

Adamczyk-Gruszka Olga, Zwierzyńska Anna, Plusajska Justyna, Gruszka Jakub. Factor XI deficiency as a clinical problem in labor - a case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):94-104. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.06.009>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.06.009>
<https://zenodo.org/record/6522177>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 19.04.2022. Revised: 25.04.2022. Accepted: 05.05.2022.

Factor XI deficiency as a clinical problem in labor - a case report

Olga Adamczyk-Gruszka <https://orcid.org/0000-0003-1295-009X>

Department of Gynaecology and Obstetrics, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce;

Department of Gynaecology and Obstetrics, Provincial Integrated Hospital in Kielce

Anna Zwierzyńska <https://orcid.org/0000-0002-4913-8620>

Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce

Justyna Plusajska <https://orcid.org/0000-0003-0011-0587>

Voivodeship Hospital in Kielce, Clinic of Gynaecology

Jakub Gruszka <https://orcid.org/0000-0001-9701-4502>

II Department and Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw

Summary

Hereditary factor XI deficiency has been a mystery since its discovery in 1953. The most common mild symptoms in patients with the most severe form do not match the abnormalities in standard clotting tests. The contribution of factor XI to hemostasis is not adequately assessed in modern clinical laboratories.

How does factor XI deficiency contribute to changes in blood clotting patterns, what is the genetics of this condition, and the relationship between its deficiency and bleeding? A new approach of gynecologists to childbirth in patients with factor XI deficiency. This article describes the case of a pregnant woman with hemophilia C.

Key words: pregnancy, childbirth, factor XI deficiency in a pregnant patient

Niedobór czynnika XI jako problem kliniczny podczas porodu – opis przypadku

Streszczenie

Dziedziczny niedobór czynnika XI jest zagadką od jego odkrycia w 1953 roku. Najczęściej występujące łagodne objawy u pacjentów z najcięższą postacią nie pasują do nieprawidłowości w standardowych testach krzepnięcia. Udział czynnika XI w hemostazie nie jest odpowiednio oceniany w nowoczesnych laboratoriach klinicznych.

W jaki sposób niedobór czynnika XI przyczynia się do zmian w modelach krzepnięcia krwi, jaka jest genetyka w tym schorzeniu, związek jego niedoboru z krwawieniem? Nowe podejście ginekologów do porodu u pacjentek z niedoborem czynnika XI. Artykuł przedstawia opis przypadku ciężarnej z hemofilią C.

Słowa kluczowe: ciąża, poród, niedobór czynnika XI u pacjentki w ciąży

WSTĘP

W latach 1953-1955 Robert Rosenthal z kolegami z Beth Israel Hospital w Nowym Jorku opisali cztery pokolenia rodzin z zaburzeniem krzepnięcia charakteryzującym się łagodnym do umiarkowanego krwawieniem po drobnych zabiegach i operacjach [1]. Osocze osób dotkniętych chorobą krzepło powoli w szklanych probówkach, co wskazywało na brak czynnika innego niż w hemofilii A lub B. W 1961 roku Międzynarodowy Komitet Nomenklatury Czynników Krzepnięcia Krwi zaproponował czynnik XI(fXI), aby odróżnić go od czynników brakujących w hemofilii A (czynnik VIII [fVIII]), hemofilii B (czynnik IX [fIX]) i czynnik Hagemana (czynnik XII [fXII]) [2]. Zaburzenia krwotoczne związane z niedoborem fXI nazywane jest hemofilią C lub zespołem Rosenthala. Choć fXI jest niezbędny do prawidłowego krzepnięcia, to krwawienie przy jego niedoborze są najczęściej łagodne, a związek między poziomem czynnika a objawami jest najsłabszy dla fXI [3].

Pacjenci z niedoborem FXI mają wydłużone APTT, a skaza krwotoczna jest łagodniejsza niż w przypadku hemofilii A lub B obejmując różne tkanki [4]. Charakterystyczne dla hemofilii A i B spontaniczne krwawienia do tkanek miękkich i wylewy krwi do stawów nie są cechą niedoboru fXI. Ciężkie samoistne krwawienia pojawiają się rzadko, natomiast krwotoczna miesiączka i krwawienie z nosa są częste [6]. Największy problem występuje podczas urazu jamy ustnej, nosa lub dróg moczowych ponieważ okolice te są bogate w aktywność fibrynolityczną, oraz skuteczność leków antyfibrynolitycznych tj: kwas traneksemowy i kwas ε-aminokapronowy. U pacjentów z niedoborem fXI doprowadziło to do teorii, że podstawową rolą fXI jest zapobieganie przedwczesnemu rozpuszczaniu skrzepów [7]. Uraz lub zabiegi inwazyjne, tj.: wycięcie wyrostka robaczkowego, operacje ortopedyczne, mogą być dobrze tolerowane [8]. U pacjentów z niedoborem fXI objawy słabo korelują z aktywnością fXI mierzoną testami opartymi na APTT [9]. Wielu pacjentów z niedoborem czynnika XI nie doświadcza urazów prowadzących do krwotoku. Krwawienie z błony śluzowej przy jego niedoborze jest łagodne w porównaniu do niedoborów innych czynników krzepnięcia. W innych przypadkach klinicznych niski poziom czynnika von Willebranda, może wpłynąć na zakres objawów w łagodnych zaburzeniach tj. jak niedobór fXI ,

aniżeli w przypadku cięższych zaburzeń, takich jak hemofilia[9]. Różne mutacje fXI mogą przyczyniać się do zmienności fenotypowej. Niedobór fXI może zaostrzyć krwawienie wywołane urazem, komplikować zabiegi chirurgiczne i poród, przyczynić się do krwotoku miesiączkowego [9].

W organizmie człowieka trombina bierze udział w odpowiedzi na infekcję, a KKS aktywuje jej wytwarzanie przez aktywację fXI, który jest wynikiem duplikacji genu PK. Trombina i KKS są homologami a zarazem substratami fXIIa [10]. FXI nabył cechy ułatwiające interakcję z mechanizmem wytwarzania trombiny różniące go od PK. Nowe właściwości fXI podobne do PK pozwalają jej działać jako niezależny czynnik krzepnięcia od fXIIa i kontaktowy czynnik zależny od fXIIa. Częstość występowania ciężkiego niedoboru fXI szacuje się na jeden na milion osób [8] Zaburzenie to jest powszechne u Żydów aszkenazyjskich, u których częstość występowania nieprawidłowego allelu fXI wynosi ~5%, a poważny niedobór jest u jednej na 450 osób [11]. Dwie mutacje odpowiadają za >90% nieprawidłowych alleli.[12]. Mutacja Glu117Stop (typ II) wprowadza kodon przedwczesnej terminacji, mutacja Phe283Leu (typ III) zaburza tworzenie dimerów i zmniejsza wydzielanie białka [12]. Mutacje fXI z małymi wyjątkami zakłócają wydzielanie i/lub stabilność białka. Konsekwencją niskiego poziomu białka jest zmniejszona aktywność osocza. Pacjenci homozygotyczni posiadający mutację typu II nie mają w osoczu antygeny fXI, a homozygoty typu III mają ~10% normalnego antygeny i aktywności. Heterozygoty złożone mają poziom pośredni. Poziom od 50 do 65% normy mają nosiciele obu mutacji [10]. Niedobór fXI jest chorobą autosomalną recesywną, a u pacjentów żydowskich struktura dimeryczna fXI może powodować, że produkt pojedynczego zmutowanego allelu wywiera negatywny wpływ na produkt normalnego allelu [13]. Dominujący mechanizm negatywny może być powszechny z szacunkową częstością występowania 1 na 30 000 [8]. Poziomy fXI u osób chorych kształtują się na poziomach pośrednich między poziomami homozygot i heterozygot dla mutacji typu II i III, co wyjaśnia gorszą korelację między poziomami fXI i objawami u pacjentów nie-żydowskich. Brak standaryzowanych testów do oceny funkcji fXI ogranicza zdolność przewidywania tendencji do krwawień u pacjentów z niedoborem fXI, powodując empiryczne podejścia do leczenia tego zaburzenia. Laboratoria wykorzystują APTT do badań przesiewowych w kierunku niedoboru fXI, a diagnozę ustala się na podstawie porównania zdolności osocza pacjenta i normalnego do korygowania APTT osocza z niedoborem fXI [9]. Aktualne modele przewidują, że po utworzeniu skrzepu fXI podtrzymuje wytwarzanie trombiny i aktywność ta jest ważna dla stabilności skrzepu w obliczu fibrylizy. Livnat i wsp. twierdzą że w zwapnionym, ubogim osoczu płytkowym wytwarzanie trombiny może być wykorzystane do odróżnienia pacjentów z niedoborem fXI ze skłonnością do krwawień od pacjentów bez tych objawów gdy poziom fXI wynosi od 2 do 20% normy [13]. Natomiast Pike i wsp stwierdzili różnice w wytwarzaniu trombiny między osobami

krwawiącymi z niedoborem fXI a osobami nie krwawiącymi w osoczu bogatopłytkowym. Włączenie płytek krwi może być kofaktorem aktywacji fXI przez trombinę w postaci polifosforanu [14]. Colucci i wsp. twierdzą że u pacjentów z niedoborem fXI zmienność wrażliwości skrzepów osocza na fibryinolizę może być spowodowana niezależnym od trombiny defektem aktywności TAFI [15]. Niedobór fXI jest ważny dla klinicystów, ponieważ może wywołać obfite krwawienie spowodowane urazem i komplikować poród [4]. Przygotowując pacjentów ze stężeniem fXI <15 do 20% normy do zabiegów inwazyjnych należy pamiętać, że ujemny wywiad krwawienia nie gwarantuje niskiego ryzyka krwawienia w przyszłości, oraz że pacjenci z poziomami fXI (<1%) są narażeni na ryzyko wytworzenia przeciwciał neutralizujących po wymianie czynnika [4,16]. U pacjentów z poziomem fXI >40% normy rzadko występują nieprawidłowe krwawienia, a oni nie wymagają specjalnego przygotowania do operacji.

U osób u których występują autosomalne dominujące postacie zaburzenia częściej występuje pośredni niedobór (20 do 40% normy), a pacjenci mogą odnieść korzyści z wymiany czynnika w zabiegach wysokiego ryzyka. Powinni być leczeni osoczem lub koncentratem fXI, przez co najmniej siedem dni aby utrzymać minimalny poziom w osoczu >40% normy [7]. Wymiana czynnika jest potrzebna w zabiegach: neurochirurgicznych, chirurgii głowy i szyi, zabiegach torakochirurgicznych, dużych zabiegach chirurgicznych dt: jamy brzusznej lub miednicy [9]. Zamiast czynnika można zastosować u pacjentów z inhibitorami przeciwciał fXI pojedynczej dawki rekombinowanego czynnika VIIa (15–30 µg/kg), następnie terapię antyfibrynolityczną, która utrzymuje hemostazę u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym [13]. W innych przypadkach można zastosować czynnik VIIa (15–30 µg/kg) co dwie–cztery godziny w połączeniu z terapią przeciwfibrynolityczną zamiast zastępowania czynnika u pacjentów bez inhibitorów [17]. Ten rodzaj leczenia można zastosować u pacjentów z bardzo niskimi poziomami fXI w osoczu (<1% normy), takich jak homozygoty dla mutacji typu II, którzy w około 30% wykształcają przeciwciała neutralizujące po ekspozycji na fXI [19]. W przypadku drobnych zabiegów tj.: ekstrakcja zęba, biopsja skóry, można podawać sam kwas ε-aminokapronowy lub kwas traneksamowy, zaczynając 12 godzin przed zabiegiem i kontynuując przez siedem dni. [18].

Przypadek

30-letnia kobieta w CIII P III 39 tyg. Hemofilia C. Zespół Raynauda. Kolagenoza. W 39 tygodniu ciąży została przyjęta do Kliniki Położnictwa do porodu. Przeszłość medyczna obejmuje obfite krwawienia miesięczkowe ze związaną z tym niedokrwistością z niedoboru żelaza, krwawieniami z nosa wymagającym przyżegania. Badanie fizykalne bez odchyień od normy. Poprzednie dwa porody przebiegały bez powikłań. Grupa krwi matki B Rh/-/ ujemny. Dwukrotnie rodziła siłami natury po wcześniejszym przetoczeniu osocza przed planowanym porodem. W ciąży pierwszej,

która przebiegała prawidłowo PSN odbył się w 39 tyg. c. Kobieta urodziła C.Ż.D. wagi 3240 g długość 54 cm Apgar 9-10-10. Grupa krwi płodu "AB" Rh/-/ujemny. W ciąży drugiej czterokrotnie hospitalizowana z powodu zagrażającego poronienia w 16 i 19 tyg.c. oraz PPI w 25 i 27 tyg.c.. Leczone: Duphaston, Luteina, No-Spa, Magne B6. Urodziła w 39 tyg. C. PSN S.Ż.D. wg 3100g , długość 55 cm Apgar 8-9-10 Grupa krwi "A" Rh+/dodatni. Po trzyletniej przerwie po drugim porodzie pacjentka ponownie zaszła w ciążę, która przebiegała bez powikłań. W 39 tyg. c. PSN. Pacjentka urodziła C.Z.D wg 3400 g Apgar 9-10-10, długości 56 cm. Grupa krwi dziecka AB Rh-/ujemny. . W czasie porodu Mierzono parametry życiowe; ciśnienie krwi wynosiło 110/70 mm Hg, częstość tętna 100 uderzeń/min, elektrokardiogram (EKG) wykazał prawidłowy rytm zatokowy. Wstępne badania laboratoryjne wykazały: Grupa krwi A Rh-/ujemna, Liczba płytek krwi: 165 000, Hemoglobina 10,3 g/dl (niska) – liczba białych krwinek (WBC): 15 200 K/uL, hematokryt 31,8%, liczba krwinek czerwonych (erytrocyty)- 3,60 M/uL Stężenie glukozy we krwi: 90 mg/dl, Aminotransferaza alaninowa (ALT): 35U/L, aminotransferaza asparaginianowa (AST): 32U/L, C-białko reaktywne 2 mg/l (w normie), dehydrogenaza mleczanowa: 340 U/L, mocznik-5mg/dl, kreatynina 0,75mg/dl Koagulologia: czas PT-11,3 sek, WSK-97%, INR- 1,0 , Czas APTT-68,9 sek., czas TT-15,2 sek, czynnik XI 8,16% (norma 70-140%) Badania aktywności FVIII, aktywności FIX i choroby von Willebranda nie wykazały odchyień od normy. Biorąc pod uwagę stopień niedoboru FXI - aktywność wynosiła 8,16% przed porodem, historię odbytych porodów, krwawień miesięczkowych podjęto decyzję o użyciu koncentratu FFP przed planowanym porodem i ewentualnym znieczuleniem. Należało uwzględnić poporodową terapię przeciwfibrynolityczną w momencie wystąpienia ewentualnych powikłań, ponieważ ciężkie krwawienia miesięczkowe są częste u kobiet z niedoborem FXI. Według danych statystycznych około 60% kobiet z niedoborem FXI zgłasza obfite krwotoczne miesiączki w porównaniu do 10% populacji ogólnej. Leczenia krwawień miesięczkowych w tej grupie pacjentek obejmuje terapię przeciwfibrynolityczną (kwas traneksamowy, kwas ε-aminokapronowy) oraz terapię hormonalną. W przypadku porodu w tej grupie ciężarnych należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku poporodowego, zarówno wśród kobiet z łagodnym jak i ciężkim niedoborem FXI. Wymusza to na położnikach rozważenia konieczności zastosowania terapii farmakologicznej przed porodem. Wśród ciężarnych z poziomem poniżej 1% w ramach przygotowań do porodu odpowiednia jest wymiana za pomocą koncentratu FFP lub FXI. Podczas stosowania FFP aby znormalizować APTT potrzeba do 20 ml/kg aby osiągnąć poziom około 25%, Pacjentka otrzymała świeżo mrożone osocze w dawce 10ml/kg m.c. przed porodem a następnie taką samą dawkę FFP co drugi dzień w czasie hospitalizacji. Połóg przebiegał bez powikłań. Pacjentka w 5 dobie wypisana z dzieckiem w stanie ogólnym dobrym

Dyskusja

W czasie trwania ciąży fizjologicznej hemostaza ciąży przechodzi w fazę nadkrzepliwości

zabezpieczając ciężarną przed powikłaniami związanymi z krwawieniami i krwotokiem podczas porodu. Najważniejszym czynnikiem są skurcze macicy w okresie okołoporodowym i podczas porodu, które są początkiem ostrej hemostazy. Metoda analizy całkowitej hemostazy osocza wykazuje zmiany charakterystyczne dla nadkrzepliwości w ciąży. Obserwuje się podwyższenie czynników VII, X, VIII, fibrynogenu i czynnika von Willebranda, który jest maksymalny w okresie okołoporodowym. Zwiększa się generacja endogennej trombiny, nabyta odporność na aktywowane białko C, skrócony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), zwiększony poziom kompleksu protrombiny (PT) mierzony jako (INR) poniżej 0,9 [21,22]. W ciąży fizjologicznej poziom płytek prawidłowy. Opisywana jest ich aktywacja i uwalnianie beta-tromboglobuliny i czynnika płytkowego. Czas krwawienia nie ulega zmianie. W ciąży o przebiegu prawidłowym wzrasta poziom fibrynogenu i czynników krzepnięcia krwi, z wyjątkiem czynnika (F). Inhibitory krzepnięcia nie ulegają zmianie, z wyjątkiem białka S, którego poziom znacznie spada, oraz nabytą opornością na aktywowane białko C (APC), i wzrostem poziomu inhibitora szlaku czynnika tkankowego i poziomu trombomoduliny. W związku z podwyższeniem poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) z komórek śródbłonna i inhibitora plazminogenu-2 (PAI-2) z łożyska zdolność fibrynolityczna jest znacznie zmniejszona. Nie ulega zmianie inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną. W ciąży fizjologicznej dochodzi do wyraźnego wzrostu aktywności prokoagulacyjnej we krwi matki i jednoczesnego wzrostu fibrynolizy bez zaburzeń narządowych. Zmiany ulegają nasileniu wraz ze wzrostem wieku ciążowego. W czasie porodu dochodzi do zwiększonego zużycia płytek krwi i czynników krzepnięcia, aktywność fibrynolityczna jest osłabiona w czasie ciąży, ale szybko powraca do normy po porodzie. Spowodowane to jest łożyskowym inhibitorem aktywatora plazminogenu typu 2 (PAI-2), który jest obecny w znacznych ilościach podczas ciąży. D-dimery swoiste markery fibrynolizy powstające z rozpadu polimeru fibryny przez plazminę wzrastają wraz ze wzrostem ciąży. W czasie ciąży i połogu ryzyko zakrzepicy wzrasta od 4 do 10 krotnie. Hemostaza na poziomie łożyskowych trofoblastów związana jest ze zwiększoną ekspresją czynnika tkankowego (TF) i niską ekspresją inhibitora TFPI [23,24]. Do działania prokoagulacyjnego przyczyniają się mikrocząsteczki pochodzące z maczynych komórek śródbłonna i płytek krwi oraz z trofoblastów łożyskowych. Dla zrównoważenia środowiska prokoagulacyjnego ważne są lokalne mechanizmy antykoagulacyjne na łożyskowych trofoblastach. Zakłócać mechanizmy antykoagulacyjne mogą np. autoprzeciwciała. Wolne białko S i liczba płytek mogą wracać do wartości wyjściowych przez dłuższy okres, dlatego te parametry powinny być badane dopiero po 3 miesiącach od porodu i po zakończonej laktacji. Poziom PAI-2 może być wykrywany w krwioobiegu matki nawet 8 tygodni po porodzie. Fibrynoliza po porodzie i urodzeniu łożyska zwiększa się co powoduje wzrost poziomu d- dimerów. Zmiany hemostatyczne występujące w czasie ciąży i porodu ulegają normalizacji w ciągu 4-6 tyg. [4,18,24,25].

Rodzinny wywiad dotyczący oceny historii krwawień jest zatem pomocny w ustaleniu zastosowania czynnika w postaci terapii zastępczej przed porodem. Po porodzie można rozważyć zastosowanie leczenia przeciwfibrynolitycznego. Podczas porodu należy unikać stosowania narzędzi położniczych tj. próżniociąg położniczy, czy kleszcze położnicze ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia u noworodków. Po porodzie powinno się wykonać pomiar aktywności fXI we krwi pępowinowej, szczególnie u noworodków płci męskiej, u których rozważa się obrzezanie. Opieka nad pacjentem musi obejmować działania multidyscyplinarne obejmujące położnictwo, hematologię i anestezjologię podczas konieczności znieczulenia.

fXI będąc składnikiem wewnętrznego szlaku krzepnięcia, jest potrzebny do kierowania tworzenia się skrzepu w teście APTT. U ciężarnych u których występuje jego brak będą miały bardzo długie APTT. Poziomy fXI oznaczane w testach typu APTT nie korelują prawidłowo ze stopniem krwawienia u pacjentów z jego niedoborem. Nieprawidłowe krwawienie u pacjentów z niedoborem fXI zazwyczaj występuje w trakcie urazów, zabiegów chirurgicznych tkanek bogatych w aktywność fibrynolityczną, takich jak usta, nos i drogi moczowe. Spontaniczne krwawienie w tej grupie występuje rzadko, a wśród części pacjentów nie obserwuje się patologicznych anomalii krwawień nawet po urazie tkanek bogatych w aktywność fibrynolityczną. Słaba korelacja testów APTT z objawami krwawienia świadczy o ich niezdolności do fizjologicznej aktywności fXI, który nie jest składnikiem głównego mechanizmu wytwarzania trombiny odpowiedzialnego za hemostazę, ale wspomaga jej wytwarzanie i jest wymagany tylko w określonych sytuacjach. Może działać jako interfejs między wytwarzaniem trombiny a mechanizmami prozapalnymi w układzie kalikreina-kinina. Analizując wszystkie dane jego podstawowa rola może nie polegać na hemostazie [25,26,27,28].

Testy nowej generacji tj. test generowania trombiny i test stabilności skrzepu oceniające istotniejsze funkcje fizjologiczne fXI, mogą pozwolić odróżnić pacjentów z niedoborem fXI ze skłonnością do krwawień od pacjentów bez takiej skłonności, przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

W przyszłości należy rozważyć ulepszenie testów, które lepiej odzwierciedlą rolę fXI w stabilności skrzepu i pomogą w identyfikacji pacjentów z niedoborem fXI, którzy są podatni na krwawienie przed zabiegiem inwazyjnym. Taka diagnostyka ułatwi ukierunkowanie terapii na grupy pacjentów, którzy odniosą największe korzyści przy jednocześnie zmniejszonej ekspozycji na środki potencjalnie prozakrzepowe w tej grupie która odnosiłaby niewielkie korzyści. Charakter terapii zastępczej fXI prawdopodobnie będzie ewoluował w ciągu najbliższych kilku lat, chociaż kierunek który on przyjmie nie jest do końca znany[29,30,31].

W wielu częściach świata, w tym w Stanach Zjednoczonych, osocze jest używane jako substytut, ponieważ koncentraty fXI są trudno dostępne. Dwa koncentraty pochodzące z osocza, Hemoleven (produkt o wysokiej czystości z LFB Biomedicaments, Les Ulis, Francja) i fXI Concentrate

(częściowo oczyszczony produkt z Bioproducts Laboratory, Elstree, Wielka Brytania) wykazały skuteczność, ale nie są jeszcze szeroko stosowane [8]. Trzyletnia analiza preparatu Hemoleven do obrotu wykazała, że jest on skuteczny w profilaktyce zabiegów chirurgicznych, zabiegów inwazyjnych i ciąży oraz w leczeniu aktywnego krwawienia [23]. Jednak obawy dotyczące bezpieczeństwa doprowadziły do zaleceń, aby używać go oszczędnie [8,21,22,28]. Pierwsze koncentraty fXI okazały się być odpowiedzialne za przypadki zakrzepicy i DIC, głównie u starszych pacjentów z chorobami układu krążenia, otrzymujących dawki >30 jednostek/kg [4,21,24]. Uważano, że za tą sytuację odpowiedzialne są ślady fXIa w koncentratkach, a obecne preparaty zawierają inhibitory proteazy serynowej (antytrrombina, inhibitor C1) oraz heparynę, aby osłabić ten efekt [21,22]. Ostatnie analizy wskazują, że pacjenci otrzymujący niższe dawki (20 do 30 jednostek/kg) są nadal narażeni na ryzyko zakrzepicy [21,23]. Z tego powodu niektórzy klinicyści wolą stosować rekombinowany czynnik VIIa z lub bez środków trombolitycznych. Nie ma jednakowego zdania czy takie postępowanie wyeliminuje zastępowanie czynnika w niektórych sytuacjach klinicznych. Wydaje się, że fXI może przyczyniać się do zakrzepicy żyłnej i udaru niedokrwienne, a także do zawału mięśnia sercowego [23,24,25]. Badanie ASO wykazało, że obniżenie poziomu fXI w osoczu do $\leq 20\%$ normy skutecznie zapobiega zakrzepicy żyłnej podczas zabiegów operacyjnych [20]. W badaniu tym nie wystąpiły nieprawidłowe krwawienia śródoperacyjne, a pooperacyjne występowały rzadko, pomimo niskich, a nawet niewykrywalnych poziomów fXI w momencie operacji. Ten wynik wskazuje, że możliwe jest częściowe oddzielenie terapeutycznego efektu przeciwwzakrzepowego antyhemostatycznego poprzez celowanie w fXI. Przeciwciała i drobnocząsteczkowe inhibitory fXI i fXIa wchodzi są w trakcie badań, których celem jest opracowanie nowej klasy leków przeciwwzakrzepowych o niskim ryzyku krwawienia [31]. Dlatego ocena historii krwawień i rodzinnego wywiadu może być pomocna w ustaleniu konieczności zastosowania terapii zastępczej czynnika przed porodem. Po porodzie należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwfibrynolitycznego.

Wnioski

1. Choroba von Willebranda jest najczęstszym dziedzicznym zaburzeniem krwawienia u kobiet.
2. Wśród kobiet u których utrzymują się nieprawidłowe krwawienia można podejrzewać inne rzadkie choroby, takie jak hemofilia.
3. Hemofilię sprzężoną z chromosomem X należy wziąć pod uwagę jako diagnostykę różnicową u każdej pacjentki u której pojawiają się krwotoki.

Bibliografia

1. Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. Proc Soc Exp Biol Med. 1953;82:171-4.

2. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Sem Thromb Hemost.* 2013;39:621–31.
3. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, 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. *Br J Haematol.* 2014;167:304–26.
4. Gailani D, Neff AT. Rare coagulation factor deficiencies. In: Hoffman R, Nenz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, editors. *Hematology: basic principles and practice.* 6. Saunders-Elsevier; 2010. pp. 1939–52
5. Santoro C, Di Mauro R, Baldacci E, et al. Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single centre. *Haemophilia.* 2015;21:496–501
6. Kadir RA, Economides DL, Lee CA. Factor XI deficiency in women. *Am J Hematol.* 1999;60:48–54
7. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, 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. *Br J Haematol.* 2014;167:304–26
8. Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. *Haemophilia.* 2006;12:490–3. Patients with severe fXI deficiency do not inevitably bleed with surgery. This paper describes clinical situations in which factor replacement can be avoided in fXI deficient patients because of the low risk of bleeding
9. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds: a clinical and laboratory study. *Thromb Haemot.* 1995;73:194–202
10. Doolittle RF. Step-by-step evolution of vertebrate coagulation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2009;74:35–40.
11. Peretz H, Mulai A, Usher S, et al. The two common mutations causing factor XI deficiency in Jews stem from distinct founders: one of ancient Middle Eastern origin and another of more recent European origin. *Blood.* 1997;90:2654–9.

12. Geng Y, Verhamme IM, Sun MF, Bajaj SP, Emsley J, Gailani D. Analysis of the factor XI variant Arg184Gly suggests a structural basis for factor IX binding to factor XIa. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1374–84.
13. Kravtsov DV, Matafonov A, Tucker EI, et al. Factor XI contributes to thrombin generation in the absence of factor XII. *Blood.* 2009;114:452–8.
14. Geng Y, Verhamme I, Smith SB, Sun MF, Matafonov A, Cheng Q, Smith SA, Morrissey JH, Gailani D. The dimeric structure of factor XI and zymogen activation. *Blood.* 2013;121:3962–3969.
15. Colucci M, Incampo F, Cannavò A, Menegatti M, Siboni SM, Zaccaria F, Semeraro N, Peyvandi F. Reduced fibrinolytic resistance in Patients with FXI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the TAFI pathway. *J Thromb Haemost.* in press.
16. Bane CE, Ivanov I, Matafonov A, et al. Factor XI deficiency alters the cytokine response and activation of contact proteases during polymicrobial sepsis in mice. *PLOS.* 2016;11:e0152968.
17. Riddell A, Abdul-Kadir R, Pollard D, Tuddenham E, Gomez K. Monitoring low dose recombinant factor VIIa therapy in patients with severe factor XI deficiency undergoing surgery. *Thromb Haemost.* 2011;106:521–7.
18. Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):84–7.
19. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279–87.
20. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:31–5.
21. Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaizzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:226–30.
22. Ramidi G, Khan N, Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N. Enoxaparin-metformin and enoxaparin alone may safely reduce pregnancy loss. *Transl Res* 2009;153:33–43.
23. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005;93:63–9.

24. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni- Merei Z, Al-Akash H, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11:246–53.
25. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004734.
26. Irish AB. Plasminogen activator inhibitor-1 activity in chronic renal disease and dialysis. *Metabolism* 1997;46:36–40.
27. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
28. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Haddad S, Lanir N, Ben-Ami M. The effect of thrombophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:415–9.
29. Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Thromb Res* 2001;101:V175–86.
30. Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104:784–8.
31. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:402–5.