

# Hemofilie a metabolismus kostní tkáně

## Haemophilia and bone tissue metabolism

Vladimír Palička, Jana Horáčková, Ladislava Pavlíková, Radomír Hyšpler

Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

✉ **prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.** | palicka@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 17. 11. 2024

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 15. 12. 2024

### Abstrakt

Nálezů snížené kostní minerální denzity a osteoporózy u pacientů s hemofilií postupně přibývá a s úspěšnou léčbou a prodlužující se délkou života nemocných jich jistě přibývat bude. Starší, nepříliš početné studie jsou nahrazovány velkými metaanalýzami, které prokazují signifikantní snížení kostní minerální hustoty u hemofiliků. Nejde však jen o vliv zvyšujícího se věku, postupně se daří prokazovat přímé i nepřímé patobiochemické vazby mezi deficitem koagulačních faktorů, ale také vliv jejich terapeutického podávání na metabolismus kostní tkáně. Zásadní roli hraje ovlivnění systému RANK/RANKL/OPG a přímá vazba faktoru VIII či IX a jejich komplexu s von Willebrandovým faktorem na jeho složky. Nezanedbatelný je vliv různých terapeutických cest v léčbě hemofiliků.

**Klíčová slova:** hemofilie – osteoporóza – systém RANK/RANKL/OPG

### Abstract

Findings of reduced bone mineral density and osteoporosis in hemophilia patients are gradually increasing and will certainly increase with successful treatment and increasing life expectancy. Older, not very numerous studies are being replaced by large meta-analyses showing significant reduction of bone mineral density in hemophiliacs. However, it is not only the effect of increasing age that is being demonstrated, but also the direct and indirect pathobiochemical links between coagulation factor deficiency and the effect of their therapeutic administration on bone tissue metabolism. A crucial role is played by the influence of the RANK/RANKL/OPG system and the direct binding of factor VIII or IX and their complex with von Willebrand factor to its components. The influence of different therapeutic pathways in the treatment of hemophiliacs is not negligible.

**Key words:** hemophilia – osteoporosis – RANK/RANKL/OPG system

### Úvod

Hemofilie je poměrně vzácné, geneticky podmíněné onemocnění vyvolané mutací genů ovlivňujících koagulační faktory (F) – v případě hemofilie A (OMIM 306700) koagulačního faktoru VIII, v případě hemofilie typu B (OMIM 306900) koagulačního faktoru IX. Jde o onemocnění s recesivní dědičností, vázanou na chromosom X. Hemofilie typu A je výrazně častější, představuje asi 85 % všech pacientů s hemofilií, hemofilie typu B pak představuje zbývajících 15 %. Prevalence hemofilie typu A je u dětí mužského pohlaví asi 1 : 5 000, hemofilie typu B je vzácnější, s prevalencí asi 1 : 30 000 novorozenců mužského pohlaví. Klinické projevy obou typů

jsou podobné – pacienti s těžkým průběhem mohou mít projevy spontánního krvácení, pacienti se středně těžkým či lehčím průběhem mají obvykle krvácivé projevy vázané na traumatický děj, byť trauma mnohem nižší intenzity než u zdravých osob. Zhruba ve 30 % případů se hemofilie objevuje jako důsledek nové genové mutace bez prokázané dědičnosti. Stupeň postižení může být různý podle toho, zda a jak výrazně je tvorba koagulačních faktorů redukována. Klinické projevy obou typů jsou velmi podobné, charakterizované porušením srážení krve a spontánním krvácením, především do kloubů, svalů nebo měkkých tkání. Z kloubů bývají nejčastěji postiženy klouby kolenní, loketní a kotníkové.

Hemofilie byla v minulosti chorobou s velmi těžkým průběhem a výrazným zkrácením doby života. Současné moderní způsoby terapie, včetně profylaktických aplikací koagulačních faktorů a různých typů „molekulární“ terapie, genové a RNA-terapie výrazně zlepšují průběh choroby a prognózu dožití, která je nyní velmi blízká normální zdravé populaci [1]. Použití profylaktické terapie sníží riziko krvácivých projevů a délka života pacientů se výrazně prodlouží se současným zvýšením jeho kvality [2]. S prodlužující se délkou života se mohou objevovat projevy chorob, které jsou obvykle vázány na vyšší věk a metabolické změny s nimi související, mezi které patří i osteoporóza.

### Potenciální vazba mezi hemofilií a metabolickými chorobami kostní tkáně, především osteoporózou

Zatímco dosavadní pozornost byla věnována především nejtypičtějším klinickému projevu, tedy krvácení do kloubů s jejich následným těžkým postižením, v posledních dekádách se objevují práce upozorňující na zvýšené riziko nízké hustoty kostního minerálu (BMD – Bone Mineral Density) u pacientů s hemofilií. Důvody poklesu BMD jsou nepochybně mnohočetné. Nejčastěji zvažovaným je pokles tělesné aktivity a pokles přiměřené fyzické zátěže kostní tkáně, spojené s destruktivními změnami kloubů a jejich bolestivostí. To může hrát významnou roli především u dětí a dospívajících, u nichž se nedostatečná fyzická zátěž může podílet na nedostatečné modelaci kostní tkáně s poklesem hodnot tzv. peak bone mass. Dalšími rizikovými faktory, přispívajícími ke snížené BMD u pacientů s hemofilií, může být nízká saturace organismu vitamínem D, nízká tělesná hmotnost/nízký index tělesné hmotnosti (Body Mass Index – BMI) [3], zvýšené riziko některých infekčních chorob přenášovaných krví (hepatitida typu C, HIV) a další. Zatímco riziko infekčních chorob, přenášovaných krevními transfuzemi, je v současné době naprosto minimální, ostatní zmíněné rizikové faktory jsou pro ostatní populace obdobné a nevysvětlovaly by případnou zvýšenou incidenci osteoporózy u pacientů s hemofilií. Rozhodující proto musí být pohled na přímý zásah hemofilie a koagulačních faktorů a případně léčby hemofilie do metabolismu kostní tkáně.

### Možné základní důvody porušeného metabolismu kostní tkáně u pacientů s hemofilií

#### Životní styl a nutriční stav

Omezená pohybová aktivita, strach z krvácivých projevů a bolest postižených kloubů mohou odrazovat od cvičení a přiměřeného zatěžování kostí. S profylakti-

kou terapií, a tím i lepší možností pohybu a zátěžových cvičení je přítom potřebou začít co nejdříve. Khawaji [4] našel signifikantní rozdíl mezi skupinou dětí, u kterých byla profylaktická terapie zahájena před 3. rokem života a druhé skupiny, u níž byla profylaktická terapie zahájena později. Zatímco při včasném zahájení terapie se pohybová aktivita a tělesná zátěž u hemofiliků prakticky nelišily od zdravé populace, při pozdějším zahájení terapie byla fyzická aktivita signifikantně limitovaná. Nedostatek pohybu a postižení kloubů vedou často i k poklesu objemu svalové hmoty a ke vzniku sarkopenie. Ta je definována jako pokles objemu svalové hmoty a současný pokles svalové funkce a síly, ústící do ztráty funkce, do křehkosti a častějších pádů s rizikem fraktur. Vyšetření pomocí testů rychlosti chůze, opakovaného vstávání, rychlosti vstání ze židle a chůze prokázalo při vyšetření 30 pacientů s hemofilií typu A sarkopenii u 50 % pacientů [5]. Rizikový vliv sarkopenie na snížení hustoty kostního minerálu u chlapců s hemofilií předpokládá i Souček [6], který ve studii 41 chlapců s hemofilií našel signifikantně nižší svalovou plochu při vyšetření předloktí metodou pQCT (peripheral Quantitative Computed Tomography).

#### Vitamin D

Nedostatek vitamínu D je celopopulačním problémem a pochopitelně postihuje i nemocné s hemofilií. U nich může být navíc potencován menší mírou pohybové aktivity, prodlouženou imobilizací a sníženou délkou pobytu na slunci. Andrawes [7] při sledování 50 pacientů s těžkou hemofilií typu A (průměrný věk 9,56 ± 4,35 let, rozpětí 6–16 let) a srovnání jejich výsledků s kontrolní skupinou 50 zdravých chlapců stejného věku našel u nemocných vysoce signifikantně sníženou hladinu 25-OH vitamínu D<sub>3</sub> v séru. Koncentrace 25(OH)-vitamínu D<sub>3</sub> byla u nemocných 15,87 ± 4,42 ng/ml a u zdravých jedinců 32,04 ± 14,95 ng/ml (p < 0,001). Deficit 25-OH-D<sub>3</sub>, tedy koncentrace < 20 ng/ml, byla zjištěna u 80 % hemofiliků. Deficit vitamínu D může dále agravovat svalovou slabost a u dětí poškozovat zdravý vývoj kostry a vést případně i k deformitám kostí. Zmíněná studie navíc našla pozitivní korelaci mezi koncentrací vitamínu D a Z-skóre denzity kostního minerálu (p = 0,022).

#### Hormonální a jiné vlivy

Otázka potenciálního vlivu některých hormonálních změn, případně změněné sekrece IGF1 a růstového hormonu, zůstává prozatím nedostatečně pokryta validními daty. Častý je však například menší tělesný vzrůst hemofiliků [3]. Řecká studie 70 hemofiliků prokázala asociaci mezi nízkou hladinou estradiolu a zvýšenou kostní resorpcí a nízká koncentrace estradiolu v séru korelovala se zvýšenou exkrecí NTx (N-terminální telopeptid 1) močí [8].

U mužů s hemofilií ve věku > 50 let také koreluje hladina testosteronu a volného testosteronu s BMD krčku femuru [9].

### Možné přímé ovlivnění metabolismu kostní tkáně hemofilií a její léčbou

Množství prací, které se této problematice věnují, není velké a ani soubory pacientů většinou nedosahují stovkových čísel. Rozhodující většina studií však nachází častější výskyt poklesu hodnoty hustoty kostního minerálu u hemofiliků, mnohdy v korelaci se závažností choroby. Andrawes [7] našel ve studii 50 nemocných dětí (věková skupina 6–16 let) nižší hodnotu BMD, než by odpovídalo věku u 60 % pacientů, jen 40 % mělo tuto hodnotu odpovídající. Biernatová ve studii 55 mužů ve věkovém rozpětí 18–68 let našla ve srovnání s kontrolní skupinou u nemocných s hemofilií signifikantně nižší BMD ( $p < 0,003$ ), je však nutno upozornit, že šlo o velmi malá čísla – hodnoty BMD nižší, než by odpovídalo věku (Z-skóre) našli u 6,82 % nemocných a u 3,92 % zdravých osob v kontrolní skupině [10]. Přehledová práce autorů z Francie, USA a Velké Británie [11] v metaanalýze 28 publikací uvádí vysokou prevalenci nízké hustoty kostního minerálu u středně těžkého a těžkého průběhu choroby. 43 % nemocných mělo nízkou hodnotu BMD (osteopenii) spojenou s abnormálními hodnotami markerů kostního metabolismu a 27 % nemocných dokonce vyjádřený osteoporotický fenotyp. Rozsáhlá metaanalýza, která v celkem 12 studiích analyzovala nálezy 1 210 osob (534 pacientů s hemofilií a 676 kontrolních osob) potvrzuje nález nižší hodnoty BMD u hemofiliků (průměrný pokles o 0,130 g/cm<sup>2</sup>), a výrazně doporučuje kontrolovat BMD u nemocných s hemofilií jako prevenci a včasný záchyt osteoporózy [12]. Změnu markerů kostní remodelace (BTM – Bone Turnover Marker) u nemocných s hemofilií popisuje i Goldscheitter [13]. Vyšetřil 79 nemocných s těžkým deficitem FVIII, ve věkové skupině 2–27 let, tedy v období předpokládané kostní remodelace a novotvorby. Uvnitř skupiny nemocných byly 3 podskupiny: 20 nemocných, kterým byly BTM vyšetřeny v průběhu 24 hodin po aplikaci koncentráту FVIII, 10 nemocných bylo na terapii „on-demand“ a zbylí, tedy 49 nemocných, dostávalo profylaktické dávky. Hodnoty RANKL a osteokalcinu se u nemocných nelišily od hodnot u zdravých kontrol. U všech nemocných však našli významně vyšší koncentrace CTX-1, nedávná (24 hodin) infuze FVIII ale tento rozdíl smazávala. U pacientů, kteří byli těsně po aplikaci FVIII, byla ve srovnání s kontrolami významně vyšší koncentrace osteoprotegerinu; ostatní skupiny nemocných se v tomto parametru nelišily od zdravých kontrol. Autoři považují vzestup koncentrace osteoprotegerinu po infuzi (se současným poklesem kostní resorpce) za kompenzační mechanismus.

Je známo, že osteoprotegerin je lokalizován ve Weibellových-Paladových tělískách společně s von Willebrandovým faktorem (VWF) a komplex F VIII–vWF inhibuje osteoklastogenezi a resorpční aktivitu osteoklastů jak v experimentech na zvířatech, tak v humánních studiích. Komplex F VIII–vWF váže imobilizovaný RANKL (rekombinantní F VIII neváže). V experimentech na myších bylo zjištěno, že u knockoutovaných myší (FVIII<sup>-/-</sup> a FIX<sup>-/-</sup>) se vyvine osteoporotický fenotyp, zatímco u vWF<sup>-/-</sup> nikoli [14]. Předpokládána je i role FVIII v růstu a diferenciaci osteoblastů [15], mechanismus, kterým FVIII snižuje osteoblastickou aktivitu, ale zůstává zatím nevyjasněný. Významnou roli v ovlivnění kostního metabolismu u nemocných s hemofilií jistě hrají také změněné hladiny interleukinů a funkce buněk imunitního systému.

V pokusu o objasnění cesty, kterou deficit koagulačních faktorů vede k poškození kostního metabolismu, zdůrazňuje Lin [1] roli systému RANK/RANKL/OPG. Komplex FVIII–vWF se váže na RANKL a OPG, čímž inhibuje osteoklastogenezi a posiluje inhibiční vliv osteoprotegerinu na osteoklasty. Současně soudí, že deficit FVIII nebo FIX může zvyšovat hladinu sklerostinu (viz [16]), který tlumí aktivitu osteoblastů cestou Wnt-signalizace.

V další přehledové práci Gebetsberger [2] uvádí pokles osteoblastické aktivity se současným vzestupem kostní resorpce a vzestup BTM (NTX-1, CTX-1 a TRAP-5b) se zvýšenou kostní resorpcí. Nálezy změn ukazatelů pozitivní remodelace jsou však rozporuplné. Celkově je nutné přiznat, že klinická data jsou inkonzistentní, což může být způsobeno komplexností choroby, sledováním různých věkových skupin s různou tíží choroby a různou medikací.

Sklerostin, produkováný osteocyty, je významným negativním regulátorem kostní remodelace. El-Mikkawy [16] ve studii 40 chlapců s hemofilií (věkové rozpětí 5–17 let) našel u nemocných signifikantně zvýšenou hladinu sklerostinu v séru ve srovnání s kontrolní skupinou. U nemocných byla průměrná koncentrace 90 ng/l (30–450), u zdravých 40 ng/l (0–40), rozdíl byl statisticky signifikantní ( $p = 0,028$ ) a mezi sérovou hladinou sklerostinu a Z-skóre v bederní páteři byla u nemocných negativní korelace, nedosahující ale statistické významnosti.

### Potenciální vliv léčby

Častost výskytu snížené BMD je v mnoha studiích spojována s typem terapie. Ve studii 50 pacientů s hemofilií uvádí Andrawes [7] použití profylaktické terapie faktorem VIII v dávce 15 U/kg hmotnosti, podávané 2krát týdně, u 70 % nemocných. Ve srovnání této skupiny se skupinou bez profylaktické terapie a léčené způsobem „on-demand“ nachází signifikantně vyšší Z-skóre a současně i vyšší hladiny vitamínu D u pacientů s profylaktickou terapií. Gaudio [17] s odvoláním na Rodriguez-Mer-

chana [18] zdůrazňuje trombinem vyvolaný mitogenní efekt na osteoblasty s podporou kostní formace, současně však doporučuje včasnou léčbu starších nemocných s hemofilií jak antiresorptivy, tak osteoanaboliky.

## Závěr

Celkový přehled možného ovlivnění metabolismu kostní tkáně u pacientů s hemofilií je komplikovaný a zatížený mnoha proměnnými. Publikované studie nejsou velké a mezi nejčastěji citovanými lze nalézt práci Gerstnera [3], která byla jednou z těch, které zvýšily o tuto problematiku zájem. Gerstner našel osteoporózu u 27 % nemocných (průměrný věk 41,5 let s rozptylem 18–61) a sníženou BMD u 43 % nemocných. Závažným problémem ale zůstává skutečnost, že v této studii bylo hodnoceno celkem pouze 30 osob a výpovědní hodnota vysoké incidence je tedy výrazně ovlivněna. Mnohé další práce ale větší či menší výskyt osteoporózy či snížení BMD u nemocných s hemofilií potvrzují. S postupným prodlužováním délky dožití hemofiliků bude jistě stoupat i potenciální incidence osteoporózy. Ke komplexnímu vysvětlení její podstaty u pacientů s hemofilií, vlivu léčby a možností jejího ovlivnění bude potřeba dalších studií.

*Podpořeno projektem Fakultní nemocnice MH CZ – DRO (UHHK, 00179906) a programem Cooperatio Lékařské fakulty UK v Hradci Králové*

## Literatura

- Lin X, Gao P, Zhang Q et al. Pathogenesis and treatment of osteoporosis in patients with hemophilia. *Arch Osteoporos* 2023; 18(1): 17. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11657-022-01203-9>>.
- Gebetsberger J, Schirmer M, Wurzer WJ et al. Low Bone Mineral Density in Hemophiliacs. *Front Med* 2022; 9: 794456. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.794456>>.
- Gerstner G, Damiano ML, Tom A et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15(2): 559–565. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01963.x>>.
- Khawaji M, Astermark J, Åkesson K et al. Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Blood Coagul Fibrinolys* 2011; 22(1): 50–55. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32834128c6>>.
- Uzuner B, Ketenci S, Durmus D et al. The frequency of sarcopenia in haemophilia patients: Effects on musculoskeletal health and functional performance. *Haemophilia* 2024; 30(2): 505–512. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.14945>>.
- Soucek O, Komrska V, Hlavka Z et al. Boys with haemophilia have low trabecular bone mineral and sarcopenia, but normal bone strength at the radius. *Haemophilia* 2012; 18(2): 222–228. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02616.x>>.
- Andrawes NG, Fayek MH, El-Din NS. Effect of low-dose factor VIII prophylaxis therapy on bone mineral density and 25(OH) vitamin D level in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2020; 26(2): 325–332. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.13917>>.
- Anagnostis P, Vakalopoulou S, Vyzantiadis TA et al. The clinical utility of bone turnover markers in the evaluation of bone disease in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2014; 20(2): 268–275. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.12271>>.
- Kempton CL, Antun A, Antoniucci DM et al. Bone density in haemophilia: a single institutional cross-sectional study. *Haemophilia* 2014; 20(1): 121–128. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.12240>>.
- Biernat MM, Jedrzejuk D, Urbaniak-Kujda D et al. Association of bone mineral density and potential risk factors for osteoporosis in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2024; 30(1): 130–139. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.14903>>.
- Cadé M, Munoz-Garcia J, Babuty A et al. FVIII at the crossroad of coagulation, bone and immune biology: Emerging evidence of biological activities beyond hemostasis. *Drug Discovery Today* 2022; 27(1): 102–116. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.015>>.
- Zhang M, Song K, Wu W. Bone mineral density in haemophilia patients: A systematic review and meta-analysis. *Haemophilia* 2024; 30(2): 276–285. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.14951>>.
- Goldscheitter G, Recht M, Sochacki P et al. Biomarkers of bone disease in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2021; 27(1): 149–155. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/hae.13986>>.
- Taves S, Sun J, Livingston EW et al. Hemophilia A and B mice, but not VWF-/- mice, display bone defects in congenital development and remodelling after injury. *Scientific Rep* 2019; 9(1): 14428. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50787-9>>.
- Larson EA, Taylor JA. Factor VIII Plays a Direct Role in Osteoblast Development. *Blood* 2017; 130(S-1): 3661. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.3661.366116462024](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.3661.366116462024)>.
- El-Mikkawy DM, Elbadawy MA, El-Ghany SMA et al. Serum Sclerostin Level and Bone Mineral Density in Pediatric Hemophilic Arthropathy. *Ind J Pediat* 2019; 86(6): 515–519. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12098-019-02855-1>>.
- Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R et al. Hematological Diseases and Osteoporosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3538. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/ijms21103538>>.
- Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Increased bone resorption in hemophilia. *Blood Rev* 2019; 33(1): 6–10. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.05.002>>.