

DORINA AGACHI, DR.HAB.ȘT.MED., PROF. UNIV. VALENTIN ȚUREA, MARIA MIHALACHI

HEMOFILIA LA PACIENT DE SEX FEMININ. PREZENTARE DE CAZ

SUMMARY

FEMALE HEMOPHILIA. CASE PRESENTATION

Hemophilia is a blood coagulation disorder of hereditary character, being considered the most severe coagulopathy. The frequency of hemophilia A, after WHO data, up 1: 20,000 newborn male equivalent for 2 children annually reporting the births (2: 40,000) and represents about 80% of coagulation disorders [2]. This paper presents the case of a girl of 7 years 11 months diagnosed primary Hemophilia A after pathological anamnesis worsened with respect to hemorrhagic syndrome and repetitive training pedigree eredocolateral status Sick / Healthy / carrier, quantitative assessment of FVIII and tests hemostasis side . Specifying the correct diagnosis of disease is the essential condition of adequate substitution treatment [1].

РЕЗЮМЕ

Гемофилия – это нарушение свертываемости крови наследственного характера, которое считается наиболее тяжелая коагулопатия. Частота гемофилии А, по данным ВОЗ, составила 1: 20000 новорожденных мужской пол, эквивалент 2 детей в год с числом третей (2: 40000) и представляет около 80% нарушений свертываемости крови [2]. В этой статье рассказывается о девушке- 7 лет 11 месяцев с первичной диагностикой гемофилии А после патологического анамнестика, усугубленного ссылкой на повторяющийся геморрагический синдром и формирование эредоколateralного генеалогического дерева Больной / Здоровый / Носитель, количественная оценка F VIII и вторичные тесты гемостаза. Правильный диагноз заболевания является обязательным условием адекватной заместительной терапии [1].

Cuvinte cheie : hemofilie dobândită, hemofilia congenitală, mutații cromosomiale de novo, tratament substitutiv

Introducere

Hemofilia este o afecțiune hematologică genetică rară a cărei principală manifestare sunt hemoragiile. Hemofilia poate fi [3]:


- congenitală, transmisă ereditar cu genele asociate acestei patologii localizate pe cromozomul X și manifestă la sexul masculin, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B);
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX proprii.

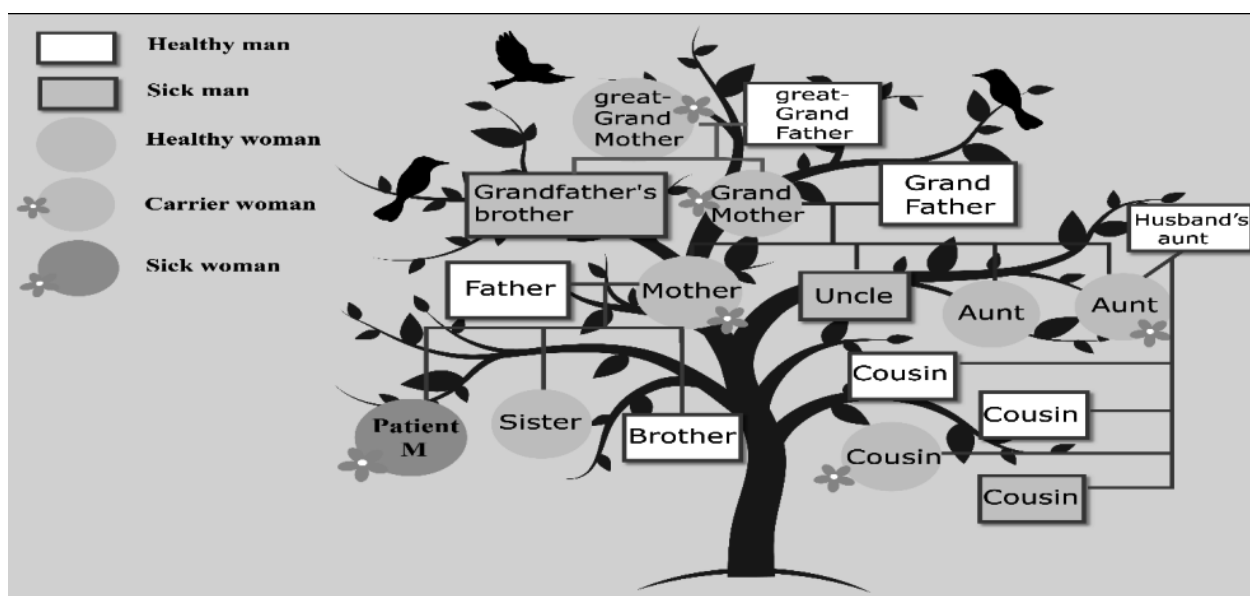
Cum numărul pacienților cu hemofilie B în Republica Moldova este foarte scăzut și disponibilitatea datelor specifice acestui subtip sunt foarte sărace, discuțiile se concentrează pe hemofilia A. Conform Federației Internaționale de Hemofilie, aproximativ 10 din 100.000 de persoane se nasc cu hemofilie A, în timp ce aproximativ 2 din 100.000 de persoane se nasc cu hemofilie [7] . Genele

responsabile de derularea normală a cascadei coagulării sunt localizate pe cromozomul X. Este motivul pentru care manifestarea fenotipică a hemofiliei este mult mai frecvent întâlnită la bărbați, decât la femei. Femeile care au unul dintre cromozomii X afectați de mutație sunt considerate „purtătoare”, adică au genotipul caracteristic hemofiliei dar aceasta nu se manifestă simptomatic. Femeile „purtătoare” pot transmite cromozomul X pe care se găsește mutația specifică către copiii lor. Și doar în cazuri extrem de rare în care se întrunesc 2 condiții fie „purtătoare” plus mutații de novo pe cromozomul pereche, sau sănătoasă cu mutație de novo pe unul din cromozomii X se instalează boala și la personae de sex feminine.

Materiale și metode: Pacienta M., în vârstă de 7 ani 11 luni se adresează primar în clinica Hematologie Institutul Mamei și Copilului prezentând sindromul hemoragic ușor – moderat recidivant de mai mulți ani. A fost investigată clinic și paraclinic complex.

Rezultatele investigațiilor:

Evaluarea clinică Stabilirea tipului de sângerare	Sângerări prelungite după extracției dentare;
	
	sângerări gastrointestinale; sângerări și echimoze multiple secundar traumatismelor minore din timpul jocurilor cu copiii; tumefierea dureroasă post cădere la nivelul articulațiilor genunchilor; dureri periodice la nivelul articulațiilor talocrurale bilateral ultimii 4-5 ani.
Probe pentru hemostaza secundară:	
Timpul Lee-White: 4-8'	9,2
Hemoleucograma + VSH	In limitele valorilor de referință conform vârsti
Fracția reticulocitelor immature 3-15.9	6,8
TTPA: 37-40"	41,6
Timp de protrombină: 15-20"	12,6
Index protrombinic: 80-100%	88,3
Timp trombinic: 28-38"	17
Fibrinogen: 2-4 g/l	2,5
INR	1,07
Stabilirea tipului de coagulopatie cu Specificarea coagulopatiei	Plasma citrate/test de activitate Factor VIII = 28% : Forma usoara Factor IX= 68% (65-150%) Factor von Willebrand- Anntigen +Activitate • Ag 65% (42-142%) • Activitate 72% (40-125%)
Stabilirea diagnosticului	Hemofilia A
Aprecierea modelului de tratament specific controlat	Acid tranexanic 750mg cate 1c de 3 ori in zi pentru 3-5 zile în cazul hemoragiilor minore Tratament de urgent



Discuții: Dacă e să facem referire la standardele internaționale diagnosticul de hemofilie se presupune de obicei în urma unui episod hemoragic specific, eveniment apărut spontan sau ca urmare a unui traumatism minor sau major. Etapele diagnosticării hemofiliei includ:

1. Suspiciunea de diagnostic care are la bază informațiile culese în timpul anamnezei și a examinării antecedentelor heredo-colaterale ale pacientului.
2. Testele de screening pentru defectele de coagulare vor prezenta un timp de tromboplastină parțială activat (aPTT) modificat, dar un timp normal de protrombină (PT) și un timp de trombină normal (TT) [9].
3. Diagnosticul pozitiv de certitudine: precizarea formei de severitate a hemofiliei se bazează pe determinarea concentrației plasmatice a factorului de coagulare VIII prin metoda coagulometrică sau cromogenică.
4. Identificarea principalei complicații (la pacientul deja diagnosticat): identificarea inhibitorilor care se bazează pe determinarea inhibitorilor anti-FVIII, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII. Apariția inhibitorilor este evaluată la intervale regulate, la pacienții care primesc terapie de substituție cu factor VIII sau dacă nu există răspuns la aceasta și se determină printr-un test bazat pe aPTT, unde titrul inhibitorului este măsurat în unități Bethesda. Aceeași pași am urmat în stabilirea diagnosticului cazului descris: frecvența și severitatea hemoragiilor variază în funcție de nivelul plasmatic de Factor VIII [6]: Valori normale VIII/IX = 50-150%

- Forma ușoară: factor VIII/IX = 5-30%
- Forma moderată: factor VIII/IX = 1-5%
- Forma severă: factor VIII/IX = <1%

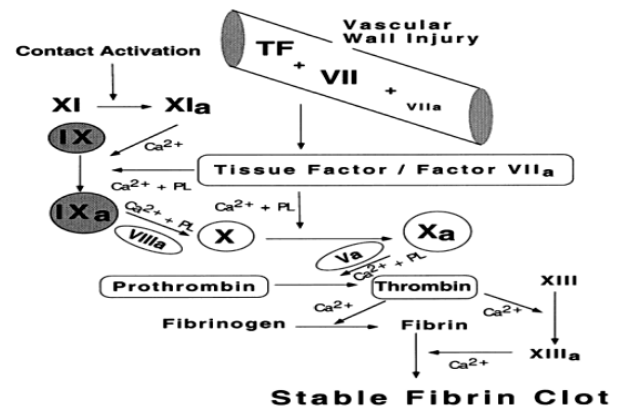
• Hemofilie A, formă ușoară –sângerările apar numai după leziuni grave, traumatisme sau intervenții chirurgicale. În multe cazuri, hemofilia în formă ușoară nu este diagnosticată până în momentul în care un traumatism, o intervenție chirurgicală sau o extracție dentară duc la sângerări prelungite. Primul episod poate să nu apară până la maturitate.

- Hemofilie A, formă moderată –episoade de sângerare după ce suferă leziuni, dar apar și episoade hemoragice spontane, fără o cauză identificabilă.
- Hemofilie A, formă severă –episoade frecvente de sângerare spontană, adesea în articulații și mușchi. Manifestarea simptomatică caracteristică bolii constă în tendința de apariție a hemoragiilor spontane sau provocate, în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare.

Concluzii:

Asa cum se menționează mai sus, principala manifestare a hemofiliei este reprezentată de hemoragii, care apar ca urmare a unor tulburări ale cascadei coagulării. Cascada coagulării este un proces care se desfășoară prin contribuția factorilor coagulării, proteine sangvine care controlează sângerările care sunt activate ca într-un domino, proces denumit generic cascadă a coagulării. Atunci când una dintre proteine, de exemplu factorul VIII, este absentă, cascada coagulării este întreruptă și coagularea nu mai are loc sau viteza coagulării este mai lentă decât în mod normal ca în schema de mai jos:

Schema 1: Cascada de coagulare (calea intrinsecă și extrinsecă)



Etapele cascadei coagulării (formarea unui cheag de sânge în cazul lezării vasculare) pot fi sumarizate, schematic, astfel:

- Etapa 1: Vasul de sânge este lezat și apare sângerarea
- Etapa 2: Apare o contracție vasculară care duce la încetinirea fluxului sangvin în zona afectată.
- Etapa 3: Se declanșează procesul de agregare plachetară în care trombocitele se aglutinează la nivelul leziunii peretelui vascular
- Etapa 4: Pe suprafața trombocitelor se activează proteinele coagulării, precum factorii VIII și IX, cu rol în formarea unui cheag de fibrină asemănător ochiurilor dintr-o plasă cu rol în stoparea hemoragie

Ghidul privind managementul hemofiliei, publicat de Federația Internațională de Hemofilie prezintă următoarele tipuri de complicații ale hemofiliei [8]:

Complicații musculo-scheletale:

- Cele mai frecvente arii de sângerare sunt reprezentate de articulațiile și mușchii extremităților.
- În funcție de severitatea afecțiunii, episoadele de sângerare pot fi frecvente și fără o cauză aparentă.
- În cazul copiilor cu hemofilie în formă severă, prima hemartroză are loc în mod obișnuit atunci când copilul începe să se târască și să meargă, de obicei înainte de vârsta de doi ani, dar ocazional mai târziu.

- În cazul în care este tratată în mod inadecvat, sângerarea repetată va duce la deteriorarea progresivă a articulațiilor și a mușchilor, pierderea severă a funcției motorii, atrofie musculară, durere, deformarea articulațiilor în decursul primilor zece până la douăzeci de ani din viață.

Bibliografie:

1. ANTONARAKIS, S.E. et al. 1995 *Factor VIII gene inversions in severe haemophilia A*, Blood, 1995, 86; 2206-2212
2. PEAKE, I. 1995 *Molecular genetics and counselling in haemophilia*, Tromb Haemast, 1995, 74, 40-44
3. Guidelines for the management of hemophilia (2012). Second edition. World Federation of Hemophilia.
4. Pavlova A., Oldenburg J. (2013). Defining severity of hemophilia: more than factor levels. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 39(7):702-10.
5. POENARU, D. ȘERBAN, M. BRANEA, I. și colab. 2005 *Artropatiile hemofilice*, Editura Academiei Române, București
6. Centers for Disease Control and Prevention, Hemofilia, Cauze, disponibil la <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html#>, accesat 17 Aprilie 2018.
7. World Federation of Hemophilia, About Bleeding Disorders, How common is hemophilia, disponibil la <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637>, accesat 18 Iulie 2018.
8. Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition, World Federation of Hemophilia, paginile 55 – 62.
9. Bray GL (1992) Current status of clinical studies of recombinant factor VIII (recombinate) in patients with hemophilia A. Recombinate Study Group. Transfus Med Rev 6: 252-255.