

# Ovanliga ärftliga former av blödarsjuka

## Blödningssymtom, familjehistoria och laboratorieanalyser ger diagnosen

**KARIN KNOBE**, med dr, överläkare karin.knobe@med.lu.se  
**JAN ASTERMARK**, docent, överläkare, klinikchef  
**ERIK BERNTORP**, professor, överläkare  
**ANDREAS HILLARP**, docent, sjukhuskemist

**KARIN STRANDBERG**, docent, specialistläkare  
**PETER J SVENSSON**, docent, överläkare; samtliga koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö

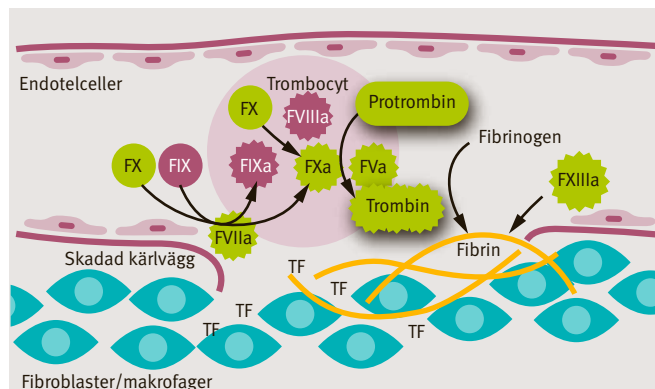
Ökad blödningsbenägenhet till följd av bristande koagulationsförmåga orsakas av störningar i den primära hemostasen, i plasmakoagulationen (Figur 1) och/eller i det fibrinolytiska systemet. Vanligast förekommande är trombocytdysfunktion och lindrig von Willebrands sjukdom. Förvärvade tillstånd finns också, t ex läkemedel (antikoagulantia), antikroppar som ger förvärvad blödarsjuka och disseminerad intravasal koagulation (DIC). Ovanligare, men inte mindre viktiga att känna till, är medfödda defekter i plasmakoagulationen [1-4].

I klinisk praxis är det viktigt att kunna skilja defekter som orsakar signifikant blödning från dem som ger få eller inga symtom. I utredningen leder anamnes och symtom (Fakta 1) samt status tillsammans med screeningtesten APTT (aktiverad partiell tromboplastintid), PK(INR) (protrombinkomplex, international normalized ratio) och trombocytantal (Fakta 2) oftast till sannolik diagnos. Exempel på rubbningar i plasmakoagulationen som ger förlängd APTT är X-bundet nedärvda former av hemofili A och B. Dessa är väl beskrivna och belyses inte i denna översikt, som försöker illustrera de mindre välkända formerna av ärftliga blödningssjukdomar såsom brist på faktor (F) II, V, V+VIII, VII, X, XI, XIII och fibrinogenbrist.

### Autosomt recessivt nedärvda

Dessa former är nästan alla autosomt recessivt nedärvda och vanligare i områden med hög grad av konsangvinitet (in-gifte). De förekommer enskilt i en frekvens från 1 fall på 0,5 miljoner invånare till 1 fall per 1-2 miljoner invånare. FXI- och FVII-brist är vanligast. Vi anger inte specifika prevalenssiffror för Sverige med tanke på att sjukdomarna är så ovanliga utan håller oss till de internationella siffror som publicerats. Den registrering av dessa patienter som görs vid koagulationscentra i Stockholm, Göteborg och Malmö reflekterar dock väl de internationella siffrorna [1-4].

Vid behandling av dessa sjukdomar måste den kliniska situationen övervägas, och plasmaprodukter (Tabell I) är oftast den mest effektiva terapin. Även om de i dag anses säkra, ska alltid en noggrann risk-nyttabedömning göras, man ska inte behandla endast ett avvikande laborativvärde. Koagulationsjour finns att tillgå dygnet runt i Stockholm (08-



**Figur 1.** Blodkärl där nedre kärnväggen är skadad. Förenklad bild av komponenterna i koagulationen och de celltyper som den sker på. Initieringen sker på »tissue factor«(TF)-bärande celler, där faktor VII binds och aktiveras. Detta komplex kan sedan aktivera FIX och till viss del FX. En liten mängd trombin bildas initialt, vilket aktiverar bla FVIII, som i sin tur släpper sitt bärarprotein och binder till ytan av trombocyter. Ett komplex av enzymet FIXa och dess kofaktor FVIIIa aktiverar (bundet till trombocytan) FX, som i sin tur (i komplex med sin kofaktor) aktiverar protrombin till trombin. Trombin, nu i större mängd, klyver fibrinogen till fibrin – ett trådigt nätverk, »blodkoagel«, bildas.

51770 000), Göteborg (031-34210 00) och Malmö (040-3310 00). Dessa tre centra är också speciallaboratorier för koagulationsanalyser.

### Diagnostik

**Familjehistoria och anamnes.** Familjehistoria/hereditet är mycket viktig både för att styrka diagnosen och för att få en uppfattning om patientens fenotyp (grad av symtom). Många av dessa patienter kan dock vara utan både familjehistoria och symtom, speciellt barn som ännu inte varit utsatta för vare sig trauma eller kirurgiska ingrepp. Patientfallen (Fakta 3) illustrerar sådana exempel. Frågor runt symtom och blödning – när den kom i förhållande till trauma, hur länge den pågick, behövdes någon intervention vid tandläkarbesök, kirurgi och trauma – är viktiga. Anamnes avseende blåmärken, näsblod, menstruationer, förlösning är ofta svår, eftersom också många friska rapporterar mycket symtom. Debut av symtom i barndomen tyder på ärftlig rubbning.

En strukturerad blödningsbedömning (blödningskala) förbättrar upptagningen av anamnes. Vi använder en modifierad version av ett dokument som egentligen är utarbetad för von Willebrands sjukdom (skalan kan rekvireras från för-

### SAMMANFATTAT

**Ärftlig brist** på enstaka koagulationsfaktorer är mycket ovanlig. I allvarlig form upptäcks dessa rubbningar i barnaåren. Också flickor drabbas, till skillnad från klassisk blödarsjuka.  
**Hos kvinnor** kan stora menstruationsblödningar vara enda symtomet.  
**Lindriga** blödningsymtom kan behandlas med tranexamsyra.  
**Vid allvarlig** blödning ska om

möjligt specifik faktorbehandling ges i stället för plasma.  
**Hörnstenar** i diagnostiken är blödningsymtom, familjehistoria och laboratorieanalyser.  
**Normala** screeningprov kan inte utesluta en del lindriga former av blödningsbenägenhet.  
**Genetiska analyser** får i framtiden en större roll.

## FAKTA 1. Kliniska symtom och anamnes

- Blåmärken/hematom
- Näsblödning
- Menorragi
- Blödning från sår
- Gingival blödning
- Blödning efter tandextraktion
- Blödning i samband med förlossning
- Postoperativ blödning
- Tarmblödning
- Led- eller muskelblödning
- CNS-blödning
- Läkemedel och naturläkemedel
- Ärftlighet

fattarna och är modifierad efter Tosetto et al [5]). Poäng för personer utan blödningsbenägenhet är <4. Läkemedel, inkluderande naturläkemedel, t ex omega 3, kan också orsaka blödningssymtom.

**Status och symtom.** Blåmärken är ett observandum, i synnerhet om de är ovanligt många, stora eller förekommer på ovanliga lokaler. Blåmärken på bålen antyder blödningsrubbning, men man måste vara observant på eventuell misshandel som orsak. Petekier syns vid rubbningar i primär hemostas, dvs vid trombocytopeni och/eller kvalitativ trombocytdefekt. Blekhet och trötthet tyder på blödning som lett till anemi. Led- och muskelblödningar ser man främst vid svår form av blödarsjuka. Symtom och även laboratoriedata är lite speciella hos de allra minsta (Fakta 4).

**Laboratorieutredning.** Den initiala laboratorieutredningen av patienter som uppvisar blödningsbenägenhet från en eller flera lokaler och inför operativa ingrepp kan utföras på ett vanligt kliniskt kemiskt laboratorium och omfattar blodstatus (B-Hb, B-leukocyter, differentialräkning och B-trombocyter) för att utesluta anemi och malign blodsjukdom. Till detta läggs analyser som speglar plasmakoagulationen, t ex P-APTT, P-PK(INR) och P-fibrinogen.

Analysen P-APTT mäter summaaktiviteten av 10 olika koagulationsfaktorer (prekallikrein, högmolekylärt kininogen, FXII, FXI, FX, FIX, FVIII, FV, FII och fibrinogen). Förutom brist på en eller flera faktorer finns en mängd orsaker till förlängd APTT. Det är viktigt att komma ihåg att brist på faktorer som influerar APTT inte nödvändigtvis leder till ökad blödningsrisk. Det gäller speciellt de sk kontaktaktivatorerna prekallikrein, högmolekylärt kininogen och FXII, där bristtillstånd inte ger blödningssymtom. En lindrig faktorbrist (ca 30 procent av normal koncentration) leder inte alltid till förlängd APTT men kan vara kliniskt signifikant vad gäller blödningsrisken. Andra orsaker till lång APTT är t ex fel provtagningsrör, provtagningsfel, transportorsaker/förvaring och tillblandning av heparin samt antikroppar av typen lupusantikoagulans. Warfarin eller lågmolekylärt heparin kan också

## FAKTA 2. Laboratorieanalyser

### APTT mäter alla koagulationsfaktorer utom FVII och FXIII

#### Orsaker till förlängd APTT

- Preatalytiska faktorer
- Medfödd koagulationsfaktorbrist
- Förvärvad hemofili
- Behandling med heparin/lågmolekylära hepariner/warfarin/trombinhämmare/faktor Xa-hämmare
- von Willebrands sjukdom (framför allt vid svår form, typ 3)
- Lupusantikoagulans

### PK(INR) mäter summan av de K-vitaminberoende, lever-syntetiserade faktorerna II, VII och X

#### Orsaker till förhöjt PK(INR)

- Medfödd faktorbrist (praktiskt sett FVII)
- Behandling med warfarin
- Leverinsufficiens
- Vitamin K-brist
- Genetisk rubbning för vitamin K (enstaka fall, mycket ovanlig)
- Behandling med trombinhämmare/faktor Xa-hämmare

ge upphov till förlängd APTT, så även nya antikoagulantia (trombinhämmare och FXa-hämmare).

Analysen P-PK(INR) är specifik för de vitamin K-beroende faktorerna II, VII, X och uttrycks som INR. Vitamin K-brist, leversvikt och warfarinbehandling är vanliga orsaker till högt PK(INR).

P-fibrinogen anger fibrinogenkoncentrationen i plasma, och oftast används ett funktionellt test som är känsligt även för heparin och höga nivåer fibrinogen/fibrinbrytningsprodukter, som kan bildas vid patologisk proteolys, t ex DIC.

Vid ett specialkoagulationslaboratorium (Stockholm, Göteborg och Malmö) kan ytterligare utredning göras. Vid en blödningsutredning ingår oftast ett grundpaket med förnyad P-APTT, P-PK(INR) och tillägg av analys av protrombintid (bedömer förutom FII, FVII, FX också FV och fibrinogen), FVIII, FIX och ett mått på aktiviteten av von Willebrand-faktorn (vWF). Förlängd APTT eller högt PK(INR) kan förklaras av brist på någon av faktorerna som påverkar testen och kan identifieras med specialtest för dessa faktorer. Om APTT är förlängd och PK(INR) normalt, är brist på FVIII (hemofili A) eller FIX (hemofili B) den vanligaste orsaken, men även FXI-brist (hemofili C) ger förlängd APTT.

Förvärvade bristtillstånd, som orsakas av specifika antikroppar mot prokoagulantia faktorer eller lupusantikoagulans, kan ge likartade laboratorieresultat, och det är viktigt att utesluta detta. Vid normala fynd vid blödningsutredning görs ställningstagande till utvidgad utredning med analys av t ex FXIII och trombocytfunktion.

**Ärftlighet och biokemi.** Som många autosomt recessiva

**TABELL 1. Ärftliga blödningsrubbningar orsakade av koagulationsfaktorbrist, behandling av svår form och storlek i förhållande till varandra.**

Brist	Behandling vid svåra symtom eller i samband med kirurgi, alltid efter kontakt med koagulationsläkare	Procent av det totala antalet fall av sällsynta blödningsrubbningar enligt internationella data [1-4]
I (fibrinogen)	Fibrinogenkoncentrat/plasma	10
II (protrombin)	Protrombinkomplexkoncentrat/plasma	2
V	Plasma	10
V + VIII	Plasma + desmopressin	3
VII	FVII-koncentrat/rFVIIa	25
X	Plasma/protrombinkomplexkoncentrat	9
XI	Plasma	35
XIII	FXIII-koncentrat	6

## FAKTA 3. Fallbeskrivningar

### Fall 1

En 65-årig kvinna som skulle opereras för hallux valgus kom på remiss med frågeställning lupusantikoagulans, eftersom man preoperativt funnit APTT på 82 sekunder och normalt PK(INR). Anamnestiskt framkom inga andra sjukdomar, ingen tidigare trombos, och hon medicinerade med endast östrogen. Hon hade blött länge vid hudskador och mycket vid en blindtarmsoperation i 20-årsåldern, då hon reopererades på grund av blödning. Hon rapporterade också mycket riklig blödning i samband med första förlossningen.

I samband med den preoperativa utredningen av förlängd APTT uppmättes sänkt halt av FXI. Vid hallux valgus-operationen gavs därför plasma i dosen 15 ml/kg kroppsvikt iv och tranexamsyra 10mg/kg iv. Därefter gavs tranexamsyra i tablettform 20–25 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen i 7–10 dagar.

Vid större operationer skulle man behöva ge både större doser plasma och upprepade doser.

### Fall 2

En 68-årig man, tidigare väsentligen frisk, hade möjligen haft relativt rikligt med blåmärken men ingen säker blödningsanamnes. Preoperativt inför operation av rektaltumör fann man ett PK(INR)-värde på 2,2,

och prov skickades till koagulationslaboratorium för utredning. Dessa visade förutom förhöjt PK(INR) normala värden för FV, FII, FX, FIX och FVIII men FVII på 0,03 kIE/l (ca 3 procent).

Omedelbart före operationen gavs därför 1,2 mg rekombinant faktor VIIa (NovoSeven), därefter var 6:e timme de 2 första dygnet, sedan var 8:e timme under 2 dygn och därefter var 12:e timme ytterligare 2 dygn.

### Fall 3

En nu vuxen kvinna som fått diagnos vid 3 års ålder efter först långdragen navelstumpsblödning, sedan blåmärken vid minsta trauma och en långdragen blödning efter trauma mot stortå. Alla koagulationsprov var normala, men eftersom FXIII-brist misstänktes kontrollerades FXIII-nivån, som var omätbar.

Efter hjärnblödning vid 5 års ålder blev hon först behandlad, och sedan efterföljande försök till profylaktisk behandling misslyckats tillkom ytterligare blödningsproblem som mjältblödning, flera muskelblödningar (framför allt i iliopsoas och lår-muskulatur) och ny hjärnblödning. Lågt Hb-värde på grund av rikliga menstruationer behandlades med tranexamsyra. Efter ytterligare hjärnblödning i 20-årsåldern gavs lyckad profylax med FXIII.

### Fall 4

En 35-årig kvinna hade under spädbarns-året haft upphöjda blåmärken, och man hade då funnit ett PK(INR)-värde på ca 3 och en lätt förlängd APTT. Hon fick redan då diagnos, men ingen förebyggande behandling fanns eller ansågs nödvändig. I 7-årsåldern fick hon ett svullet knä på grund av en smärtsam blödning i eller runt knäet. I 16-årsåldern utvecklades ett muskelhematom i ena vaden, vilket behandlades med plasma och tranexamsyra. Därefter hade patienten ytterligare en vadmuskulblödning. Tandextraktion utfördes på käkkirurgisk klinik under skydd med tranexamsyra.

Hon genomgick två normala graviditeter och förlossningar, den första under skydd med både plasma och tranexamsyra, den andra med endast tranexamsyra. Hon var aktiv med både styrketräning och fotboll i ungdomen utan bekymmer.

Patienten har tagit tranexamsyra 1,5 g x 3 i 3–4 dagar vid menstruation. Nu finns en stående ordination på protrombinkomplexkoncentrat och tranexamsyra vid blödning eller kirurgi. Aktuella laboratorieresultat: PK(INR) 3,3 och FX 0,15 kIE/l (10–15 procent av normal FX-halt).

sjukdomar är de ärftliga blödningsrubbningarna vanligare i områden med konsangvinitet. De sällsynta sjukdomar som beskrivs i denna artikel, med klinisk bild från lindrig till svår, representerar 3–5 procent av alla ärftliga koagulationsrubbningar [1–4]. Rubbningen beror på en defekt i det DNA som kodar för motsvarande protein; har patienten en defekt gen blir åkomman ofta lindrig, men med två gener (homozygoter) blir

den ofta mer allvarlig. Ett undantag är den kombinerade bristen på FV och FVIII som beror på ett fel i en gen som påverkar den intracellulära transporten av både FV och FVIII. Det finns liknande ovanliga defekter med kombinerad brist på de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna, vilka beror på gendefekter i enzymer som påverkar K-vitaminmetabolismen.

## Generella synpunkter på behandling

**Minska eller stoppa blödning mål för behandling.** Lindriga symtom av typen slemhinneblödning kan ofta behandlas med tranexamsyra, som motverkar fibrinolys. Behandling av de svårare formerna baseras på att ersätta den saknade faktorn, detta får ofta göras med plasma – antingen blodcentralsframställd plasma från blodgivare eller poolad solventdetergent(SD)-behandlad plasma, Octaplas (Octapharma), som är ett registrerat läkemedel. Det sistnämnda har fördelen att innehållet av de enskilda faktorerna är konsistent.

Tillgången på specifika koncentrat renade från plasma och innehållande den saknade faktorn är mycket ojämnt fördelad över världen. I utvecklingsländer där sjukdomarna är vanligare är tillgången sämre. Fibrinogen och FXIII-koncentrat finns i Sverige men saknas i många länder. FXI-koncentrat finns i några länder men inte i Sverige. För FVII-brist finns ett rekombinant alternativ. FV-koncentrat finns inte någonstans trots att FV-brist utgör 10 procent av de sällsynta blödningsrubbningarna.

**Lindrig blödningsrubbning vanlig.** Lindriga blödningsrubbningar är problematiska, framför allt vid trauma och kirurgi [6]. När det gäller kvinnor kan problem uppstå även vid menstruationer och i samband med förlossning. Lindriga

## FAKTA 4. Blödningar hos nyfödd

### Orsaker

- Hereditär blödningsrubbning
- Trombocytopeni
- Vitamin K-brist
- Disseminerad intravasal koagulation
- Leversjukdom
- Prematuritet

### Symtom

- Navelblödning
- Subgaleal blödning/kefalematom
- Blödning vid punktionsställen
- Intrakraniell blödning
- Hudhematom
- Gastrointestinal blödning

### Symtom vid medfödda brister

- Faktor VII-brist (intrakraniellt)

- Faktor XIII-brist (navel, intrakraniellt)
- Faktor II-, V-, X-, XI-brist, A-/hypo-/dysfibrinogenemi (navel, punktionsställen)

### Screeningprov hos nyfödda

- APTT något förlängd hos nyfödda, särskilt prematura
- PK(INR) <1,2 (spridning förekommer dock, varför en del patienter har förhöjt INR)

### Referensvärden för nyfödda

- Vitamin K-faktorer (II, VII, IX, X), XI, XII <70 procent av vuxens nivå
- FV, FVIII, vWF, FXIII, fibrinogen >70 procent av vuxens nivå
- AT (30–60 procent), protein C, protein S <70 procent av vuxens nivå

## »Behandling av de svårare formerna baseras på att ersätta den saknade faktorn, detta får ofta göras med plasma ...«

symtom kan i första hand behandlas med tranexamsyra peroralt i dosen 20–25 mg/kg kroppsvikt  $\times$  3 dagligen under de första dagarna av menstruationsperioden. För många kvinnor blir också hormonell behandling som p-piller aktuell för att minska blödningarna. Det viktiga är att leva som vanligt, men vid kirurgi eller övrig kontakt med sjukvården måste patienten informera om blödningsrubbnigen.

Vid graviditet stiger vissa koagulationsfaktorer under sista trimestern, vilket gör att många med lindrig till moderat form klarar en förlossning utan behandling; däremot kan ett tidigt missfall då nivåerna ännu inte stigit orsaka blödning. Under post partum-perioden är det också viktigt att tänka på behandling, ofta tranexamsyra i ovanstående dosering under några veckor.

### De specifika tillstånden

**Faktor XI-brist (hemofili C).** Faktor XI-brist i kontrast till klassisk blödarsjuka (hemofili A och B) är lindrig och ger blödningsrelaterade till framför allt kirurgi och trauma, sjukdomen kallas ibland hemofili C [7]. Faktor XI-brist är speciellt vanlig hos ashkenazjudar men hittas också relativt ofta i andra etniska grupper och är tillsammans med FVII-brist den vanligaste av bristerna. Korrelationen mellan FXI-nivåer och blödningstyp är inte lika klar som vid klassisk blödarsjuka.

Hos vissa patienter med svår FXI-brist, dvs nivåer under 15–20 procent, ser man ingen ökad blödningsbenägenhet, medan vissa med nivåer strax nedom normalområdet (partiell eller lindrig brist, 20–70 procent) blöder i samband med kirurgi. Man har spekulerat över huruvida halten FXI i trombocyter är viktigare än halten i plasma och huruvida fenotypen modifieras av halten av övriga koagulationsfaktorer, tex von Willebrand-faktorn. Småbarn har låga halter upp till ca 6 månaders ålder, sannolikt beroende på inte fullt utvecklad leverfunktion (Fakta 4). Efter denna tid är FXI-nivåerna opåverkade av ålder, och de påverkas inte heller av graviditet.

Behandlingen vid större blödning är plasma. Sedan 1980 finns FXI-koncentrat, men det är inte registrerat i alla länder. FXI-koncentrat eller plasma behövs vanligtvis inte ens för patienter med svår brist om kirurgin är liten, det räcker med tranexamsyra. Eventuell substitution av FXI ska alltid värderas mot risken för trombos. Exempel på behandlingsregim i Sverige illustreras av fall 1 (Fakta 3).

**Faktor VII-brist.** Faktor VII-brist förekommer i 1 fall på 500 000 utan någon speciell etnisk fördelning. FVII-brist är relativt enkel att diagnostisera, eftersom det är den enda bristen med isolerad PK(INR)-förhöjning (fall 2, Fakta 3). En mängd olika mutationer har hittats i genen för FVII, på kromosom 13. De kliniska symtomen är heterogena avseende både blödningslokal och svårighetsgrad och varierar från livshotande, svår blödning (hjärna, gastrointestinalkanal, leder) till mycket lindriga symtom. I det internationella registret för FVII har man funnit att 1) korrelationen mellan FVII-nivåer och blödningsymtom är dålig, 2) det finns fler symptomatiska kvinnor än män och 3) det är vanligt med kirurgisk blödning, som också ofta är det symtom som leder till diagnos.

Vävnader som är mer beroende av FVII innehåller mycket vävnadsfaktor (tissue factor, TF), dvs hjärna, mage, uterus

placenta, lungor och hjärta; därför är det inte förvånande att dessa lokaler kommer högt på listan över blödningsställen hos patienterna. Blödningsymtomen hos patienter med svår FVII-brist kan komma tidigt, före 6 månaders ålder. Det är dock heller inte ovanligt att blödningsymtom helt saknas, också vid trauma eller kirurgi, och att FVII-nivåer ändå är under 1 procent av normal nivå. Å andra sidan kan patienter med över 5 procent ha svåra blödningsymtom.

Därför finns en sjukdomsklassificering som är klinisk till sin natur, i motsats till vad som gäller vid de flesta andra faktorbrister, där värdet för aktivitetsnivån ger sjukdomsklassifikationen [8]. För behandling av FVII-brist finns både plasmaderiverade koncentrat och rekombinant FVIIa. Båda måste ges relativt frekvent på grund av kort halveringstid fram till dess man uppnått hemostas. Profylax med FVII/FVIIa används inte ofta; det har använts framför allt till barn med mycket blödningsfall. Vid kirurgi ges täta doser, och i några enskilda fall har också rekombinant faktor VIIa prövats som kontinuerlig infusion. Exempel på behandlingsregim ges i fall 2 (Fakta 3).

**Faktor XIII-brist.** Blödning från navelstumpen är vanligt förekommande, och upp till 80 procent av alla nyfödda med FXIII-brist har detta som första symtom, vilket ofta förbises (fall 3, Fakta 3). Karakteristiskt är också hjärnblödningsfall, stora ekkymoser, blåmärken och förlängd blödning efter trauma. Blödningsfall i leder och muskler, som man ser vid klassisk blödarsjuka, är ovanliga vid FXIII-brist. Cirka 30 procent av patienterna rapporterar också försenad sårsläkning. Faktor XIII är sannolikt en mycket viktig komponent för själva sårsläkningsprocessen.

Kvinnor med FXIII-brist har hög risk för spontana aborter, vilket kan ha mer med sårsläkningsdefekten än med själva blödningsbenägenheten att göra. Hos en patient med FXIII-brist bildas ofta ett normalt blodkoagel, som sedan börjar brytas ner efter 24–48 timmar på grund av svag korsbindning av fibrintrådarna [9]. PK(INR) och APTT är normala, det krävs därför att man misstänker diagnosen och tar prov för FXIII-analys.

Det finns olika metoder för att analysera halten av FXIII. Halter på 5–30 procent är oftast tillräckliga för normal hemostas. Traditionellt har FXIII-brist behandlats med plasma i doser av ca 10–15 ml/kg kroppsvikt, som på grund av den långa halveringstiden för FXIII kan administreras så sällan som var 4:e till 6:e vecka om det ges som profylax. Numera finns ett FXIII-koncentrat för profylax, vilket också kan administreras var 4:e till 6:e vecka. Under utveckling finns nu också ett rekombinant FXIII-preparat.

FXIII-nivåerna måste ligga på minst 2–3 procent, helst upp mot 10 procent, för att förhindra missfall hos kvinnor med FXIII-brist. Vid förlossningen rekommenderas nivåer på ca 30 procent för att förhindra blödning.

Vid kirurgi bör man hålla FXIII-nivåerna över 10–20 procent och inte sluta med behandlingen för tidigt för att förhindra blödning och förebygga dålig sårsläkning.

**Faktor X-brist.** Faktor X-brist är autosomt recessiv och så ovanlig som 1 på 1 miljon trots att man räknar med att 1 på 500 är bärare av anlaget. Flera internationella register finns, och dessa har dramatiskt ökat kunskapen om olika fenotyper av FX-brist. Man har föreslagit en klassificering liknande den som finns för klassisk blödarsjuka, där under 1 procent är svår form, 1–5 procent moderat form och 5–20 procent lindrig form [10]. Nivåer över 20 procent är sällan associerade med blödning, och heterozygota bärare är i princip alltid asymtomatiska.

Hos patienter med nivåer under 10 procent är mukokutana

symtom vanligast, framför allt näsblödningar och rikliga menstruationer. Dessa patienter har dock tyvärr också samma symtom som vid klassisk blödarsjuka, dvs led- och muskelblödningar samt risk för hjärnblödning, vilket försvårar diagnostiken.

Mer än 80 olika mutationer i genen för FX av typen missens har identifierats som orsak till bristen. Det finns inget FX-koncentrat tillgängligt i dag, vid blödningar får patienterna därför plasma eller protrombinkomplexkoncentrat. I fall 4 (Fakta 3) beskrivs en patient som trots mätbara nivåer av FX hade signifikanta problem.

**Faktor V-brist.** Faktor V syntetiseras huvudsakligen i levern och återfinns både i trombocyternas  $\alpha$ -granula och i plasma. Därför ses brist på FV inte bara vid mutationer i genen, utan också vid störningar i trombocyter och vid leverdysfunktion. Förvärvade former ses dessutom i samband med reumatiska sjukdomar och malignitet samt i ovanliga fall även som en reaktion på antibiotika. FV-nivåerna är en dålig prediktor för blödningsfenotyp, men generellt sett blöder dessa patienter mindre än de med klassisk blödarsjuka.

För att ge symtom krävs nästan alltid FV-aktivitet under 5 procent av normala nivåer. De vanligaste symtomen är blödning från slemhinnor och postoperativ blödning. Men hemartros, intramuskulära blödningar och intrakraniella blödningar finns rapporterade [11].

Eftersom inget FV-koncentrat finns, är plasma ännu det främsta behandlingsalternativet. Antifibrinolytika (tranexamsyra) kan också vara till nytta, framför allt vid slemhinneblödningar. I refraktära fall, framför allt patienter med FV-antikroppar, har såväl aktiverat protrombinkomplexkoncentrat och rekombinant FVIIa som trombocyttransfusioner använts.

**Fibrinogenbrist.** Symtomen vid fibrinogenbrist börjar ofta med navelstumpsblödning eller blödning i hud eller magtarmregion. Hos kvinnor är stora menstruationsblödningar och spontana aborter problem. Hos patienter som helt saknar fibrinogen påverkas alla koagulationstest som är fibrinogenberoende, tex APTT och protrombintid, men inte PK(INR). Partiell brist innebär att fibrinogennivån är sänkt. Definitionen som ibland anges är att fibrinogennivån är mindre än hälften av nedre normalvärdesgränsen. Fibrinogenbristerna, såväl hypofibrinogenemi som dysfibrinogenemi, kan vara ärftligt både dominant och recessiv, varför korrekt genetisk rådgivning är viktig. Afibrinogenemi, total avsaknad av fibrinogen, är alltid recessivt ärftligt.

Vid alla former behandlas lindriga symtom med tranexamsyra och svårare symtom med fibrinogenkoncentrat [12].

**Faktor II(protrombin)-brist.** Protrombinbrist är den ovanligaste av dessa faktorbrister och förekommer i 1 fall på 1–2 miljoner individer [13]. För normal hemostas är nivåer på 20–40 procent oftast tillräckliga. Vid brist är APTT men framför allt PK(INR) och protrombintiden förlängda. De kliniska symtomen är mukokutana blödningar och blödning vid trauma och kirurgi.

Det finns inget koncentrat med protrombin, men både plasma och protrombinkomplexkoncentrat innehåller protrombin och kan användas. Plasma i dosen 15–20 ml/kg kroppsvikt höjer faktor II-nivån med ca 25 procent. Protrombinkomplexkoncentrat ges ofta i doser om 20–30 IE/kg kroppsvikt, vilket ger hemostatiska nivåer av FII. Man får dock vara observant på att andra koagulationsfaktorer kan bli höga, och en viss risk för trombos måste beaktas. I vissa fall räcker det med behandling med tranexamsyra. Förvärvad brist av protrombin ses vid vitamin K-brist, warfarinbehandling, leversjukdom och i närvaro av antikroppar liknande lupusantikoagulans.

**Kombinerad faktor V- och VIII-brist.** Denna brist karakteriseras av samtidigt låga värden för FV och FVIII, ofta mellan 5 och 20 procent av normal nivå. Denna brist är en recessiv sjukdom som orsakas av en defekt transportreceptor för FV och FVIII. Symtomen för denna kombinerade brist är mycket lik den vid lindrig blödarsjuka typ A (brist på bara FVIII) och betyder att dessa patienter ofta klarar sig bra men behöver behandling i samband med trauma och kirurgi [14].

Ofta är APTT förlängd på grund av FVIII-bristen, och protrombintiden kan också vara förlängd, eftersom den är beroende av FV.

## Avslutningsvis

De här beskrivna faktorbristerna är extremt ovanliga och kallas därför »rare bleeding disorders«, på svenska sällsynta blödningsrubbingar. I allvarlig form upptäcks de ofta i barnåren. Genom att känna till dessa rubbingar och hur de hanteras, kan man lättare bedöma om en patient är blödningsbenägen eller inte.

De flesta patienter har lindriga symtom, som vanligtvis kan behandlas med tranexamsyra. Specifik behandling med plasmaprodukter kan behövas, främst vid trauma och kirurgi. Hörnstenar i diagnostiken är blödningssymtom, familjehistoria och laboriefynd. Genetiska analyser kommer i framtiden att spela en större roll. Patienterna eller behandlande doktor ska alltid ha kontakt med ett koagulationscentrum, dit diagnostik och vård är centraliserad.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:202-10.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):349-55.
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004;10(5):593-628.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104(5):1243-52.
- Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):766-73.
- Hayward CP. Diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:423-8.
- Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1183-9.
- Lapecorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*. 2008;14(6):1170-5.
- Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1190-200.
- Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1176-82.
- Huang JN, Koerper MA. Factor V deficiency: a concise review. *Haemophilia*. 2008;14(6):1164-9.
- Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14(6):1151-8.
- Meeks SL, Abshire TC. Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Haemophilia*. 2008;14(6):1159-63.
- Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1201-8.