

LABORATORNÍ LISTY

č. 08/2018

Březen 2018



Vážené kolegyně a kolegové,

v dnešním čísle laboratorních listů Vám přinášíme podrobnější informace o Faktoru VIII. Příjemné čtení.

FAKTOR VIII

Veškeré charakteristiky faktoru VIII, který v plazmě koluje navázán na von Willebrandův faktor (vWF), se do roku 1980 v podstatě týkají tohoto komplexu. Navíc v důsledku převahy von Willebrandova faktoru v komplexu (více než 95%) to byla více méně charakteristika vWF. Teprve po roce 1980 se podařilo tyto dvě bílkoviny oddělit. Izolace faktoru VIII je vzhledem k velikosti molekuly, nízké plazmatické koncentraci a nestabilitě velmi obtížná.

Von Willebrandův faktor je z komplexu odstraněn pomocí imunoafinitní chromatografie. Pro imunoafinitní chromatografii se používají monoklonální protilátky proti faktoru VIII, které jsou připravovány v tkáňových kulturách za bezsérových podmínek. Oddělení faktoru VIII od vWF lze také provést pomocí chromatografie za použití nízkých a následně vysokých koncentrací soli.

Faktor VIII je plazmatický glykoprotein, β -globin o 2332 aminokyselinách, velmi citlivý k enzymatické degradaci, který je v plazmě přítomen ve stopovém množství. V plazmě je FVIII vázán do komplexu s vWF. Molekula FVIII se váže na vWF poblíž N-konce molekuly vWF. Vazebné místo pro vWF má FVIII v oblasti svého lehkého řetězce. Komplex [FVIII. vWF] pravděpodobně chrání faktor VIII před jeho biologickým štěpením vlivem systému aktivovaného proteinu C (APC) nebo aktivovaným faktorem X (FXa). Z této vazby je uvolňován kontaktem s fosfolipidy nebo trombinem za současného uvolnění vazebného místa na strukturu fosfolipidu.

Gen pro faktor VIII je poměrně velký a nachází se na vrcholu dlouhého raménka pohlavního X chromozomu. V současné době je známo asi 80 různých mutací FVIII. Funkční faktor VIII je charakterizován 3 strukturálními doménami A, B, C a dvěma kyselými peptidy (α_1 , α_2). Z krevní plazmy se podařilo izolovat 2 řetězce FVIII:

Těžký řetězec HC (Heavy Chain) o MW 92 000-210 000, domény A1, A2, B

Lehký řetězec LC (Light Chain) o MW 80 000, domény A3, C1, C2

Tyto řetězce se v přítomnosti fosfolipidů spojují prostřednictvím Ca^{2+} v koagulačně aktivní faktor VIIIa. K aktivaci FVIII dochází limitovanou proteolýzou vyvolanou trombinem. V přítomnosti fosfolipidů může být FVIII aktivován i působením faktoru Xa.

Funkce

Funkčně aktivní FVIII (FVIIIa) funguje jako proteinový kofaktor ve vnitřní cestě aktivace přeměny protrombinu na trombin, při tvorbě koagulačně aktivního komplexu tzv. vnitřní tenázy [VIIIa . IXa . Pl . Ca^{2+}], nezbytné k aktivaci faktoru X. Reakce v komplexu tenázy je urychlena v přítomnosti všech složek asi 10 000 krát.

Fyziologické rozmezí

Fyziologické rozmezí FVIII v plazmě je udáváno 50 - 150%. Někteří autoři udávají nižší průměrnou aktivitu faktoru u jedinců s krevní skupinou 0 oproti nositelům ostatních krevních skupin v systému ABO. Na tuto možnost je nutné pamatovat zejména při diagnostice lehké von Willebrandovy choroby (vWch) nebo přenašeček hemofilie A.



Institut laboratorní
medicíny

Sang Lab - klinická laboratoř, s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
Karlovarské imunologické centrum s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
TECTUM spol. s r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
Jiří Voženilek spol. s r. o.
Pražská 258, 276 01 Mělník

Hematocentrum s. r. o.
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary
VARAPALO s. r. o.
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary
ALERGOAMB s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

www.labin.cz

Minimální aktivita FVIII v plazmě, která je schopna zabránit spontánnímu krvácení je nad 1%, minimální aktivita potřebná k zástavě při drobných poraněních a zákrocích je udávána 25%.

Hemofilie A

Vrozený deficit FVIII patří mezi vzácné dědičné choroby, současně je ale nejčastější vrozenou koagulopatií. Postihuje všechny etnické skupiny a setkáváme se s ní i u řady živočišných druhů. V Evropě a USA je incidence hemofilie A 1:5000 narozených chlapců.

Historie hemofilie

Hemofilie patří mezi nejstarší popsaná krvácivá onemocnění. Zmínky o ní se vyskytují již ve středověkém písemnictví. O onemocnění spojeném s nadměrným krvácením hovoří i židovský talmud ve 2. století před naším letopočtem. Hemofilie si v průběhu staletí vysloužila označení královská nemoc. Nejslavnějším rodokmenem s prvním popsaným výskytem hemofilie A je rodokmen anglické královny Viktorie.

Genetický základ hemofilie

Dědičnost hemofilie je recesivní, vázaná na pohlavní chromozom X. Geny pro faktor VIII jsou uloženy na vzdálenějším konci delšího raménka chromozomu X v pásech Xq28a a Xq27,1. Gen pro FVIII obsahuje 186 kb, jde o poměrně dlouhý gen a nezbytná genetická informace je obsažena v 9 exonech. Ženy jsou přenašečkami onemocnění a mohou mít ojediněle zvýšenou tendenci ke krvácení při nízké koncentraci FVIII. Pro diagnostiku hemofilie má zásadní význam rodinná anamnéza. Asi u 1/4 - 1/3 postižených je rodinná anamnéza negativní. V tomto případě se jedná buď o nově vzniklou mutaci nebo je postižení po generaci přenášeno pouze ženami bez klinických projevů onemocnění.

Klinická manifestace hemofilie

S krvácivými příhodami se u těžkého hemofilika setkáme nejčastěji již v prvním roce života. Do tří let věku se většinou objeví kloubní krvácení. Pro těžký průběh choroby jsou typické spontánní krvácivé projevy bez zjevné vyvolávající příčiny, s typickou lokalizací v kloubně - svalovém aparátu. V důsledku toho dochází k deformacím kloubů, s následnou poruchou hybnosti a částečnou, resp. i úplnou imobilizací nemocných osob. Kloubní krvácení patří vedle takzvaného pozdního krvácení po poraněních a chirurgických zákrocích k hlavním příznakům této krvácivé nemoci. U těžkých hemofiliků se velmi často setkáváme též s hematurií, neřídka bývá i krvácení mozkové. Středně těžký hemofilik nemívá většinou spontánní projevy krvácení. Po drobných úrazech se ale mohou kloubně - svalové krvácivé příhody objevovat, a to především v závislosti na hladině faktoru. U lehkých hemofiliků se krvácení často projeví teprve při stomatologickém, eventuálně chirurgickém zákroku nebo po těžkých poraněních a úrazech. Zřídka se setkáváme s krvácením z nosu (typické pro vWch) a kožními petechiemi. K nejčastějším projevům u všech typů hemofilie patří snadná tvorba modřin a krvácení po extrakci zubů. Hemofilie se klasifikuje podle zbytkové aktivity defektního koagulačního faktoru na hemofilii lehkého, středního a těžkého stupně:

těžké formy (F VIII < 1%)

střední formy (F VIII 1 - 5%)

lehké formy (F VIII 5 - 25%)

Literatura:

- 1) Bakešová, M., bakalářská práce, Faf UK Hradec Králové, 2010
- 2) Pecka, M. Buňka a krvetvorba. Český Těšín: Finidr, s.r.o, 2002.
- 3) Pecka, M. Fyziologie a patologie hemostázy. Český Těšín: Finidr, s.r.o, 2004.
- 4) Penka, M. a kol. Neonkologická hematologie. 2. vydání. Praha: Grada, 2009



Sang Lab - klinická laboratoř, s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
Karlovarské imunologické centrum s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
TECTUM spol. s r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary
Jiří Voženilek spol. s r. o.
Pražská 258, 276 01 Mělník

Hematocentrum s. r. o.
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary
VARAPALO s. r. o.
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary
ALERGOAMB s. r. o.
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

www.labin.cz