

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Вроден дефицит на фактор XI

Синоними:

Хемофилия С

Плазмен предшественик на тромбопластина

Дефицит на фактор на Rosenthal

Синдром на Rosenthal

Определение на заболяването

Вродения дефицит на фактор XI е наследствено нарушение на кръвосъсирването, характеризиращо се с понижени нива и активност на фактор XI (ФXI), които водят до умерени симптоми на кървене, обикновено настъпващи след травма или операция. Разпространението на хомозиготните форми се оценява на 1/1000000 и се среща често в еврейското население. Честотата на частичен дефицит на ФXI сред евреите Ashkenazy е 8%. Заболяването засяга двата пола еднакво и се проявява във всяка възраст. Кръвоизливите обикновено се появяват след обрязване, екстракция на зъб, травма или операции (по-специално отоларингологични и урогенитални). Спонтанното кървене е рядко, но при жени могат да се наблюдават менорагии. Кръвоизливите обикновено са умерени. След хирургични интервенции при недиагностицирани и нелекувани пациенти може да се образуват значителни хематоми. Вродения дефицит на ФXI се причинява от мутации в *F11* ген (4q35), който кодира синтеза на плазмения ФXI. За разлика от повечето коагулопатии, тежестта на кръвоизливите корелира с нивото на ФXI. Диагнозата се основава на удължено активирано парциално тромбопластиново време (аРТТ) и намалени нива на ФXI. В зависимост от нивата на ФXI дефицитът се разделя на тежък и частичен, съответно със стойности <20 IU/dL и между 20 и 60 IU/dL. Молекулярните тестове са на разположение, но не са необходими за поставяне на диагноза. Диференциалната диагноза включва дефицит на факторите II, V, VII, X, VIII, IX, XIII, комбиниран дефицит на фактор V и фактор VIII, болест на фон Вилебранд и някои от заболяванията, свързани с функционални нарушения на тромбоцитите. Унаследяването е предимно автозомно-рецесивно, но са наблюдавани и симптоматични хетерозиготи, което предполага, че се среща и автозомно-доминантна трансмисия. Освен в случаите на кървене, пациентите се нуждаят от лечение при планирана екстракция на зъб или оперативна интервенция. Обикновено се използват концентрати на ФXI или прясно замразена плазма. Антифибринолитичите (аминокапронова киселина, транексамова киселина) също са полезни, тъй като дефицита на ФXI води до състояние на хиперфибринолиза. Прогноза е добра, тъй като обикновено симптомите на кървене са умерени

Библиография:

1. 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
2. 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
3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. *In Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3th ed. 2013: 60-78

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
ICD-10 code: D68.1
Код на заболяването по Orpha code
Orpha code: 329
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Няма точни данни за заболяването в България. В презентация през 2011 г. е съобщено за двама пациента. <i>Библиография:</i> 1. Лисичков Т. <i>Хемофилия в България</i> . Първа българо-германска работна среща “Комплексни грижи и лечение на пациенти с хемофилия”. Пловдив, 1-2 април 2011
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Приблизителна честота 1 на 1 000 000 население. <i>Библиография:</i> 1. Mannucci, P.M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. <i>Blood</i> . 2004, 104, 1243–1252. 2. 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. <i>British Journal of Haematology</i> , 2014, 167, 304–326 3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. <i>In Consultative Hemostasis and Thrombosis</i> . 3 rd ed. 2013: 60-78
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.
Критерии за диагностициране на заболяването
Дефицитът на ФХІ обикновено е асоцииран с леки кръвоизливи, които най-често се проявяват като отложено кървене след нараняване, травма, хирургична интервенция, зъбна екстракция или раждане. Скриниращите тестове показват удължено аРТТ при нормални РТ и ТТ. Всички пациенти с тежък дефицит (ФХІ < 10 IU/dL) се представят със стойности на аРТТ над 2 стандартни отклонения от средната норма. Хетерозиготите могат да имат слабо удължено аРТТ или стойности в нормалните граници. За потвърждаване на диагнозата се изисква установяването на ниски нива на ФХІ в две или по-вече изследвания и отсъствие на алтернативни причини за лабораторни отклонения (чернодробно заболяване, лупусен антикоагулант и др.) Изследване на антигена на ФХІ се изисква в редките случаи на качествен дефицит. <i>Библиография:</i> 1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. <i>In Consultative Hemostasis and Thrombosis</i> . 3 rd ed. 2013: 60-78 2. 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. <i>British Journal of Haematology</i> , 2014, 167, 304–326 3. Xavier F& Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. <i>In sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis</i> . Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER,

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Не са налични европейски или национални диагностични алгоритми.

Скриниращите тестове показват удължено аРТТ при нормални РТ и ТТ. Всички пациенти с тежък дефицит (ФХІ < 10 IU/dL) се представят със стойности на аРТТ над 2 стандартни отклонения от средната норма. Хетерозиготите могат да имат слабо удължено аРТТ или стойности в нормалните граници. За потвърждаване на диагнозата се изисква установяването на ниски нива на ФХІ в две или по-вече изследвания и отсъствие на алтернативни причини за лабораторни отклонения (чернодробно заболяване, лупусен антикоагулант и др.) Изследване на антигена на ФХІ се изисква в редките случаи на качествен дефицит.

Библиография:

1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3th ed. 2013: 60-78
2. 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

Алгоритми за лечение на заболяването

1. Пациентите с дефицит на ФХІ трябва да бъдат разглеждани като случаи с по-висок риск за кървене, ако активността на ФХІ е <0.1 iu/ml, ако има друга коагулопатия, персонална анамнеза за кървене или ако хирургичната интервенция включва дентална екстракция или въвличане на орофарингеална или генитоуринарна мукоза.
2. Пациентите с дефицит на ФХІ <0.1 iu/ml трябва да бъдат скринирани за инхибитори срещу ФХІ преди хирургична интервенция или раждане, ако те са имали предхождаща терапия с ФХІ.
3. 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 tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно за 5 – 7 дни.
4. При тежки кръвоизливи или голяма хирургия в случаите с по-висок риск за кървене се обсъжда инициална доза на концентрат на ФХІ 10–15 iu/kg без добавяне на tranexamic acid. Алтернатива на приложението на ФХІ е комбинацията от прясно замразена плазма 15–25 ml/kg и tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно.
5. При раждане на жени с активност на ФХІ < 0.15 iu/ml в третия триместър, при които започва раждане или предстои цезарово сечение се обсъжда прилагане на концентрат на ФХІ 10–15 iu/kg или прясно замразена плазма 15–25 iu/kg и tranexamic acid 15–20 mg/kg.
6. При раждане на жени с активност на ФХІ 0.15 – 0.7 iu/ml в третия триместър и анамнеза на кървене или без предхождащи хемостатични нарушения се обсъжда прилагане на tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно най-малко за 3 дни.
7. При раждане на жени с активност на ФХІ 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 ФХІ или на антифибринолитици.

Библиография:

1. 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

Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на пациентите с вроден дефицит на ФХІ трябва да се провежда в специализирани центрове от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост. При липса на усложнения пациентите трябва да посещават центъра поне веднъж годишно.

При подходящо лечение прогнозата при пациентите с вроден дефицит на ФХІ е добра.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите със ставни кръвоизливи се нуждаят от специфична рехабилитация на опорно-ставната система, която трябва да бъде проведена от специалисти с опит при рехабилитацията на артропатии, причинени от нарушения в коагулацията.

Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната болест, съпътстващите усложнения и необходимостта от непрекъснато заместително лечение и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност постоянни лекари и психолог да водят лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължително.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

В семейства с доказан дефицит на ФХІ се препоръчва когато е възможно да се прилагат генетични тестове, за да се улеснят генетичните консултации и, ако семейството желае, пренатална диагностика. Генетичната консултация е ключът за оказване на помощ на хората с вродени нарушения на коагулацията, на носителите и на техните семейства да направят по-информиран избор. Пренатална диагностика се предлага обикновено когато се обмисля прекратяване на бременността, ако се докаже, че ембрионът е засегнат. Може, обаче, да се извърши с цел да се подготвят родителите и да се планира раждането. Най-добре е да се избягва раждане с форцепс или вакуум, ако бебето е с доказано нарушение на коагулация.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Пациентите с дефицит на ФХІ трябва задължително да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на центрoвете са многобройни и са свързани от една страна с качеството на медицинско обслужване и от друга – с удобството и качеството на живот на обслужваните пациенти: 24-часова телефонна връзка и възможност за оказване на денонощна спешна помощ; възможност за получаване на консултации от интердисциплинарен екип с опит в областта на вродените коагулопатии; възможност за безплатно провеждане на всички необходими изследвания и консултации; планиране на диспансерно проследяване, съобразявайки се с възможностите на пациента; провеждане на комфортно едnodневно лечение в условия на извънболничен стационар с минимално отсъствие от училище или работа и др.

Имайки предвид броя на пациентите с коагулопатии в България и съществуващата медицинска практика и компетентност в момента, според Работната група по хемофилия в нашата страна е необходимо да бъдат разкрити 3 или 4 Центъра за комплексно лечение на хемофилия в университетските болнични структури в София, Варна, Пловдив и Плевен. Центровете могат да изпълняват цялостната диагностична, лечебна и диспансерна дейност по съществуващите в момента КП №253, КПр №5 и КПр №6. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип, включващ хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, акушер-гинеколог, стоматолог, психолог, социален работник. Поради това, че част от болничните заведения са специализирани за лечение само на пациенти с хематологични заболявания и освен с хематолози не разполагат с други тесни специалисти, съответните профилирани експерти от интердисциплинарните екипи могат да бъдат привлечени чрез договори и да им бъде осигурено заплащане от болничното заведение, в което е разкрит център или по линия на нова национална програма по редки болести. На същия принцип може да бъде организирана и консултативната помощ в центрoвете, разкрити в многопрофилните болници, независимо от това, че профилните специалисти са служители в същото болнично заведение, където е разкрит и експертния център. За финансиране от МЗ или чрез национална програма може да се обсъжда и дейността в центрoвете, свързана поддържането на електронна база данни и регистър за пациентите с хемофилия и други коагулопатии.

Библиография:

1. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl. 3): 525-530.
2. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В центъра няма регистрирани пациенти с дефицит на ФХІ.