

Hämorrhagische Diathese

UZH 3. SJ Medizin

4.11.2024

J.-D. Studt, Klinik für Med. Onkologie und Hämatologie

Universitätsspital Zürich

Jan-dirk.studt@usz.ch



Universität Zürich

USZ Universitäts
Spital Zürich



Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis

Peter Gill¹, Pavel L. Ivanov², Colin Kimpton¹, Romelle Piercy¹, Nicola Benson¹, Gillian Tully¹, Ian Evett¹, Erika Hagelberg³ & Kevin Sullivan¹

OPEN ACCESS Freely available online

 PLOS one

Mystery Solved: The Identification of the Two Missing Romanov Children Using DNA Analysis

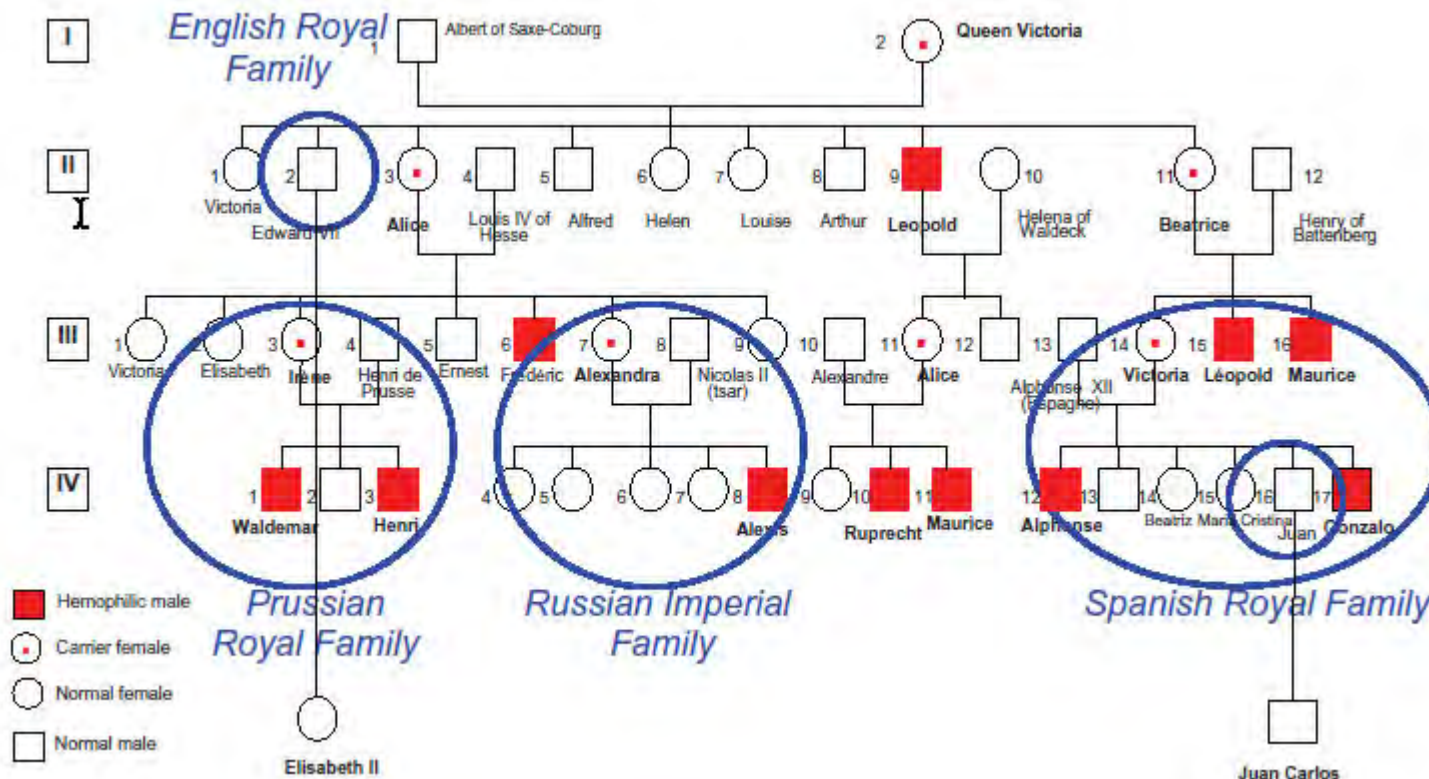


Michael D. Coble^{1,9,*}, Odile M. Loreille^{1,9}, Mark J. Wadhams¹, Suni M. Edson¹, Kerry Maynard¹, Carna E. Meyer¹, Harald Niederstätter², Cordula Berger², Burkhard Berger², Anthony B. Falsetti³, Peter Gill^{4,5}, Walther Parson², Louis N. Finelli¹

Das Rätsel der letzten Zarenfamilie



Alexej Nikolajewitsch, der Sohn des letzten russischen Zaren (li.) und
Gigorij Rasputin, Mönch und Wunderheiler (re.).
Aus: Kendrick JML. Russia's imperial blood. Am J Hematol 2004; 77: 92



- Victoria als Konduktorin einer Hämophilie B; Weitergabe an königliche Familien und Hochadel
- Aus: Lannoy N & Hermans C. The „royal disease“ – haemophilia A or B? A haematological mystery is finally resolved. *Haemophilia* 2010; 16: 843.

Blutstillung und Wundheilung nach Gefässverletzung als komplexes Zusammenspiel

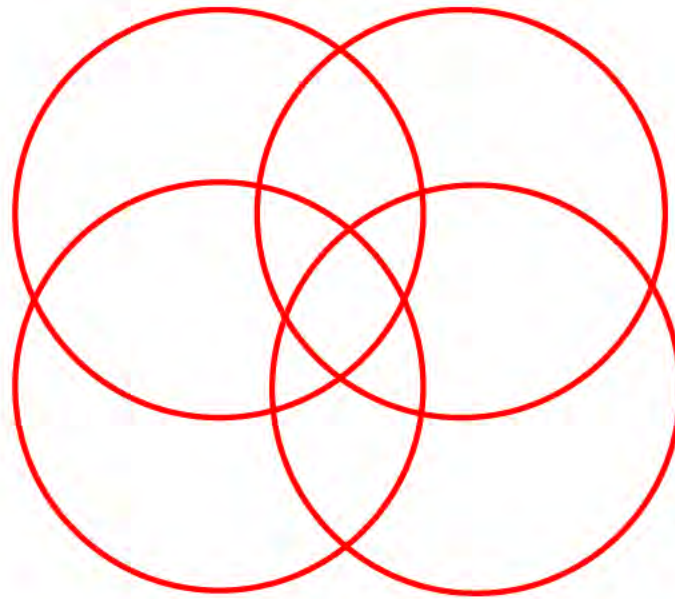
- Gefässwand (Endothelzellen, Subendothel, glatte Muskulatur)
- Zelluläre Blutbestandteilen (v. a. Thrombozyten)
- Plasmaproteine (Adhäsionsmoleküle, Gerinnungsfaktoren)
- Lokalisierung der Gerinnungsbildung (Fibrinolyse)

Thrombozyten

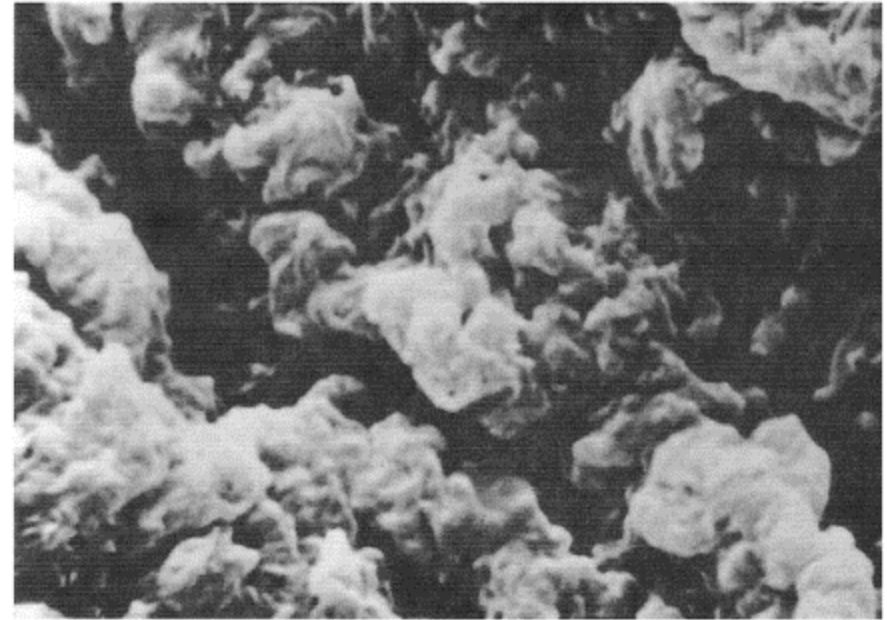
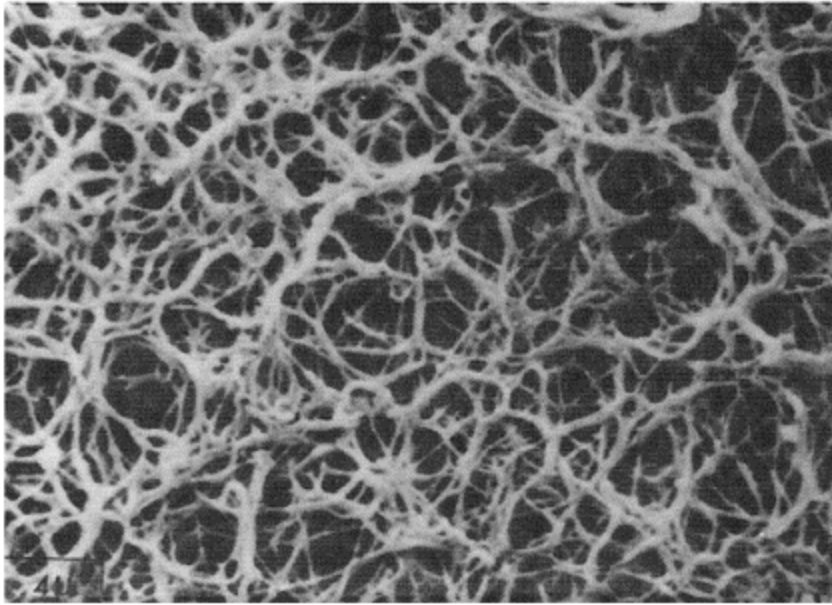
Fibrinolyse

Gerinnung

Gefäße



Hauptkomponenten der Hämostase



Fibrinnetz bei normaler und herabgesetzter Thrombinbildung
(aus: Barthels M. Gerinnungskompodium, Stuttgart 2012)

Artifizielle und schematisierte Teilvorgänge

- Vasokonstriktion
- Plättchenadhäsion und Plättchenaggregation
- Plasmatische Gerinnung
- Gerinnselstabilisierung
- Gerinnselauflösung

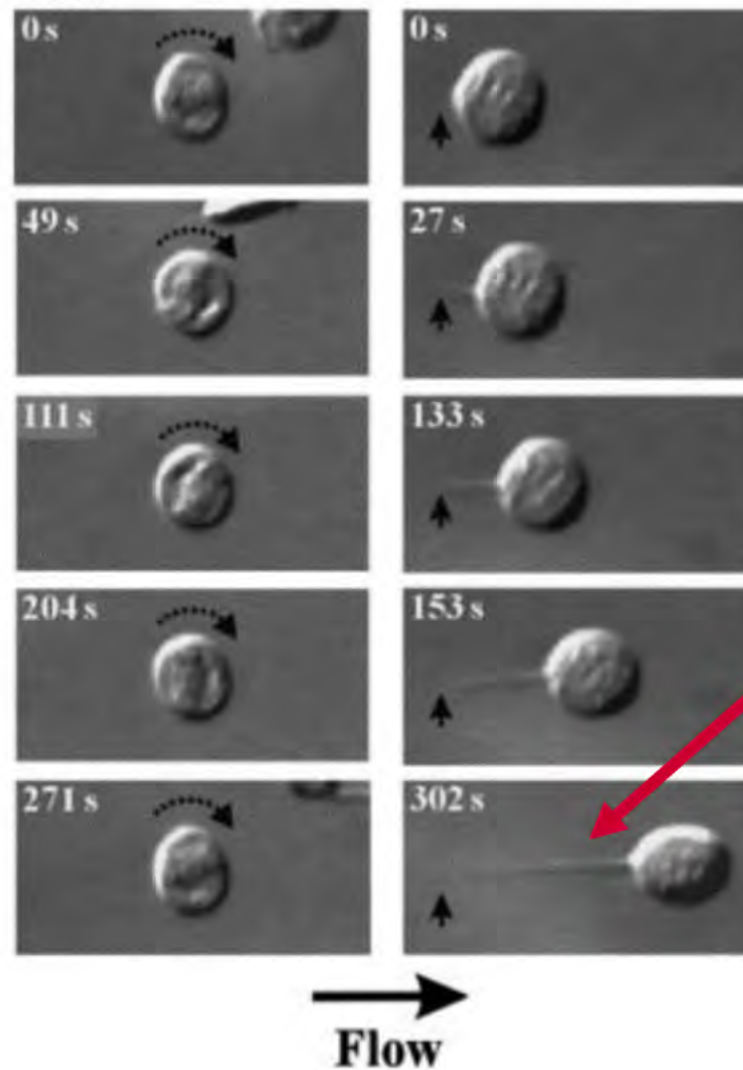
Vaskuläre Hämostase

- Vasokonstriktion
- Verlust lokaler antiaggregatorischer und antikoagulatorischer Eigenschaften des intakten Endothels
 - Prostacyclin- und NO-Freisetzung
 - Thrombomodulin (→ APC)
 - Plasminogenaktivator (t-PA)
 - negative Oberflächenladung
 - Exposition des subendothelialen Kollagens

Thrombozytenadhäsion ans Subendothel

- Venöse ≠ arterielle Gefäße oder Mikrozirkulation (Scherstress)
- Venös: Interaktion Plättchenrezeptoren + Kollagen
- Arteriell: initiale Interaktion VWF ↔ GPIb (*Tethering*), danach festere Bindung über andere Rezeptoren
- Freisetzung Plättchen-Inhaltsstoffe, Rekrutierung weiterer Plättchen, Aggregation über GPIIb/IIIa

vWf



Tethering von Thrombozyten auf immobilisiertem VWF

(aus: Dopheide S. Blood 2002; 99: 159)

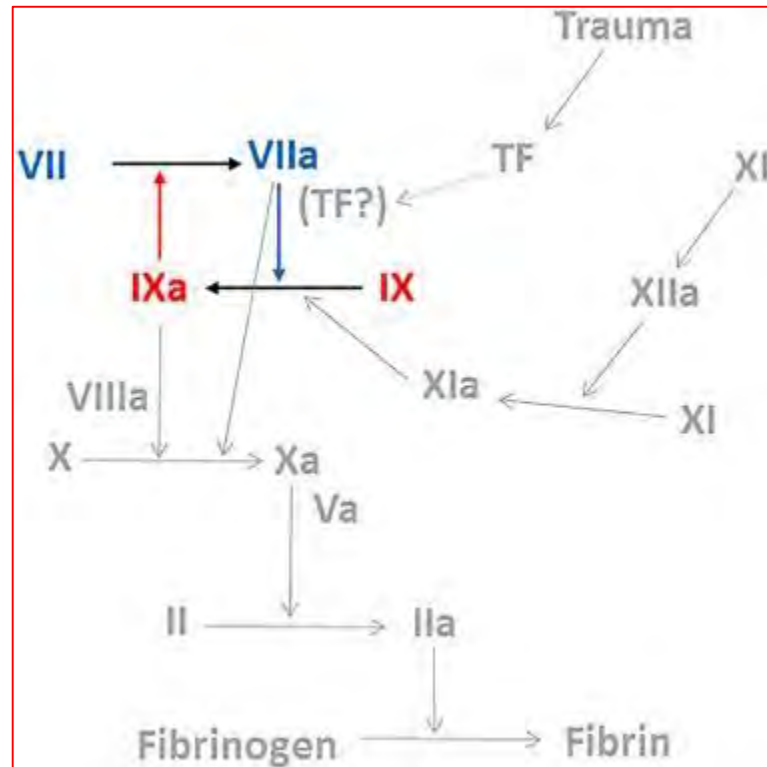
wichtiges Adhesinprotein

Paralleler Ablauf der plasmatischen Gerinnung

- Aggregierte Plättchen als Reaktionsoberfläche
- Prinzip kaskadenartige Umwandlung inaktiver Proenzyme → aktive

Gerinnungsfaktoren

- Thrombin (Faktor IIa) als zentrales Gerinnungsenzym
- Faktor XIII stabilisiert das Fibrinnetzwerk
- Inhibitoren und Fibrinolyse lokalisieren und begrenzen das Gerinnsel auf den Ort des Bedarfs



Eines der vielen Schemata der Gerinnungskaskade.

Aus: Misenheimer TM. Biochem J 2019; 476: 2909.

Begriff

Klinische Zeichen einer Blutungsneigung

- Suffusionen (flächenhafte Hautblutungen)
- Petechien (punktförmige Hautblutungen)
- Epistaxis (Nasenbluten)
- Hämatom (Blutansammlung im Weichgewebe)
- Hämarthros (Gelenkblutung)
- Intrazerebrale Blutung (Hirnblutung)
- Hypermenorrhoe (gesteigerte Regelblutung) und Menorrhagien (verlängerte Regelblutung)
- Muskel- und Organblutungen, postoperative Blutung

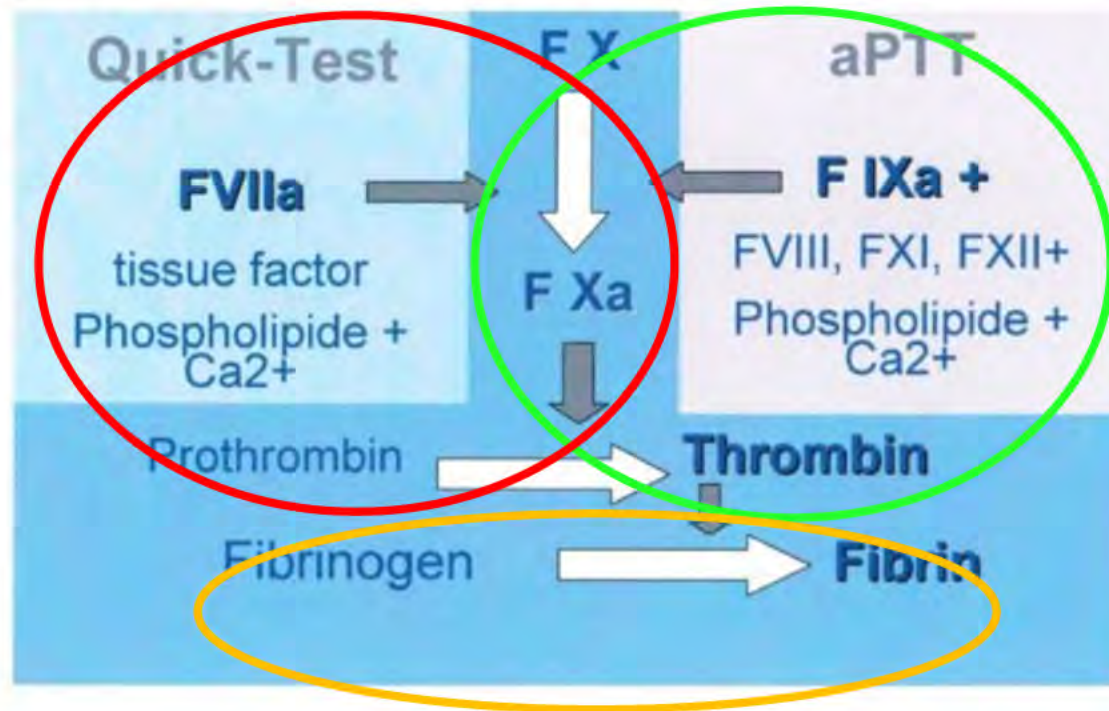
Hämophilie A/B kann vererbt werden, vW-Syndrom nicht

Hoher Stellenwert der Anamnese

- Eigen- und Familienanamnese von Blutungen → Geschlechtspräferenz?
- Spontane und provozierte Blutungszeichen
- Medikamente, Transfusionen usw.

Laborabklärungen

- Globaltest der primären Hämostase: PFA-Verschchlusszeit (entspr. Blutungszeit)
- Globaltests der plasmat. Gerinnung: Quick, aPTT, Thrombinzeit
- Thrombozytenfunktion, VWF, Einzelfaktoren, Fibrinolyse
- Spezialdiagnostik



Unterschiedliche und gemeinsame Reaktionsabläufe in

Quick-Test, aPTT und Thrombinzeit

(aus: Barthels M. Gerinnungskompandium, Stuttgart 2012)

CAVE!

Hämophilie kann man nur mit aPTT erfassen

= Prothrombin
-time auf englisch

erfasst
extrinsischer
Teil der Gerinnung

erfasst
intrinsischer Teil

erfasst nur letzten
Teil

Hämorrhagische Diathesen

Angeborene Störungen - vaskulär

z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom **Krankheit**

- autosomal-dominante Störung der Kollagenbildung
- Rumpel-Leede-Test: verminderte Kapillarresistenz

z. B. M. Osler (hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie) **Krankheit**

- autosomal-dominant
- punktförmige Teleangiektasien Übergang Arteriolen-Venolen
- Gefäßmalformationen in zahlreichen Organen möglich

Hämorrhagische Diathesen

Angeborene Störungen - Thrombozytopathien

- Rezeptordefekte
 - z. B. Bernard-Soulier-Syndrom (GPIb-R. \leftrightarrow VWF)
 - z. B. M. Glanzmann (GPIIb/IIIa-R. \leftrightarrow Fibrinogen, VWF)
- Störungen der Thrombozytengranula
 - Storage-Pool-Defekte

Krankheit

Krankheit

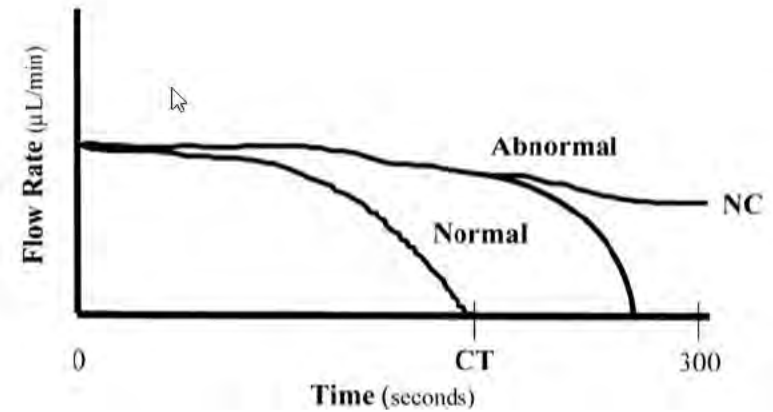
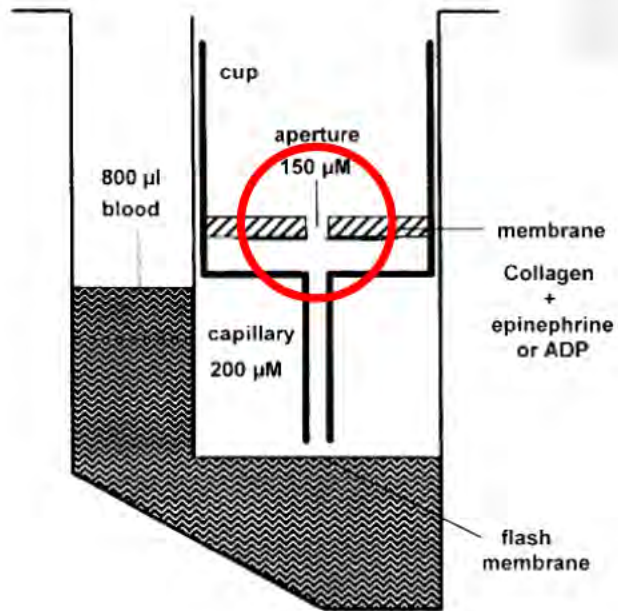
Diagnosestellung

- Thrombozyten-Aggregometrie
- Thrombozyten-Durchflusszytometrie

Thrombozytenfunktionstests

Screeningtests

- (*in vivo*-Blutungszeit)
- Verschlusszeit im Platelet Function Analyzer (PFA)
 - Küvette Collagen/Epinephrin (Screening)
 - Küvette Collagen/ADP



Funktionsweise des Platelet Function Analyzers (PFA)

(aus: Madan M. Am Heart J 2001; 141: 226)

AGGREGATION OF BLOOD PLATELETS

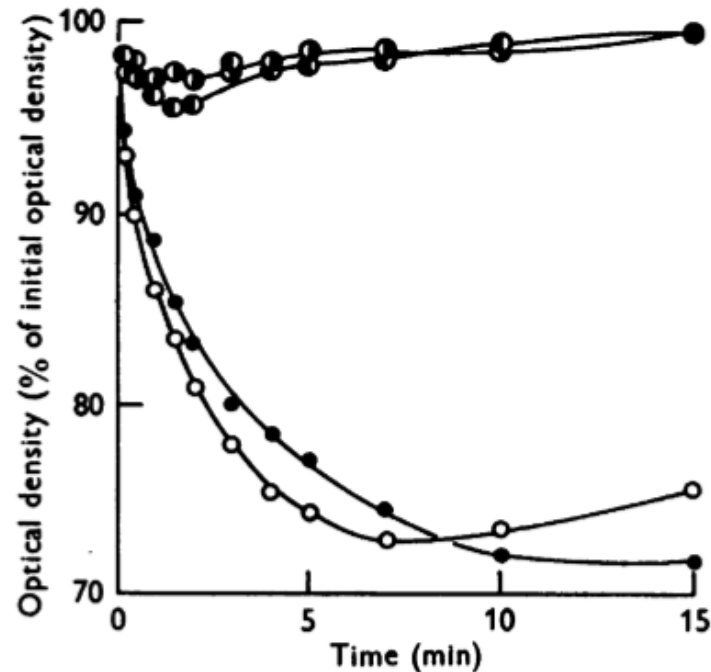
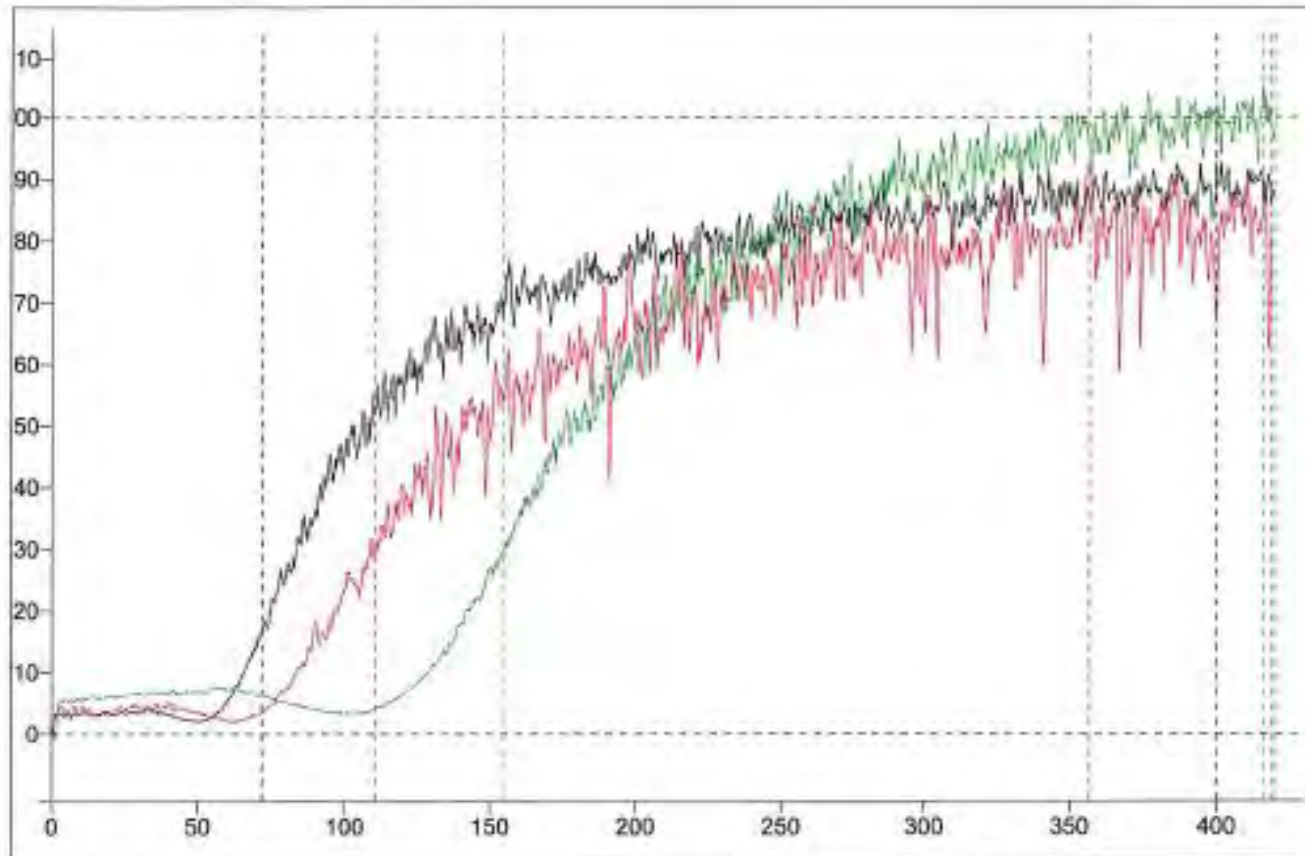


Fig. 4. Effect of ADP (10^{-5} M) on the optical density of unwashed platelets suspended in a solution containing NaCl (1.4×10^{-1} M), KCl (2.3×10^{-3} M), heparin (50 units/ml.) and imidazole (10^{-3} M; ○—○); plus CaCl_2 (1.7×10^{-3} M; ○—●); plus MgCl_2 (10^{-4} M; ●—●); and plus both CaCl_2 (1.7×10^{-3} M) and MgCl_2 (10^{-4} M; ●—●). Note that these are the concentrations of CaCl_2 and MgCl_2 in normal Tyrode solution. ADP was added at zero time.

Lichttransmissions-Aggregometrie in PRP nach *Born*

(aus: *Born G. J Physiol* 1964; 170: 397)



	* Datum	Zeit	Induktor	Proben-ID	Max. Agg.	Max. Grad.	Des. Agg.	Shape Change	Lag Phase	Fläche
✓	18.06.2013	12:18:54	Collagen 10ug/ml	0014	88.8 %	69.5 %/min				
✓	18.06.2013	12:19:02	Collagen 5.0µg/ml	0015	84.4 %	52.3 %/min				
✓	18.06.2013	12:19:09	Collagen 1.25ug/ml	0016	100.0 %	57.9 %/min				

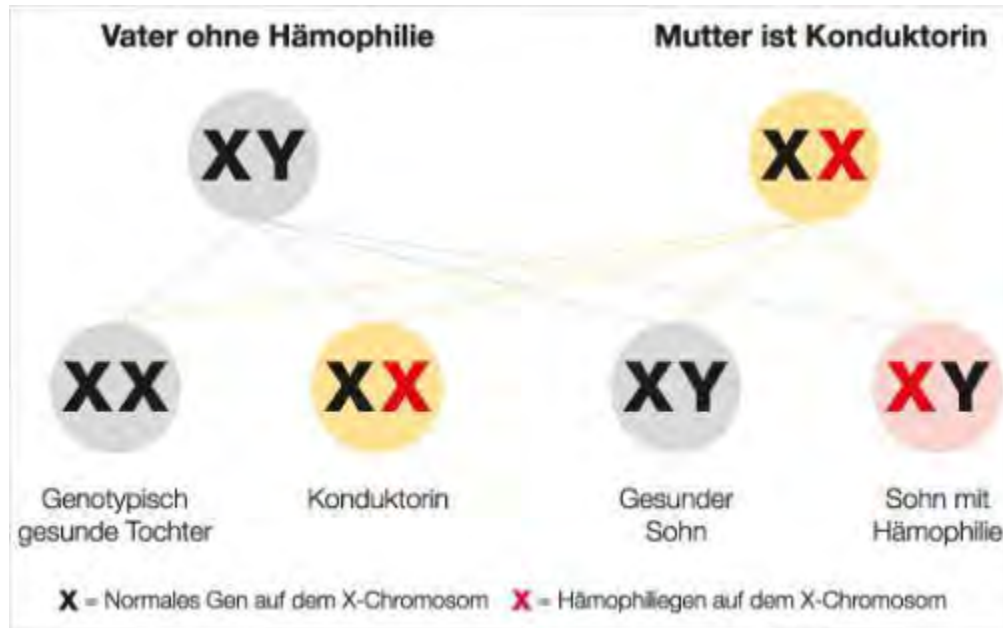
Stimulation der Thrombozyten mit Collagen in verschiedenen Konzentrationen

Hämorrhagische Diathesen

Angeborene Störungen - Gerinnungsfaktoren

Hämophilie

- **A** = Faktor VIII-Mangel
- **B** = Faktor IX-Mangel
- Ursache Mutationen im FVIII- bzw. FIX-Gen
- **X**-chromosomale Vererbung: Knaben/Männer erkranken,
Frauen sind Konduktorinnen
- Schweregrad je nach FVIII- bzw. FIX-Restaktivität
- Blutungsneigung je nach Schweregrad, innerhalb einer
Familie recht konstant



X-chromosomaler Erbgang der Hämophilie

Von: Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft (<https://shg.ch/de/haemophilie/vererbung>)

Hämorrhagische Diathesen

Schweregrade der Hämophilie A und B

- Schwer

FVIII bzw. FIX $< 1\%$

- Mittelschwer

FVIII bzw. FIX $1 - 5\%$

- Mild

FVIII bzw. FIX $> 5\% - < 40\%$

Blutungsdisposition

Gelenkblutung

schwer < 1%

spontane
geringes Trauma

sehr häufig

moderat 1 – 5%

geringes Trauma

häufig / seltener

mild > 5 % (-40%)

schwere Verletzung
Operationen

selten

Hämorrhagische Diathesen

Angeborene Störungen - Adhäsionsmoleküle

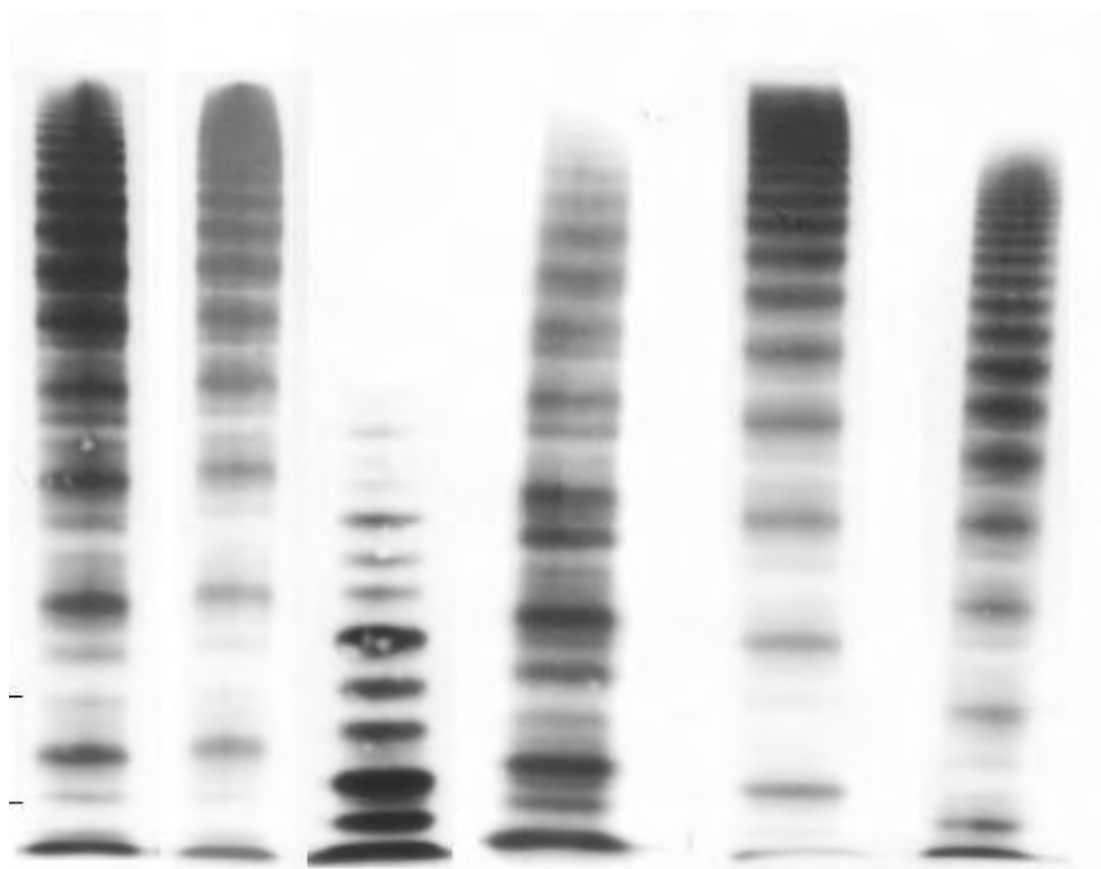
Von-Willebrand-Syndrom (VWS)

- häufigstes angeborenes Blutungsleiden
- autosomal-dominante Vererbung → beide Geschlechter
- quantitative Defekte des von-Willebrand-Faktors (Typ 1 + 3)
- qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors (Typ 2)
- variable Klinik je nach Typ und Subtyp
- komplexe Diagnostik

Hämorrhagische Diathesen

Klassifikation des von Willebrand Syndroms

- VWS 1 = milde quantitative Verminderung des VWF
- VWS 2 = qualitative Defekte des VWF mit 4 Subtypen
 - 2A
 - 2B
 - 2M
 - 2N
- VWS 3 = praktisch vollständiges Fehlen des VWF (3%)



NP

1

2A

2B

2M

2N

3

Hämorrhagische Diathesen

Erworbene Störungen – Thrombozyten

Thrombozytenfunktionsstörungen

- medikamentös, z. B.
 - ASS u. a. COX1-Hemmer
 - ADP-Rezeptor-Antagonoisten
 - GPIIb/IIIa-Antagonisten
- bei anderer Grunderkrankung
 - z. B. Myelodysplasie, MPN

Krankheit

Hämorrhagische Diathesen

Erworbene Störungen – Adhäsionsmoleküle

Erworbenes von-Willebrand-Syndrom

- Qualitative und/oder quantitative Defekte des VWF

Verschiedene Pathomechanismen, z. B. bei

- myelo- und lymphoproliferativen Erkrankungen
(essentielle Thrombozythämie, M. Waldenström)
- Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus)
- kardiovaskulären Erkrankungen (Aortenstenose)
- Medikamenten (HES, Valproinsäure)

Hämorrhagische Diathesen

Erworbene Störungen – Gerinnungsfaktoren

Erworbene Hämophilie („Autoimmun-Hämophilie“)

- selten (1-1.5/Mio und J), meist > 60. LJ
- Autoantikörper gegen eigenen FVIII
- Leitbefund isolierte Verlängerung der aPTT, tiefer FVIII und FVIII-Autoantikörper
- idiopathisch oder bei anderer Erkrankung, postpartal
- schwerwiegende Blutungsneigung, v.a. an Haut und Schleimhäuten
- langwierige, oft sehr teure Therapie

Hämostase Untersuchungen			
Globaltests			
Quick (automat) #	%	>70	>127
INR #		<1.2	0.9
aPTT #	sek.	24-36	* 44
Thrombinzeit #	sek.	<22	15
Gerinnungsfaktoren			
Fibrinogen (fkt.) #	g/l	1.5-4.0	2.7

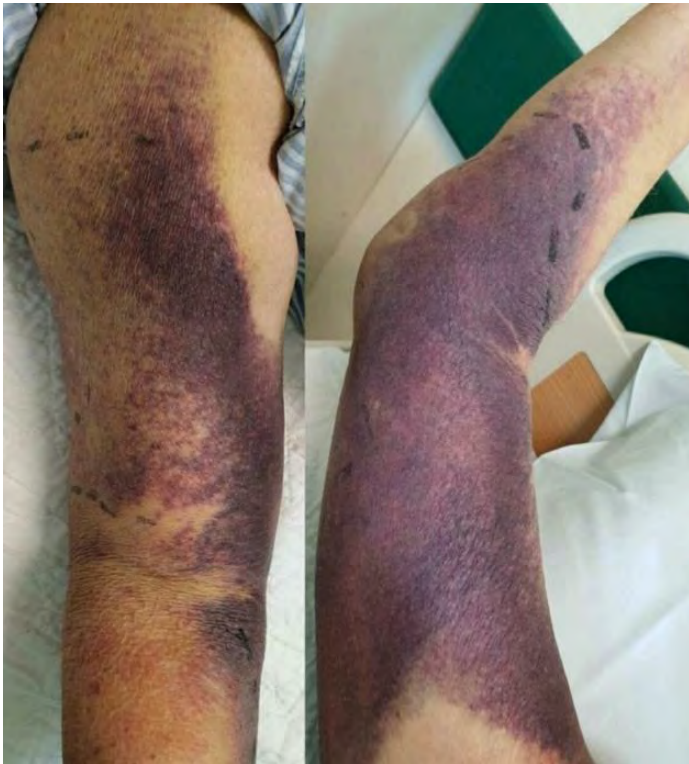
Isolierte aPTT-Verlängerung bei einer 70-jährigen Patientin (♀)

Hämostase Untersuchungen			
Globaltests			
Quick (automat) #	%	>70	>127
INR #		<1.2	0.9
aPTT #	sek.	24-36	* 44
Thrombinzeit #	sek.	<22	15
Gerinnungsfaktoren			
Fibrinogen (fkt.) #	g/l	1.5-4.0	2.7
Faktor 8 (VIII, fkt.) #	%	50-200	* <1 (1)
Hemmkörper gegen FVIII/FIX			
Faktor 8 (FVIII) Inhibitor #	BU	<0.6	* 54.49 (2)

Isolierte aPTT-Verlängerung bei einer 70-jährigen Patientin (♀)

Diagnose: Autoimmunhämophilie mit Hemmkörper gegen endogenen

Faktor VIII und behandlungsbedürftiger Blutungsneigung



Das typische Blutungsmuster der
Autoimmunhämophilie

Wichtig

(aus: Woods S & Varghese B. *CMAJ* 2007;
177: 341-2) (↑) und Ai Vuen L.
BMJ Case Rep 2022; 15: e246922) (←)

Prophylaxe und Therapie von Blutungen

Differenziert

- Je nach Natur und Schwere des Hämostasedefekts

Verfügbar

- Fibrinolysehemmer (Tranexamsäure, Cyklokapron®)
- DDAVP (Vasopressin-Analogon; Minirin®, Octostim®)
 - Freisetzung von endogenem VWF und FVIII
 - Verbesserung der Thrombozytenfunktion
- Faktorenkonzentrate aus humanem Plasma oder rekombinant, z. T. Halbwertszeit-verlängert durch Ig- oder Albumin-Koppelung oder PEG-yliert (z. B. VWF, FVIII, FVIII/VWF, FIX, FXIII, Fbg.)
- Antagonisten physiolog. Gerinnungsinhibitoren (AT silencing, anti-TFPI), Gentherapie

Prophylaxe und Therapie von Blutungen

- Inhibitor-Bypass-Substanzen
 - rekombinanter aktivierter FVII (rFVIIa = NovoSeven[®]),
 - FEIBA[®] = *factor eight inhibitor bypassing activity* (v. a. FIIa, FXa)
 - rekombinanter porciner FVIII (Susoctogoc = Obizur[®])
 - Emicizumab[®] (Hemlibra = FVIII-mimicking Ig)
- Humanes Plasma (FFP)
- Thrombozytenkonzentrate

Störungen der Hämostase

- können verschiedene Funktionssysteme betreffen
- sind auf verschiedenen Ebenen möglich
- zeigen eine verschiedenartige klinische Ausprägung
- erfordern eine komplexe und spezialisierte Diagnostik
- erfordern eine differenzierte Prophylaxe und Therapie