prevalence u žen-přenašeček = 0,006% (1/17000)
- Asi u 2/3 všech hemofiliků se hemofilie již dříve vyskytla u někoho z příbuzenstva, avšak asi 1/3 případů hemofilie se v dané rodině objeví poprvé (to může být tím, že defektní gen až dosud žádný z mužských příslušníků rodiny nezdědil, nebo také tím, že mutace v genu pro hemofilii vznikla zcela nově).

Možnosti genetického vyšetření

- Přenašečství hemofilie u žen by mělo být stanoveno před dosažením fertilního věku.
- Postnatální diagn.: Přímé hledání již známé rodinné (“kauzální”) mutace - DNA ze vzorku krve, využití PCR (oblast DNA amplifikována pomocí PCR a amplikony jsou rozděleny na agarosovém gelu a detekovány pomocí UV)
- Nepřímá diagnostika - detekce polymorfních intragenových markerů
- Prenatální diagn.: DNA z choriové biopsie (11.-13. týden těh.) - pomocí FISH (navázání specifického řetězce - tzv. sondy, který na sobě nese fluorescenční barvivo, komplementárně k vyšetřovanému úseku DNA)
 - : amniocentéza (15.-18. týden)
 - : preimplantační diagnostika (3.den těhotenství) - odběr 1-2 buněk (blastomer) z vyvíjejícího se embrya, využití FISH

Možnosti léčby, preventivní vyšetření

- časná léčba krvácivých příhod
 - preventivní opatření před chirurgickými zákroky
 - u nejtěžších forem dávka koncentráту FVIII až 3x týdně preventivně
- těžká hemofilie A: substituce FVIII (koncentráty po 8-12 hod);
hemofilie B: FIX (standardní plazma po 24 hod, delší biologický poločas)
při velkých poraněních a operacích po dobu hojení, tj. 7-14 dní
- lehčí formy: navýšení hladiny endogenních faktorů pomocí desmopresinu (Adiuretin) + případně glukokortikoidy a antifibrinolytika
- při hemarthróze možná samoaplikace 1 dávky, studené obklady
-
- Prevence = zjišťování přenašečství a prenatální diagnostika
 - nepřímá diagn.: detekce polymorfních intragenových markerů + koagulační vyšetř.
přímá diagnostika: detekce kauzální (známé rodinné) mutace

Etické a právní aspekty genetického vyš.

- □ Hlavní etické aspekty genetického testování: **způsob získání vzorků DNA, informovaný souhlas a respektování autonomie vyšetřované osoby.**
- □ Příčina: snadná dostupnost materiálu pro izolaci DNA, výsledky získané analýzou DNA umožňují identifikovat člověk a poskytují informace i o jeho nejbližších pokrevných příbuzných.
- □ Pro získání informovaného souhlasu je důležité, aby dotyčná osoba porozuměla tomu, oč při testování půjde a zejména způsobu interpretace výsledků (např. co znamená přenašečství recesivní alely – riziko zaměňování s nemocí, apod.).
- □ Respektování informovaného souhlasu (přesněji rozsahu genetického testování, k němuž byl souhlas udělen) je rovněž poměrně obtížně kontrolovatelné.
- □ Velká pozornost by měla být proto věnována ochraně osobních údajů, souvisejících s genetickým testováním (výsledky genetického testování smí mít k dispozici jen testovaná osoba).

Novorozenecký screening ???

Pro Hem A/B se novorozenecký screening neprovádí - RG

- Prenatální vyšetření se provádí z DNA izolované z choriové biopsie, která se provádí 11.-13. týden gravidity.
- Pohlaví je stanovováno metodou PCR. U plodů mužského pohlaví vyšetření pokračuje stanovením přítomnosti hemofilické alely buď pomocí polymorfních markerů nebo kausální mutace.
- Výsledky jsou známy během 2-3 dnů.

DĚKUJEME ZA POZORNOST

ZDROJE:

- D.J.Pritchard, B.R.Korf: *Základy lékařské genetiky*, Galén, 2007.
- Klener et al.: *Hematologie, Vnitřní lékařství Svazek VIII*, Galén, 2003.
- Pospíšilová, Dvořáková, Mayer et al.: *Molekulární hematologie*, Galén, 2013.
- J.Kuře a kol.: *Kapitoly z lékařské etiky*, Brno: Masarykova univerzita, 2010.
- <http://www.hemofilie.cz>
- <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/hemofilie-soucasny-pohled-na-problematiku-nemoci-468969>
- <http://www.slg.cz/smernice-pro-spravnou-laboratorni-praxi-pri-molekularne-genetickych-vysetrenich-u-hemofilie-a>
- [český národní hemofilický program](#)