



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2023 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Хемофилия В – различното от хемофилия А

Тихомир Живков, Тошко Лисичков

*Експертен център по коагулопатии и вродени анемии,
Клиника по Хематология, Специализирана болница за активно
лечение на хематологични заболявания, София*

Резюме

Хемофилията е вродено нарушение в кръвосъсирването, което се дължи на дефицит или дефектни функции на коагулационен фактор VIII (FVIII) – наречено хемофилия А (ХА), или коагулационен фактор IX (FIX) – хемофилия В (ХВ). Дефицитът на тези фактори е резултат от мутации в гените на FVIII или FIX. ХА се среща много по-често от ХВ, като представлява приблизително 80-85% от случаите на всички пациенти с хемофилия. Средната честота е 24.6/100 000 мъже за ХА и 5/100 000 мъже при ХВ.

ХА и ХВ традиционно се разглеждат като клинично неразличими заболявания. Има някои доказателства, че тежък дефицит на FIX може да протича клинично по-леко от същия по тежест дефицит на фактор FVIII. Няколко възможни обяснения могат да се предположат – генетични дефекти, асоцииране с протромботични нарушения, характеристика на факторите на кръвосъсирване и други.

В заключение, въпреки клиничната неразличимост на двете заболявания, то при ХВ се наблюдават някои разлики във фенотипно отношение, които изискват допълнителни изследвания върху механизмите, които протичат.

Ключови думи: хемофилия А, хемофилия В, генетични дефекти, фактори на кръвосъсирването

Hemophilia B – the different from hemophilia A

Tihomir Zhivkov, Toshko Lissitchkov

*Expert Center on Coagulopathies and Congenital Anemias,
Clinic of Hematology, Specialized Hospital for Active Treatment of
Hematological Diseases, Sofia*

Abstract

Hemophilia is a congenital bleeding disorder characterized by a deficiency or functional defects of coagulation factor VIII (FVIII), called hemophilia A, or factor IX (FIX), called hemophilia B. The factor deficiencies are the result of mutations in the FVIII or FIX clotting factor genes. Hemophilia A is much more common than hemophilia B – estimated 80-85% of all hemophilia cases. Estimated prevalence at birth is 24.6/100 000 males for hemophilia A and 5/100 000 males for hemophilia B.

Traditionally, hemophilia A and B have been considered clinically indistinguishable. There is some evidence that severe FIX deficiency may be clinically milder than the corresponding degree of FVIII deficiency. Several possible explanations for differences in disease severity can be hypothesized – genetic defects, associated prothrombotic abnormalities, clotting factor characteristics, etc.

In conclusion, despite the clinical indistinguishability of the two diseases, some phenotypic differences are observed in hemophilia B, which require further investigation of the underlying mechanisms.

Keywords: hemophilia A, hemophilia B, genetic defects, clotting factors

Кореспонденция:

Д-р Тихомир Живков
e-mail: t.zhivkov@hematology.bg

Correspondence:

Dr. Tihomir Zhivkov, MD
e-mail: t.zhivkov@hematology.bg

Въведение

Хемофилията е вродено нарушение в кръвосъсирването, което се дължи на дефицит или дефектни функции на коагулационен фактор VIII (FVIII) – наречено хемофилия А (ХА), или коагулационен фактор IX (FIX) – хемофилия В (ХВ). Дефицитът на тези фактори е резултат от мутации в гените на FVIII или FIX.

ХА се среща много по-често от ХВ, като представлява приблизително 80-85% от случаите на всички пациенти с хемофилия. Средната честота е 24.6/100 000 мъже за ХА и 5/100 000 мъже при ХВ. Заболяването обикновено се предава по наследство посредством X хромозомата, но при около 30 процента от случаите се проявява в резултат на de novo възникнала мутация в гените [1].

Тежестта на заболяването се определя от активността на фактор VIII или фактор IX в плазмата. Има три форми: тежка форма – активност под 1%; средно – тежка форма – 1-5% и лека форма – между 5 и 40% [2]. При пациентите с тежка форма на хемофилия се наблюдават най-често спонтанни кръвоизливи с различна локализация – стави, мускули, меки тъкани, ГИТ, а тези в ЦНС са животозаплахващи. При средно-тежка и лека форма липсват спонтанните кръвоизливи, като кръвене настъпва обикновено след травма или инвазивна процедура.

Гените на FVIII и FIX са локализирани в X хромозомата. Генът на фактор VIII е много по-голям от този на фактор IX. Той е с дължина от 180 kb и съдържа 26 екзона, докато гена на фактор IX е с дължина от 34 kb и съдържа 8 екзона и 7 интрона. При него кодиращата последователност се преобразува в FIX прекурсор, включващ сигнална пептид, пропептид, Gla, EGF2 домени, линкер, активационен пептид и серин протеазен домен. Фактор IX е едноверижен гликопротеин, витамин К-зависим. Има важно значение в коагулационната система. Активира се по два начина – от FXIa или от комплекса FVII - тъканен фактор. FIXа заедно с FVIIIa, фосфолипиди и калций, водят до активиране на фактор X. FIX прекурсорът преминава през множество пост-транслационни модификации, особено допълнително карбоксилиране на гама карбоксиглутаминова киселина. Неактивният зимоген FIX се активира посредством разцепване на активационния пептид, като образувания FIXа съдържа една лека и една тежка верига свързани с дисулфидна връзка [3].

По отношение на генетичните мутации се наблюдава изключително голямо разнообразие. Мутациите в гена за FIX са значително по-малко на брой от тези в гена на FVIII. При ХА с най-голяма честота е инверсия в интрон 22 – приблизително 45%, малки делеции/инсерции – 16% и в по-малка степен missense (15%), nonsense мутации (10%) и големи делеции (3%). Докато при ХВ в 58% се наблюдават missense мутации и в по-малка степен nonsense мутации (18%), малки делеции (10%), големи делеции и дупли.

Обсъждане

ХА и ХВ традиционно се разглеждат като клинично неразличими заболявания. Въпреки това, съществуват известни разлики във фенотипно отношение. Има някои доказателства, че тежък дефицит на FIX може да протича клинично по-леко от същия по тежест дефицит на фактор FVIII. Могат да се обобщят в няколко точки [4]:

- По-малко на брой тежки генетични мутации. Най-важният фактор, определящ тежестта на заболяването, е типът мутация. Докато нулевите мутации (инверсии, nonsense мутации, големи делеции) водят до пълна липса в продукцията на фактор IX, то ненулевите мутации (missense, инсерции, малки делеции) не водят до пълна липса на синтез на протеин. Нулевите мутации се срещат при тежка форма на ХА в приблизително 80% от случаите, докато missense мутациите превалят при тежка форма на ХВ;
- По-малък брой кръвоизливи при пациенти с ХВ;
- По-малък брой пациенти с тежка хемофилна артропатия;
- По-малка консумация на препарати, съдържащи фактор IX.

Обсъждат се различни потенциални механизми отговорни за разликите в тежестта на заболяването при пациенти с ХА и ХВ. Това са [5]:

- Асоцииране с протромботични нарушения – наличието на тромбофилни мутации като FV Leiden или протромбин G20210A, както и дефицит на антитромбин, протеин C и S, които модифицират фенотипната изява чрез увеличена продукция на тромбин;
- Характеристики на факторите на кръвосъсирване – екстраваскуларно разпределение на FIX – възможно обяснение за по-лека фенотипна изява при пациенти с ХВ може да се дължи на някои разлики в молекулярните характеристики и фармакокинетични разлики на FVIII и FIX. Значителното екстраваскуларно разпределение на FIX може да увеличи обема на дистрибуция и потенциално представлява механизъм за повишаване на нивата на активен фактор IX;
- Проблеми свързани с измерването на ниво на FIX – ограничения свързани с дистрибуцията на FIX в екстраваскуларното пространство;
- Генетични дефекти – преобладаване на ненулеви мутации. Наличие на рядък тип промоторна мутация – Хемофилия В Leyden.

Хемофилия В Leyden се разглежда като подтип на ХВ. Установява се за първи път през 1970 г., като се асоциира с над 20 генетични мутации в промоторната област на гена. Характеризира се с нарастване на нивото на фактор

IX след пубертета, което вероятно е свързано с андрогенни хормони. Механизмите, които водят до това, не са напълно изяснени. На практика тежката форма може да се превърне в средно-тежка или лека. Докладвани са случаи за повишаване на фактор IX над 60% [6].

Усложненията при хемофилия могат да бъдат свързани със заболяването – хемофилна артропатия, мускулни контрактури, псевдотумори и други, или свързани с провежданото лечение – инхибитори срещу FVIII или FIX, както и по-рядко срещани в днешно време инфекциозни усложнения.

Инхибиторите срещу фактор VIII/FIX представляват едно от най-сериозните усложнения при тези пациенти. Има някои съществени разлики. При XB се срещат много по-рядко (2-4%), отколкото при XA (15-30%) предимно при тежка форма. Успеваемостта на индукцията на имунон толеранс също е много по-ниска при XB до 30% от пациентите, спрямо 60-70% при XA. Има висок риск от развитие на анафилаксия, както и на нефротичен синдром при XB.

Съвременното лечение при хората с хемофилия може да се раздели на: факторна терапия – заместителна терапия с FVIII или FIX при нужда или за профилактика (златен стандарт), нефакторна терапия, генна терапия и лечение на инхибиторите. При факторната терапия се използват плазмени и рекомбинантни препарати. Рекомбинантните препарати се получават с помощта на генно-инженерни технологии. Развитието им дава възможност да се създават препарати с по-добри качества – например удължено действие. Рекомбинантните препарати с удължено действие биват създадени посредством две технологии: чрез свързване с полиетилен гликол (пегилиране) или с „фузионни“ протеини – свързване на FVIII/FIX с Fc фрагмента на IgG имуноглобулин.

Сравнявайки основните клинични характеристики на тези препарати при пациенти с XA и XB, то при FIX препаратите преживяемостта се увеличава 4-6 пъти спрямо 1.5-1.7 при FVIII. Това води до значително редуциране в годишната честота на инфузии (60%) и поддържане на по-високо прединфузионно ниво на фактор IX в плазмата – 5%, докато при FVIII се поддържа между 2-3%. Това дава възможност да се промени и фенотипната изява при тези пациенти [7].

Може би най-голямото достижение в лечението е генната терапия. Вече има по един одобрен и регистриран продукт за XA и за XB. При XB в повечето клинични изпитвания за активна компонента се използва мутантният FIX Padua вариант, който се характеризира с 8 пъти по-висока активност. Това позволява да се прилагат по ниски дози от вектора без да се засяга трансгенната експресия. Пониските дози са свързани с по-малко честота на усложнения като повишени чернодробни показатели.

Заклучение

В заключение може да се каже, че въпреки клиничната неразличимост на двете заболявания, то при XB се наблюдават някои разлики във фенотипно отношение, които изискват допълнителни изследвания върху механизмите, които протичат.

Библиография

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
2. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014 Nov;12(11):1935-9.
3. Shen G, Gao M, Cao Q, et al. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. Int J Mol Sci. 2022 Mar 2;23(5):2762.
4. Franchini M, Mannucci PM. Haemophilia B is clinically less severe than haemophilia A: further evidence. Blood Transfus. 2018 Feb;16(2):121-122.
5. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. Haematologica. 2019 Sep;104(9):1702-1709.
6. Escobar MA, Key NS. Hemophilia A and Hemophilia B. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M. eds. Williams Hematology, 9e. McGraw Hill; 2015.
7. Mannucci PM. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. J Thromb Haemost. 2023 Mar;21(3):403-412.