

РЕДКИ ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ

Редките вродени нарушения на кръвосъсирване (РВНК) включват състояния, които се дължат на вродена непълноценност или дефицит на коагулационните фактори V (FV), VII (FVII), X (FX), XI (FXI), XIII (FXIII), фибриноген (фактор I, FI), протромбин (фактор II, FII), комбиниран дефицит на FV и FVIII (FV+FVIII) и дефицит на витамин К-зависимите фактори (ВКЗФ).

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФИБРИНОГЕН

Определение

Вродените дефицити на фибриноген са нарушения на коагулацията, характеризиращи се със симптоми на кървене в резултат от намаляване на количеството (афибриногенемия, хипофибриногенемия) и/или качеството (дисфибриногенемия) на циркулиращия фибриноген. Хипо- и дисфибриногенемия може да се наблюдават както самостоятелно, така и в комбинация (хиподисфибриногенемия). Афибриногенемията се предава автозомно-рецесивно, докато хипофибриногенемията – предимно автозомно-доминантно. Вродените дефицити на фибриноген са причинени от мутации в гените FGA, FGB или FGG (4q28).

Епидемиология

- разпространението на афибриногенемия се изчислява на 1/1000000
- хипо- и дисфибриногенемия се срещат сравнително по-често
- двата пола са засегнати еднакво

Диагноза

- основава се на удължено активирано парциално тромбoplastиново време (аРТТ), протромбиново време (РТ), тромбиново (ТТ) и рептилазно време и на липсваща или намалена активност на фибриноген
- диагнозата афибриногенемия се потвърждава с липсата на имунореактивен плазмен фибриноген
- дисфибриногенемията може да се прояви с удължено РТ и/или аРТТ; нивата на функционалния фибриноген са обикновено ниски или нормални, обаче концентрацията на общия фибриноген при имунологично изследване е обикновено нормална или увеличена.

Клинична характеристика

Дефицитът на фибриноген може да бъде открит във всяка възраст, като афибриногенемията обикновено се проявява в началото на детството, често в неонаталния период. Клиничните прояви на афибриногенемия включват кървене от пъпната връв, епистаксис, хемартрози, стомашно-чревно кървене, менорагия, травматично и хирургично кървене и рядко вътречерепен кръвоизлив. При жени с афибриногенемия могат да се наблюдават повтарящи се спонтанни аборти. Хипофибриногенемията се характеризира с по-малко и по-леки кръвоизливи след травма или операция. Пациентите с дисфибриногенемия могат да са асимптоматични (60%), да имат симптоми на кървене (28%) или тромбоза (20%).

Лечение

- терапевтични опции: концентрат на фибриноген, криопреципитат, прясно замразена плазма (ПЗП), антифибринолитици
- концентрати на фибриноген:

INN	ДОЗА
HUMAN FIBRINOGEN	При неясно базово ниво на фибриноген при деца: - начална доза: 70 mg/kg - поддържаща доза: 50 mg/kg При неясно базово ниво на фибриноген при възрастни: - начална доза: 8-10 g - поддържаща доза: 3-4 g (~ 50 mg/kg) всеки 2-ри / 4-и ден Терапевтичен таргет: - при голям кръвоизлив: плазмено ниво на фибриноген 150

- при леки кръвоизливи или малка хирургия при афибриногенемия, хипофибриногенемия или симптоматична дисфибриногенемия да се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма хирургия при афибриногенемия, хипофибриногенемия или симптоматична дисфибриногенемия да се обсъди прилагането на концентрат на фибриноген 50–100 mg/kg и при нужда да се повтори в по-малки дози през интервал от 2 до 4 дни с цел да се поддържа активност на фибриноген > 1.0 g/l
- в случаи на персонална или фамилна анамнеза за тежък кръвоизлив или при активност на фибриноген < 0.1 g/l се препоръчва продължителна профилактика с концентрат на фибриноген в инициална доза 50-100 mg/kg веднъж седмично за поддържане на ниво на активност > 0.5 g/l
- при жени с активност на фибриноген < 0.5 g/l или с предхождащи неблагоприятни последици при бременност се обсъжда профилактика през цялото време на бременността с концентрат на фибриноген в инициална доза 50-100 mg/kg два пъти седмично за поддържане на ниво на активност > 1 g/l; да се помисли за прилагане на допълнително количество концентрат на фибриноген по време на раждане за поддържане на ниво на активност > 1.5 g/l за поне 3 дни
- при бременни жени с тромботична дисфибриногенемия или с афибриногенемия/ хипофибриногенемия и други рискови фактори за венозна тромбоза да се обсъжда тромбопрофилактика с нискомолекулярен хепарин
- при невъзможност да бъде осигурен концентрат на фибриноген да се обсъди приложението на криопреципитат (1 E/5-10 kg) или ПЗП (15–20 ml/kg).

Проследяване

- провежда се в специализирани центрове за лечение на хемофилия или хематологични клиники от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на коагулопатии и техните усложнения
- при липса на усложнения пациентите посещават центъра/клиниката поне веднъж годишно

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР II

Определение

Наследствено автозомно-рецесивно нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на намалена активност на коагулационен FII (протромбин). Описани са два фенотипа – хипопротромбинемия (дефицит на FII тип I) и диспротромбинемия (дефицит на FII тип II). И двете заболявания се предават автозомно-рецесивно. Наследствения дефицит се дължи на мутации в *F2* ген (11p11-q12), кодиращ синтезата на FII.

Епидемиология

- най-рядко срещаният дефицит в групата на коагулационните фактори с честота на хомозиготните форми 1/2000000
- двата пола са засегнати еднакво

Диагноза

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниска коагулационна активност на FII, измерена на базата на стойността на PT

Клинична характеристика

Най-често клиничната картина се представя с кръвоизливи от кожно-лигавичен тип (епистаксис, менорагия, кръвотечения в устната кухина, мукозно кървене), но могат да се наблюдават кръвоизливи в меки тъкани, хемартрози, както и продължително кървене след екстракция на зъб, травма или оперативна интервенция. Тежките форми могат да бъдат представени с кървене от пъпния остатък или вътречерепен кръвоизлив.

Лечение

- терапевтични опции: концентрат на протромбиновия комплекс (PCC), ПЗП, антифибринолитици
- концентрати на PCC:

INN	ДОЗА
-----	------

COAGULATION FACTOR II, VII, IX AND X IN COMBINATION	Изчислената доза се основава на емпиричната находка, че 1 IU коагулационен FVII, FIX, FII и FX от продукта повишават в плазмата съответно на FVII с 0.019 IU/ml, FIX с 0.019 IU/ml, на фактор FII с 0.02 IU/ml и на FX с 0.017 IU/ml. Единичната доза не трябва да надвишава 3000 IU.
---	--

- при леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежък кръвоизлив или голяма хирургична интервенция се обсъжда прилагането на PCC 20–40 (FIX) IU/kg с последващ PCC 10–20 (FIX) IU/kg след 48-часов интервал при нужда за поддържане активността на FII > 0.2 IU/ml
- продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FII < 0.01 IU/ml чрез прилагане на PCC 20–40 IU/kg веднъж седмично за поддържане активността на FII > 0.1 IU/ml
- при раждане на жена с активност на FII < 0.2 IU/ml в третия триместър се обсъжда прилагане на PCC 20–40 IU/kg еднократно или преди цезарово сечение за постигане на активност на FII 0.2 – 0.4 IU/ml; може да се обсъжда по-нататъшно приложение на PCC 10–20 IU/kg на 48-я час за поддържане активността на FII > 0.2 IU/ml най-малко за 3 дни
- ПЗП 15–25 ml/kg е алтернатива при невъзможност да се осигури PCC.

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР V

Определение

Вроденият дефицит на фактор V е наследствено нарушение на кръвосъсирването поради намалени плазмени нива на FV и се характеризира с леки до тежки симптоми на кървене. Причинява се от мутации в F5 ген (1q24.2), отговорен за синтезата на FV.

Епидемиология

- разпространението на хомозиготните форми се изчислява на 1/1000000
- двата пола са засегнати еднакво

Диагноза

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниски нива на FV, измерени чрез анализ на PT
- може да има удължено време на кървене

Клинична характеристика

Обичайните клинични признаци включват епистаксис, синини, продължително кървене, лигавично кървене, менорагия, кървене в меки тъкани, както и хемартрози при тежките форми. Чест признак е продължителното кървене по време или след оперативна интервенция, раждане или травма. При тежките форми на заболяването има риск от вътречерепни, белодробни или стомашно-чревни кръвоизливи. Тежестта на кръвоизливите корелира с нивата на FV.

Лечение

- терапевтични опции: ПЗП, антифибринолитици
- при леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежък кръвоизлив или голяма хирургична интервенция се обсъжда прилагането на ПЗП 15-25 ml/kg с последващо вливане на 10 ml/kg през 12-часов интервал при нужда за поддържане активността на FV > 0.15 – 0.20 IU/ml
- краткотрайна или продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FV < 0.05 IU/ml чрез прилагане на ПЗП 20 ml/kg поне два пъти седмично за поддържане на клиничен отговор
- при раждане на жена с активност на FV < 0.2 IU/ml се обсъжда прилагане на ПЗП 15–25 ml/kg

еднократно или преди цезарово сечение за постигане на активност на FV 0.2 – 0.4 IU/ml. Може да се обсъжда по-нататъшно приложение на 10 ml/kg през 12-часови интервали за поддържане активността на FV > 0.2 IU/ml най-малко за 3 дни.

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР VII

Определение

Рядка наследствена хеморагична болест, причинена от намален, липсващ или дефектен синтез на коагуляционен фактор VII. Дефицитът на FVII се причинява от мутации в F7 ген (13q34), кодиращ синтезата на FVII.

Епидемиология

- „най-честото заболяване сред редките“ коагулопатии
- разпространението е около 1/500 000

Диагноза

- основава се на удължено PT, нормални aPTT, TT и време на кървене и ниски нива на FVII
- в редки случаи може да има удължено и aPTT, което се дължи на специфичен генетичен дефект в молекулата на FVII
- имунологично изследване на плазмения антиген на FVII се провежда за отграничаване на количествен от качествен дефект

Клинична характеристика

Клиничната изява е разнообразна като няма корелация между тежестта на хеморагичния синдром и остатъчните нива на активност на FVII. Клиничната картина може да бъде много тежка с ранна проява на интрацеребрални кръвоизливи или рецидивиращи хемартрози, или да се представя с умерено кожно-мукозно кървене (епистаксис, менорагия) или кръвоизливи, провокирани от хирургични интервенции. Голяма част от индивидите са напълно асимптоматични въпреки наличието на много ниско ниво на FVII.

Лечение

- терапевтични опции: концентрат на FVII, антифибринолитици
- концентрати на FVII:

INN	ДОЗА
ЕPTACOG ALFA (rFVIIa)	Възможно най-рано след започване на кръвоизлива по 15-30 µg/kg i.v. болус като инициална доза. Най-често след първото приложение са необходими допълнителни инжекции обикновено минимум 3 дози през 4-6 часови интервали на същата доза до постигане на ефект. 20–40 µg/kg три пъти седмично за пациенти, провеждащи профилактика.

- пациентите с дефицит на FVII трябва да бъдат разглеждани като случаи с по-висок риск за кървене, ако активността на FVII е <0.1 IU/ml, ако има друга коагулопатия или анамнеза за кръвоизливи
- при леки кръвоизливи или малка хирургия в случаите на по-висок риск и при всички случаи с нисък риск за кървене, имащи постоперативни кръвоизливи, се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежки кръвоизливи или голяма хирургия в случаите на по-висок риск се обсъжда прилагането на rFVIIa 15–30 µg/kg с повтаряне на дозата, ако е необходимо, на всеки 4-6 часа, обикновено за минимум три дози
- продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FVII < 0.01 IU/ml чрез прилагане на rFVIIa 20–40 µg/kg три пъти седмично за поддържане на клиничен отговор

- краткотрайна профилактика се обсъжда при новородени без персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи, но които имат активност на FVII < 0.01 – 0.05 IU/ml до 6-12 месечна възраст
- при раждане на жена с активност на FVII < 0.2 IU/ml в третия триместър, при която се налага цезарово сечение или която има анамнеза на кървене, се обсъжда прилагане на rFVIIa 15–30 µg/kg на всеки 4 – 6 часа най-малко за 3 дни; за всички други жени с дефицит на FVII се обсъжда прилагане на rFVIIa 15–30 µg/kg само в случаи на абнормно кървене
- При липса на rFVIIa алтернативно се прилага плазмен концентрат на FVII 10–40 IU/kg.

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР X

Определение

Наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на намален синтез и/или активност на фактор X. Причинява се от мутации в *F10* ген (13q34), кодиращ производството на FX.

Епидемиология

- разпространението на хомозиготните форми се оценява на 1/500 000 – 1/1000000
- двата пола са засегнати еднакво

Диагноза

- основава се на удължено PT и aPTT, положителен тест на Russell (RVVT) и намалени нива на FX
- имунологично изследване на плазмения антиген на FX се провежда за отграничаване на количествен от качествен дефект

Клинична характеристика

Тежестта на кръвоизливите корелира с нивото на FX. В сравнение с останалите редки коагулопатии, симптомите на кървене при тежките форми на дефицит на FX са най-демонстративни и наподобяват тези при дефицит на FVIII и FIX. Клинично се представят с продължително кървене след прерязване на пъпната връв, повтарящи се епистаксиси, мекотъкани кръвоизливи, менорагия, лесно кръвонасядане, хематурия, хемартрози и прекомерно кървене при травма или операция. Хетерозиготните пациенти най-често остават асимптомни.

Лечение

- терапевтични опции: концентрат на PCC, ПЗП, антифибринолитици
- концентрати на PCC:

INN	ДОЗА
COAGULATION FACTOR II, VII, IX AND X IN COMBINATION	Изчислената доза се основава на емпиричната находка, че 1 IU коагулационен FVII, FIX, FII и FX от продукта повишават в плазмата съответно на FVII с 0.019 IU/ml, на FIX с 0.019 IU/ml, на FII с 0.02 IU/ml и на FX с 0.017 IU/ml. Единичната доза не трябва да надвишава 3000 IU.

- При леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежки кръвоизливи или голяма хирургия се обсъжда прилагането на PCC 20–30 (FIX) IU/kg с повтаряне след 24-часов интервал на доза 10–20 (FIX) IU/kg, ако е необходимо, с цел поддържане активност на FX > 0.2 IU/ml.
- при липса на PCC алтернативно се прилага ПЗП 15–25 ml/kg; понастоящем няма достатъчно доказателства за наличие на концентрат на FX
- продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FX < 0.02 IU/ml чрез прилагане на PCC 20–30 IU/kg два или три пъти седмично за поддържане активност на FX > 0.1 IU/ml и > 0.2 IU/ml при деца

- при раждане на жена с активност на FX < 0.3 IU/ml в третия триместър, при която се налага цезарово сечение или която има анамнеза на кървене, се обсъжда прилагане на PCC 20–40 IU/kg за постигане активност на FX > 0.4 IU/ml; след това се препоръчва прилагане на PCC 10–20 IU/kg веднъж дневно най-малко за три дни.

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XI

Определение

Наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на намален синтез и/или активност на фактор XI. Причинява се от мутации в *F11* ген (4q35.2), кодиращ производството на FXI.

Епидемиология

- разпространението на хомозиготните форми се оценява на 1/1000000
- среща се по-често в еврейското население (честотата на частичен дефицит на FXI сред евреите Ashkenazy е 8%)
- двата пола са засегнати еднакво

Диагноза

- основава се на удължено aPTT, нормални PT и TT, и намалени нива на FXI
- в зависимост от нивата на FXI дефицитът се разделя на тежък и частичен, съответно със стойности <20 IU/dL и между 20 и 60 IU/dL.

Клинична характеристика

Тежестта на кръвоизливите корелира с нивото на FXI. Кръвоизливите обикновено са умерени и се появяват след травма или операции (по-специално отоларингологични и урогенитални). Спонтанното кървене е рядко, но при жени могат да се наблюдават менорагии. След хирургични интервенции при недиагностицирани и нелекувани пациенти може да се образуват значителни хематоми.

Лечение

- пациентите с дефицит на FXI трябва да бъдат разглеждани като случаи с по-висок риск за кървене, ако активността на FXI е <0.1 IU/ml, ако има друга коагулопатия, персонална анамнеза за кървене или ако хирургичната интервенция включва дентална екстракция или въвлечение на орофарингеална или генитоуринарна мукоза
- пациентите с дефицит на FXI <0.1 IU/ml трябва да бъдат скринирани за инхибитори срещу FXI преди хирургична интервенция или раждане, ако те са имали предхождаща терапия с FXI
- при леки кръвоизливи или малка хирургия в случаите с по-висок риск за кървене и за всички кръвоизливи или хирургични интервенции в случаите на кървене с нисък риск се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно за 5 – 7 дни
- при тежки кръвоизливи или голяма хирургия в случаите с по-висок риск за кървене се обсъжда инициална доза на концентрат на FXI 10–15 IU/kg без добавяне на *транексамова киселина*; алтернатива на приложението на FXI е комбинацията от ПЗП 15–25 ml/kg и *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при раждане на жени с активност на FXI < 0.15 IU/ml в третия триместър, при които започва раждане или предстои цезарово сечение се обсъжда прилагане на концентрат на FXI 10–15 IU/kg или ПЗП 15–25 IU/kg и *транексамова киселина* 15–20 mg/kg
- при раждане на жени с активност на FXI 0.15 – 0.7 IU/ml в третия триместър и анамнеза на кървене или без предхождащи хемостатични нарушения се обсъжда прилагане на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно най-малко за 3 дни
- при раждане на жени с активност на FXI 0.15 – 0.7 IU/ml в третия триместър и без кървене, въпреки наличието на хемостатични нарушения, ако настъпи абнормно кървене се обсъжда прилагане само на концентрат на FXI или на антифибринолитици.

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XII

Определение

Рядко наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се предава автозомно-рецесивно или автозомно-доминантно. Хомозиготните индивиди обикновено имат неоткриваеми нива на активност на фактор XII (FXII), докато при хетерозиготите нивата са между 20% и 60% от нормата.

Епидемиология

- няма точни данни за честота и разпространение

Диагноза

- тежкият дефицит на FXII се характеризира с маркантно удължено aPTT (> 100 sec) с нормално PT, TT и време на кървене при пациенти без персонална или фамилна анамнеза за абнормно кървене
- за поставяне на дефинитивна диагноза се изисква провеждането на специфичен анализ на FXII.

Клинична характеристика

При засегнатите индивиди не се наблюдават тежки кръвоизливи, дори след хирургични интервенции или травма. Има съобщения за асоциация на дефицит на FXII и спонтанни аборти, преждевременно раждане, артериални и венозни тромбози, но не е установена дефинитивна връзка.

Лечение

При дефицит на FXII лечение не се налага.

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XIII

Определение

Наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се характеризира с намалени нива и активност на фактор XIII. Вродения дефицит на FXIII обикновено се причинява от мутации в *F13A1* ген (6p24.2-P25), кодиращ каталитичната субединица А, но са открити мутации и в *F13B* ген (1q31-q32.1), кодиращ субединица В. Предаването е автозомно-рецесивно като пациентите с тежка клинична изява имат хомозиготни или компаунд хетерозиготни мутации.

Епидемиология

- един от най-рядко срещаният дефицит в групата на коагулационните фактори с честота на хомозиготните форми 1/2000000
- двата пола са засегнати еднакво

Диагноза

- базира се на количествен анализ за измерване на активността и антигена на FXIII
- може да се използва теста за разтворимост на кръвен съсирек (тромба е стабилен в продължение на повече от 24 часа при дефицит на FXIII)
- холмарка на дефицита на FXIII са нормалните стойности на рутинно прилаганите коагулационни тестове (aPTT, PT, TT, фибриноген, време на кървене и тромбоцитен брой) при пациент със склонност за абнормно кървене.

Диагностични препоръки на International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH):

- първоначален скрининг, използвайки количествен функционален анализ за активност на FXIII
- при позитивиране на скринирация тест се продължава с измерване на плазмения антиген на FXIII-A₂B₂
 - ако FXIII-A₂B₂ антиген е намален: измерва се FXIII-A и FXIII-B антиген

- ако FXIII-A₂B₂ антиген е нормален: предполага се дефицит на FXIII-A тип II или се отхвърлят неутрализиращи антитела срещу FXIII-A, използвайки техниките на смесване
- допълнителни изследвания: оценка на фибринообразуването и молекулярно-генетични тестове.

Клинична характеристика

Клинично се представя с хеморагична диатеза и често се асоциира със спонтанни аборти и дефектно зарастване на рани. Вродения дефицит на FXIII може да се прояви във всяка възраст, като диагнозата често се поставя в ранното детство. Обичайни прояви са кървене след прерязване на пъпната връв, вътречерепен кръвоизлив, мекотъкано кървене, лесна поява на синини, хемартрози и повтарящи се спонтанни аборти. В повечето случаи, кръвоизливите настъпват късно (12-36 ч.) след травма или операция.

Лечение

- терапевтични опции: концентрат на FXIII, ПЗП, криопреципитат, антифибринолитици
- концентрати на FXIII:

INN	ДОЗА
CATRIDECACOG (rFXIII)	Препоръчителната доза е 35 IU/kg веднъж месечно (на всеки 28 дни ± 2 дни), приложен като интравенозна болус инжекция. Въз основа на действителната концентрация на <i>catridecacog</i> , обемът (в ml) за инжектиране при пациенти с тегло поне 24 kg може да бъде изчислен по следната формула: обем на дозата в ml = 0.042 x теглото на индивида (kg). Лекарят може да сметне за необходимо коригиране на дозата в някои ситуации, при които с препоръчителната доза от 35 IU/kg/месечно не се постига достатъчно предотвратяване на кървенето. Това коригиране на дозата трябва да бъде базирано на нивата на активност на FXIII
HUMAN COAGULATION FACTOR XIII	Препоръчителната доза е 40 IU/kg веднъж месечно (на всеки 28 дни ± 2 дни), приложен като интравенозна болус инжекция, не надвишаваща 4 ml/min.

- препоръчва се дългосрочна профилактика с концентрат на FXIII във всички случаи на дефицит на FXIII с персонална или фамилна анамнеза за кървене и при тези с активност на плазмен FXIII <0.1 IU/ml; профилактиката трябва да започне с концентрат на FXIII 20-40 IU/kg на всеки 28 дни, адаптирана да поддържа активност на FXIII 0.1-0.2 IU/ml
- при пациенти с дефицит на FXIII-A, които не са получавали плазмени продукти, да се обсъди и предпочете провеждането на профилактика с rFXIII
- при леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъжда прилагането на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагането на допълнителни количества концентрат на FXIII 10-40 IU/kg в зависимост от интервала след последното профилактично приложение и тежестта на кръвоизлива
- препоръчва се жените на профилактика с концентрат на FXIII да се наблюдават внимателно през време на бременност и профилактиката да се увеличи с честота на всеки 14-21 дни за поддържане активност на FXIII > 0.2 IU/ml; при раждане да се помисли за допълнителни количества концентрат на FXIII 10-40 IU/kg при започващо раждане или преди цезарово сечение, в зависимост от интервала след последното профилактично приложение
- в случай на спешност и при липса на концентрат на FXIII може да се използват ПЗП (15-20 ml/kg) и криопреципитат (1 E/10kg)

Проследяване

- както при вроден дефицит на фибриноген

КОМБИНИРАН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР V И ФАКТОР VIII

Определение

Комбинираният дефицит на фактор V и фактор VIII е автозомно рецесивно нарушение на коагулацията, което се характеризира с намалена активност на FV и FVIII. Дължи се на мутации в гените LMAN1 (18q21.3-q22) и MCFD2 (2p21-p16.3), които кодират синтезата съответно на протеин *LMAN1* (*lectin mannose-binding protein 1*) и протеин *MCFD2* (*multiple coagulation factor deficiency protein 2*), отговорни за вътреклетъчния транспорт на FV и FVIII.

Епидемиология

- изключително рядко срещан дефицит с честота 1/2000000
- по-често (1/1000000) в страните от Средиземноморския район и при евреи от Средния изток

Диагноза

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниска активност на FV и FVIII (обикновено между 0.05 и 0.2 IU/ml)

Клинична характеристика

Комбинираният дефицит на FV и FVIII обикновено се проявява като леко или средно по тежест нарушение на кръвосъсирването, асоциирано с кожно-лигавични и посттравматични/хирургични кръвоизливи и менструално кървене. Спонтанни мускулни хематоми и хемартрози се срещат рядко. Необичайни са интракраниалните и гастроинтестинални кръвоизливи, както и кървенето след прерязване на пъпна връв.

Лечение

- заместителна терапия обикновено се изисква само при наличие на посттравматични или хирургични кръвоизливи
- терапевтичните опции включват: ПЗП, концентрат на FVIII, антифибринолитици и *desmopressin*
- при леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъди прилагане само на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагане на ПЗП 15-25 ml/kg с допълнително приложение на FVIII 20-40 IU/kg или *desmopressin* 0.3 µg/kg; да се продължи лечението през 12-часови интервали с цел поддържане на активността на FV > 0.15 IU/ml и на FVIII > 0.5 IU/ml
- при бременни жени с активност на FV < 0.2 IU/ml в третия триместър, да се обсъди преди раждане прилагане на ПЗП 15-25 ml/kg за постигане на активност на FV между 0.2 и 0.4 IU/ml; да се обсъди допълнително приложение на ПЗП 10 ml/kg на всеки 12 часа в продължение най-малко на 3 дни за поддържане на активността на FV > 0.2 IU/ml; ако в третия триместър активността на FVIII е < 0.5 IU/ml, да се обсъди допълнително приложение на rFVIII.

Проследяване

- както при дефицит на фибриноген

ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН К-ЗАВИСИМИ ФАКТОРИ

Определение

Дефицитът на витамин К-зависимите фактори (ДВКЗФ) е автозомно рецесивно нарушение на коагулацията, което включва коагулационните фактори II, VII, IX и X, естествените антикоагуланти C, S и Z и зависимите от витамин К костни протеини. Този комбиниран дефицит е резултат от дефектно карбоксилиране на витамин К-зависимите фактори поради мутации в гените (GGCX (2p12) и VKORC1 (16p11.2)), отговорни за кодирането на един от двата ензима, участващи в този процес: γ -глутамил карбоксилаза (GGCX) и витамин К епоксид редуктаза (VKORC1).

Епидемиология

- изключително рядко срещан дефицит с честота 1/2000000
- описани под 50 фамилии в световен мащаб

Диагноза

- трябва да бъде обсъждана само след отхвърляне на други по-чести причини за комбиниран витамин К дефицит, напр. чернодробни или възпалителни чревни заболявания и свръхдозирание с антагонисти на витамин К
- основава се на удължено РТ и аРТТ и на ниска активност на FII, FVII, FIX и FX (обикновено между 0.2 и 0.6 IU/ml)
- строго се препоръчва генотипизиране на комплекса VKOR и GGCX

Клинична характеристика

Дефицитът на ВКЗФ се проявява най-често в неонаталния период с интракраниални кръвоизливи или кръвене от пълна връв, или в детска възраст с хемартрози, мекотъканни хематоми и лигавично кръвене, вкл. от стомашно-чревния тракт. Рядко диагнозата се поставя при възрастни или на базата на случайни лабораторни изследвания. Не съществува тясна корелация между клиничния фенотип и остатъчната активност на FII, FVII, FIX и FX. При някои пациенти могат да се наблюдават скелетни аномалии със загуба на слух, причинени от дефектна гамакарбоксилация на протеини от костната матрица.

Лечение

- терапевтичните опции включват: ПЗП, РСС и антифибринолитици
- при диагностициране на ДВКЗФ, трябва да се започне дългосрочна профилактика с перорален витамин К₁ (*phytomenadione*) 5-20 mg/ден; при липса на добър отговор, може да се обсъди парентерално приложение на витамин К₁ 5-20 mg/седмично
- при леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъди прилагане само на *транексамова киселина* 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагане на РСС 20–30 (FIX) IU/kg с витамин с К₁ 5-20 mg; при липса на РСС алтернативно да се приложи ПЗП 25 ml/kg
- при бременни жени, при които в третия триместър се установява < 20 IU/ml активност на който и да е от витамин К-зависимите фактори, да се обсъди прилагане на РСС 20–30 (FIX) IU/kg еднократно в началото на естествено раждане или най-малко 3 последователни дни преди провеждане на цезарово сечение.

Проследяване

- както при дефицит на фибриноген

Литература:

1. Castaman G & Linari S. Diagnosis and Treatment of Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. *J Clin Med* 2017; 6(4):45
2. Escobar MA & Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. *In Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3th ed. 2013: 60-78
3. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl.3):525-530
4. Kohler HP, et al. Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH: Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011;9:1404-1406
5. Livant T, et al. Rare bleeding disorders – old diseases in the era of novel options for therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2017;67:63-68
6. Mumford AD, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2014;167:304–326
7. Palla R, et al. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125(13):2052-20161
8. Xavier F & Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. *In Sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER, 2013

