

Hemofilija A

Patogeneza, klinička slika, dijagnostika i liječenje

BILJEŠKE

Danas ćemo pričati o jednoj bolesti koja se naziva **hemofilija A**. Prije nego što krenemo sa cijelom pričom, hajde prvo da vidimo šta se krije iza ove riječi. Prvi dio ove riječi **hemo** označava krv, dok drugi dio **filija** označava ljubav. Ono što su mislili da kažu kada su spojili ove dvije riječi, jeste da ove osobe imaju povećanu sklonost ka krvarenju.

ETIOPATOGENEZA

Hemofilija je **urođena koagulopatija**. Urođena zbog toga što postoji genetski defekt koji dovodi do ispoljavanja ove bolesti a koagulopatija u smislu da postoji problem sa zaustavljanjem krvarenja odnosno koagulacijom. Hemofilija je bolest koja zahvata jednog na deset hiljada **muškaraca**. Ovo se odnosi na sve hemofilije, a oko 80% svih hemofilija je upravo hemofilija A.

E sada, zašto govorimo podatke samo kod muškaraca? Pa zbog toga što se ova bolest ispoljava uglavnom kod njih - hajde da vidimo zašto je to tako. Glavni problem kod hemofilije a je **nedostatak faktora VIII**, a gen za faktor 8 se nalazi na polnom hromozomu X. Takođe, ova bolest spada u grupu X recesivnih bolesti, što znači da bi se ona ispoljila, svi X hromozomi kod osobe moraju biti defektni. Da se brzo podsjetimo genetike – žene imaju 2 X hromozoma dok muškarci imaju samo jedan. Kada to tako kažemo, očigledno je da je dosta veća vjerovatnoća da se bolest ispolji kod muškarca. Žene koje imaju jedan normalan i jedan defektan X hromozom će uglavnom biti asimptomatski prenosioci, što znači da imaju 50% šanse da taj hromozom prenesu svom djetetu. Istina, u nekim slučajevima i žene sa jednim defektnim X hromozomom mogu imati neki oblik hemofilije, ali će to uglavnom biti blaga hemofilija. Na kraju, da pojednostavimo – **muškarci oboljevaju – žene su asimptomatski prenosioci**.

Faktor 8 se sintetiše u jetri a u krvi se nalazi vezan za **Fon Wilebrandov faktor**. Fon Wilebrandov faktor stabilizuje faktor VIII, produžavajući njegov životni vijek. Ono što je nama bitno za hemofiliju jeste da faktor VIII, kao i ostali faktori koagulacije učestvuje u normalnom procesu koagulacije i sada ćemo se brzo podsjetiti kako izgleda proces koagulacije. Kada dođe do oštećenja krvnog suda, prvo što se dešava jeste primarna hemostaza. Tu dolazi do aktivacije trombocita koji se lijepe jedan za drugi i na taj način popunjavaju nastalo oštećenje na krvnom sudu. Taj početni proces je očuvan u hemofiliji i funkcioniše normalno.

Nakon te primarne hemostaze, na red dolazi sekundarna hemostaza u kojoj učestvuju faktori koagulacije a krajnji produkt sekundarne hemostaze jeste stvaranje fibrinske mreže kojom se definitivno zatvara defekt na krvnom sudu. I to je ono što je poremećeno u hemofiliji. Ta sekundarna hemostaza se odvija na dva načina – koji su nazvani spoljašnji i unutrašnji put. Faktor VIII, koji je defektan u **hemofiliji A** učestvuje u unutrašnjem putu koagulacije, pa će se na taj način koagulacija teže odigravati, dok je spoljašnji put koagulacije očuvan i to će nam kasnije biti značajno za dijagnostičke parametre i laboratorijske testove.

KLINIČKA SLIKA

Hemofiliju klinički dijelimo na tri stepena – teška, umjerena i blaga hemofilija. Stepem hemofilije direktno zavisi od procenta funkcionalnog faktora VIII.

Najteži stepen hemofilije nastaje onda kada postoji manje od 1 % faktora VIII – i to je **teška hemofilija**

- Ovi bolesnici krvare često i spontano
- Javlja se krvarenja u meka tkiva i zglobove
- Takođe mogu da krvare u retroperitoneum, gdje se zbog pritiska na nerve može razviti femoralna neuropatija
- Svakako najtežu kliničku sliku će dati krvarenje u CNS koje može završiti i fatalno

Umjerena hemofilija se prezentuje onda kada postoji između jedan i pet posto funkcionalnog faktora VIII:

- Ovi bolesnici neće krvariti tako spontano kao što je to bio slučaj u teškoj hemofiliji, ali opet krvare poslije nekih bezazlenih povreda.

Na kraju, **blaga hemofilija** se ispoljava kada postoji između 6 i 25% (po nekim i malo više) funkcionalnog proteina VIII:

- Ove osobe krvare rjeđe nego u prethodna dva oblika – potrebne su povrede većeg stepena nego u umjerenoj hemofiliji, ali u odnosu na osobe bez hemofilije, ipak češće krvare.

DIJAGNOZA

Dakle vidjeli smo da su glavni problem u hemofiliji krvarenja koja su posljedica disfunkcionalnog procesa hemostaze. Hajde da vidimo koji su dijagnostički parametri za hemofiliju A. Suštinski, u laboratoriji nas zanimaju 2 glavne stvari.

Prva je određivanje **parcijalnog tromboplastinskog vremena**, koje će u hemofiliji A biti produženo. Ovo je test koji ispituje funkcionalnost unutrašnjeg puta koagulacije, a kako je faktor VIII sastavni dio tog puta, logično je da će taj put biti usporen te da se parcijalno tromboplastinsko vrijeme produžava.

Druga stvar – odredićemo **aktivnost faktora VIII** i vidjećemo da će njegova aktivnost biti snižena. Ostali testovi koji se tiču hemostaze će biti uglavnom u granicama normale.

Trombociti se nalaze u normalnom opsegu, jer njih ne dotiče ovaj poremećaj – primarna hemostaza u kojoj oni učestvuju se odigrava normalno. **Protrombinsko vrijeme** je test kojim se ispituje funkcionalnost spoljašnjeg puta koagulacije, a kako smo maloprije rekli da je on očuvan, tako će i ovaj test biti u referentnim vrijednostima.

LIJEČENJE

Kako se liječi hemofilija A? Pa kako je glavni problem nedostatak faktora VIII – liječićemo je upravo nadoknadom ovog faktora.

Prvo je u upotrebi bio **koncentrat faktora VIII**, koji se izvlačio iz krvi mnogobrojnih dobrovoljnih davaoca. I danas se koristi ovaj vid supstitucije, mada sve više se počinje koristiti laboratorijski napravljen **rekombinantni faktor VIII**. Ono što se vremenom može razviti kod osoba koje primaju strani faktor VIII, jeste da se stvore inhibitori, odnosno antitijela protiv njega. To primjetimo kada primjena egzogenog faktora VIII više nema efekta i tada se mogu koristiti neki drugi agensi kao što je **aktivirani protrombinski kompleks** koji sadrži aktivirane faktore II, VII, IX, X i oni se nazivaju bajpas agensi, jer unošenjem ovih aktiviranih faktora zaobilazi se potreba za faktorom VIII u procesu koagulacije.

Ali da pojednostavimo, većina osoba sa hemofilijom A dobro reaguje na supstitucionu terapiju sa egzogenim faktorom VIII.

Drugi vid terapije se može koristiti kod blage hemofilije, a to je **dezmopresin**. Ono što dezmopresin radi, jeste da povećava oslobađanje Fon Wilebrandovog faktora iz endotela i trombocita, a kako smo rekli da je ovaj faktor nosač i stabilizator faktora VIII, tako će ovim postupkom doći i do povećanja nivoa faktora VIII, i na taj način će se popraviti blaga hemofilija.

PITANJA ZA PONAVLJANJE

1. Zašto uglavnom muškarci obole?
2. Koji faktor je defektan u hemofiliji A?
3. Koji put koagulacije je poremećen?
4. Kada će se ispoljiti teška hemofilija?
5. Zašto je protrombinsko vrijeme normalno?
6. U kojem obliku hemofilije A se koristi dezmopresin?